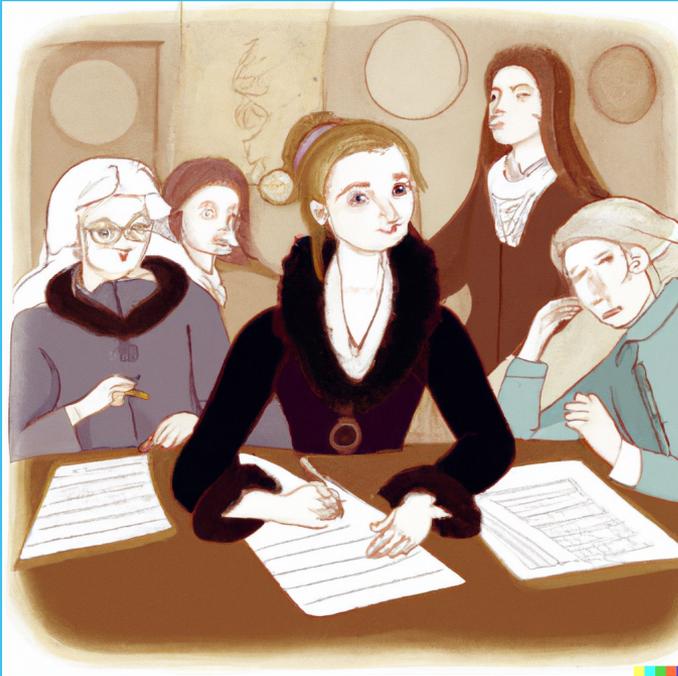


REPORTING DE VARIANTS SOMATIQUES LE LONG CHEMIN VERS UN CONSENSUS SUISSE SUR L'ACTIONABILITÉ



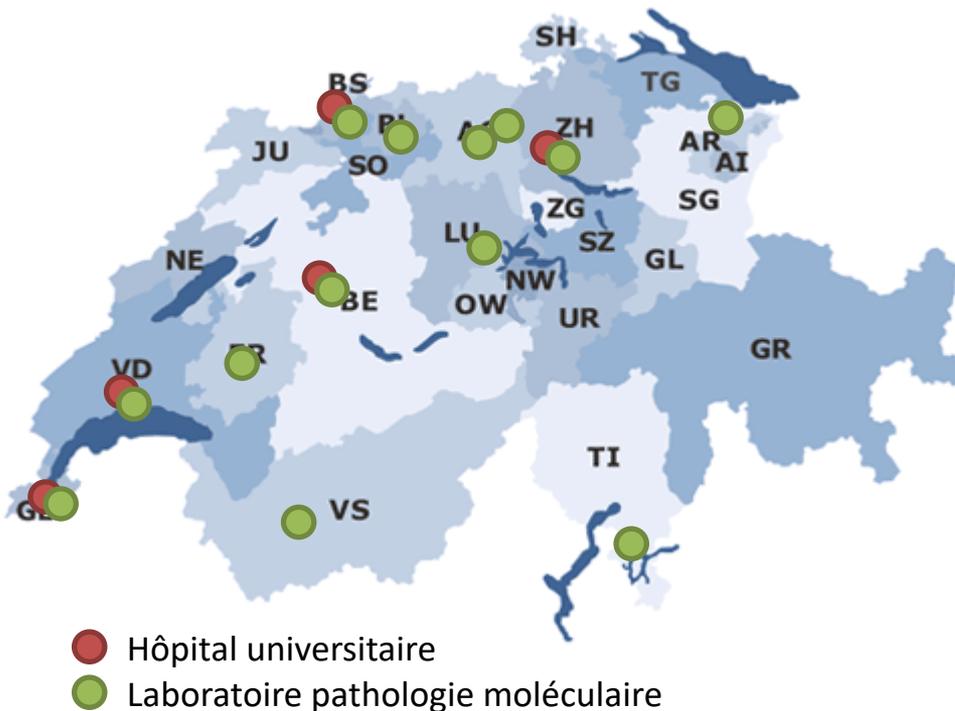
Generated with DALL-E

*Yann Christinat, PhD
Service de Pathologie Clinique*

17/05/2024

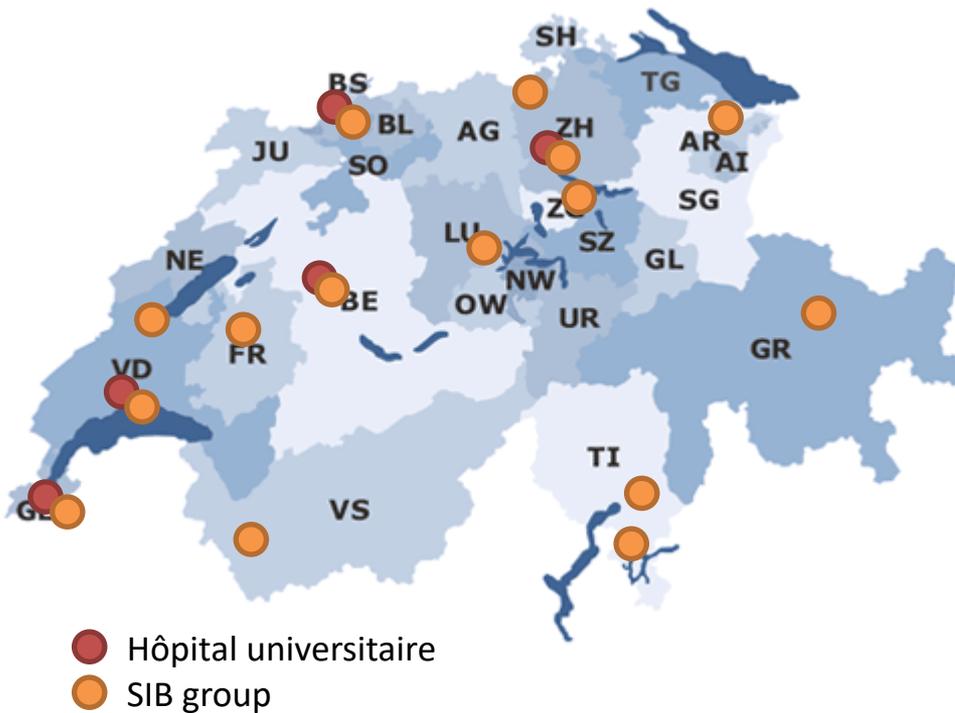
1

LE SYSTÈME DE SANTÉ EN SUISSE



- ▶ Une fédération de 26 cantons
 - ▶ Lois fédérales et lois cantonales
 - ▶ Pas de centralisation, chaque canton est responsable de sa planification hospitalière
 - ▶ 3 régions linguistiques
 - ▶ Français (23%), allemand (62%), italien (8%)
 - ▶ 101 hôpitaux de soins généraux dont 5 hôpitaux universitaires
- ▶ 254 laboratoires d'analyses
 - ▶ 153 laboratoires privés
 - ▶ ~20 laboratoires de pathologie moléculaire
 - ▶ Analyse somatique
 - ▶ Société Suisse de Pathologie Moléculaire
 - ▶ 25 laboratoires de génétique
 - ▶ Analyse constitutionnelle
 - ▶ Société Suisse de Génétique Médicale

LA BIOINFORMATIQUE EN SUISSE



Swiss Institute of Bioinformatics (SIB)

- ▶ Fournit des services et ressources pour les chercheurs et cliniciens
 - ▶ UniProt, STRING, ...
- ▶ Fédère la bioinformatique au niveau suisse
