

Organized Personalized Medicine Program- from Policy to Implementation in Israel

Gad Rennert, MD, PhD

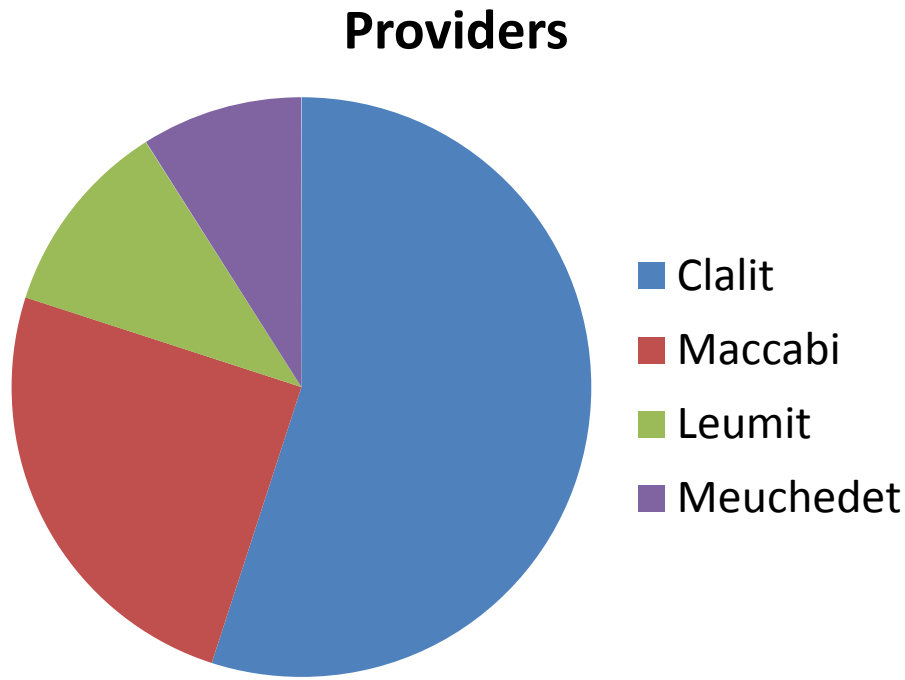
Director

Clalit Health Services National Cancer Control Center
and Personalized Medicine Program

Haifa, Israel

Israeli Health System

- Full population health insurance coverage
- Four non-profit providers (HMO-like), freedom of choice/move
- Financial contract with government, not with provider



Clalit:

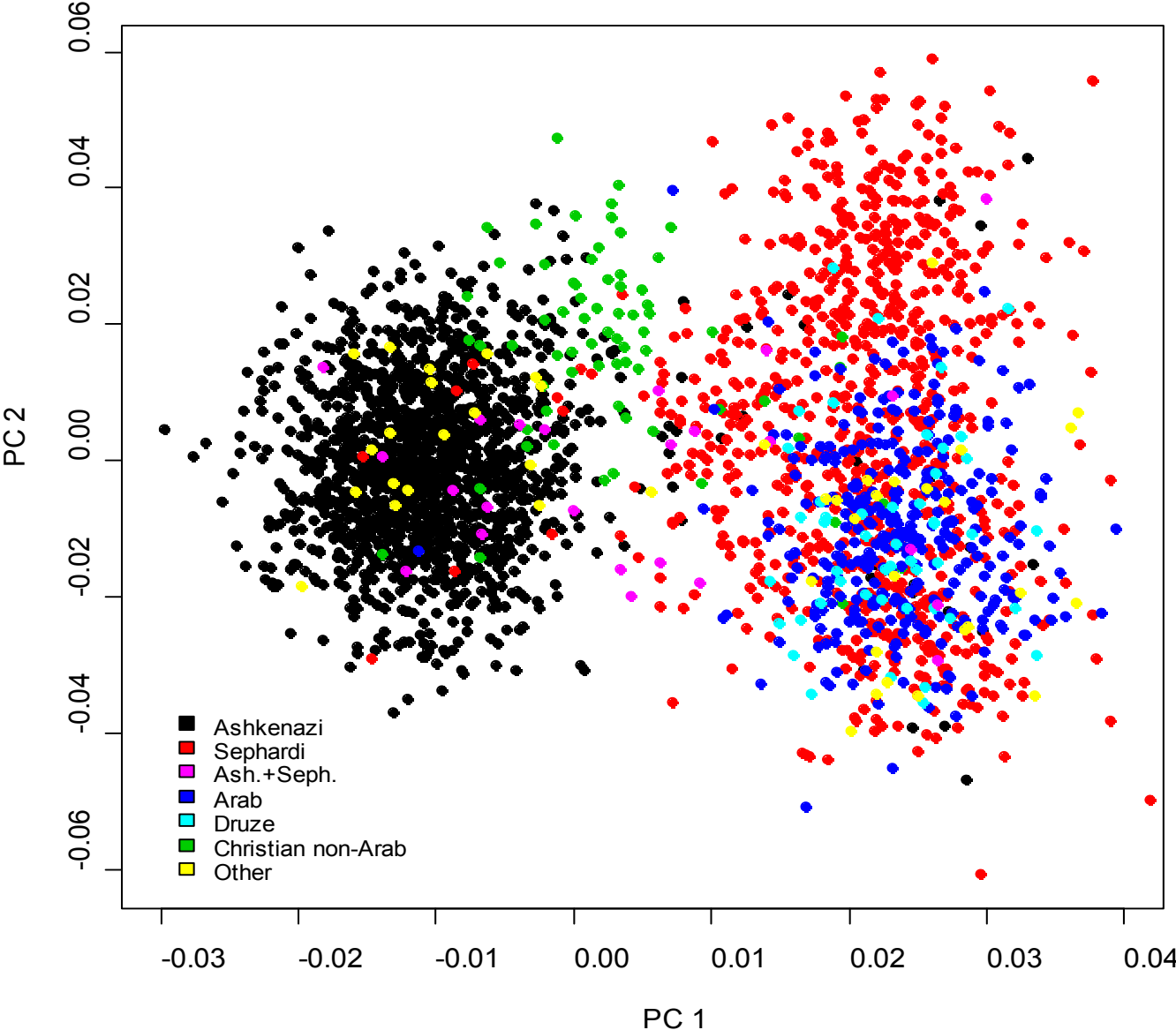
55% of population coverage
>4 million insurees
40,000 employees
>1000 primary care clinics
7 general hospitals

