

Rete Oncologica Veneta

Ricerca, innovazione, assistenza



Con il Patrocinio di



12^a EDIZIONE
Progetto CANOA

CARCINOMA MAMMARIO:

QUALI NOVITA' PER IL 2022?

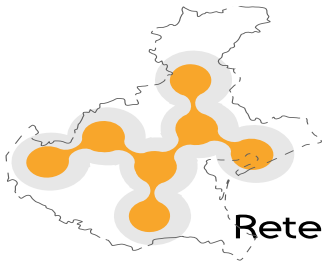
"Saper leggere" uno studio clinico per migliorare la pratica clinica

18-19 Marzo 2022
Ospedale di Pescantina (VR)
Park Hotel Villa Quaranta

Profilazione genomica del tumore mammario e molecular tumor board

PierFranco Conte, Chiara Agnoletto
Coordinamento della Rete Oncologica Veneta (ROV)

Coordinatori scientifici:
Stefania Gori
Giovanni L. Pappagallo



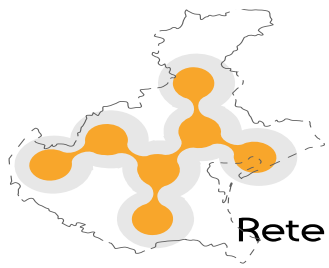
Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza



PierFranco Conte

Disclosure of potential conflicts of interests

- **Consultant:**
Novartis, EliLilly, Astra Zeneca, Tesaro, Daiichi-Sankyo, Gilead, Reveal Genomics
- **Honoraria:**
BMS, Roche, EliLilly, Novartis, AstraZeneca
- **Research Funding from profit organizations:**
Novartis, Roche, EliLilly, BMS, Merck-Serono
- **Funding from non profit organizations:**
National Research Council, Ministry of Education and Research, Italian Association for Cancer Research, Italian Drug Agency (AIFA), EmiliaRomagna Secretary of Health, Veneto Secretary of Health, University of Padova, Ministry of Health
- **Founder & Chairman:**
Periplo Foundation



Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza



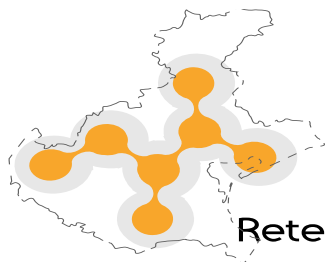
Molecular Tumor Board

Riferimenti normativi regionali

- ✓ Deliberazione della Giunta Regionale n.067 del 8 luglio 2019 'Istituzione del Gruppo di lavoro interdisciplinare Molecular Tumor Board (MTB)'.
- ✓ Deliberazione della Giunta Regionale n.926 del 5 luglio 2021 'Istituzione e funzionamento del Molecular Tumor Board della Regione del Veneto'.
- ✓ Deliberazione della Giunta Regionale n.098 del 21 settembre 2021 'Nomina del Molecular Tumor Board (MTB) Multidisciplinare, Dgr n. 926 del 5 luglio 2021'

Linee guida di riferimento

- ✓ Raccomandazioni AIOM 'Tumor Board Molecolare' Edizione Novembre 2020.
- ✓ Linee Guida per l'istituzione e la gestione dei Molecular Tumor Board negli Istituti di Alleanza Contro il Cancro 2020.



Rete Oncologica Veneta

Ricerca, innovazione, assistenza



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

098

21 SET. 2021

DECRETO N. DEL

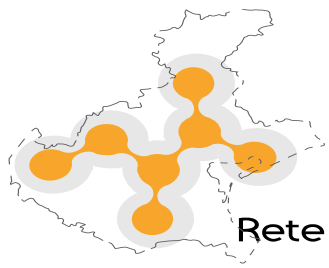
OGGETTO: Nomina del Molecular Tumor Board (MTB) multidisciplinare. Dgr n. 926 del 5 luglio 2021.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Con il presente provvedimento, come previsto dalla dgr n. 926/2021, viene nominato il Molecular Tumor Board (MTB) multidisciplinare.