 - ▶ 900 scientifiques affiliés
 - ▶ La majorité des bioinformaticiens cliniques ne sont pas affiliés

REPORTING DE VARIANTS SOMATIQUES

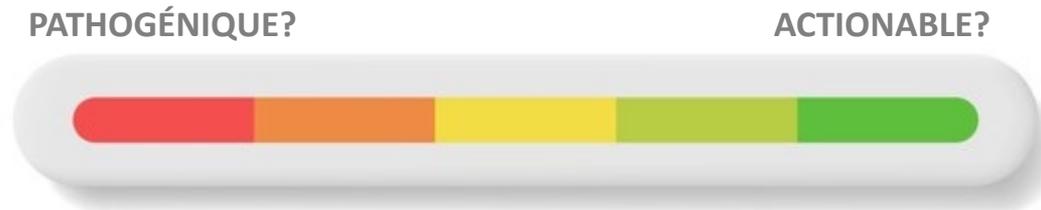
LA PROBLÉMATIQUE ACTUELLE

- ▶ Les analyses NGS sont bien intégrées dans les laboratoires de pathologie moléculaire et sont une analyse standard pour certains diagnostics mais les pratiques de reporting diffèrent entre laboratoires
- ▶ Un rapport NGS peut être lu dans différents centres
 - ▶ En oncologie, les patients sont souvent référés à un centre universitaire par leur médecin traitant et emportent avec eux leurs rapports d'analyse NGS
 - ▶ Certains centres ont des analyses spécifiques (p. ex. HRD) et le rapport NGS existant est alors transféré au centre en question
- ▶ Un rapport NGS peut être lu par différents acteurs
 - ▶ Le patient lui-même, un médecin généraliste, un oncologue, un pathologue (moléculaire ou non), un généticien, un bioinformaticien, un biologiste, etc.
 - ▶ Chaque acteur doit pouvoir trouver facilement les informations dont il a besoin pour son travail sans que ces informations induisent en erreur un autre lecteur
 - ▶ Problématique de la langue