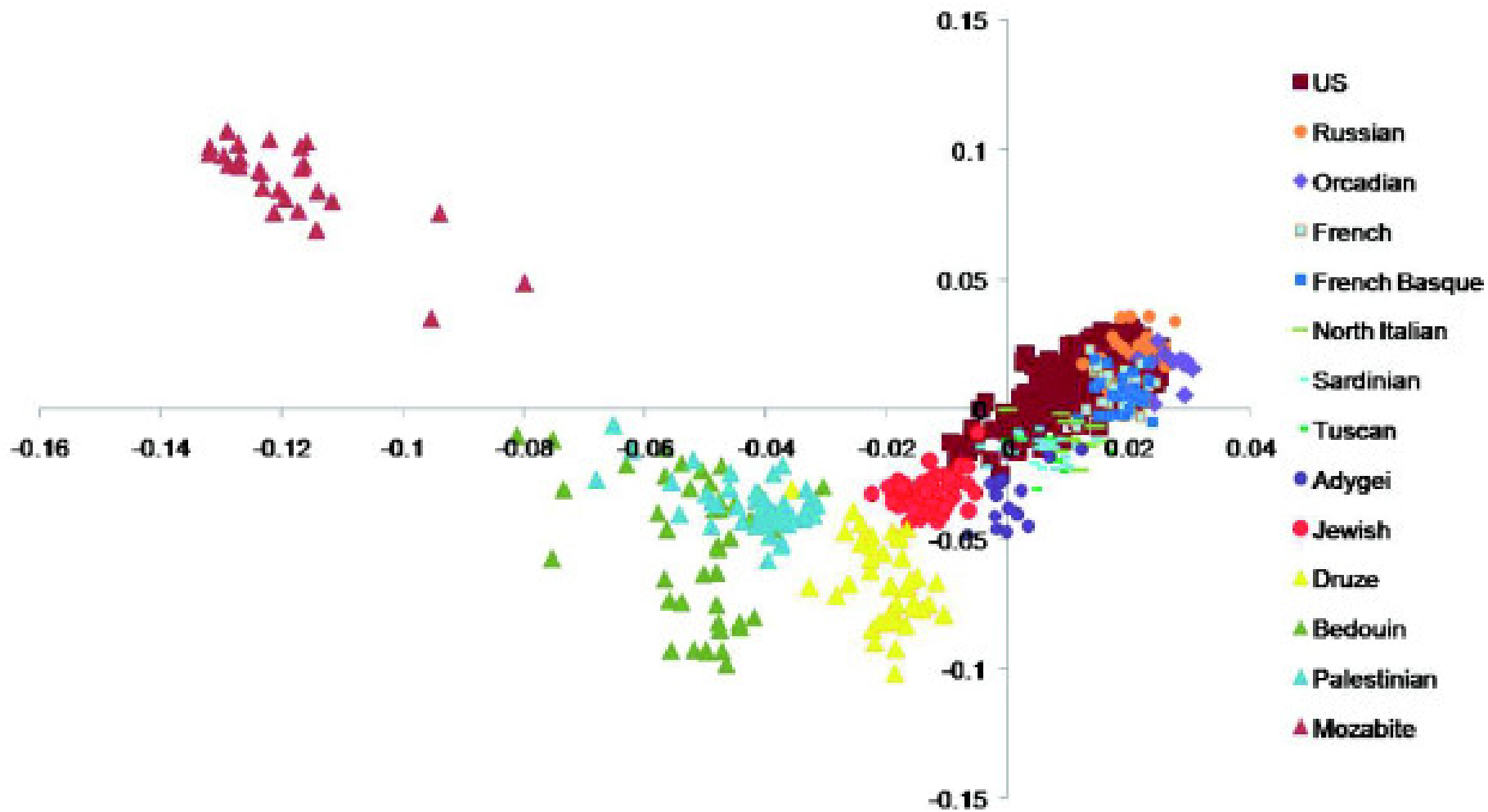
A National health services basket dictates elements of service of mandatory provision

NICCC- Resources

- **Multidisciplinary team (n=85; physicians, nurses, epidemiologists, molecular biologists, laboratory technicians, statisticians, behavioral scientists, computer experts, CRAs, administrative teams)**
- **Access to national clinical databases (9 million diagnoses, full medication records, full laboratory results, hospitalization files)**
- **>30,000 participants in fully clinically and epidemiologically annotated population-based studies. Large scale genetic testing including founder mutations, GWAS, and next-gene testing.**
- **400,000 aliquots of biological samples (DNA, sera, lymphocytes, FFPE, fresh tissue).**
- **Clinical counselling service (2800 BRCA carriers, 500 Lynch carriers...)**
- **Centralized large scale molecular laboratory, incl. NGS originally established for research**