Segreteria scientifica costituita di un clinico [dott.ssa Sara Lonardi], un patologo [Prof. Matteo Fassan] ed un case manager [dott.ssa Chiara Agnoletto].

PF Conte, Coordinatore ROV
V Guarneri, Oncologo
S Lonardi, Oncologo
M Milella, Oncologo
V Zagonel, Oncologo
A Favaretto, Oncologo
P Morandi, Oncologo
G Aprile, Oncologo
S Gori, Oncologo
M Krampera, Ematologo
AP Dei Tos, Patologo
A Scarpa, Patologo
M Fassan, Patologo,
S Indraccolo, Oncologo Molecolare
M Montagna, Biologo Molecolare
L Turolla, Genetista
P Del Bianco, Biostatistico
M Coppola, Farmacista Ospedaliero
C Alberti, Farmacista Ospedaliero
L Sandonà, Bioeticista
C Chiamulera, Farmacologo
Direttore Area Farmaceutica o delegato
Direttore Programmazione Sanitaria o delegato
Direttore Sistemi Informativi Az Zero o delegato



Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza

Molecular Tumor Board

1- Criteri di selezione dei pazienti

2- Identificazione dei test molecolari da eseguire

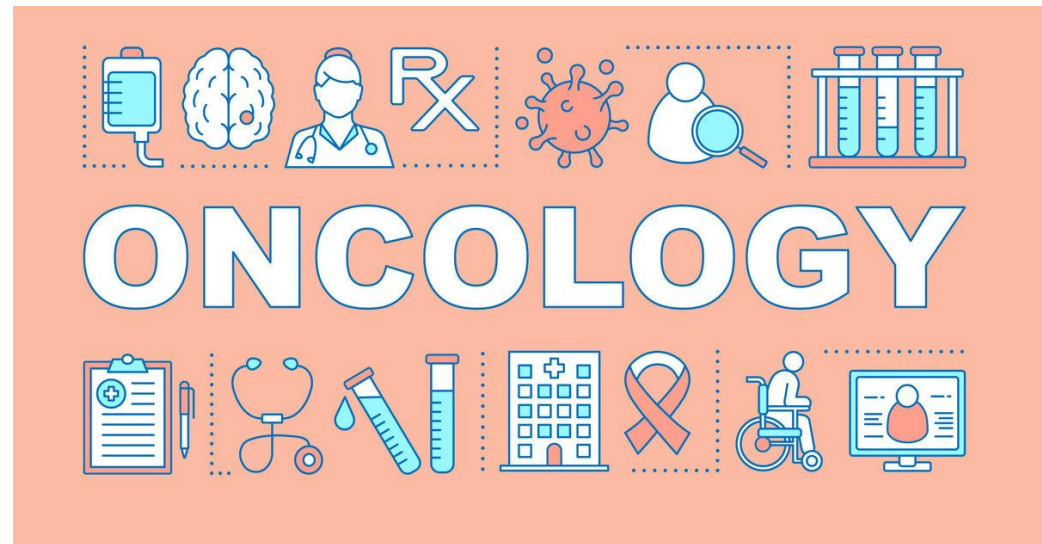
3- Applicativo per monitoraggio e registrazione

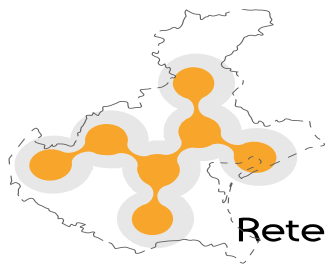
4- Criteri per l'individuazione di laboratori accreditati

5- Percorso diagnostico terapeutico (PDTA) dedicato

6- Criteri di accesso al farmaco e priorità di scelta

7- Criteri per definire le tariffe delle prestazioni





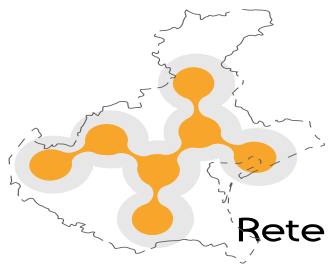
Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza



Molecular Tumor Board

Criteri clinici dei pazienti eleggibili per la profilazione genomica

- Aspettativa di vita di almeno 6 mesi e adeguato performance status (PS 0/1)
- Neoplasie orfane per cui non è disponibile un trattamento approvato
- Pazienti già testati e risultati negativi per alterazioni molecolari standard, a fallimento della terapia standard
- Pazienti che, pur in presenza di alterazioni molecolari predittive, abbiano una malattia refrattaria al trattamento di comprovata efficacia.



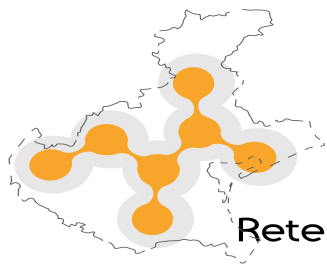
Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza



Molecular Tumor Board

Caratteristiche dei test molecolari da eseguire

- Pannelli genici predefiniti o custom, da 16 geni a >500 geni [Tumor Mutational Burden]
- Pannelli utilizzabili sulle piattaforme di sequenziamento presenti in Regione Veneto [Illumina e Thermofisher]
- Privilegiare soluzioni per coprire un numero minimo di geni con elevate sensibilità e specificità
- Differenze tra pannelli per biopsia tissutale o biopsia liquida [e.g. pannelli per cfDNA non hanno ancora (con una eccezione) il marchio CE IVD, e coprono un numero minore di geni e di alterazioni]
- Criteri nella scelta dei geni da analizzare:
 - presenza di tutti i geni azionabili attualmente previsti dai LEA, oltre a un significativo numero di geni con livelli di azionabilità ESCAT I-II e oncoKB 1-3A.
 - pannelli -commerciali o custom- secondo la normativa IVDR (Regolamento UE 2017/746).



Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza



Alterations	Alteration considered	LOE (level of evidence)
<i>ERBB2</i> amplification	Focal amplification (DNA copy number 6; size 10 Mb)	IA
Germline <i>BRCA1/2</i> mutations	Truncated mutations: InDel, splice-site, nonsense (except known truncating polymorphic variant, i.e. <i>BRCA2</i> K3326X). Rare known inactivating missense mutations (pathogenic variant class 5)	IA
<i>PIK3CA</i> mutations	Major hot-spot activating missense mutations (E542K, E545K/A, H1047R/L)	IA
Microsatellite instability (MSI)		IC
<i>NTRK</i> translocations		IC
<i>ESR1</i> mutations	Hot-spot activating missense mutations (E380Q, Y537S/C/N, D538G)	IIA
<i>PTEN</i> loss	Homozygous deletions. Loss-of-function mutations: truncated mutations and known inactivating missense mutations (Ex: R130Q/G)	IIA
<i>AKT1</i> mutations	E17K	IIB
<i>ERBB2</i> mutations	Hot-spot activating missense mutations (e.g. S310F/Y, L755S, V777L) In-frame insertion exon 20 (Ex: Y772_A775dup)	IIB

REVIEW

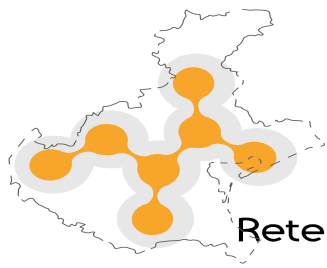
Genomic alterations in breast cancer: level of evidence for actionability according to ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT)

R. Condorelli^{1,2}, F. Mosele^{1*}, B. Verret¹, T. Bachelot³, P. L. Bedard⁴, J. Cortes⁵, D. M. Hyman⁶, D. Juric⁷, I. Krop⁸, I. Bieche⁹, C. Saura¹⁰, C. Sotiriou¹¹, F. Cardoso¹², S. Loibl¹³, F. Andre¹ & N. C. Turner¹⁴