EXEMPLES

DIFFÉRENCES DANS LE SYSTÈME DE CLASSIFICATION

- ▶ Berne et Genève utilisent les deux une échelle de 1 à 5 dans le tableau des variants
 - ▶ A Berne, 1 signifie «hautement pertinent» (au niveau thérapeutique)
 - ▶ A Genève, 1 signifie «bénin» (au niveau de la pathogénicité)



17/05/2024

6

2 PROJETS DÉBUTÉS INDÉPENDAMMENT EN 2015

Projet du groupe de travail SAKK «Molecular Oncology»

- ▶ Initié par des pathologues et oncologues et Bâle, Berne et Zürich
- ▶ Objectif
 - ▶ Fournir une recommandation sur le contenu d'un rapport NGS
 - ▶ Basé sur une analyse de rapports NGS de Bâle Ville, Bâle Campagne, Lausanne, Sion et Zürich
- ▶ Brouillon écrit et partiellement revu mais au point mort en 2019

Projet du groupe de travail SIB «Somatic Mutation Calling»

- ▶ Initié par le SIB
- ▶ Objectif
 - ▶ Identifier les challenges et solutions existantes liés au calling de mutations depuis des données NGS pour l'ensemble des acteurs impliqués dans la routine et la recherche clinique

GROUPE DE TRAVAIL SIB

«SOMATIC MUTATION CALLING»

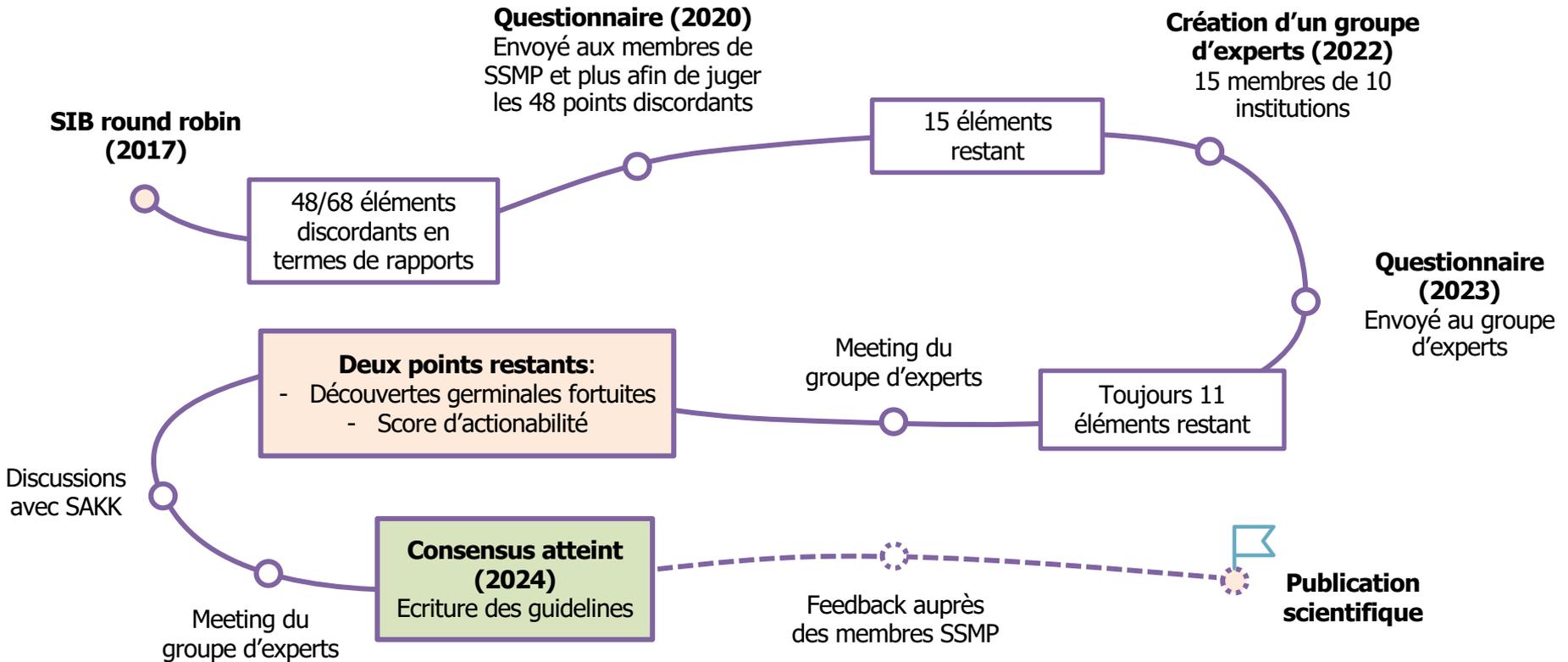
- ▶ Premier meeting en 2015
 - ▶ 50 participants venant 12 institutions
 - ▶ Principalement les universités et hôpitaux universitaires
- ▶ Besoins identifiés
 - ▶ Connaitre facilement les différences entre les régions couvertes des panels (commerciaux et maison) des différents laboratoires
 - ▶ Amélioration du variant calling pour différencier les mutations somatiques des mutations constitutionnelles et augmenter la sensibilité à faible fréquences alléliques
 - ▶ Inclure le pourcentage de cellules tumorales dans l'analyse
 - ▶ Une base de données de variants pertinents pour la clinique
 - ▶ Garder le contrôle sur l'analyse (pas de black box) + flexibilité technologique
 - ▶ Comment évaluer la plus-value du NGS en routine clinique
 - ▶ Justification des coûts
 - ▶ Harmonisation des pratiques de reporting
 - ▶ Harmonisation du consentement patient à travers la suisse