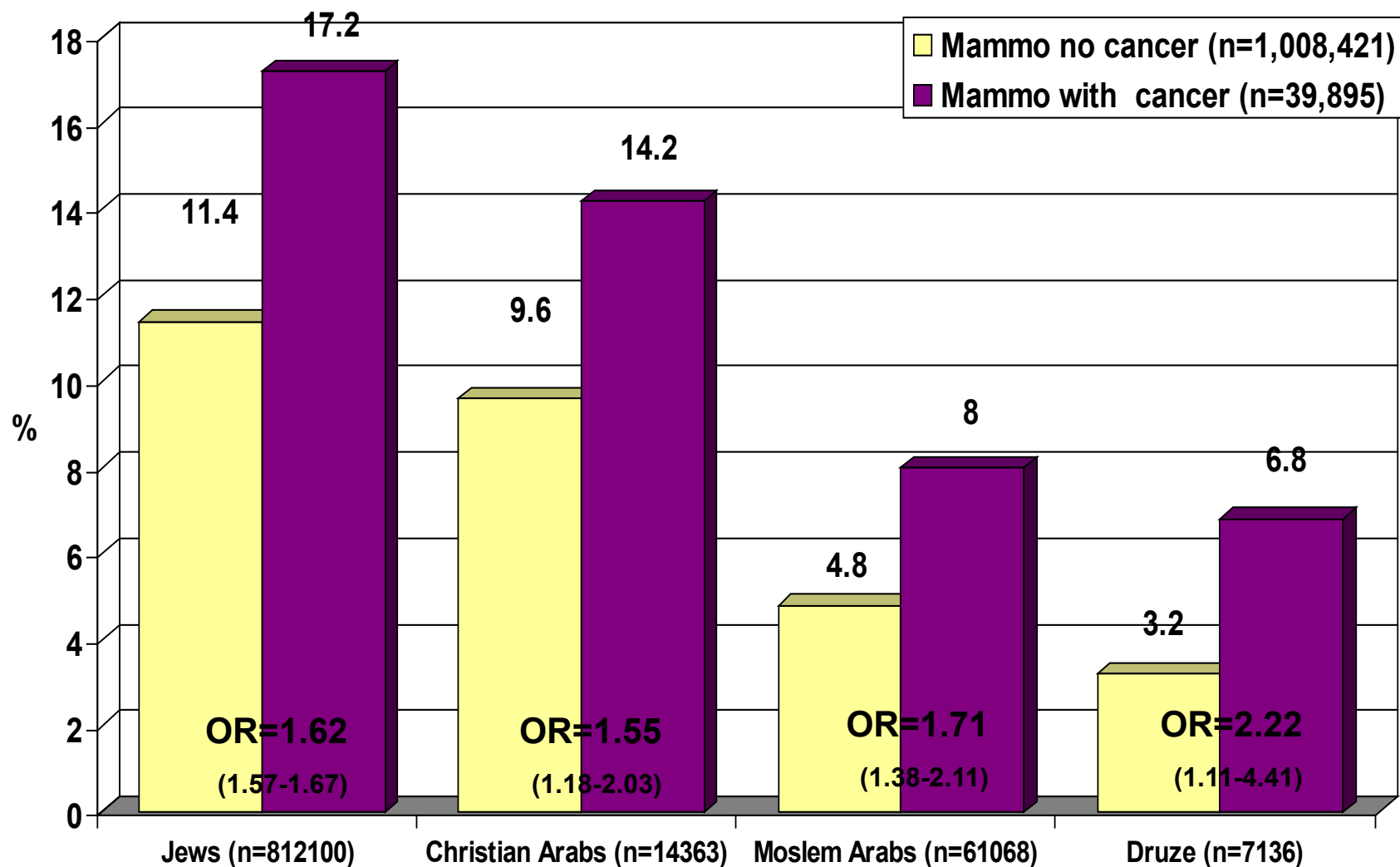
Population stratification, Israel, MECC Study participants





[Need AC et al. Genome Biol. 2009; 10\(1\): R7.](#)

1st degree family history of breast cancer reported in Israeli National Mammo Program



Program components

- **Policy**
 - Commitment
 - Contents
 - Finances
 - Legal/ethical
- **Education**
 - Medical teams
 - Population
- **Provision of service**
 - Expert advisory team
 - Centralized lab

Program components

- **Policy**

- Commitment: presented to management as an action item under the values of “novel, modern, innovative” which will provide better health in a cost-effective way
- Contents: Risk reduction, disease detection, precision treatment, prognosis
- Finances: highly technological requiring frequent updating, therefore costly. Home-brew testing or commercial? Cost of R&D.
- Legal/ethical: freedom of panel testing, test results disclosure, test results dissemination, storage of test results

Program components

- **Education**

- Medical teams: different programs for different levels (expert physicians in their field, general practitioners, para-medical teams/non-physicians). Provide written materials, give talks, provide support teams to help with understanding and interpretation of relevant tests.
- Population: awareness and understanding of the concepts – “not all are the same”. “genes are your friends not your enemy”; “not all patients get same treatment”

שירותי בריאות כללית
התכנית לרפואה מותאמת אישית (Personalized Medicine)
בדיקות מולקולאריות

K-RAS

הבדיקה:

סיכום: מוטציות באונקוגן *k-ras* שכיחות בגידולים רבים כמו סרטן המעי, הלב, כיס המרה ודרכי המרה, הריאה וגידולי ראש צוואר. לנוכחות מוטציות אלו יכולה להיות השפעה על הפרוגנוזה ועל התגובה לטיפול תרופתי בתרופות המשוכללות דרך המסלול המערב *k-ras*.

Colorectal cancer סרטן המעי הגס

המחלות הרלבנטיות:

התרופות המושפעות:
 (Erbitux Cetuximab)
 Panitumumab (Vectibix)

תאור הגן: הגן נמצא על הזרוע הקצרה של כרומוזום 12 בעמדה 12.1. מוטציות בקודונים 12 ו-13 של הגן נמצאו הרלבנטיים ביותר מבחינה קלינית. ידוע על 6 מוטציות בקודון 12 (שהרצף הטבעי שלו הוא GGT) ומוטציה אחת בקודון 13 (שהרצף הטבעי שלו הוא GGC).

תאור בדיקת המעבדה: מיצוי DNA מרקמה. הרצת הדוגמה ב-Real Time-PCR ב- Allelic discrimination assay on ABI detection system לזיהוי המוטציה, וריצוף אקסון 1 של הגן *K-ras* ע"י sequencer.

תאור מנגנון הפעולה גן-תרופה: הרצפטורים לפקטור גדילה אפידרמלי (EGFR) הם חלבונים אליהם נקשר פקטור גדילה וכתוצאה מכך משופעל אזור טירוזין קינאז תוך תאי המפעיל שורה של תהליכים תוך תאיים הקשורים להתמיינות ושגשוג התא וכן לתהליכי יצירת כלי דם חדשים (Angiogenesis) והרס תא (Apoptosis). חסימת הרצפטור תגרום לבלימת התהליכים התאיים. (Erbitux Cetuximab) המשמש לטיפול בסרטן מעי מתקדם, והוא נוגדן מונוקלונלי בררני הנקשר למרכיב החוץ תאי של EGFR בצורה יעילה יותר מאשר פקטורי גדילה אחרים וגורם בכך לחסימת הרצפטור.

השונות הגנטית באוכלוסייה: מוטציות באונקוגן *k-ras* מזהות בתוך גידולים. בגידולי המעי הגס ניתן למצוא אותם ב-30-40% מהמקרים, כאשר רוב המוטציות מתגלות בקודון 12.

