

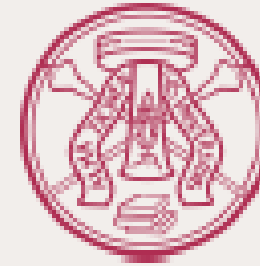


Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo

Sistema Socio Sanitario



Regione
Lombardia



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

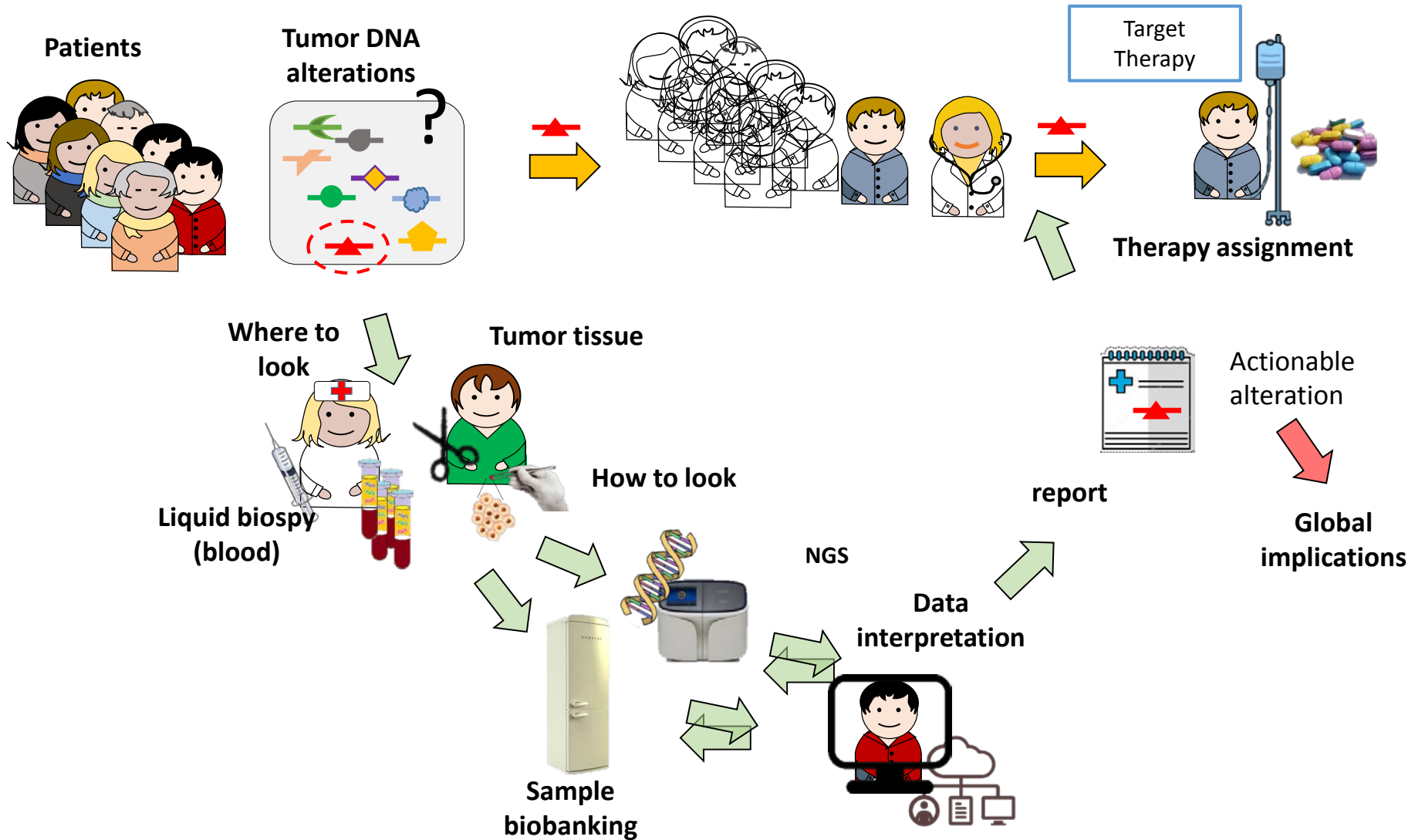
I Molecular Tumor Board come esempi di implementazione di modelli di medicina di precision in Oncologia

Prof. Gennaro Ciliberto

Direttore Scientifico IRCCS Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma

Pavia, 12 Luglio, 2022

Precision Oncology



L'Oncologia di precisione cerca la migliore associazione tra alterazione tumorale e farmaco

— Il contesto: evoluzione dell'Oncologia di precisione —

1990-2010: si cercava una singola alterazione genetica-associazione con singolo farmaco

Clinical and histopathological diagnosis

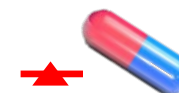


BRAF V600E
Breast Ca ERBB2 amp

Targeted sequencing of single genes or "hotspots"



Targeted treatment according to 'standard of care'

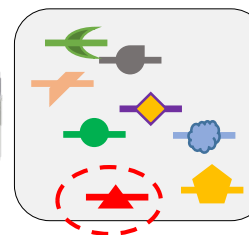


p. es. BRAFi o Trastuzumab

2010-2022: si cercano contemporaneamente numerose alterazione genetiche – potenziale associazione con numerosi farmaci

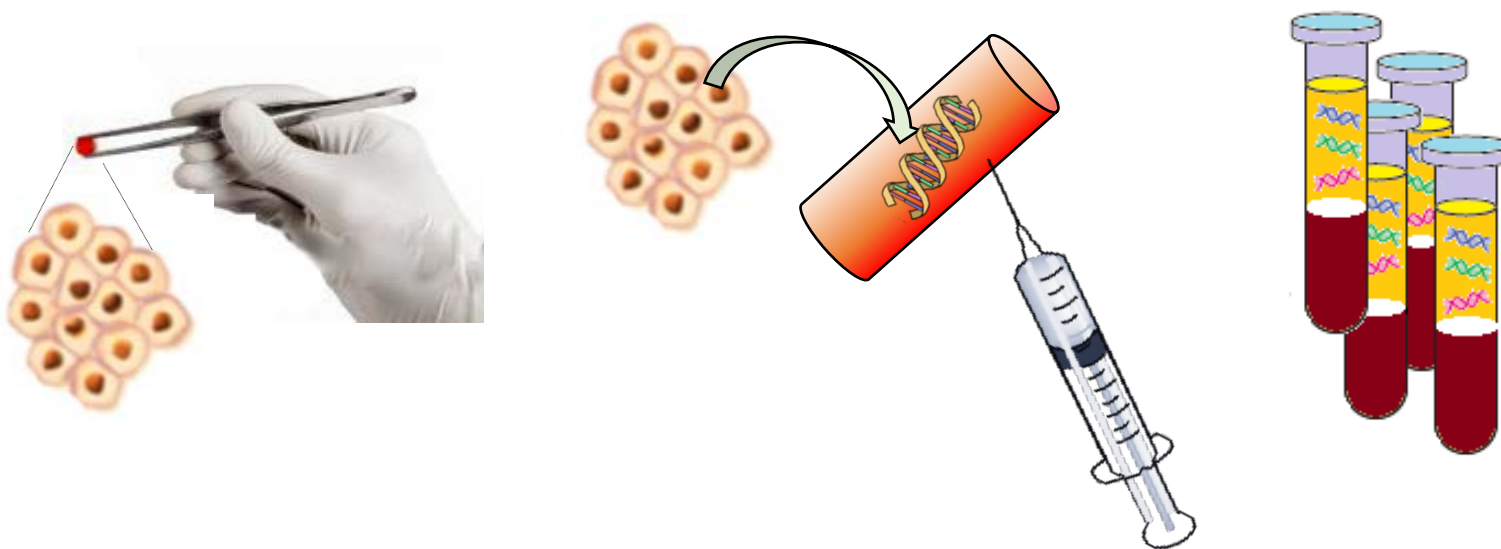


Massive Parallel sequencing

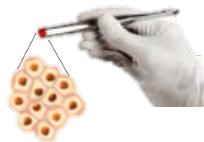


Multiple therapeutic options, potentially also outside clinical practice

— Il contesto: la diagnostica Molecolare può essere eseguita non solo con il tessuto tumorale ma anche (e in alcuni casi meglio) con la biospia liquida —

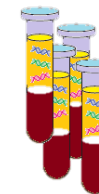


— *Tissue Biopsy & Liquid Biopsy: two complementary analysis* —



- Invasive
- Campionamento puntiforme (spazio)
- Campionamento puntiforme (tempo)

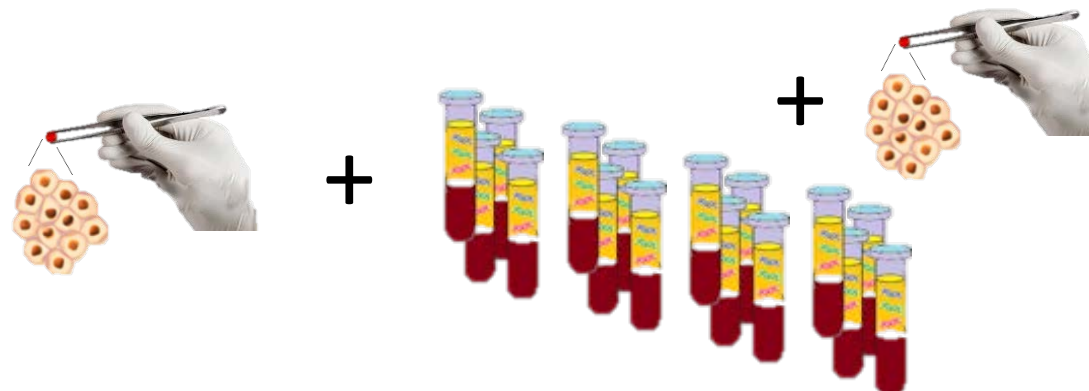
- + Usually abundant material
- + High sensitivity



- + Minimally invasive
- + Nessun *bias* spaziale o temporale
- + Campionamento ripetibile longitudinalmente

- ctDNA fragmented and in low amounts
- Lower sensitivity

combine tissue biopsy, liquid biopsy and re-biopsy



Redefine diagnostics standards

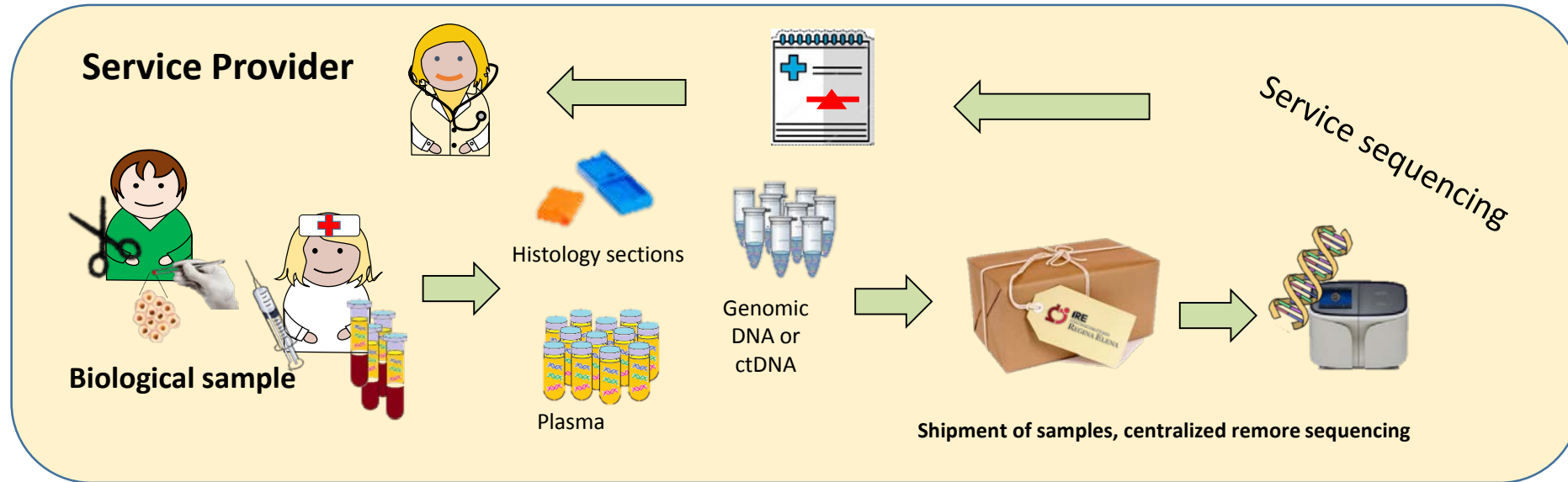
Oncologia Mutazionale

- Possiamo usare tecnologie diagnostiche più potenti e sensibili che ci permettono di detectare simultaneamente tutte le possibili mutazioni somatiche azionabili presenti in un paziente oncologico
- Possiamo analizzare l'evoluzione tumorale nel tempo (re-biopsie, biopsie liquide)
- Possiamo associare in teoria un sempre crescente repertorio di farmaci bersaglio con le mutazioni presenti nel tumore in maniera agnostica

Qual è il significato dell'approccio «agnostico»?