GROUPE DE TRAVAIL SIB

3 PROJETS SPIN-OFF

- 2016** ▶ Round robin trial – détection de mutations somatiques
 - ▶ 6 cas fictifs issus de données réelles envoyés à 10 laboratoires
 - ▶ 7 laboratoire cliniques, 3 recherche
 - ▶ Fichier VCF (brut du variant caller) et BAM
 - ▶ 2 cas LMA, 3 cas cancer rectal, 1 cas adénocarcinome pulmonaire
 - ▶ Chaque laboratoire devait filtrer, annoter et rendre un rapport
 - ▶ Résultats présentés en 2017 (projet terminé)
- 2018** ▶ Swiss Variant Interpretation Platform for Oncology
 - ▶ Base de données centralisée de variant somatique annotés venant des hopitaux suisses et instituts de pathologie
 - ▶ Processus de curation sur demande
 - ▶ Plateforme quasi-finie mais projet abandonné en 2023 par manque de financement (et de l'échec de la création d'un consortium suisse)
- 2019** ▶ Création de guidelines pour le reporting NGS
 - ▶ Basé sur les résultats du round robin trial
 - ▶ Projet repris par la société suisse de pathologie moléculaire (SSMP)

GUIDELINES POUR LE REPORTING NGS



COMMENT RAPPORTER LES DÉCOUVERTES GERMINALES FORTUITES

- ▶ Problème légal
 - ▶ Les laboratoires de pathologie moléculaire ne sont généralement pas autorisés à rendre des résultats constitutionnels
 - ▶ Avant de pouvoir commander une analyse génétique, le patient doit être vu par un généticien et signer un consentement
- ▶ Problème clinique
 - ▶ Dans certaines indications, un variant germline est une condition pour l'accès à un médicament → On ne peut pas attendre 6 mois
- ▶ Sur un échantillon tumoral où l'origine constitutionnelle est douteuse, la question est facile car on ne fait que supposer
- ▶ Sur un échantillon faible en contenu tumoral, l'origine constitutionnelle devient quasi certaine → Que faire?
 - ▶ Par exemple un variant avec une VAF de 50% dans du cfDNA

COMMENT RAPPORTER LES DÉCOUVERTES GERMINALES FORTUITES

- ▶ Consensus obtenu via le groupe d'expert
 - ▶ L'intérêt du patient prime et les variants importants ne doivent pas être filtrés
 - ▶ En accord avec les guidelines AMP/ASCO/CAP
 - ▶ Tout rapport doit contenir une clause de non-responsabilité sur le sujet de l'origine somatique ou germinale des variants afin de respecter la loi
 - ▶ Si une origine constitutionnel est supputée, cela doit être indiqué dans le rapport et une consultation génétique recommandée
 - ▶ Mentionner «origine constitutionnelle potentielle» même si l'origine constitutionnelle est quasi certaine...

ACTIONABILITÉ DES VARIANTS

RÉSULTATS DU PREMIER SONDAGE

- ▶ Est-il obligatoire d'inclure la pathogénicité (système ACMG/AMP avec 5 classes)?
 - ▶ 73% de oui (11/15)
- ▶ Est-il obligatoire d'inclure l'actionabilité (pas de système précis)
 - ▶ 33% de oui (5/15)
- ▶ Est-il obligatoire d'inclure l'impact fonctionnel (biologique)?
 - ▶ 27% de oui (4/15)
- ▶ **Résultats relativement clairs (sans être unanimes) pour la pathogénicité et l'impact fonctionnel mais pas pour l'actionabilité**