העדות הקלינית: מספר גדול של מחקרים מעידים על כך שחולי סרטן המעי הגס עם מחלה גרורתית המיועדים לטיפול ב- (Erbitux Cetuximab) מגיבים לטיפול אך ורק אם אינם נושאים מוטציות בגן ה-*k-ras* ברקמת הגידול שלהם. התגובה לטיפול מתבטאת בשיפור בשיעור התגובה, הארכת ההישרדות ללא מחלה ועליה בהסתברות לעבור ניתוח מוצלח להסרת גרורות.

למי מיועדת הבדיקה: הבדיקה מיועדת לחולי סרטן המעי הגס המיועדים לטיפול בתרופה (Erbitux Cetuximab).

כיצד מומלץ לפעול בעקבות תשובת הבדיקה: נבדקים אשר הגידול שלהם נמצא מכיל *K-ras* מוטנטי אינם מתאימים לטיפול תרופתי ב- (Erbitux Cetuximab). לנבדקים אלו יש גם פרוגנוזה השונה מזו של מי שהגידולים שלהם אינם נושאים מוטציות כאלו.

כיצד לבצע את הבדיקה: לצורך הבדיקה יש להעביר בלוק פרפין שמכיל גידול בהיקף של לפחות 50% מהדגימה, או לחילופין חמישה סליידים בעובי 10 מיקרון, וכן סלייד אחד של H&E. בנוסף יש להעביר עותק מהדו"ח הפתולוגי של המטופל ומכתב הפנייה מהרופא האונקולוג/המטפל.

את החומר יש להעביר למעבדת המרכז הארצי לבקרת סרטן, מרכז רפואי כרמל, רח' חורב 2, חיפה 34362.

לבירורים ניתן להתקשר:
 ד"ר פלביו לייבקוביץ – 04-8250609
 ד"ר מאירה פרנק – 04-8250740.

עלות הבדיקה: את הבדיקה יש להעביר עם טופס 17 לכיסוי עלות הבדיקה בקוד או אישור תשלום מקופת החולים. אם הבדיקה אינה לאינדיקציה שבסל יש להעבירה ביחד עם המחאה ע"ס 1000 ₪ לפקודת מרכז רפואי כרמל.

זמן מתן תשובה: תשובה תינתן בדרך כלל בתוך כ-עשרה ימים.

מגבלות הבדיקה: איכות הבדיקה ותוצאותיה תלויות בבלוק הפרפין המועבר למעבדה הן מבחינת כמות החומר הגידולי הנמצא בו והן מבחינת איכות ה-DNA המוכן מן הבלוק בלוק הפרפין המועבר. בחלק מהמקרים לא ניתן להפיק DNA באיכות טובה מספיק לבדיקה רגישה.

ספרות:

Program components

- **Provision of service**

- Expert advisory team: Building clinical medical team with expertise in genomics, genetic counselling, pharmacogenomics and pharmacology to serve as a help-team in pre-testing and post-testing decisions. Need also be the initiators of the organization R&D. Ensure ability to provide results to doctors and individuals.
- Centralized lab: Critical mass expertise including bioinformatics abilities, high capability enabling provision of a wide array of tests, high volumes leading to high quality, timely supply of results. In addition - large data acquisition, constant updating based on R&D, financial efficiency,.

In service baskets

בסל המדינה	
HER2_SISH	איפיון סרטן השד והקיבה
HER2_IHC	מאפייני סרטן השד וסרטן הקיבה והושט התחתון
ER_IHC	מאפייני סרטן השד
ALK_IHC	טיפול בסרטן הריאה
ALK FISH	טיפול בסרטן הריאה
BRCA2_founders	סיכון לסרטן שד שחלה
BRCA1_founders	סיכון לסרטן שד שחלה
APC_Exon7_SEQ	פוליפוזיס משפחתית
BRAF_EXON15_Val600Glu	טיפול במלנומה
KRAS_CODON12_13_61	טיפול בסרטן המעי
EGFR_EXONS 18_21	טיפול בסרטן הריאה
PR_IHC	מאפייני סרטן השד

בסל הכללית	
PMS2_IHC	תסמונת לינץ ואי יציבות גנומית
MSI_B-Catenin	תסמונת לינץ
MSI_BAT40	תסמונת לינץ
MSI_BAT26	תסמונת לינץ
MSI_BAT25	תסמונת לינץ
MSI_10_MARKERS_TUMOR_vs_NORMAL	תסמונת לינץ
MSH6_IHC	תסמונת לינץ
MSH6_EXON9_INDEL	תסמונת לינץ
MSH6_SEQ	תסמונת לינץ
MSH2-EXON4_704delA	תסמונת לינץ
MSH2_IHC	תסמונת לינץ
MSH2_EXONS_CNVs	תסמונת לינץ
MSH2_A636P	תסמונת לינץ
MSH2_SEQ	תסמונת לינץ
MLH1_METHYLATION	תסמונת לינץ
MLH1_IHC	תסמונת לינץ
MLH1_EXONS_CNVs	תסמונת לינץ
IL28B	תגובה לאינטרפרון בהפטיטיס C
PIK3CA_EXON9_20	תגובה לטיפול ופרוגנוזה בסרטן ריאה ומעי
UGT1A1*28	רגישות לטיפול בסרטן המעי
KRAS_CODON12_13_61	טיפול בסרטן המעי
EGFR_EXONS 18_21	טיפול בסרטן הריאה

מיועד לכניסה לסל הכללית	
BRCA1_SEQ	סיכון לסרטן שד שחלה
BRCA2_SEQ	סיכון לסרטן שד שחלה
BRAF_EXON15_SEQ	טיפול במלנומה וגידולים אחרים
EGFR_SEQ	טיפול בסרטן הריאה וסרטן המעי
TP53_IHC	מאפייני אגרסיביות סרטן השד
KI67_IHC	מאפייני אגרסיביות סרטן השד
TP53_SEQ	סיכון לממאירויות שונות, שד, ריאה במעשנים
IDH1	גידולי מוח התאמת טיפול ופרוגנוזה
MUTYH_rs36053993_G396D, Y179C	פוליפוזיס מעי מוחלשת
MUTYH_SEQ	פוליפוזיס מעי מוחלשת
KRAS_SEQ	תגובה לטיפול בסרטן הריאה
PIK3CA_SEQ	תגובה לטיפול ופרוגנוזה בסרטן ריאה ומעי

Available for research, Under development for service (R&D)