La scelta della terapia viene fatta sulla base del difetto molecolare e non (solo) sulla base dell'istotipo tumorale

— Due diversi modi di mettere in pratica l'Oncologia mutazionale o di precisione



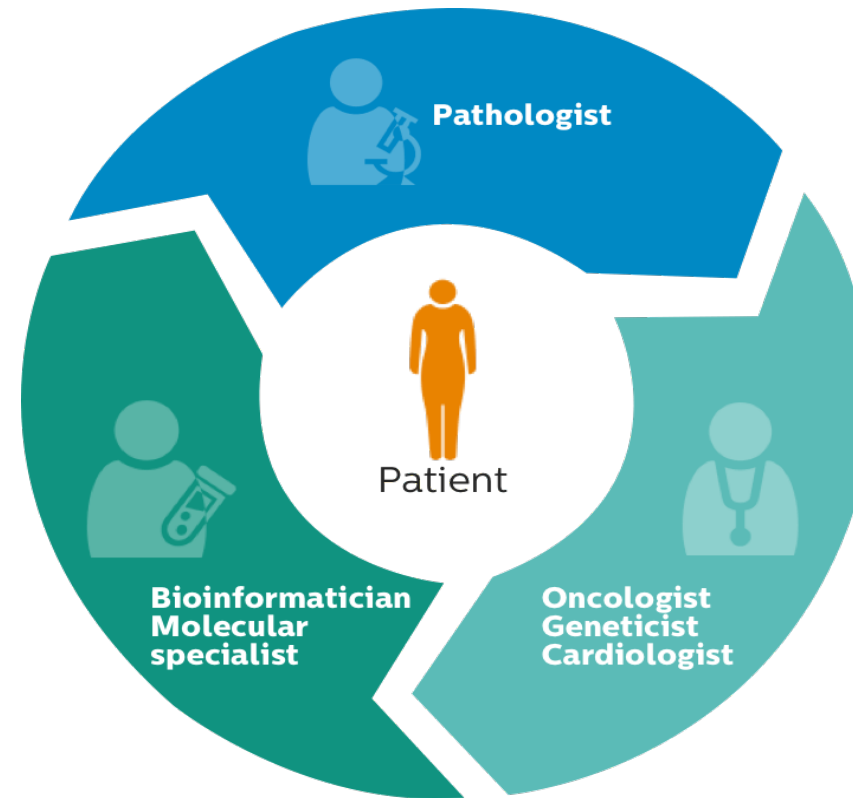
Comprehensive Cancer Center

Diagnostics (clinical, radiological, histopathological and molecular) and care are present in a single entity and decisions are taken collegially by a team

Problemi nella applicazione del modello

- La diagnostica molecolare spinta NGS sul tessuto tumorale e tanto meno quella su biopsia liquida è presente solo in pochi centri a livello nazionale
- La competenza per l'assegnazione di farmaci in maniera agnostica fuori indicazione è presente solo in pochi centri
- Non esistono sufficienti dati statistici sull'efficacia dei farmaci riposizionati
- I test NGS non sono ancora rimborsabili in molte regioni
- I farmaci fuori indicazione sono di difficile accesso

I Molecular Tumor Board nascono con lo scopo di affrontare e risolvere questi problemi



DELIBERAZIONE N. 468 DEL 19/06/2018

OGGETTO: ISTITUZIONE DEL MOLECULAR TUMOR BOARD DELL'ISTITUTO REGINA ELENA

Il Molecular Tumor Board dell' IRE

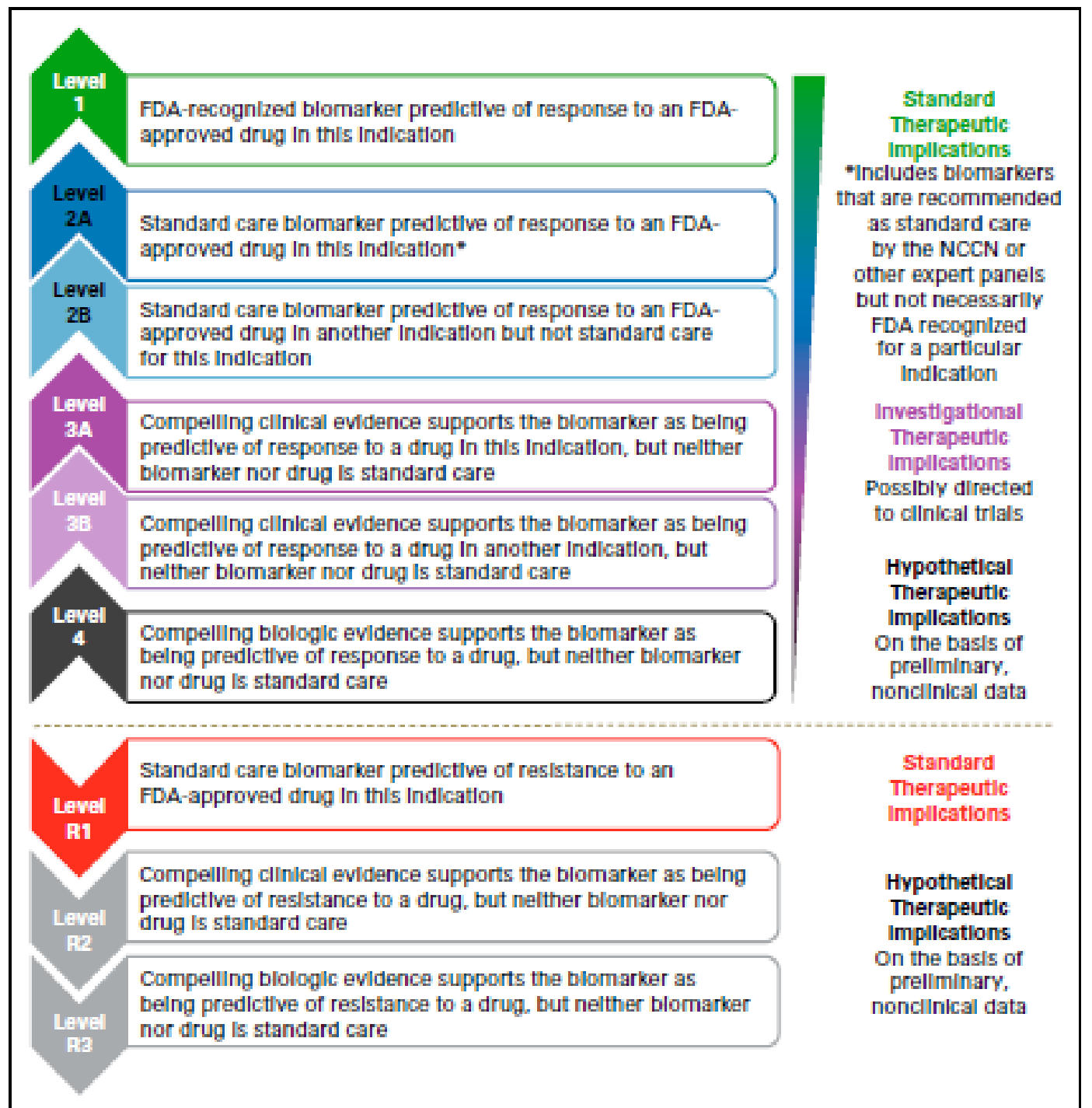
- Gruppo Interdisciplinare
- Si riunisce ogni due settimane (in modalità virtuale)
- Selezione dei pazienti:
 - Pazienti che hanno esaurito (o che stanno per esaurire) le opzioni terapeutiche standard e che sono ancora in buona condizioni generali di salute (PS= 0 or 1)
 - Più recentemente: pazienti dove l'uso di routine di diagnostica NGS permette di identificare molto precocemente alterazioni «azionabili» fuori indicazione
- Esprime raccomandazioni per il trattamento con terapie bersaglio o immunoterapia, associate a specifici profili molecolari
- Forte enfasi su Biopsia Liquida
- Follow up e analisi dei dati

Il Molecular Tumor Board dell'IRE: Composizione

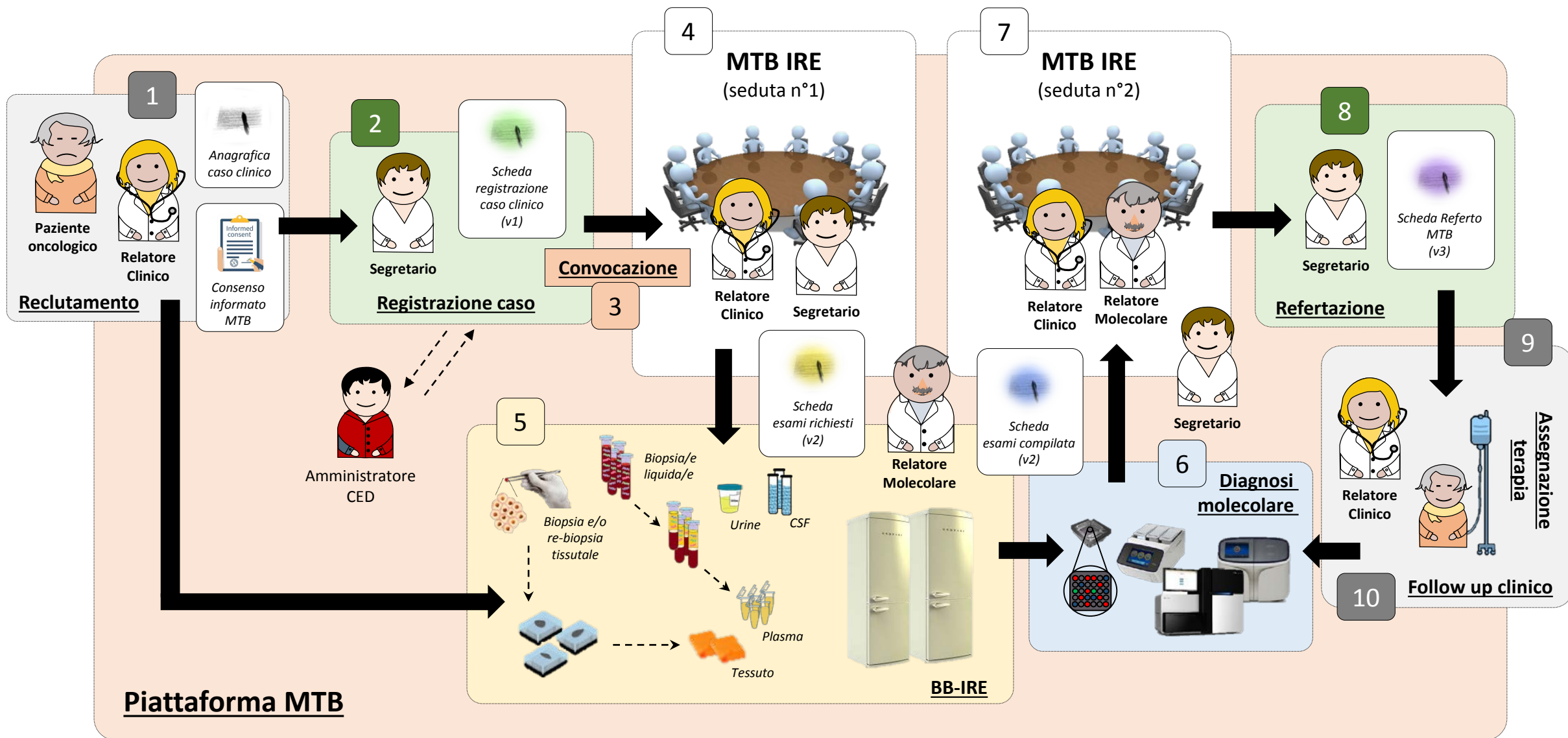
- Oncologi Medici
- Patologo
- Patologo Clinico
- Patologi Molecolari
- Bioinformatico
- Biostatistici
- Genetista
- Ematologo
- Radioterapista
- Radiologo
- Farmacista
- Infermiere di Ricerca
- Supporto della Direzione Scientifica