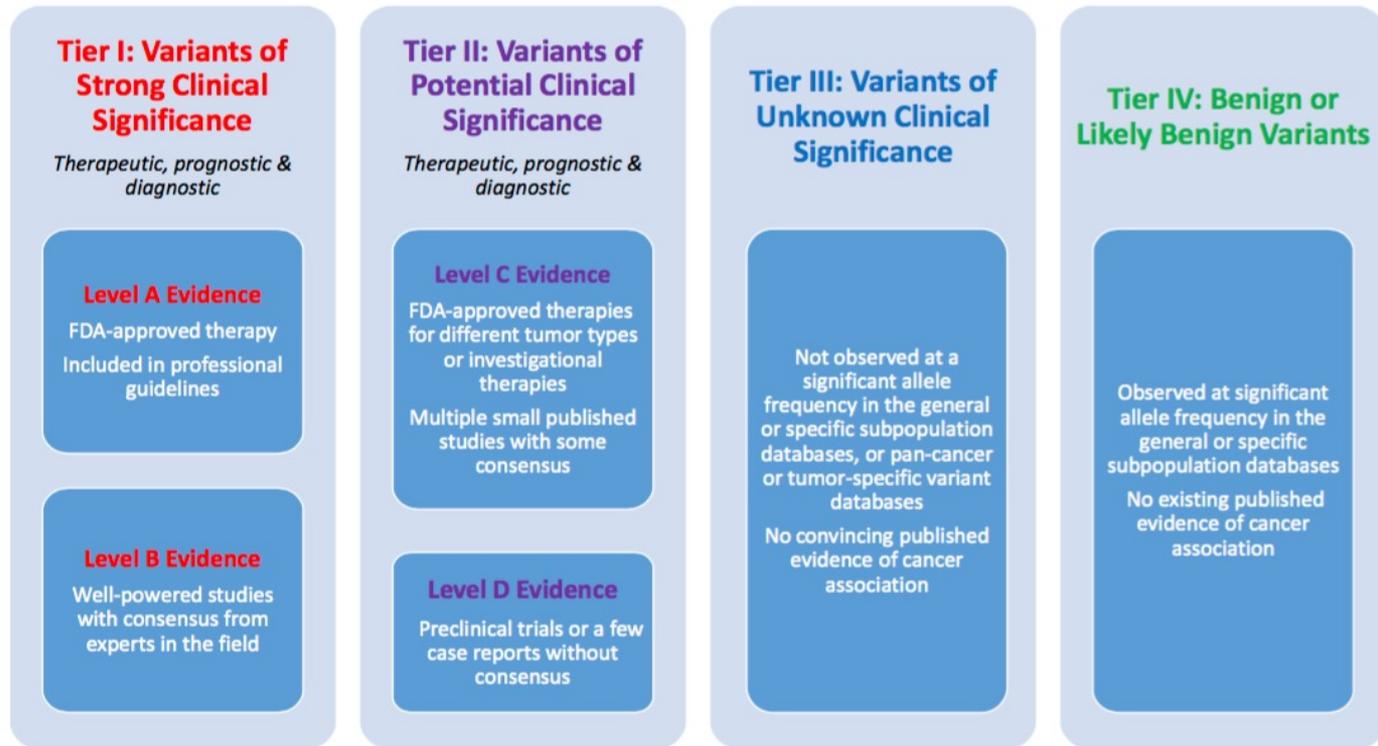
17/05/2024

14

DIFFÉRENTS SCHÉMA POUR L'ACTIONABILITÉ

- ▶ **AMP/ASCO/CAP**
 - ▶ Développé conjointement entre pathologues (AMP et CAP) et oncologues (ASCO) aux USA et Canada
 - ▶ Comprend le côté thérapeutique, pronostic et diagnostic
 - ▶ L'évaluation se fait sur la base des guidelines, de la FDA, et de la littérature
 - ▶ 71% des laboratoires US avaient implémenté la guideline¹
 - ▶ Environ la moitié l'ont adaptée à leurs besoins
- ▶ **ESCAT**
 - ▶ Développé par les oncologues (ESMO) en Europe
 - ▶ Touche uniquement le côté thérapeutique
 - ▶ Sans les facteurs de résistance
 - ▶ L'évaluation se fait sur la base des essais cliniques existants en utilisant un autre score de l'ESMO pour classer les essais cliniques (Magnitude of Clinical Benefit Scale)
- ▶ **OncokB**
 - ▶ Développé par le MSKCC
 - ▶ Comprend le côté thérapeutique, pronostic et diagnostic
 - ▶ Absence de procédure claire pour la classification