בפיתוח		בפיתוח		בפיתוח	
תיקון דנא	XRCC3		NFKBIA		D1822V
תיקון דנא	XRCC1		MDM2		CYP3A5
	TRBV10-1-TG		LIG4		CYP24A1
	TPMT		Lamin_A/C	מטבוליזם אסטרונג	CYP1B1
	TNFRSF11B		ITGB3-01	מטבוליזם אסטרונג	CYP19
	TGFB1		IL4R	מטבוליזם אסטרונג	Cyp17
	TCP10L2-TC	פקטור גדילה אינסולין	IGFBP3	אנזים פאזה שניה	Cyp_2C8
	SOD2	פקטור גדילה אינסולין	IGF	תיקון דנא	COMT
	SOCS_METH_AVG		HPC1		COLIA_Spl
	SMYD3_ASSAY	סיכון לסרטן השד	HMMR	תיקון דנא	CASP8_01
	SCOT		HMGA1	מתילציה	CACNA1G_METH_SITE
	RUNX3_METH_AVG		HMGA_IVS	5	
	RNF217		GPR45	סיכון לסרטן השד	TOX3_TNRC9
	RAD51	הורמון גדילה	GH1_1663	סיכון לסרטן השד	MAP3K1
	RAD21	השמנה	FTO	סיכון לסרטן השד	LSP1
	PTPRJ		FES		AURKA
חוש טעם	PTC_A49P	יתכן סיכון לסרטן ריאה בלא מעשנים	FDPS	תיקון דנא, אטקסיה	ATM
	PDXDC2P	יתכן סיכון לסרטן ריאה בלא מעשנים	FDPPS	טלאנגיאקטזיה	ARNTL2
	P2RY13		ESR1		ARAP2
תיקון דנא	OGG1		ERCC4_01	תיקון דנא	APEX1
	NRAS	תיקון דנא	ERCC2		APC_E1317Q
תיקון דנא	XRCC3	תיקון דנא		סיכון להשמנה	ADIPOQ

Illumina MySeq - TruSeq Cancer Panel

Table 1: TSACP Cancer-Related Genes

<i>ABL1</i>	<i>EGFR</i>	<i>GNAS</i>	<i>MLH1</i>	<i>RET</i>
<i>AKT1</i>	<i>ERBB2</i>	<i>HNF1A</i>	<i>MPL</i>	<i>SMAD4</i>
<i>ALK</i>	<i>ERBB4</i>	<i>HRAS</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>SMARCB1</i>
<i>APC</i>	<i>FBXW7</i>	<i>IDH1</i>	<i>NPM1</i>	<i>SMO</i>
<i>ATM</i>	<i>FGFR1</i>	<i>JAK2</i>	<i>NRAS</i>	<i>SRC</i>
<i>BRAF</i>	<i>FGFR2</i>	<i>JAK3</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>STK11</i>
<i>CDH1</i>	<i>FGFR3</i>	<i>KDR</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>TP53</i>
<i>CDKN2A</i>	<i>FLT3</i>	<i>KIT</i>	<i>PTEN</i>	<i>VHL</i>
<i>CSF1R</i>	<i>GNA11</i>	<i>KRAS</i>	<i>PTPN11</i>	
<i>CTNNB1</i>	<i>GNAQ</i>	<i>MET</i>	<i>RB1</i>	