OncoKB knowledge base come principale riferimento per le raccomandazioni terapeutiche

Chakravarty et al, 2017



Schema operativo



DELIBERAZIONE N. 468 DEL 19/06/2018

OGGETTO: ISTITUZIONE DEL MOLECULAR TUMOR BOARD DELL'ISTITUTO REGINA ELENA

The MTB cloud platform: login

Molecular Tumor Board
Pen - by MC

Username
Password

Login Information

mtb@ifo.gov.it

•

Crea account
Password dimenticata?

Log in

IP address

172.19.30.105.02

— The IRE MTB: home page

On their home page, MTB members can view all past/present sessions.

Meeting are listed by progressive IDs, agenda is shown, and a link connect to the internal contents

Selezione Centro: Utente: Tipo Op: Date:

ID: Centro: Anno: ID:

Agenda Meeting notes

Elenco Sedute Caricate						
N°	Data Seduta	Ordine Del Giorno	Attiva	PDF	Allegato	Sel
1	11/09/2018	1. Presentazione nuovo caso clinico pz M.F. (Dott. Milella) 2. Presentazione nuovo caso clinico pz I.R. (Dott.ssa Vici) 3. Presentazione Protocollo EORTC-1553 – Studio SPECTA	<input checked="" type="checkbox"/>		1) BOZZA Verbale 11-09-18.DOC	<input checked="" type="checkbox"/>
2	25/09/2018	1. Presentazione nuovo caso clinico pz T.G (Dott.ssa Cecere) 2. Aggiornamento Protocollo EORTC-1553 – Studio SPECTA	<input checked="" type="checkbox"/>		2) Verbale 25-09-18.pdf	<input checked="" type="checkbox"/>
3	09/10/2018	1. Presentazione nuovo caso clinico pz C.A. (Dott.ssa Villani) 2. Aggiornamento caso clinico pz T.G. (Dott.ssa Cecere) 3. Aggiornamento caso clinico pz I.R. (Dott.ssa Vici) 4. Aggiornamento Protocollo EORTC-1553 – Studio SPECTA 5. Varie ed eventuali	<input checked="" type="checkbox"/>		3) Verbale 09-10-18.pdf	<input checked="" type="checkbox"/>
4	23/10/2018	1. Presentazione nuovo caso clinico pz A.R. (Dott.ssa Vici) 2. Aggiornamento caso clinico pz M.F. (Dott. Milella) 3. Aggiornamento caso clinico pz C.A. (Dott.ssa Villani) 4. Aggiornamento caso clinico pz T.G. (Dott.ssa Cecere) 5. Aggiornamento caso clinico pz I.R. (Dott.ssa Vici) 6. Presentazione studio LiqERBcept (Dr.ssa Fabi e Dr. Giacomini) 7. Varie ed eventuali	<input checked="" type="checkbox"/>		4) BOZZA Verbale 23-10-18.doc	<input checked="" type="checkbox"/>

Links to session contents

The IRE MTB: case sheet

Gestione Caso Clinico

Data Compilazione: 23/07/2019 Relatore Clinico: Patrizio Giacomini Seduta N°: 1 Seduta Rif: 1

Iniziali Cognome: *Obbligatorio Nome: *Obbligatorio Data Nascita: *Obbligatorio Sesso:

Diagnosi: Mortocito *Obbligatorio

Perf Status EredFam. Descrizione:

Storia Clinica: *Obbligatorio

N° Linea Trattamento Precedente/In Corso: *Obbligatorio Data Da: *Obbligatorio Data A: *Obbligatorio

Dati Molecolari Pregressi: Saggio:

Quesito Clinico-Molecolare:

Attachments Archive

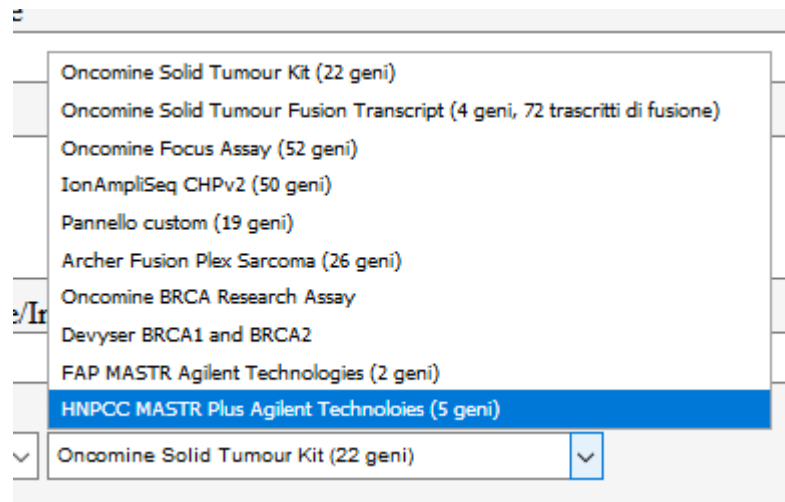
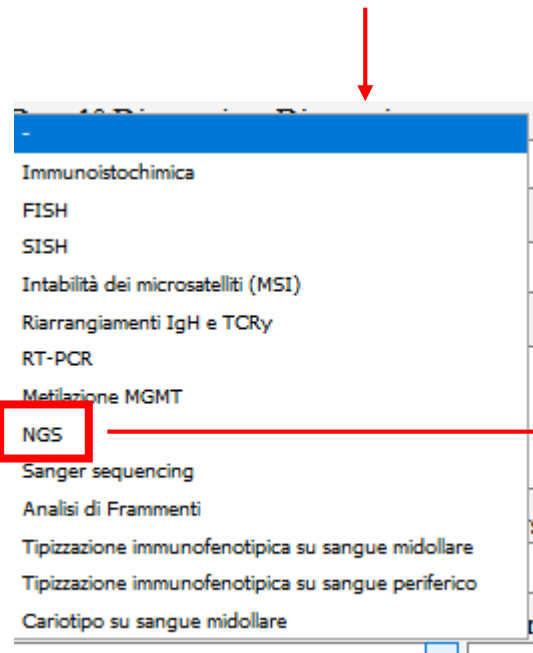
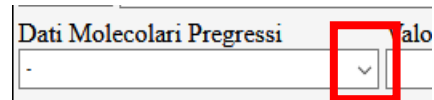
Save and validate

Clinical-molecular request to be presented to MTB

— The IRE MTB: a focus on molecular options

By selecting the first drop-down menu, assays categories are shown.

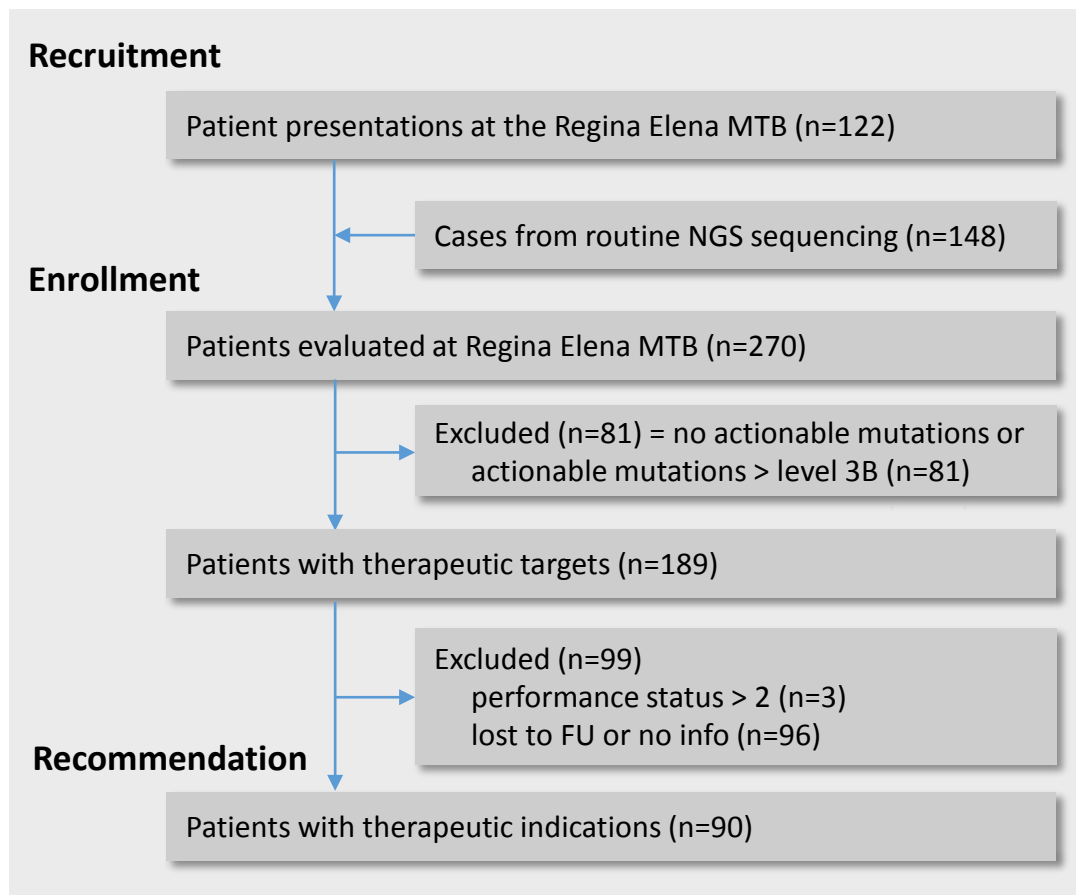
By clicking on each option, a second drop-down menu will list the specific assays to choose from