AMP/ASCO/CAP



17/05/2024

16

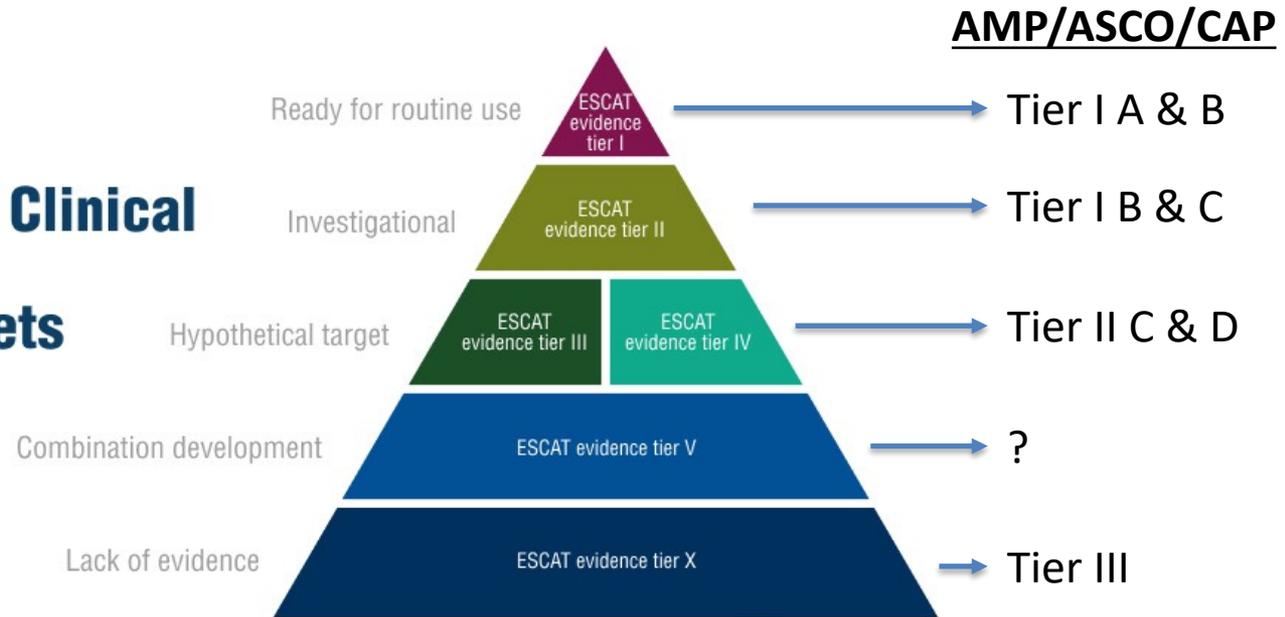
ESCAT

ESCAT

ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets

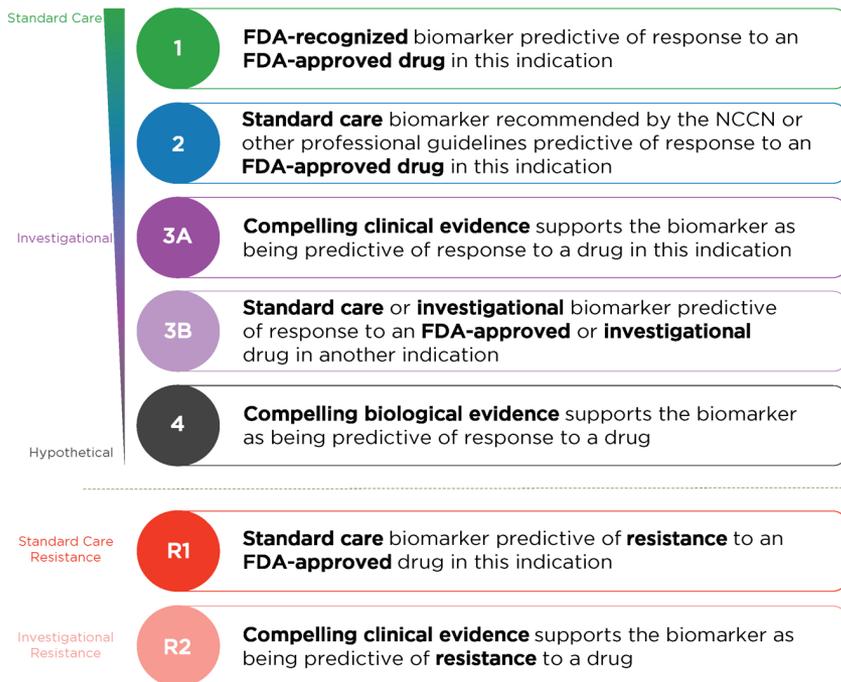


17/05/2024



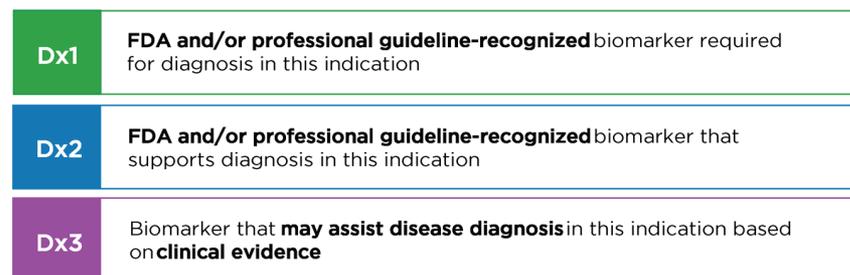
ONCOKB

OncoKB Therapeutic Levels of Evidence