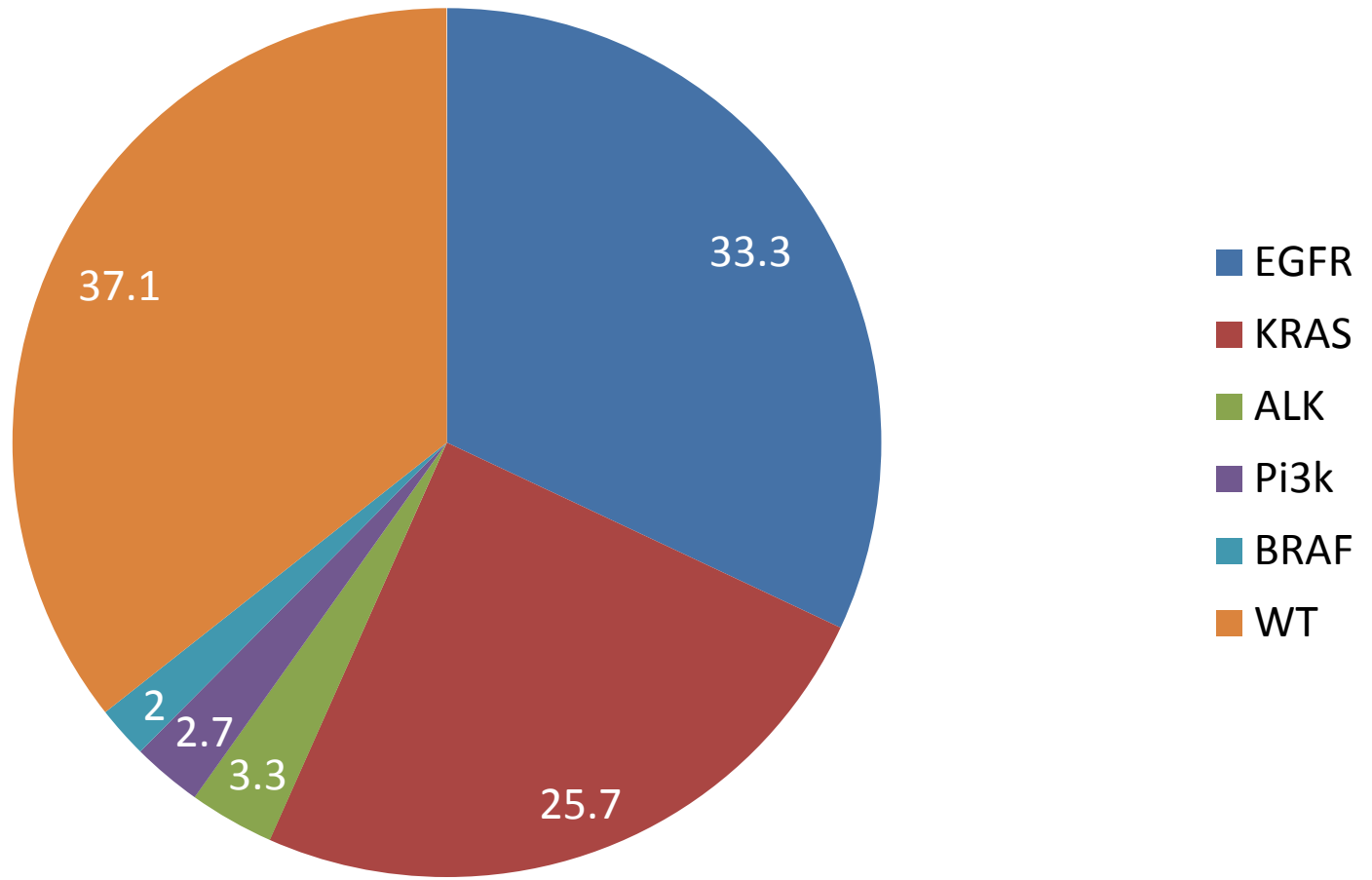
EGFR testing for advanced NSCLC

- 1857 tests
- 298 (18.6%) positive
 - 231 (77.5%) on TKI treatment (Erlotinib-85 or Gefitinib-146)
- 1306 negative
- Distribution of mutations (Exons 18,19,20,21):
 - **Exon 19: Deletions 747-750 – 172 (57.7%)**
 - Exon 21: Leu858Arg - CTG>CGG – 94 (31.5%)
 - Exon 21: Leu861Gln - CTG>CAG - 9
 - Exon 18: Gly719Cys - GGC>TGC - 20
 - Exon 18: Glu709Asp - GAA>GAT - 1
 - Exon 20: Thr790Met - ACG>ATG – 2 (resistance /acquired)

ALK testing for advanced NSCLC

- 563 tests
 - Adenocarcinoma only
 - EGFR negative only
- 32 (6.4%) positive
 - 19 received Crizotinib treatment
- 63 (11.2%) non-informative
- 468 negative

Frequency of somatic mutations in advanced adenocarcinomas of the lung (n=884)