Qualche dato

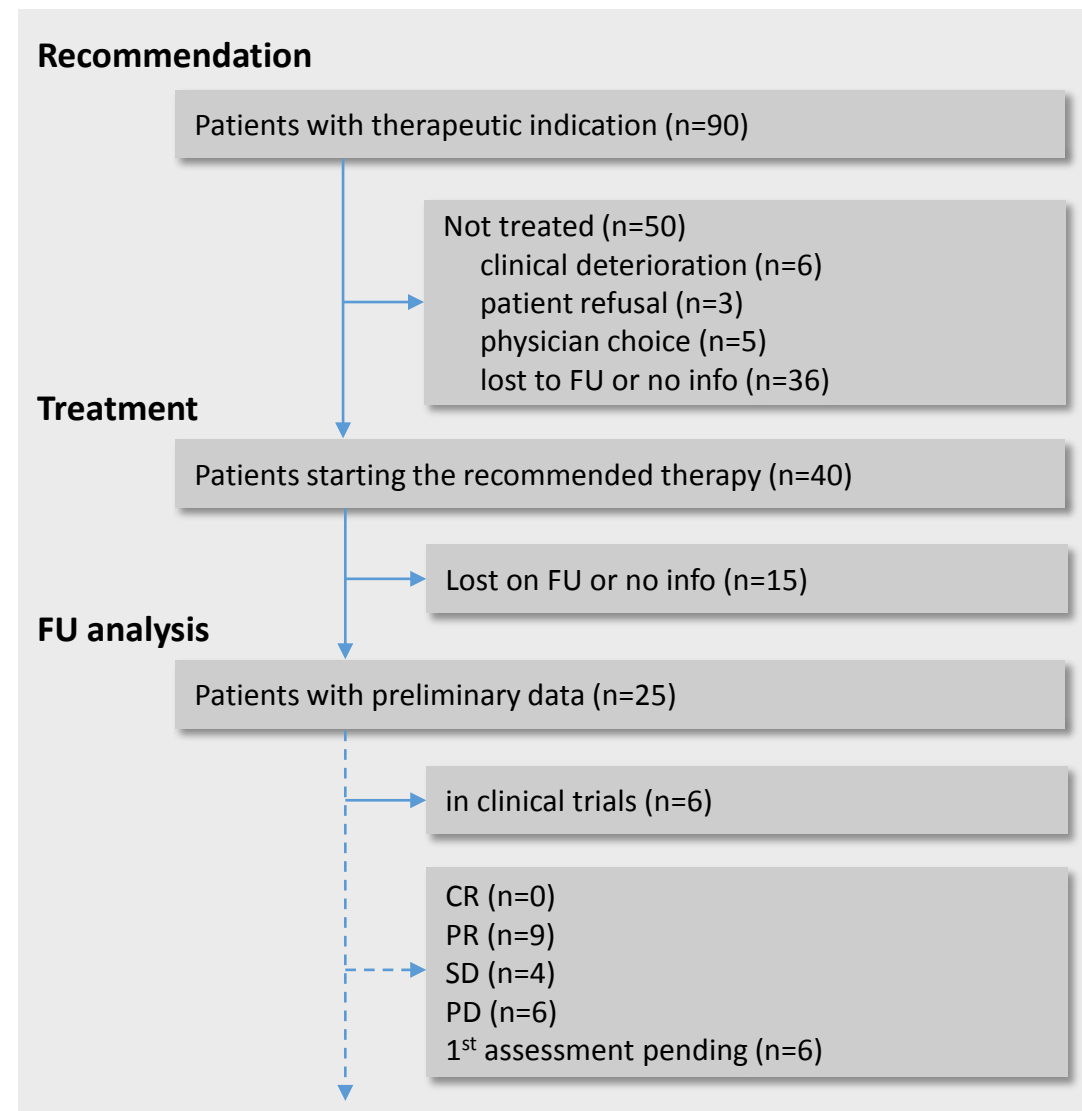
Fase 1:

Dal reclutamento alla raccomandazione terapeutica

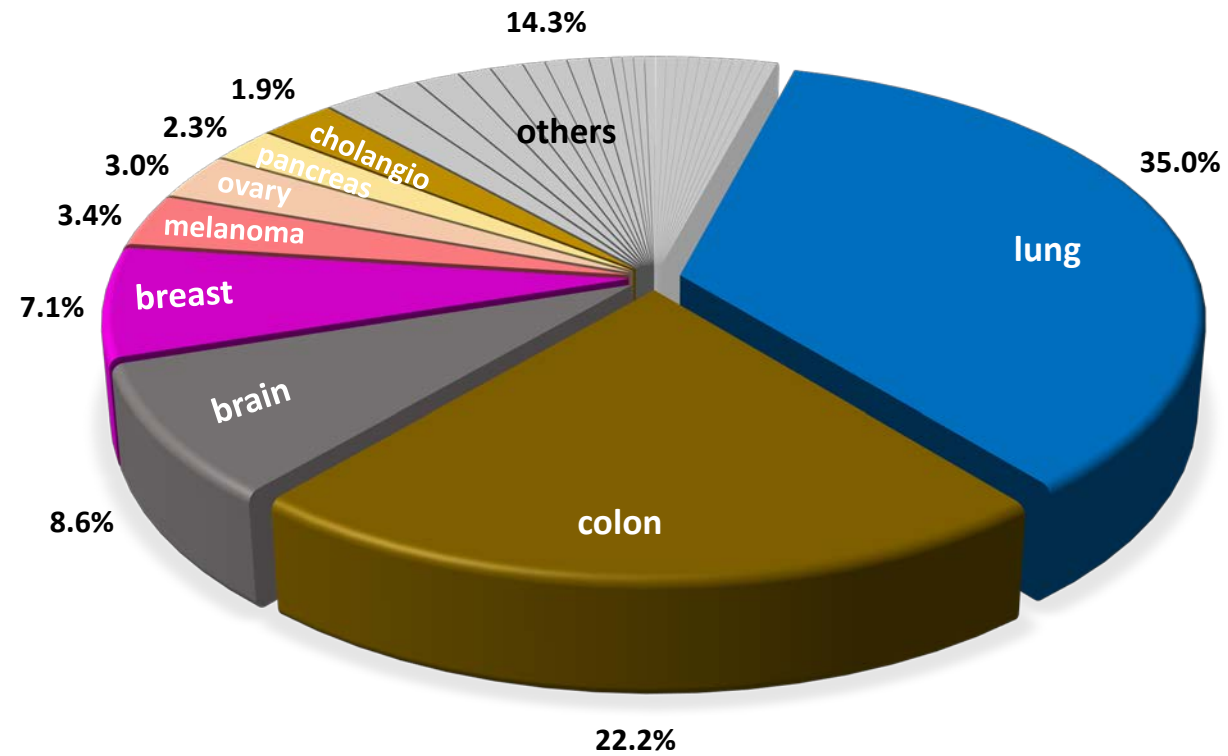


Phase 2:

Dalla raccomandazione al follow up



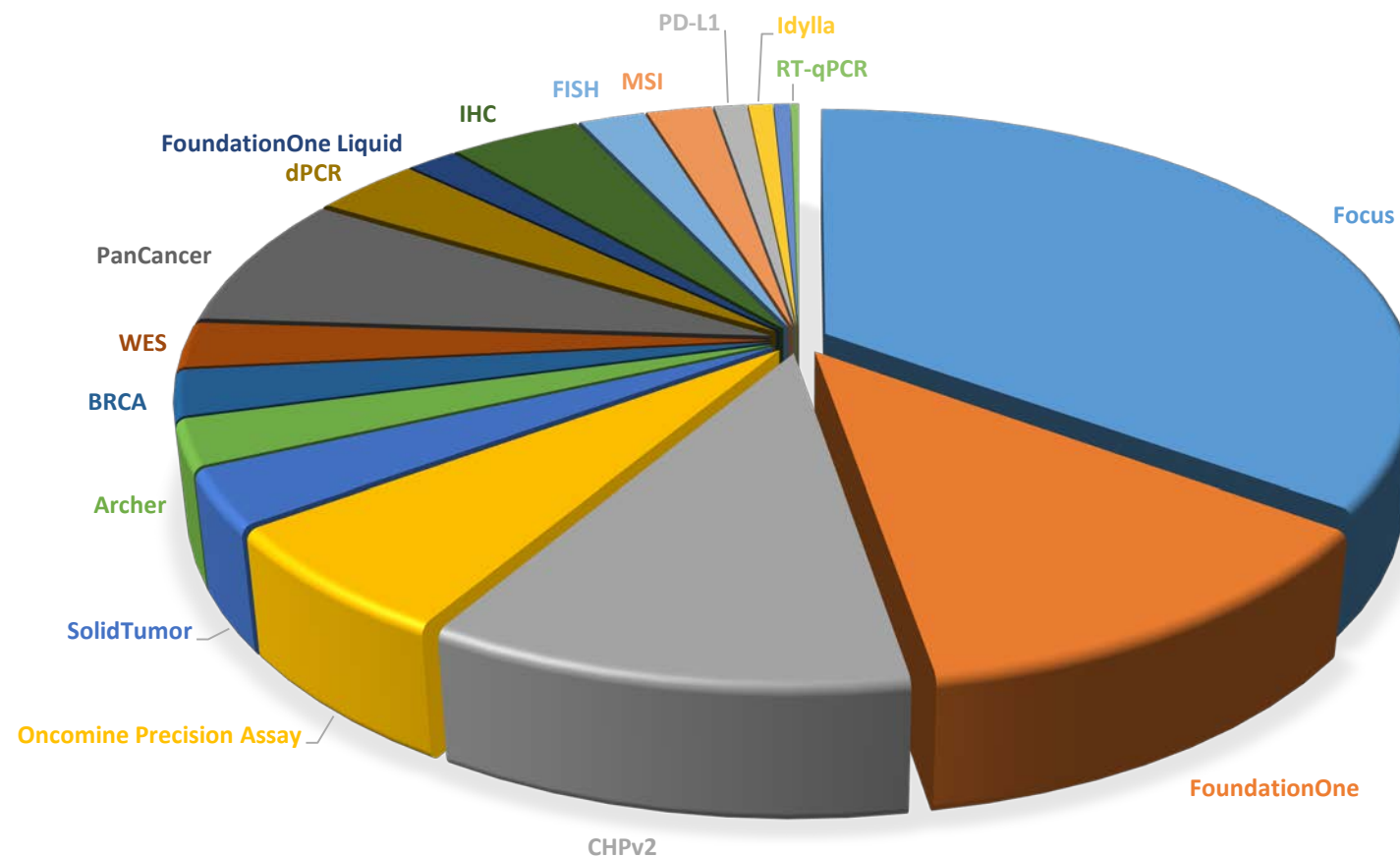
Casi presentati secondo istotipo



Casi presentati dagli oncologi: 122

Casi presentati dall'AP: 148

Analisi effettuate



Casi considerati per i grafici: 376

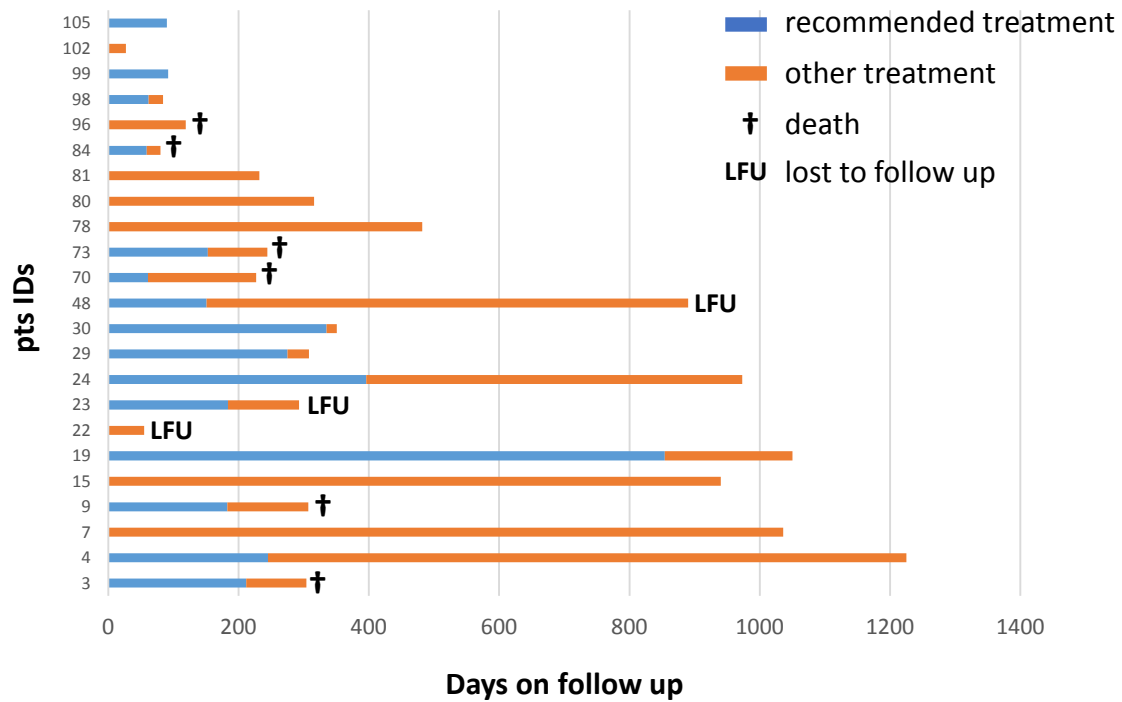
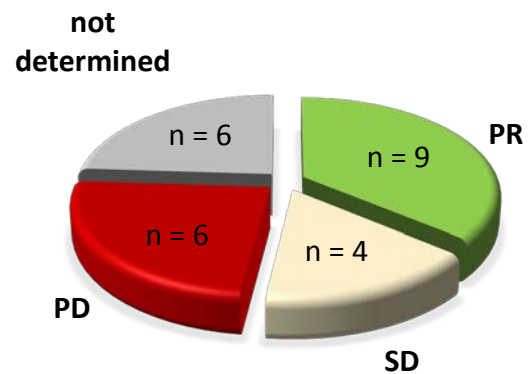
'standard' NGS panels (in-house): 276/376 (**73.4%**)

outsourcing NGS (Foundation): 52/376 (**13.8%**)

liquid biopsies: 48/376 (**12.8%**)

WES: 10/376 (**2.6%**)

Risposta terapeutica



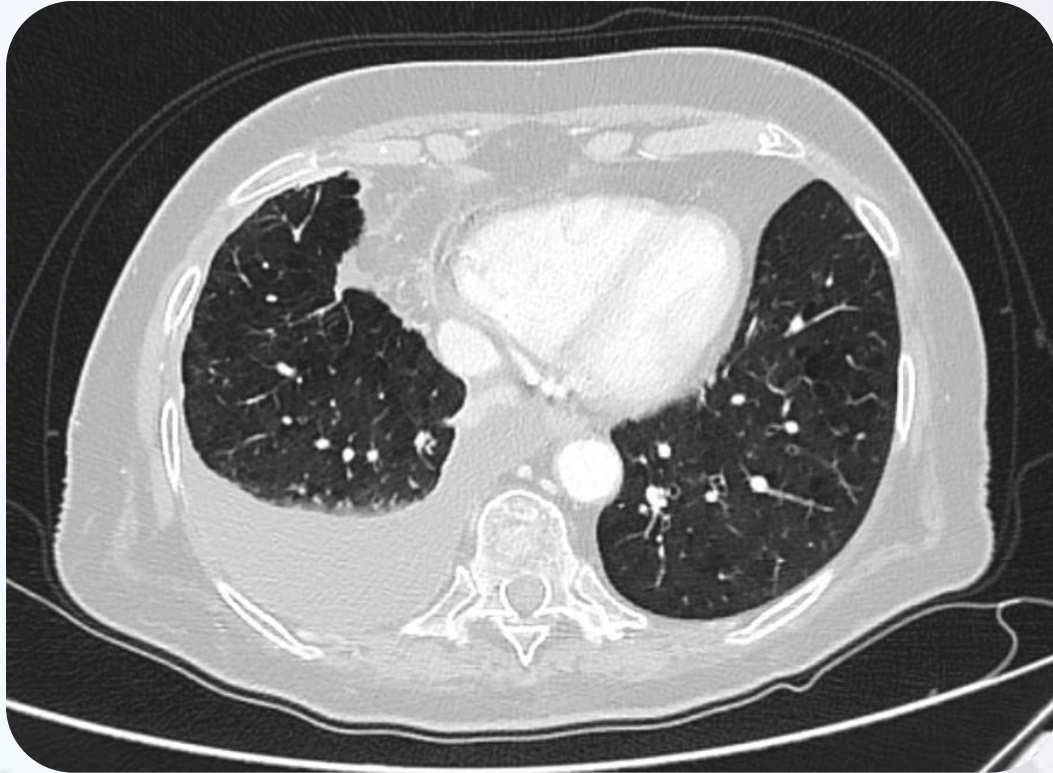
Case#1 presentation

Female, 60 y/o, ECOG PS 0, former smoker (18 packs/year)

History of hypertension treated with Ramipril (10 mg/die) since 2019

August, 2021: chest X-ray with evidence of right pleural effusion

Case#1 presentation



CT scan
August, 2021

Histological diagnosis:
lung adenocarcinoma, G3, TTF1+, p40-

Staging: **cTx cN2 cM1** (pleural effusion, liver, internal mammary and abdominal nodes)

Molecular analysis:
***RET fusion (PCR)*, PD-L1 TPS <50%**

Case#1 presentation

September 2021: 1 line with Cisplatin-Pemetrexed-Pembrolizumab (every 21 days, 4 cycles)
→ non-evaluable response on November 2021 by CT scan

November 2021: maintenance therapy with Pemetrexed-Pembrolizumab (every 21 days, for only 2 cycles) → **evidence of liver progression on January 2022 by CT scan**



Case#1 presentation

ESMO*: **NGS (RNA/DNA)** on tumor tissue/liquid biopsy
→ increased sensitivity for unknown partner genes

NGS (DNA+RNA) Oncomine Precision Assay → evidence of two **RET fusion**
CCDC6(1) – RET(12) + CCDC6(1)-RET(11), **TP53** mutation p.G266V

Which II line...? Docetaxel vs **RET INHIBITOR** (CNN)

Case#1 presentation

January 2022: II line **RET INHIBITOR**

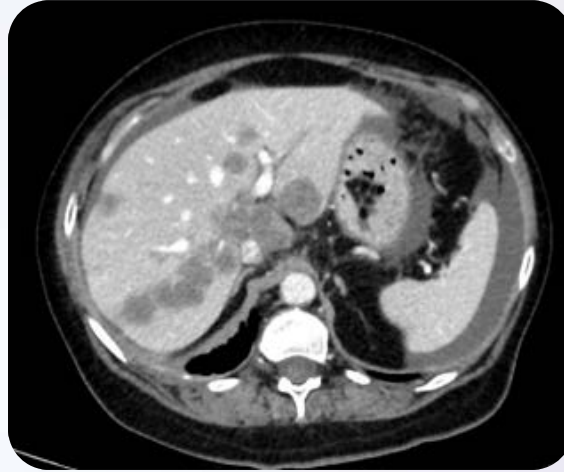
Blood pressure monitoring (risk of worsening hypertension), ECG (QT long syndrome), liver toxicity

AEs: hypertransaminasemia G1
→ no discontinuation of RET inhibitor

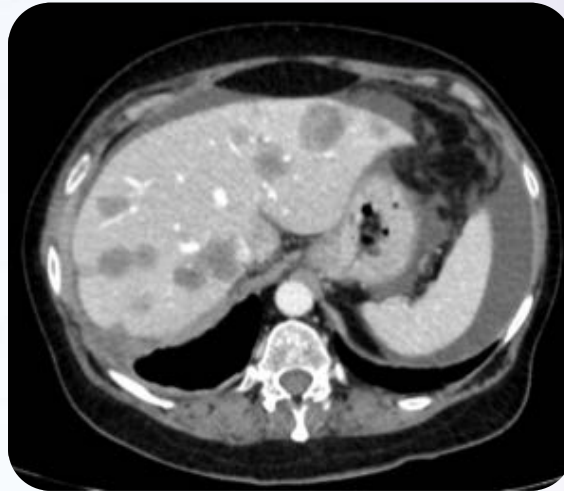
Lung embolism: no respiratory symptoms
→ treatment with LMWH and continue RET inhibitor

Case#1 presentation

CT scan (Jan 2022)



CT scan (Apr 2022)



Case#1 presentation



On the April CT scan evidence of an excavated lesion → **continue RET Inhibitor, waiting for BAL**

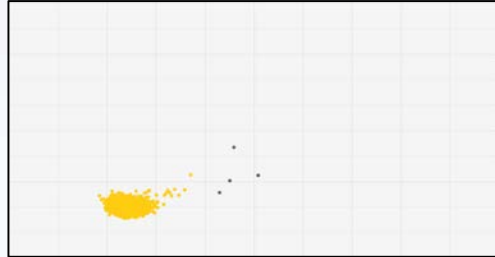
Real progression of disease?
→ Molecular profile with **TP53** mutation **p.G266V**



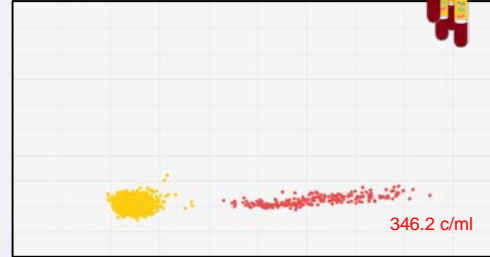
NGS analysis on plasma samples

assay:
TP53 p.G266V

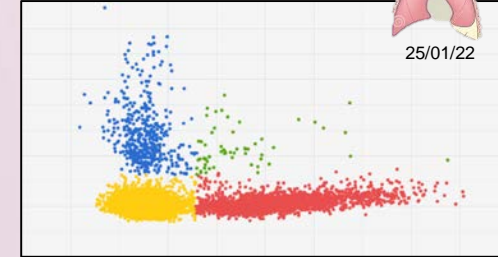
NTC



cfDNA
pool healthy donors

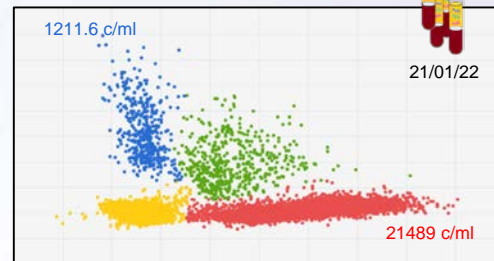


tDNA



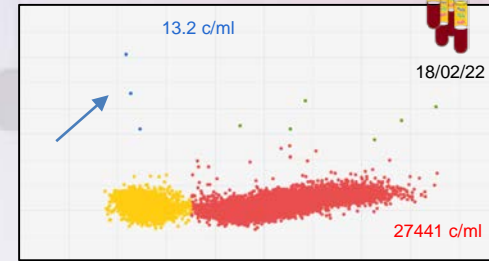
VAf (dPCR): 15.1%
VAf (NGS): 19.0%

ctDNA
1st blood drawing



VAf (dPCR): 5.4%
VAf (NGS): 5.9%

ctDNA
2nd blood drawing



VAf (dPCR): 0.05%
VAf (NGS): wt

Problemi incontrati

- La maggior parte dei pazienti «esterni» vengono persi: non ritornano al MTB per la raccomandazione terapeutica
- Compilazione non ottimale del database da parte degli oncologi medici (considerato extra work *time-consuming*)
- Costi elevati delle analisi molecolari una buona parte de quali sono coperti dalla direzione scientifica
- La maggior parte dei pazienti che seguono la raccomandazione terapeutica vengono trattati off label e al di fuori di sperimentazioni cliniche