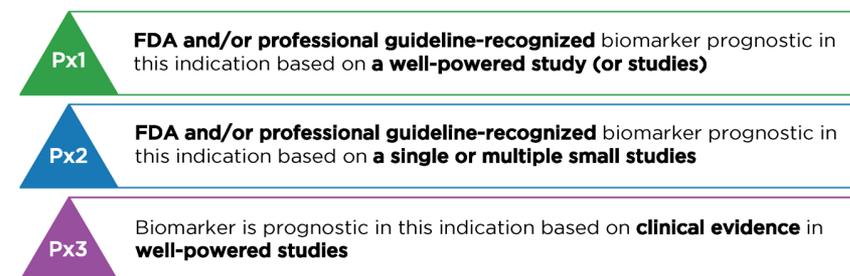


17/05/2024

OncoKB Diagnostic Levels of Evidence



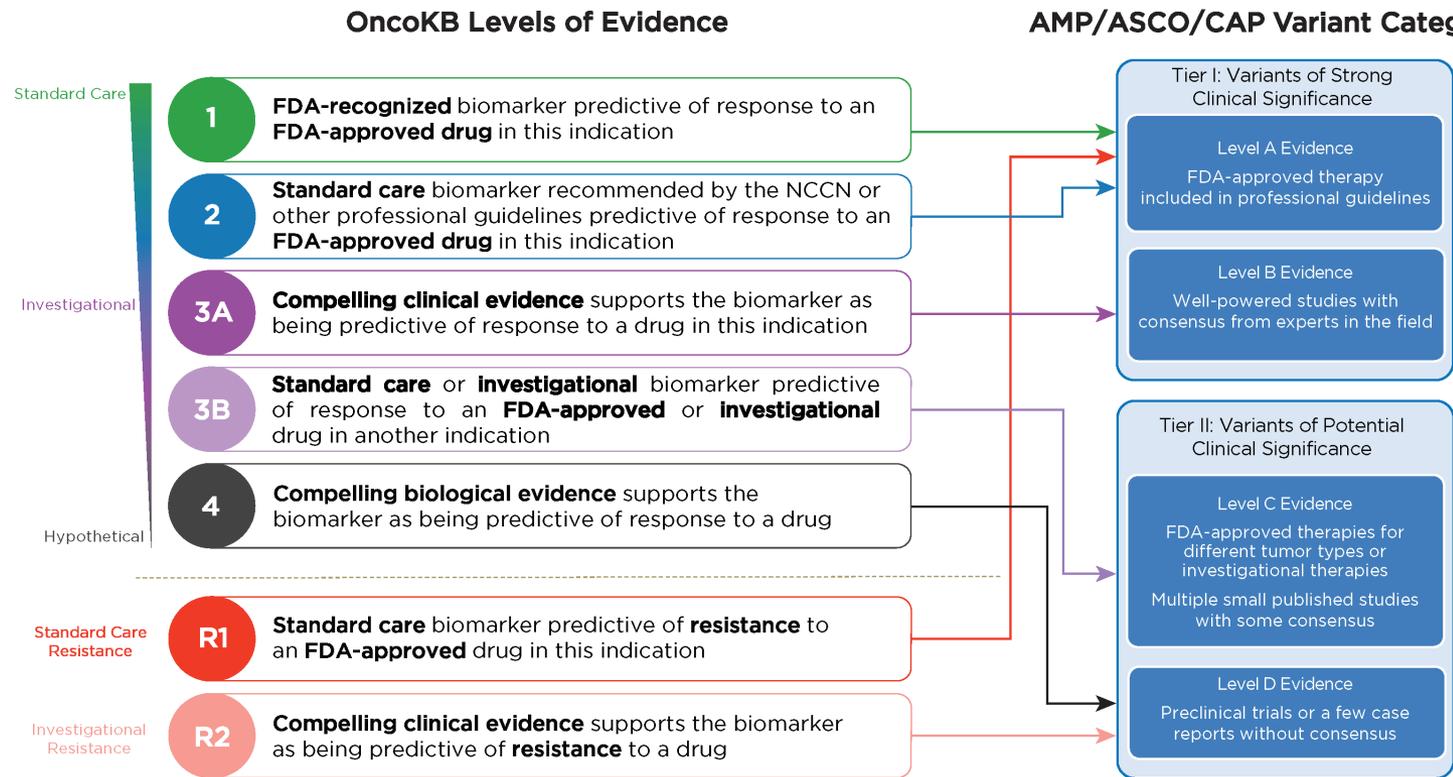
OncoKB Prognostic Levels of Evidence



18

ONCOKB

Mapping between the OncoKB Levels of Evidence and the AMP/ASCO/CAP Consensus Recommendation¹