Table 2. The ESCAT

	ESCAT evidence tier	Required level of evidence	Clinical value class	Clinical implication
Ready for routine use	I: Alteration-drug match is associated with improved outcome in clinical trials	I-A: prospective, randomised clinical trials show the alteration-drug match in a specific tumour type results in a clinically meaningful improvement of a survival end point I-B: prospective, non-randomised clinical trials show that the alteration-drug match in a specific tumour type, results in clinically meaningful benefit as defined by ESMO MCBS 1.1 I-C: clinical trials across tumour types or basket clinical trials show clinical benefit associated with the alteration-drug match, with similar benefit observed across tumour types	Drug administered to patients with the specific molecular alteration has led to improved clinical outcome in prospective clinical trial(s)	Access to the treatment should be considered standard of care
Investigational	II: alteration-drug match is associated with antitumour activity, but magnitude of benefit is unknown	II-A: retrospective studies show patients with the specific alteration in a specific tumour type experience clinically meaningful benefit with matched drug compared with alteration-negative patients II-B: prospective clinical trial(s) show the alteration-drug match in a specific tumour type results in increased responsiveness when treated with a matched drug, however, no data currently available on survival end points	Drug administered to a molecularly defined patient population is likely to result in clinical benefit in a given tumour type, but additional data are needed	Treatment to be considered 'preferable' in the context of evidence collection either as a prospective registry or as a prospective clinical trial

Tabella 1. Elenco dei geni e delle relative alterazioni con livello di azionabilità I-II su scala ESCAT per tumore alla mammella da considerare per l'inclusione nei pannelli NGS da eseguirsi in laboratori istituzionali



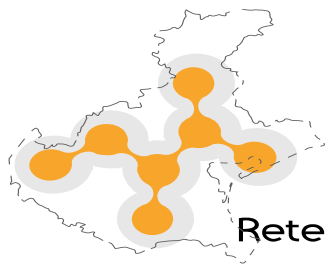
Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza



Molecular Tumor Board

Gene / Alterazione	Livelli OncoKB		
	SNVs	CNVs	Fusions
AKT	3A		
BRAF	4 (Solid tumors)		
BRCA1/2	3A		
ESR1	3A		
FGFR (1-4)	4 (Solid tumors)		
HER2	3A	1	
MET			4 (Solid tumors)
NTRK1-3	R1,R2 (Solid tumors)		1 (Solid tumors)
PIK3CA	1,2		
PTEN	4 (Solid tumors)		
RAS	4 (Solid tumors)		

Tabella 1. Elenco minimo dei geni per tumore alla mammella e delle alterazioni da considerare per l'inclusione nei pannelli NGS da eseguirsi in laboratori istituzionali e con livello di azionabilità I-II secondo i criteri ESCAT⁽¹⁾ e OncoKB⁽²⁾



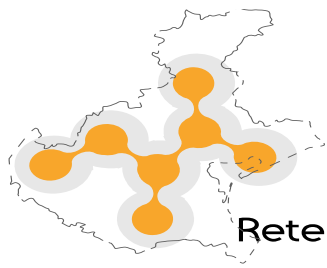
Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza



Molecular Tumor Board

Attivazione di un apposito applicativo per la registrazione e il monitoraggio dei casi

Piattaforma informatica Molecular Tumor Board regionale (Definizione delle Caratteristiche minime)



Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza



Molecular Tumor Board

Individuazione dei laboratori accreditati

- I laboratori accreditati per l'esecuzione dei test genetici dovranno essere esclusivamente istituzionali e coerenti con l'Allegato A alla DGR nr. 655 del 15 maggio 2018 per l'area oncologica.
- I centri di riferimento di diagnostica molecolare su cellule e tessuti sono individuati nelle seguenti strutture

hub:

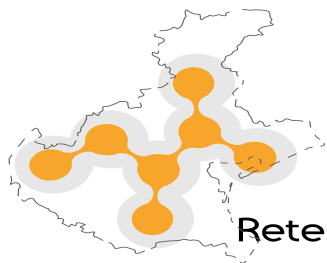
UOC di Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliera di Padova

UOC di Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

UOC di Anatomia Patologica di Treviso

- Per la profilazione genetica di campioni di plasma (biopsia liquida) l'attività si concentra presso l'Istituto Oncologico Veneto-IRCCS.