Il lavoro di ACC

Gruppo di lavoro sui Molecular Tumor Boards di Alleanza Contro il Cancro

Pubbligate (novembre 2020) linee guida articolate in 8 capitoli

- 1) Ruolo e obiettivi del Molecular Tumor Board
- 2) Regole di Ingaggio per i Pazienti Oncologici
- 3) Come informare correttamente il Paziente Oncologico
- 4) Gestione informatica dei dati clinici e del flusso di lavoro
- 5) Tipologia di saggi NGS su tessuto e biopsia liquida
- 6) La refertazione del Molecular Tumor Board
- 7) Accesso ai farmaci e rapporti con Istituzioni e Aziende
- 8) Formazione



MTB

2020

Linee Guida per l'istituzione e la gestione
dei **Molecular Tumor Board** negli Istituti
di Alleanza Contro il Cancro

<https://www.alleanzacontroilcancro.it/pronte-le-linee-guida-per-il-cambio-di-paradigma-nellapproccio-alla-cura-dei-tumori/>

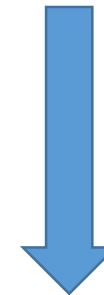

MOLECULAR TUMOR BOARD

Principi Ispiratori

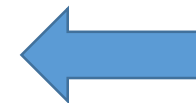
- Necessità di mettere a punto e mantenere elevati standards di qualità
- Il network degli istituti of ACC rappresenta un ambiente ideale (per competenze e per investimenti tecnologici)
- Opportunità di collegamento con le reti oncologiche regionali
- Possibilità di generare e analizzare un gran numero di dati per analisi di impatto
- Desiderio di mantenere una necessaria flessibilità operativa per tenere il passo con l'evoluzione delle tecnologie e considerare sempre la centralità del paziente

Condotto un survey 2021-2022 dei MTB di ACC

What was the impact of these guidelines on the ACC MTB Workgroup in years 2020-2022?



- RedCAP online survey
- Form Display logics
- Mutually exclusive menus and question trees



TOPICS ASSESSED BY THE ACC SURVEY

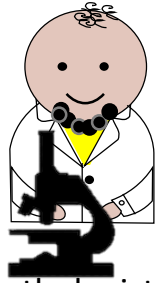
- (1) Legal issues and budget
- (2) Tumors profiled
- (3) MTB organization and case mix
- (4) Next Generation Sequencing (NGS) technical tools
- (5) Diagnostic reporting.

MTB composition

16 ACC Members (of 26) with an active MTB)



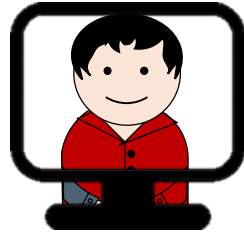
medical oncologist
100%



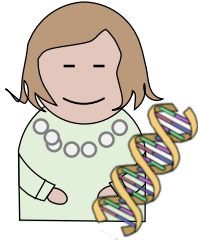
pathologist
94%



biotechnologist
89%



bioinformatician
72%



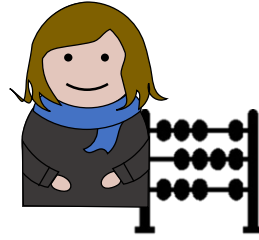
geneticist
72%



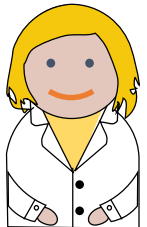
hospital pharmacist
67%



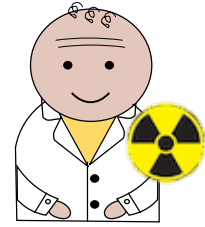
data manager
56%



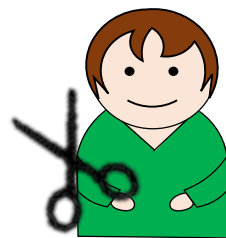
biostatistician
56%



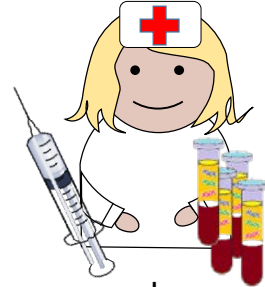
hematologist
56%



radiologist
radiotherapist
44%



surgeon
44%



research nurse
22%

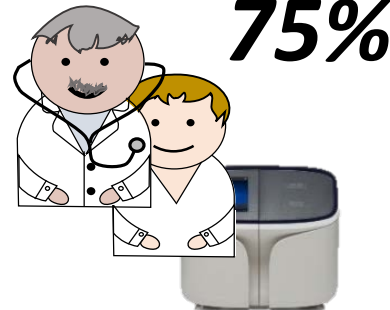
Appointed discussant(s)

Not assigned **6%**



19%

Oncologist only



75%

Oncologist and Molecular Biologist

Number of active ACC MTBs:

○ n. 4 in yr 2019

○ **n. 16 in yr 2022**

MTB meetings:

○ every 15 days (5/16, 31%),

○ weekly (4/16; 25%)

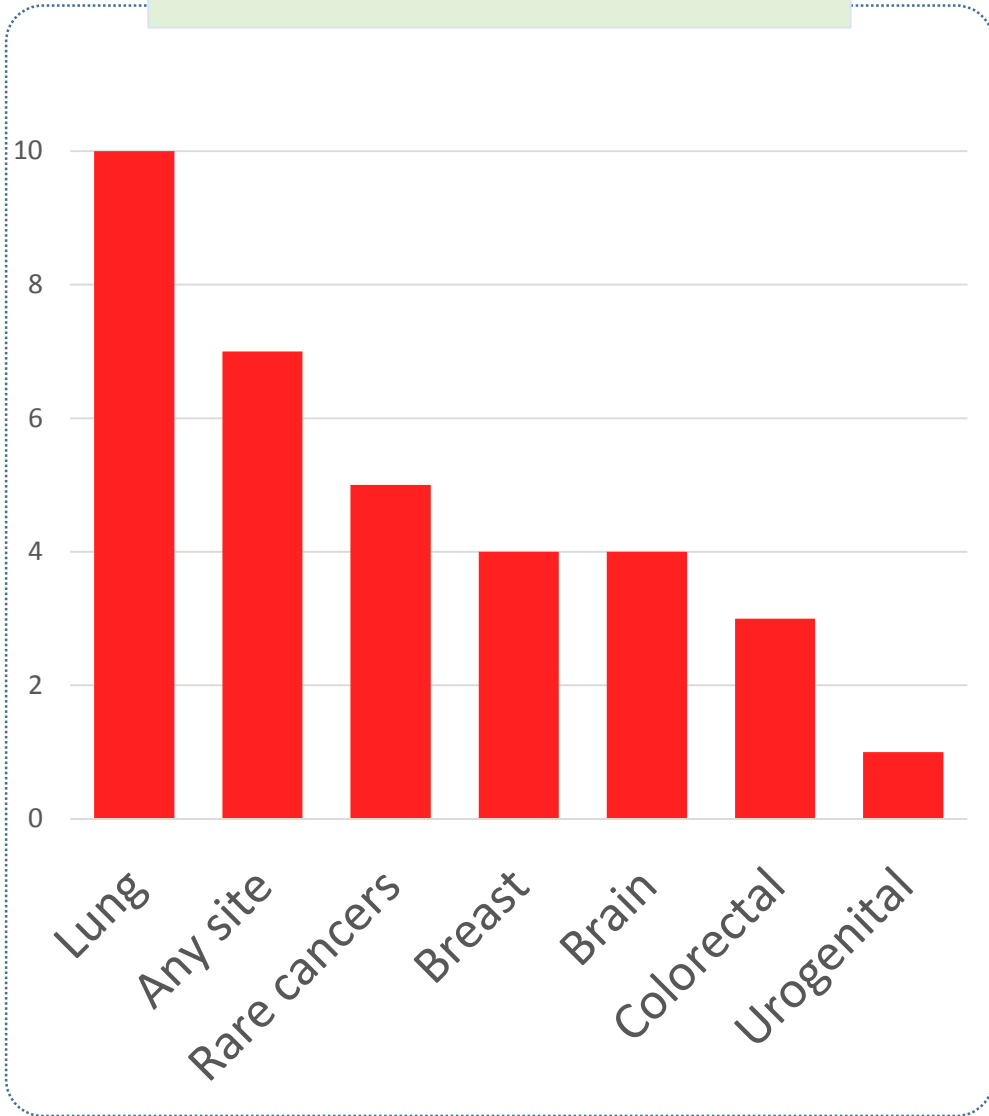
○ when needed (4/16; 25%)

○ monthly (1/16, 6%)

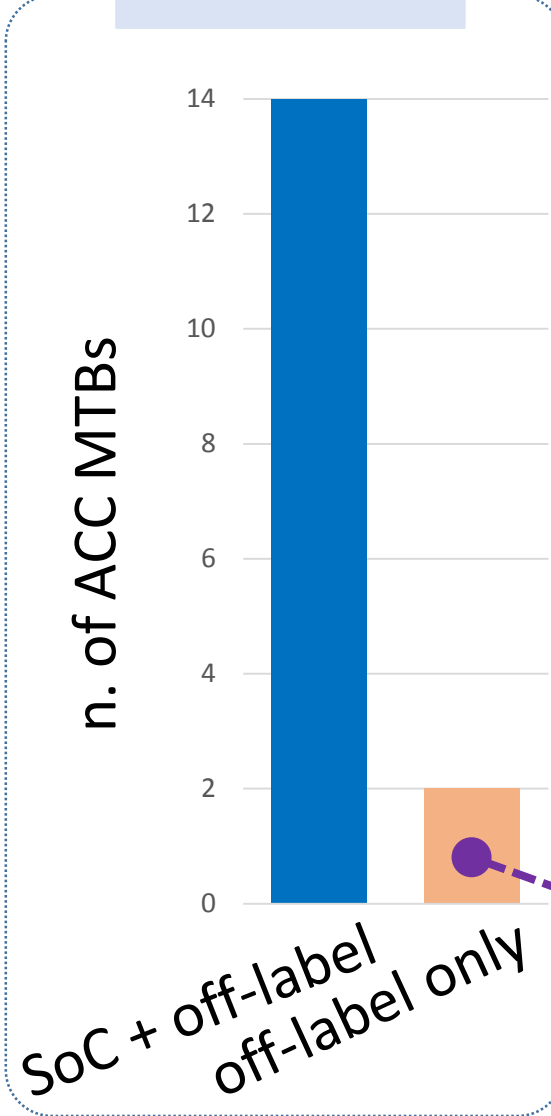
○ No defined schedule yet (2/16, 13%)