¹ Li, MM et al., J Mol Diagn 2017

QUEL SCHÉMA EN SUISSE?

- ▶ Actuellement aucun laboratoire en Suisse ne rapporte un score AMP/ASCO/CAP ou ESCAT
 - ▶ Certains rapportent parfois des recommandations thérapeutiques
- ▶ Quid de la France?
 - ▶ Sondage sur wooclap
Aller sur wooclap.com et entrer le code **GMEHEU** (ou scannez le QR)



17/05/2024

RÉSULTATS WOOC LAP



17/05/2024

21

ACTIONABILITÉ DES VARIANTS

SONDAGE AUPRÈS DU GROUPE D'EXPERTS

										Total
We endorse the ESCAT scheme (Tier I, II, III, IV, V, X)	Red	0								
We propose a "simplified" ESCAT scheme (to be defined)	Green	Red	Red	Red	Green	Red	Red	Red	Red	2
We endorse the ASCO scheme (Tier IA, IB, IIC, IID, III, IV)	Red	Red	Green	Red	Red	Red	Red	Red	Red	1
We propose a "simplified" ASCO scheme (to be defined)	Green	Green	Green	Red	Red	Green	Green	Red	Red	5
We do not recommend any scheme on the basis that they are currently not feasible in practice	Red	Green	1							
We recommend to assess the actionability only for some genes or mutations	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Green	Green	6

17/05/2024

22

UN HOMEWORK POUR LE GROUPE D'EXPERT

- ▶ 5 variants à annoter avec ESCAT et AMP/ASCO/CAP
 - ▶ *KRAS* G12V (CRC), *ALK* K139R (mélanome), *BRCA2* F2560fs (TNBC), *TP53* R175H (NSCLC), *IDH1* R132H (astrocytome)
 - ▶ N.B. le groupe d'expert (pathologues, biologistes, bioinformaticiens) n'a pas d'expertise dans l'utilisation de ces scores
- ▶ Objectif
 - ▶ Obtenir une première impression quand à la faisabilité d'un déploiement de ces scores en routine dans les laboratoires
- ▶ Résultats
 - ▶ Beaucoup de variabilité entre les annotateurs
 - ▶ Pour AMP/ASCO/CAP, difficulté à décider si on veut annoter selon le thérapeutique, diagnostic ou pronostic
 - ▶ Règles plus claires avec AMP/ASCO/CAP que ESCAT
 - ▶ Compliqué de trouver les essais cliniques ou la littérature pertinente pour l'ESCAT

17/05/2024

23

UN HOMEWORK POUR LE GROUPE D'EXPERT

CONCLUSION

- ▶ Besoin de support pour l'annotation
 - ▶ Cours/workshop, base de données, logiciel/AI
- ▶ Le système ESCAT est trop compliqué à utiliser pour un laboratoire de pathologie moléculaire de routine clinique
- ▶ Le AMP/ASCO/CAP semble plus faisable mais cela a plus de sens d'adopter un standard européen plutôt qu'américain
 - ▶ Surtout si les études cliniques européennes vont demander l'ESCAT
 - ▶ Seul le côté thérapeutique est important car nos rapports sont principalement destinés aux oncologues
 - ▶ L'annotation au niveau pronostic peut avoir une valeur pour le patient et l'oncologue

CONCLUSION



Le serment du Grütli, Johann Füssli 1780
Source:wikipedia

- ▶ **Recommandation de garder la classification de pathogénicité (oncogénicité) dans les rapports**
- ▶ **Nous avons besoin d'ajouter, dans certains cas, un score d'actionabilité aux rapports mais aucun choix n'est recommandé par la société suisse de pathologie moléculaire**
 - ▶ Il faut définir dans quel cas (gènes et/ou mutations) l'actionabilité doit être évaluée
 - ▶ Ni le système AMP/ASCO/CAP, ni le ESCAT ne sont actuellement satisfaisant → Discutons avec nos oncologues et suivons l'évolution en Europe

Merçi

L'union fait la force



Ente Ospedaliero Cantonale



Contact: yann.christinat@hug.ch