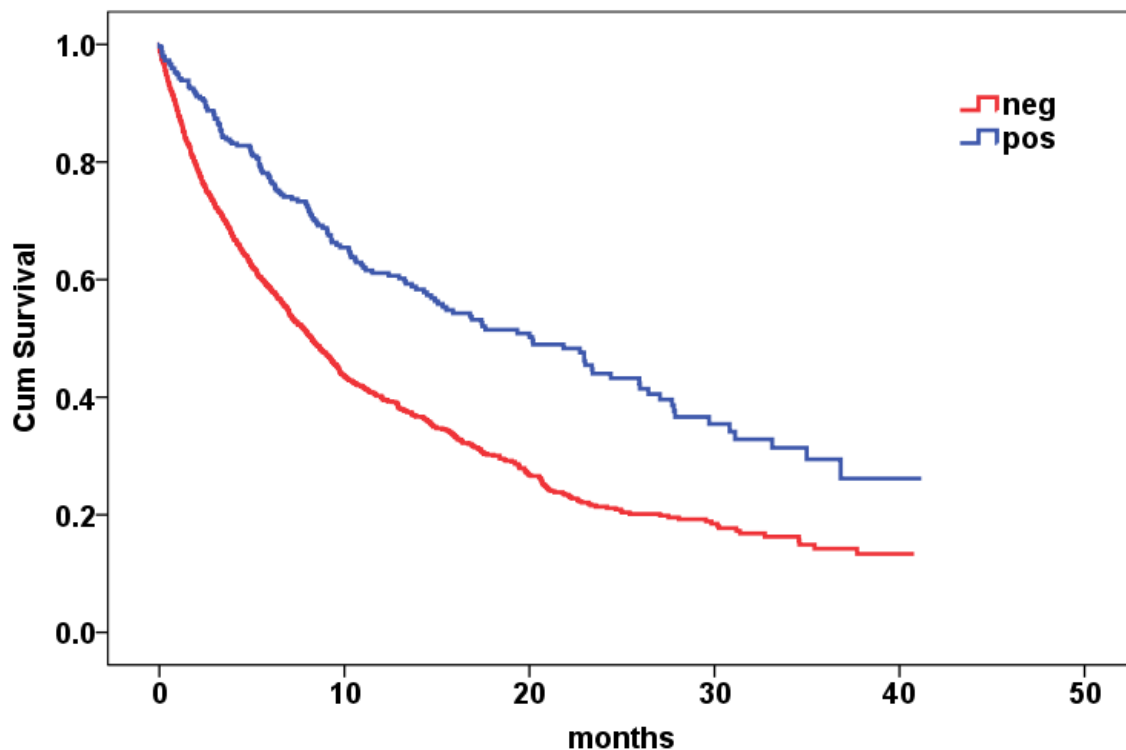


Multiple mutations in advanced adenocarcinoma of the lung

	EGFR	KRAS	ALK	PI3K	BRAF
EGFR	271				
KRAS	11	206			
ALK	0	0	29		
PI3K	8	11	0	3	
BRAF	5	1	0	3	10

n= 884

Survival of NSCLC by tumor EGFR mutation status

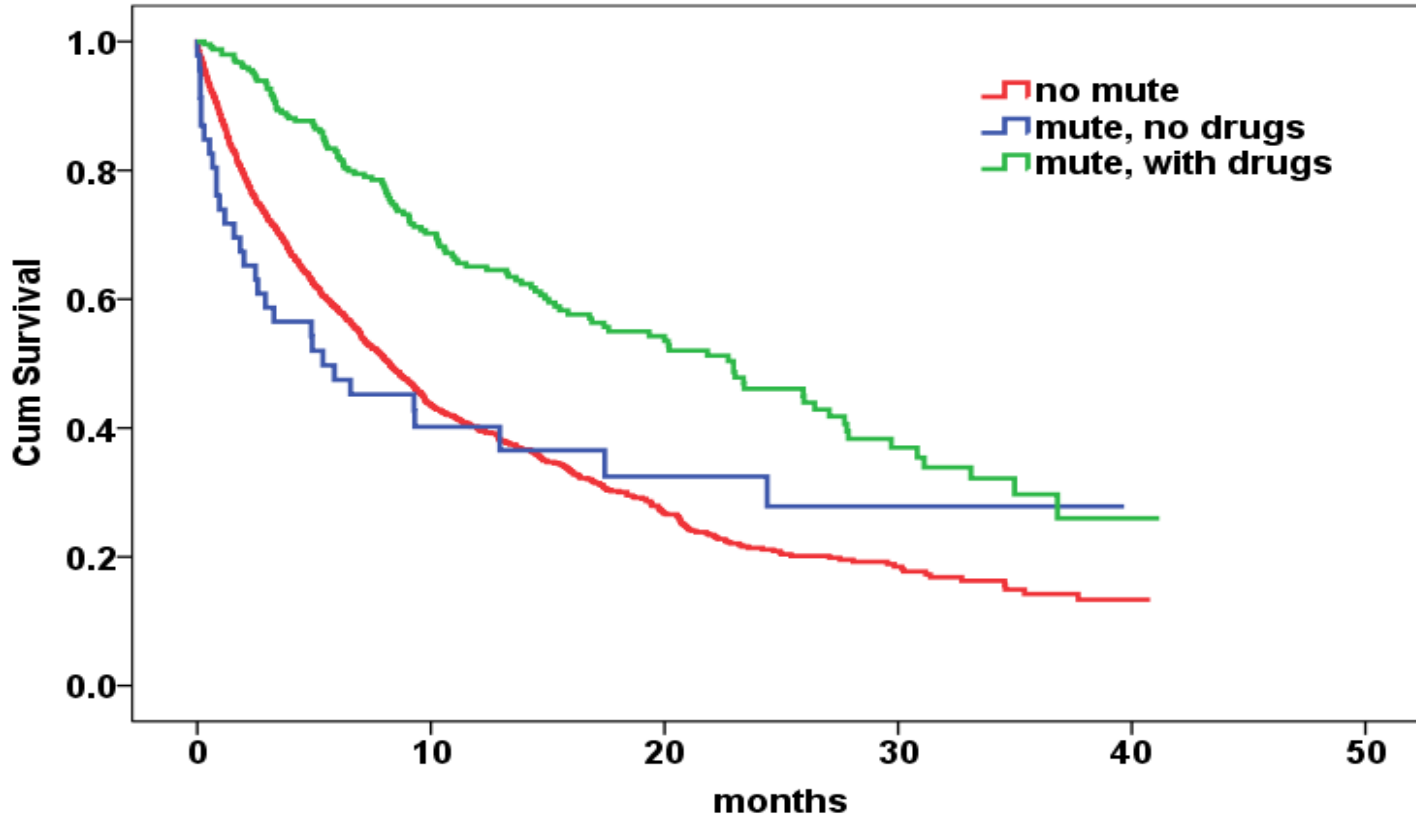


* Lung cancer cases with EGFR mutation fair better (treatment effect? Genetic advantage?)

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
EGFR	-.610	.090	46.415	1	.000	.543	.456	.648

Survival of NSCLC by tumor EGFR mutation and TKI treatment status

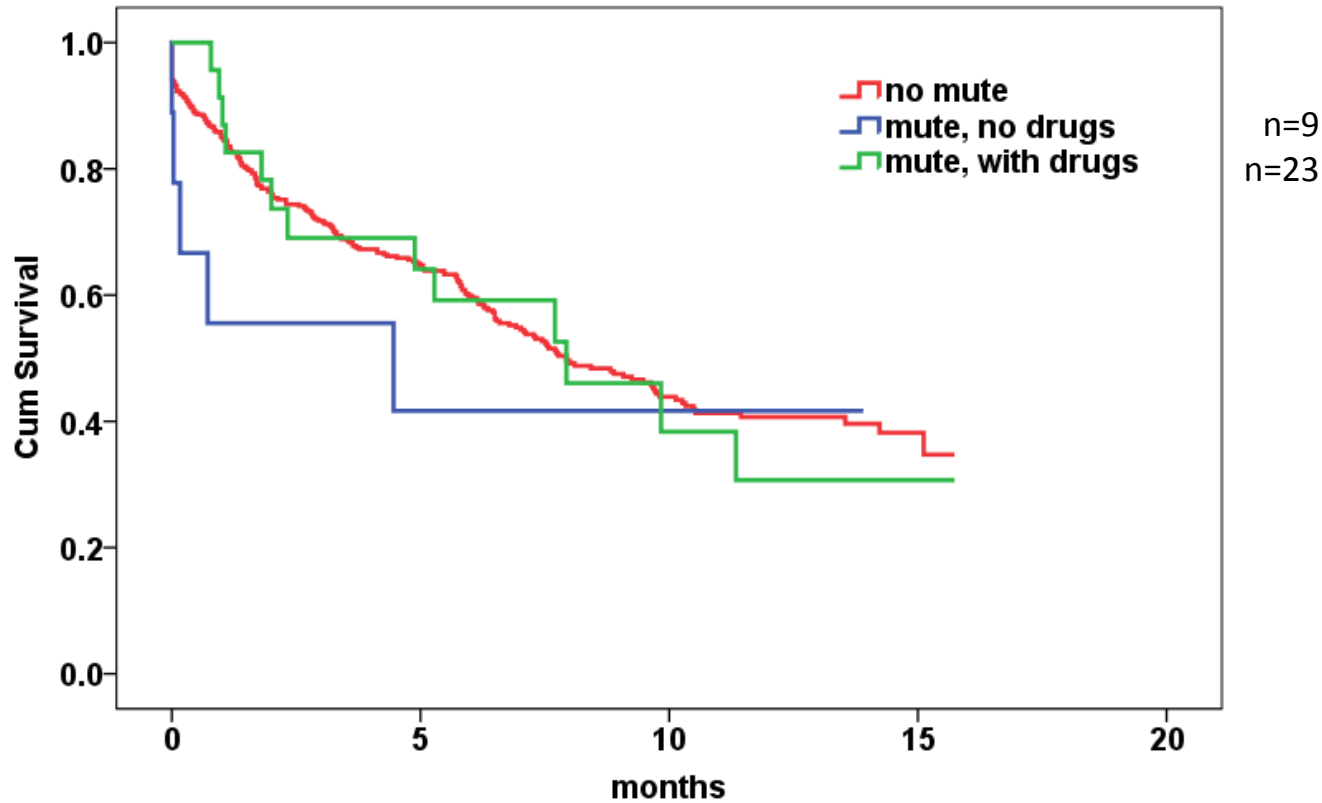


* High drug effect on survival.