Virtual meeting attendance and/or virtual + FtF = 16/17!!! **(94%)**

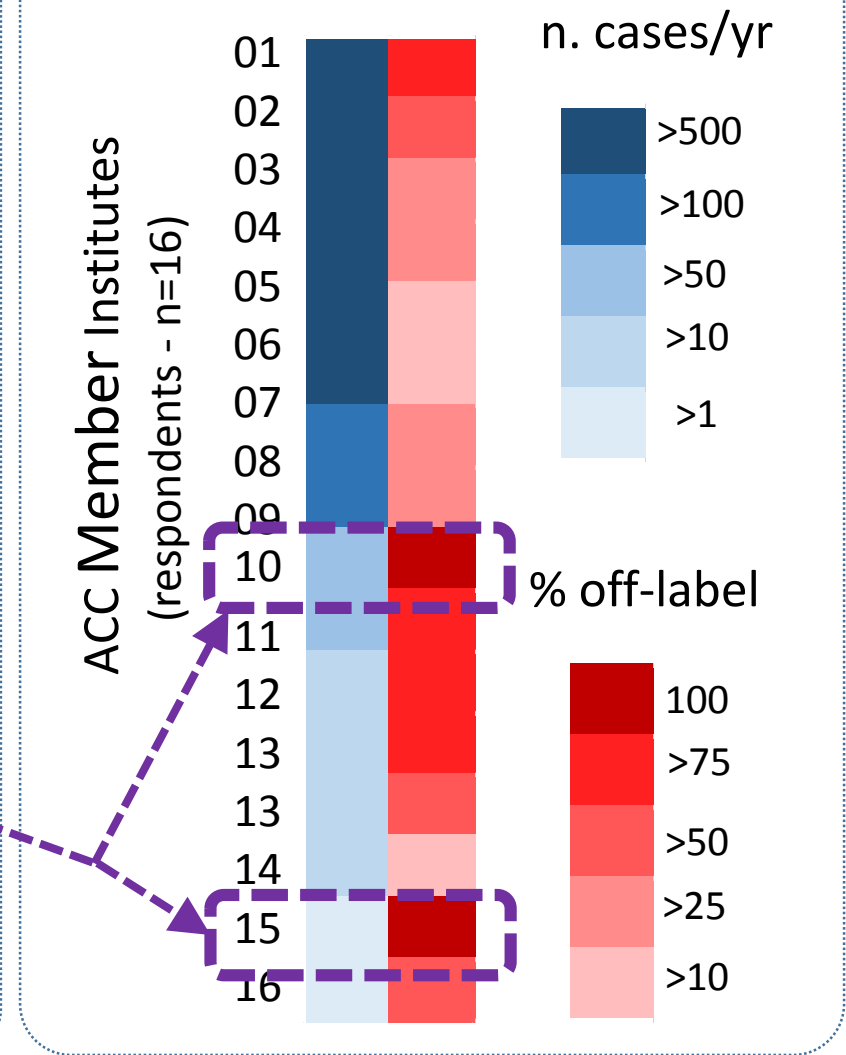
Tumors considered



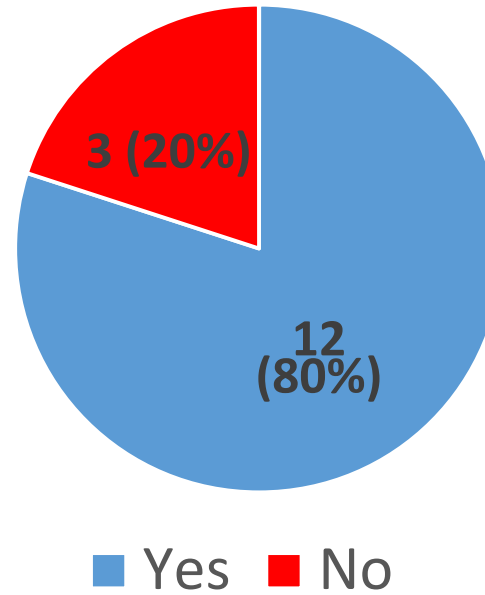
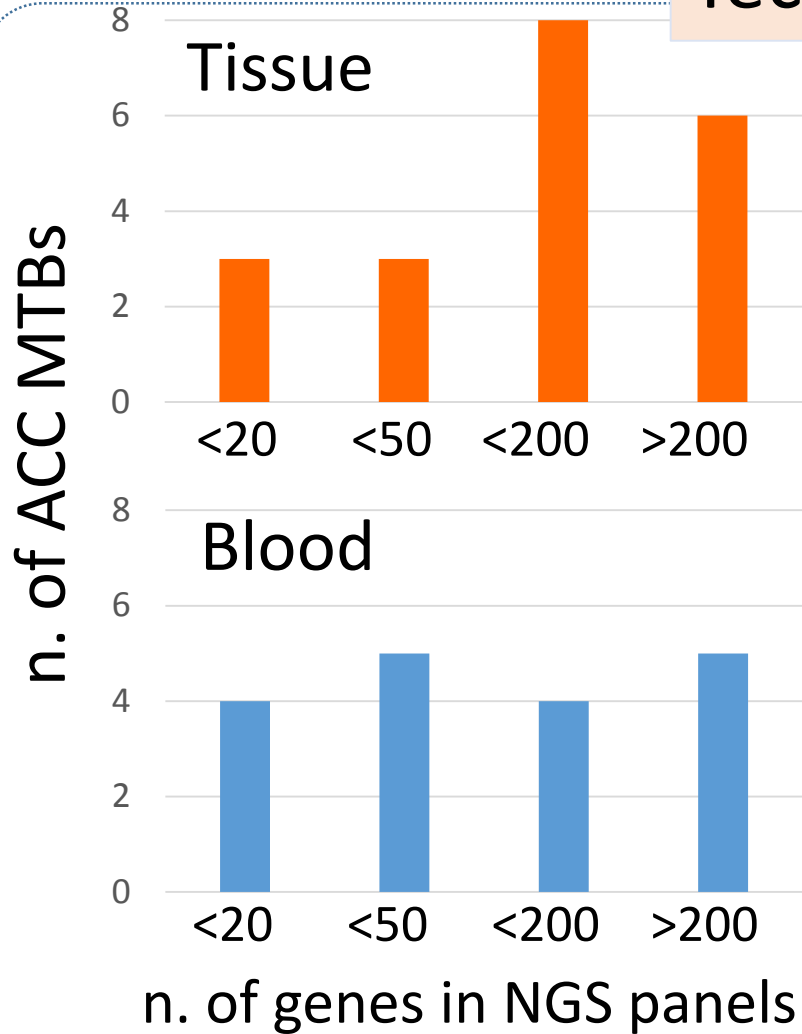
Case mix



Numerosity by case mix

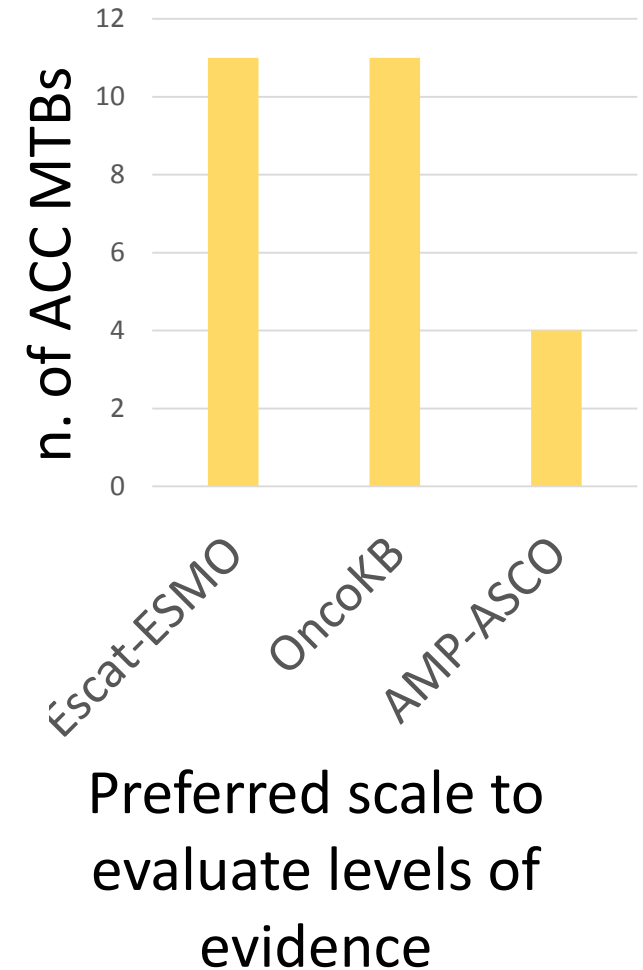


Technical NGS Tools



Do you consider liquid biopsy reliable for therapy assignment?

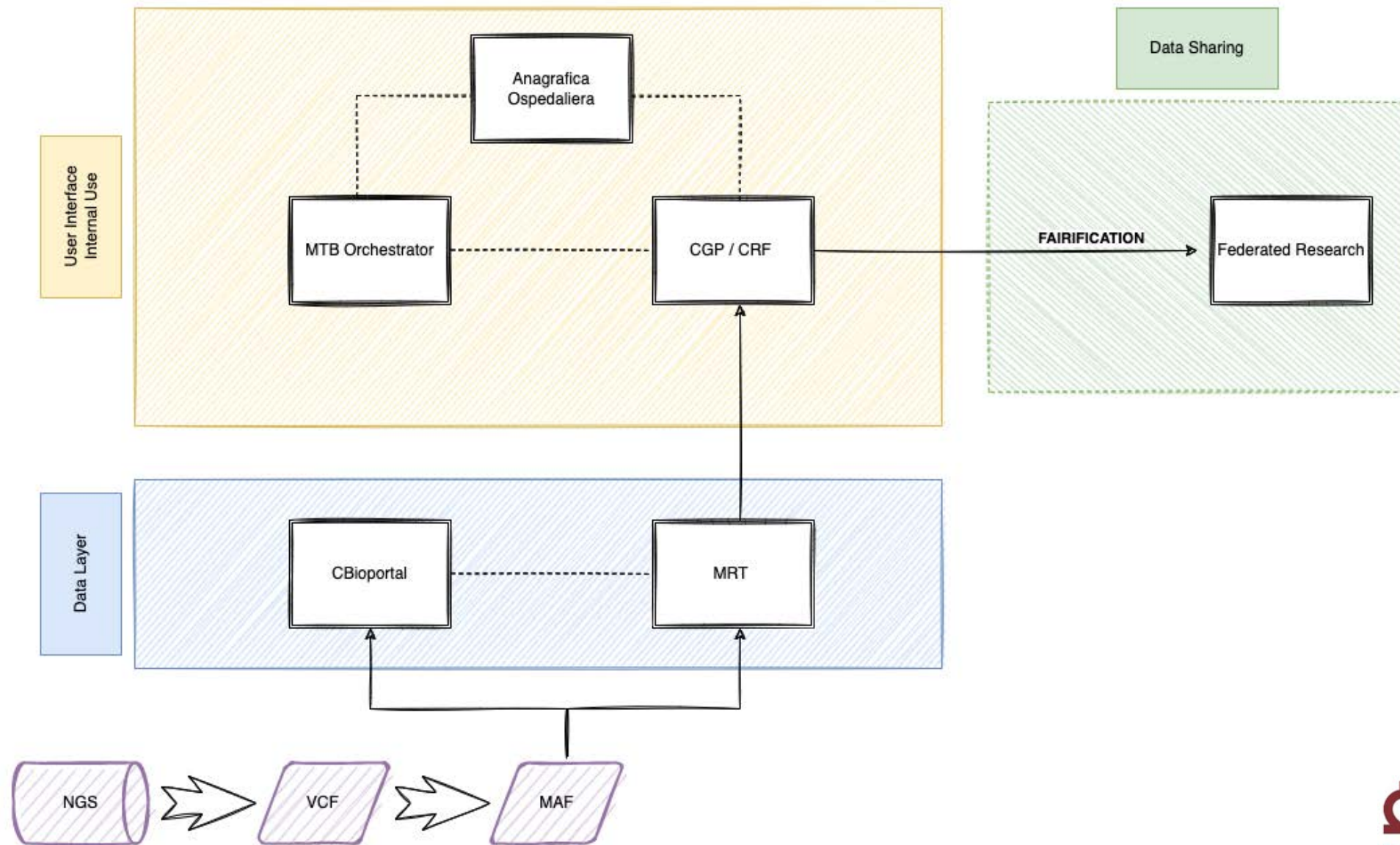
Reporting



Messaggi principali

- Notevole spinta alla crescita spontanea negli ultimi due anni
- Apparente «maturità» del sistema nonostante alcune disomogeneità
- Grande opportunità di ulteriore crescita attraverso la possibilità di integrazione e interoperabilità dei dati