Molecular Tumor Board



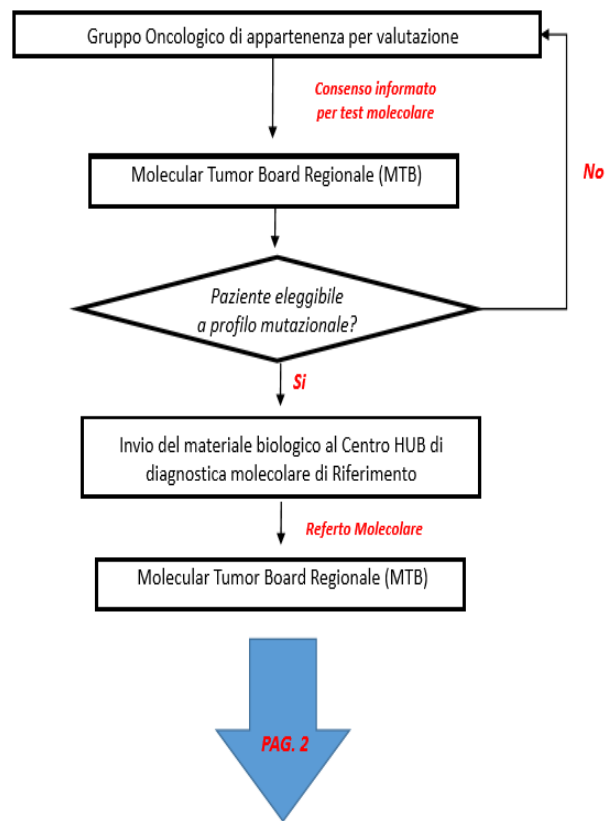
Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza



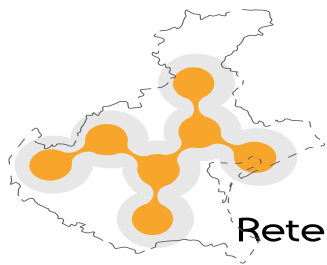
Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dedicato

Paziente potenzialmente eleggibile a profilo mutazionale

PAG. 1



*Tutto il Percorso richiesta di valutazione, referto molecolare, referto collegiale e utilizzo farmaco e follow-up deve essere documentato all'interno della piattaforma dedicata