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
egdrug			53.567	2	.000			
egdrug(1)	.002	.186	.000	1	.992	1.002	.696	1.443
egdrug(2)	-.719	.099	53.293	1	.000	.487	.402	.591

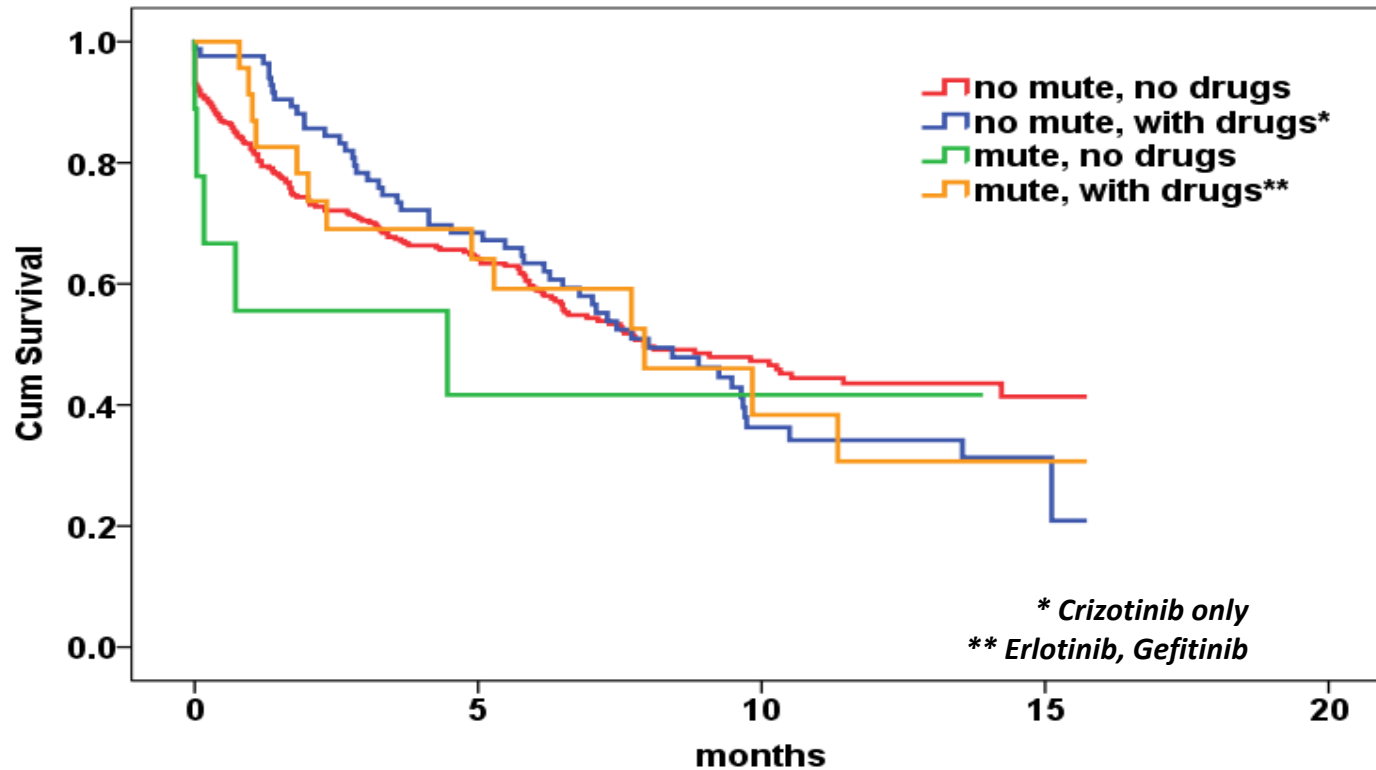
Survival of metastatic adenocarcinoma of the lung by tumor ALK mutation and Crizotinib treatment status



Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
alkdrug			.783	2	.676			
alkdrug(1)	.397	.453	.771	1	.380	1.488	.613	3.612
alkdrug(2)	.041	.286	.021	1	.885	1.042	.595	1.825

Survival of metastatic adenocarcinoma of the lung by tumor ALK mutation and Crizotinib and TKI treatment status (all ALK mutated are EGFR negative)



Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
alkdrug2			.888	3	.828			
alkdrug2(1)	.409	.454	.812	1	.367	1.506	.618	3.667
alkdrug2(2)	.053	.288	.034	1	.853	1.055	.599	1.856
alkdrug2(3)	.052	.161	.105	1	.746	1.053	.769	1.443

Conclusions

- A centralized program can serve as an efficient and high quality means of service provision.
- Data collected by a high-volume, centralized program, can serve for evaluation of real life outcomes of molecularly driven treatments as well as provide insight into possible resistant or responsive sub-groups.

Acknowledgement

Clinical Team



Dr. N. Gronich



Dr. A. Flugelman

Dr. K. Landsman

Dr. A. Kershenbaum

Dr. W. Saliba

Statistics Team

Hedy Rennert

Laboratory Team



Dr. V. Friedman



Dr. E. Liani



Dr. M. Frank



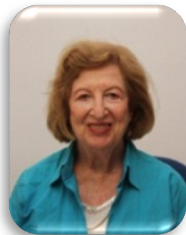
Dr. S. Kelt



Dr. I. Cohen



Dr. F. Lejbkowitz



Prof. M. Luria

Thank You

Advantages of an organized program

- High volume – high quality, short interval to response, advanced machinery
- Critical mass for updates/information, preparation for future tests
- Expert unit – support to field teams on various aspects

Program contents

- The program involves all genetic tests in tumor tissue relevant for decision making on eligibility for biological treatments.
- Main efforts:
- **EGFR** testing of advanced NSCLC for Erlotinib/Gefitinib treatment
- **ALK** testing of advanced adenocarcinomas of the lung with negative EGFR for Crizotinib treatment
- **KRAS/NRAS** testing of metastatic Colorectal cancer for Cetuximab/Panitumumab treatment
- **BRAF** testing for metastatic melanoma for Vemurafenib treatment (not discussed in this presentation)

Genetic testing

- **KRAS** : point mutations in Exons 2 (codons 12, 13), 3 (codon 61), 4 (codons 117, 146) by RT-PCR
- **EGFR** : point mutations in exons 18 (codons 709, 719), 20 (codon 790), 21 (codons 858, 861) by RT-PCR, deletions in exon 19 by fragment analysis
- **ALK** : gene fusion by FISH
- **BRAF** : point mutation in exon 15 (codon 600) by sequencing
- **PI3K** : point mutations in exons 9 (codons 542, 545) and exon 20 (codon 1047) by RT-PCR
- **NRAS**
- Reflex testing