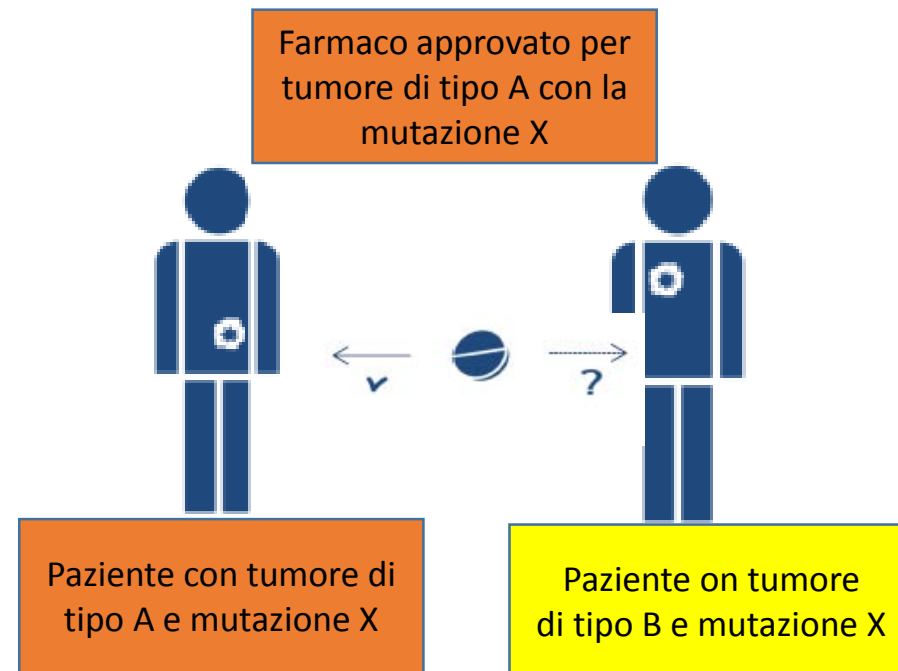
Progetto piattaforma informatica VMTB ACC



Cosa dovremmo fare in futuro

L'esempio dell'Olanda

The Drug Rediscovery (DRUP) protocol



Stato dell'arte

- Il programma DRUP (Drug Rediscovery Protocol) è nato vari anni fa in Olanda e include numerosi centri oncologici in Olanda
- Il protocollo consiste in un master trial molto flessibile in cui i pazienti vengono arruolati in coorti distinte per alterazioni molecolari in specifici tumori. I pazienti devono aver esaurito le opzioni terapeutiche standard. Ai pazienti vengono somministrati farmaci (n= 34) messi a disposizione da parte di numerose aziende farmaceutiche (n= 12)
- Al Giugno 2022 sono stati screenati più di 2000 pazienti e inclusi nelle varie coorti di studio più di 1000

Table 2: Submission and accrual overview

June 1st, 2022

Submitted	2053
Excluded	928 (45.2%)
Pending	72 (3.5%)
Enrolled	1053 (51.3%)

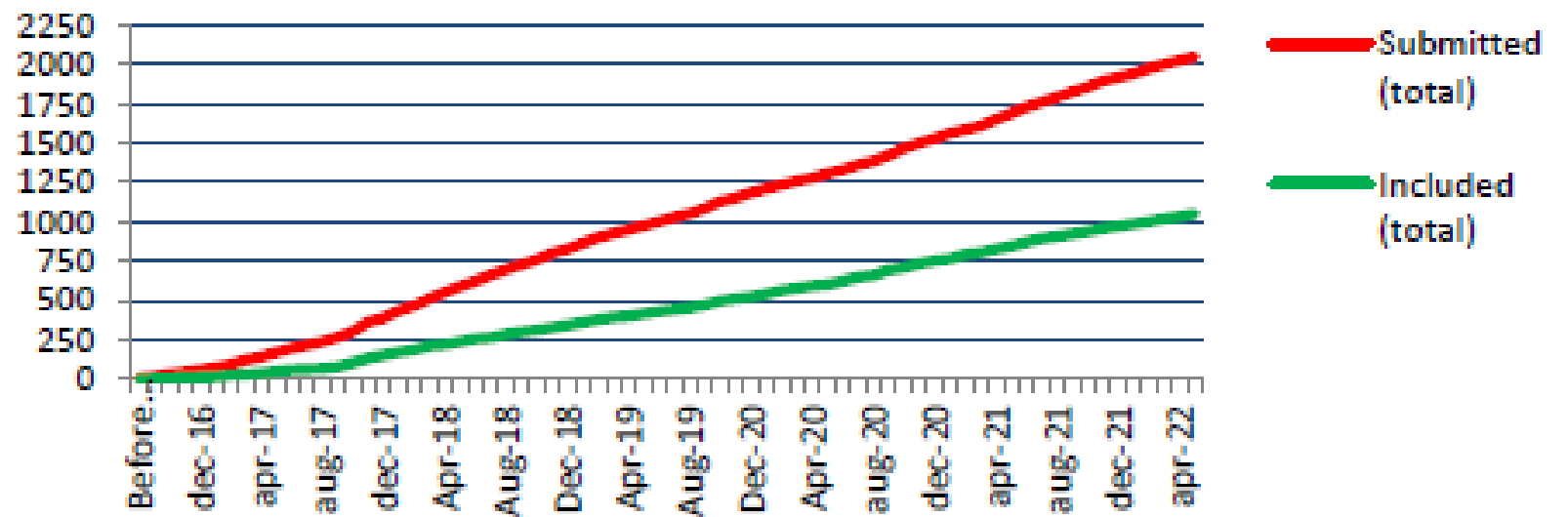


Table 1: List of pharmaceutical companies & study drugs

Confidential, list might be subjected to change

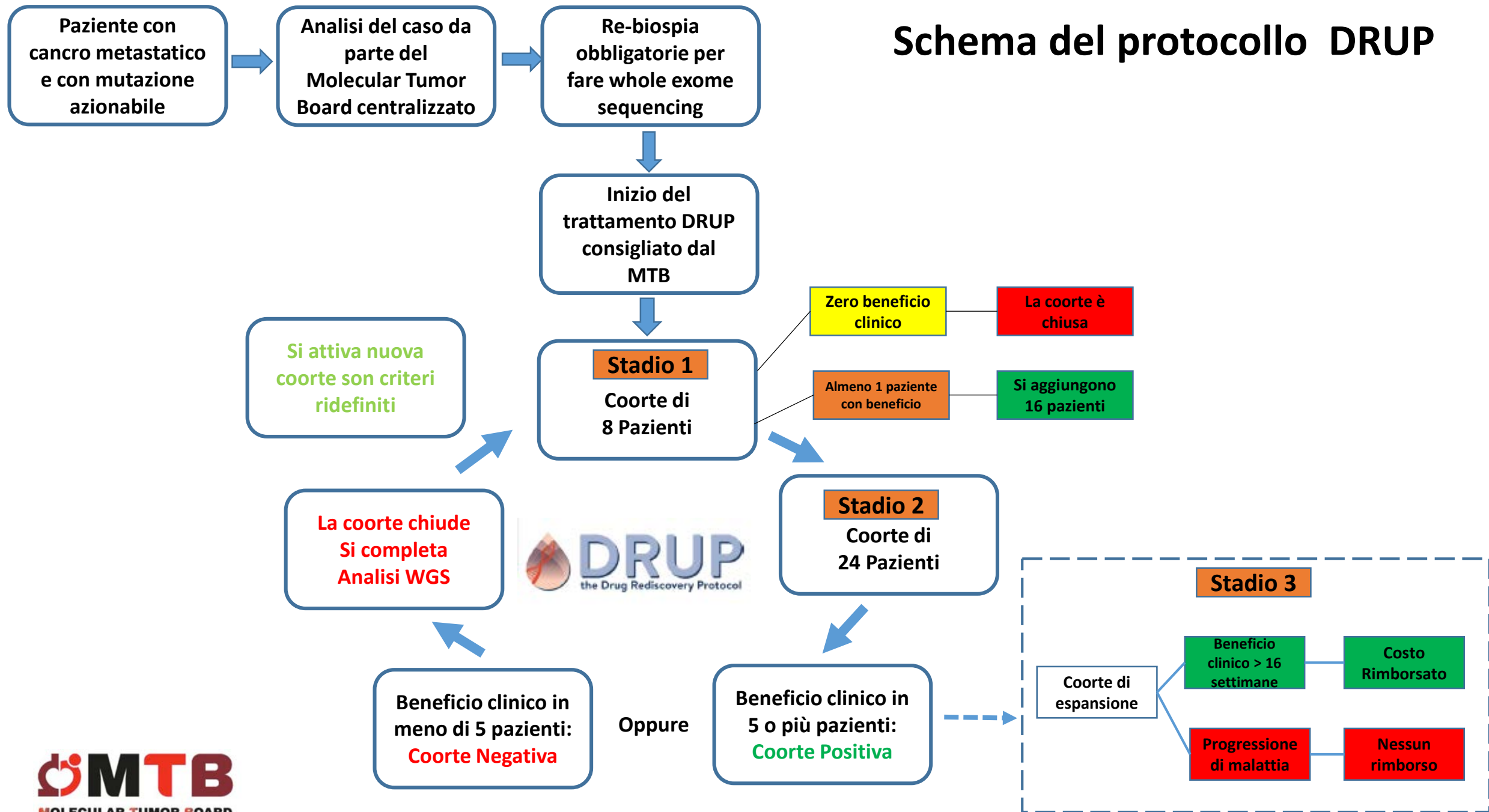
Currently available

<u>Amgen</u> Panitumumab	<u>Eisai</u> Lenvatinib	<u>Bayer</u> Regorafenib	<u>Roche</u> Erlotinib Trastuzumab+
<u>BMS</u> Nivolumab Ipilimumab	<u>AstraZeneca</u> Olaparib Durvalumab	<u>Clovis Oncology</u> Rucaparib	Pertuzumab Vemurafenib+ Cobimetinib
<u>Novartis</u> Dabrafenib Nilotinib Trametinib Ribociclib Alpelisib	<u>Pfizer</u> Axitinib Crizotinib Sunitinib Palbociclib Talsoparib, dacomitinib Lorlatinib	<u>MSD</u> Pembrolizumab	Vismodegib Atezolizumab+ bevacizumab Alectinib Entrectinib
		<u>Lilly</u> Abemaciclib	
		<u>BI</u> Afatatinib	<u>Janssen</u> Erdafitinib

Committed

<u>Lilly</u> Selpercatinib	<u>GSK</u> Niraparib
-------------------------------	-------------------------

Schema del protocollo DRUP



Stato dell'arte

- Numerosi altri paesi europei stanno attivando loro DRUP Nazionali:
 - Danimarca, Norvegia e Finlandia
 - Molto probabilmente anche la Francia sta avviando studio analogo

Prospettive per l'Italia

- Organizzare anche nel nostro paese un protocollo DRUP
- Ottenere l'approvazione dell'AIFA
- Ottenere la collaborazione delle Pharma
- Ottenere il finanziamento necessario

Ringraziamenti

- Patrizio Giacomini
- Matteo Allegretti
- Alessandra Fabi
- Edoardo Pescarmona
- Simonetta Buglioni
- Beatrice Casini
- Elisa Melucci
- Patrizia Vici
- Eriseld Krasniqi
- Federico Cappuzzo
- Diana Giannarelli
- Maurizio Fanciulli
- Francesca De Nicola
- Frauke Goeman
- Matteo Pallocca
- Andrea Pace
- Veronica Villani
- Virginia Ferraresi
- Lorenza Landi