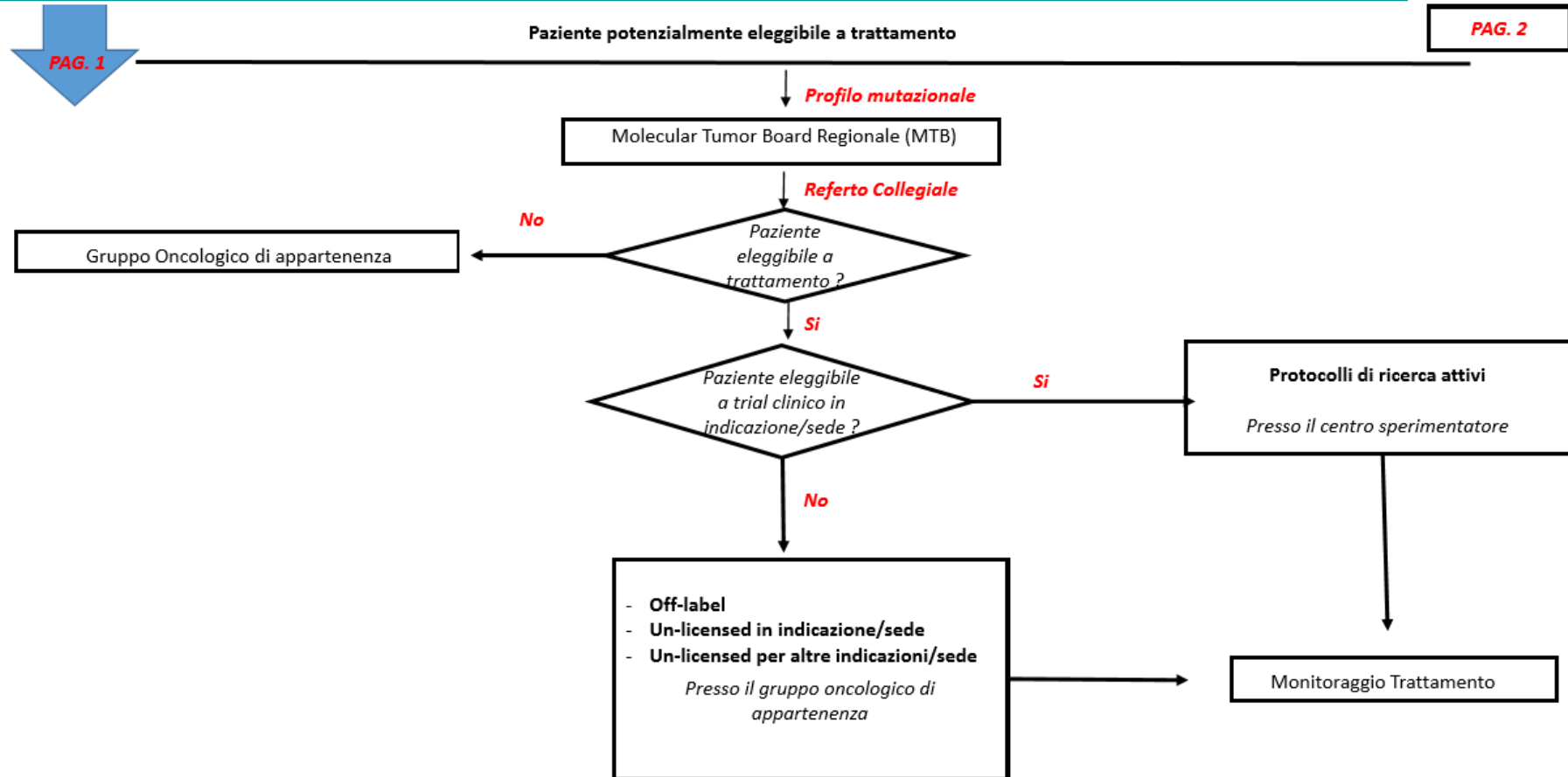


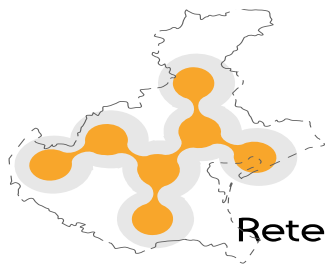
Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza



Molecular Tumor Board

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dedicato



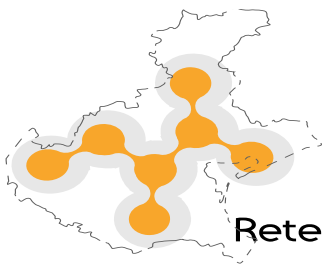


Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza

Molecular Tumor Board

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dedicato

Oltre al percorso clinico-diagnostico standard del paziente che accede alla profilazione molecolare, verrà identificata una politica per la gestione di possibili risultati inattesi e/o legati a possibili mutazioni della linea germinale.



Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza



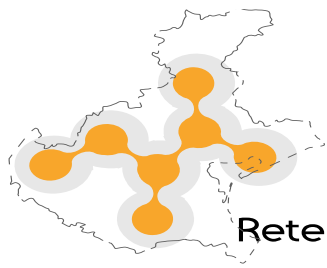
Molecular Tumor Board

Criteri di accesso al farmaco e priorità di scelta

È possibile ricorrere ad un farmaco off-label (per utilizzi non previsti dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) e/o un-licensed (ancora privi di AIC) nel rispetto dei requisiti:

- i. Farmaco provvisto di AIC per altra indicazione (off-label)
- ii. Nuova entità terapeutica (privo di AIC) in sperimentazione in indicazione/sede (un-licensed)
- iii. Nuova entità terapeutica (privo di AIC) in sperimentazione per altre indicazioni/sede (un-licensed)

In caso di malattie rare o tumori rari, devono essere disponibili studi clinici sperimentali almeno di fase I, che abbiano documentato l'attività e la sicurezza del medicinale. La possibilità di ottenere un beneficio clinico al medicinale deve essere fondata in base al meccanismo d'azione ed agli effetti farmacodinamici del medicinale.



Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza



Molecular Tumor Board

Definizione delle tariffe

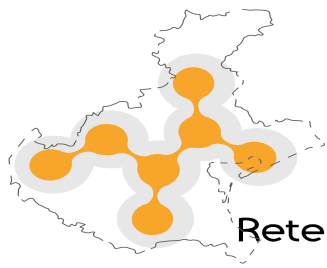
Vengono introdotte nel Catalogo Veneto del Prescrivibile (CVP) le seguenti prestazioni:

Valutazione multi-professionale da parte del Molecular Tumor Board

- Consulenza MTB per l'accesso al test
- Consulenza MTB eleggibilità al trattamento codice regionale

Profilo mutazionale

- Profilazione molecolare estesa_MTB
- Profilazione molecolare oncologica_MTB



Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza



Molecular Tumor Board

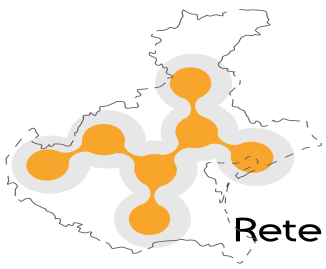
Stato di avanzamento del MTB regionale

1/2

- ✓ Procedura di Gestione organizzativa e di processo del Molecular Tumour Board (MTB) della Rete Oncologica Veneta (ROV) - I.R.C.C.S. Istituto Oncologico Veneto (IOV)

Definizione delle responsabilità e delle sequenze operative per la pianificazione e l'attuazione delle attività relative al percorso diagnostico terapeutico dedicato al paziente oncologico, la gestione informatica dei dati clinici, le attività decisionali, di verifica e validazione del processo e le eventuali modifiche.

- ✓ Stesura del Capitolato per l'acquisto di una piattaforma per la gestione dei dati clinici e genomici dei pazienti oncologici
- ✓ Elaborazione della documentazione per l'informativa sul trattamento dei dati personali e il consenso informato del paziente oncologico per l'esecuzione del test di profilazione molecolare



Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza

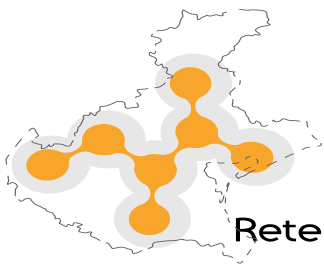


Molecular Tumor Board

Stato di avanzamento del MTB regionale

2/2

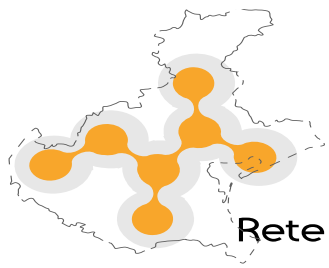
- ✓ Elaborazione di procedure comuni per la gestione dell'invio del campione di biopsia tissutale o liquida del paziente oncologico, risultato eleggibile a profilazione molecolare da discutere all'interno del MTB, dal centro oncologico di appartenenza del paziente al Centro di riferimento di diagnostica molecolare.
- ✓ Elaborazione di una procedura comune per le istruzioni operative per gestire le richieste di invio del campione biotico ai fini delle analisi molecolari da parte del GOM e relativa S.O.P.
- ✓ Ricognizione delle tecnologie disponibili presso i Centri di riferimento di diagnostica molecolare.



Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza

Studi clinici in corso che prevedono profilazione genomica inclusi pazienti con carcinoma mammario

Project Title	Tumour type	n patients enrolled	Biopsy type
<i>ROME</i> : The ROME trial from histology to target: the road to personalize target therapy and immunotherapy	Recurrent and/or metastatic breast cancer, metastatic gastro-intestinal tumors, NSCLC, etc.	52	Tissutal / liquid
<i>RATIONAL</i> : Registro nazionale delle mutazioni "Actionable"	Pazienti in progressione dopo trattamento con farmaci a bersaglio molecolare, pazienti che hanno esaurito le linee standard di terapia, con qualsiasi neoplasia in stadio avanzato/metastatico	129	Tissutal / liquid
<i>Neogene</i> : Test genomici mirati ad identificare mutazioni "actionable" in pazienti con tumore della mammella recettori ormonali negativi/her2 positivo o triplo negativo: fattibilità e perfezionamento (delle tecniche)	Pazienti con stadio II or III affette da tumore della mammella TN o HER2 positivo/recettori ormonali negativi, in terapia neoadiuvante	10	Tissutal / liquid
TOT		191	

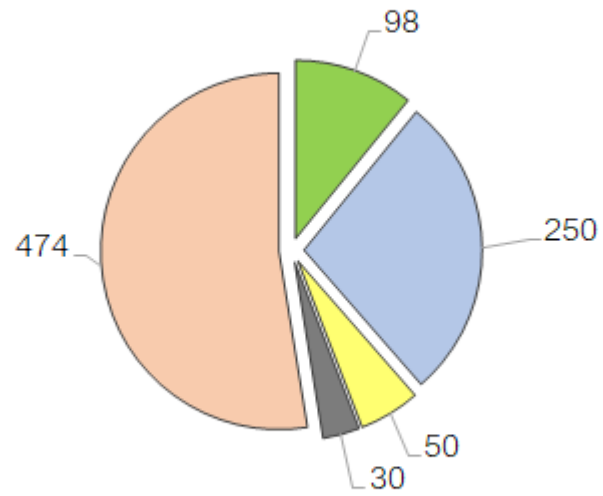


Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza



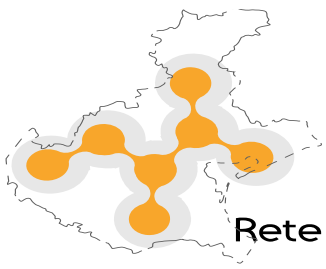
Studi clinici in corso che prevedono profilazione NGS di pazienti oncologici in biopsia liquida

Number of patients per tumour type



■ Gastric tumour ■ NSCLC ■ SCLC ■ PDA ■ Breast Cancer

Project Title	Tumour type	n patients	n samples
(MAGIC-2)	NSCLC	40	80
LIBRETT	Gastric tumour	52	148
ESAMED	Gastric tumour	16	75
FREIL	Gastric tumour	30	93
BioPan-EUS	PDA	30	90
Studio traslazionale su cfDNA in pazienti inclusi nello studio A-BRAVE	Breast cancer	474	1422
Liquid biopsy in melanoma	Melanoma		112
Real World Data joint to liquid biopsy biomarkers, omics data and bioinformatics to support Clinical decision in NSCLC	NSCLC	180	300
ARMONY	NSCLC	30	30
STUDIO CATS - FEEL	SCLC	50	200
TOT		902	



Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza

Pazienti oncologici profilati con biopsia liquida presso l'Istituto Oncologico Veneto – I.R.C.C.S. nel periodo giugno 2020- novembre 2021

N pazienti	234
N pazienti dello IOV	151
N pazienti esterni allo IOV	84
Tipo di tumore: - NSCLC - Melanoma, Mammella, Pancreas, Cavo Orale, Gastro-enterico	205 29