



The Right Therapy for the Right Patient

Dott.ssa Alexandra Isabella Mameli
Responsabile per l'Italia di Oncologica Ltd

www.oncologica.com

Il tema delle terapie biologiche e l'approccio alla "Precision Oncology"

"Personalised medicine is the most exciting change in cancer treatment since the invention of chemotherapy."

Published by Professor Peter Johnson, Chief Clinician / Cancer Research UK

FACT SHEET: President Obama's Precision Medicine Initiative.

The White House, Office of the Press Secretary

Why we still don't have personalised medicine, 15 years after sequencing the human genome

Times Newspapers Ltd / December 1, 2015 2.43pm GMT

Uso di terapie mirate senza testing.
Il caso della Gran Bretagna.

300
milioni di
sterline
sprecati



MailOnline  health

Home | News | U.S. | Sport | TV&Showbiz | Australia | Femail | **Health** | Science | Money | Video | Travel | Fashion Finder

Latest Headlines | [Health](#) | [Health Directory](#) | [Health Boards](#) | [Diets](#) Login

Thousands of cancer patients to be denied life-extending drugs due to NHS funding cuts

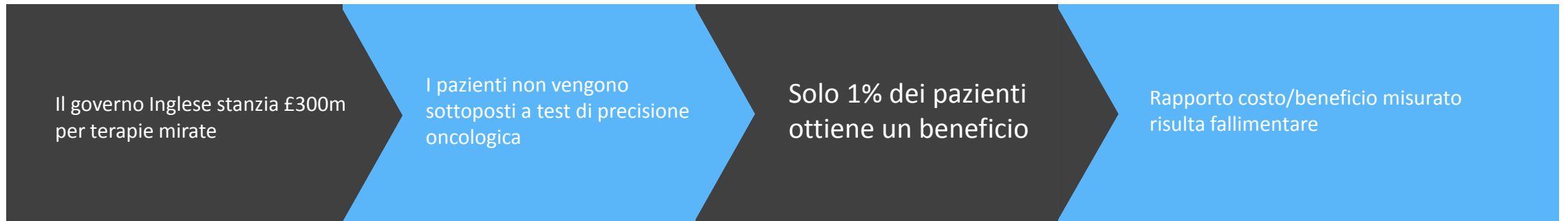
- More than 5,500 patients will miss out on life-extending cancer treatment
- This is due to cuts to the NHS Cancer Drugs Fund, formed in 2011
- Charities hailed the cuts a 'hammer blow' to desperately ill patients

By BEN SPENCER MEDICAL CORRESPONDENT FOR THE DAILY MAIL
PUBLISHED: 17:17, 4 September 2015 | UPDATED: 01:49, 5 September 2015

Site Web Enter your search Search

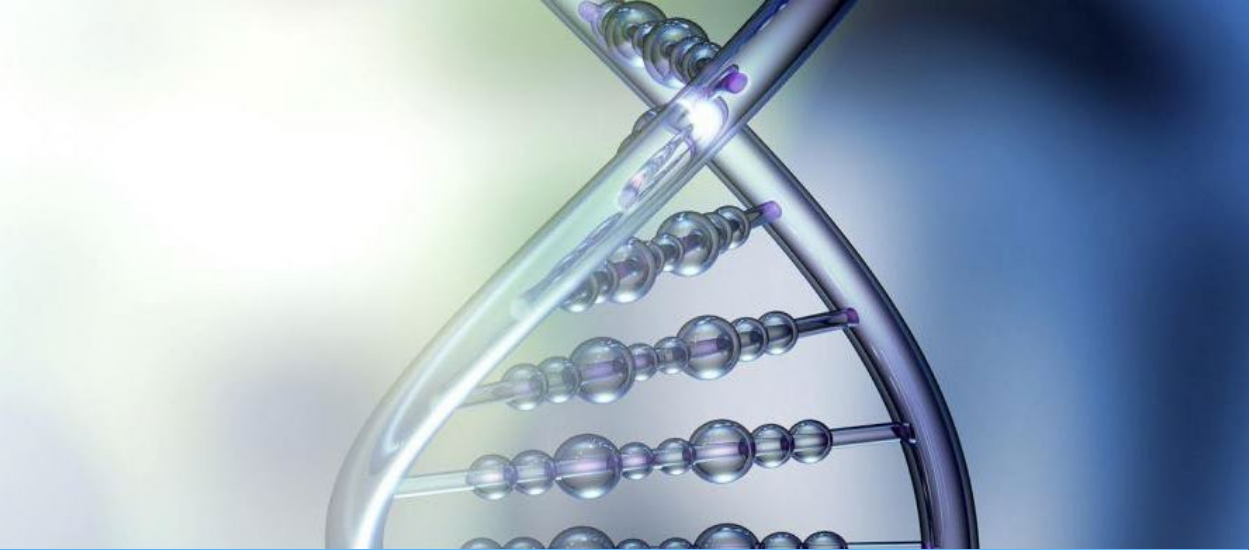
N°7 Match Made Foundation Service **BUY 1 GET 2ND HALF PRICE ON N°7 MAKE UP***

Uso di terapie mirate senza testing. Il caso della Gran Bretagna

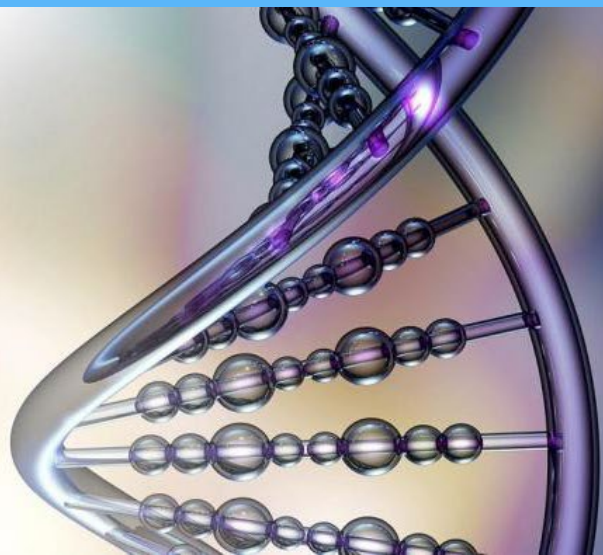


Prof Dame Sally Davies, UK Chief Medical Officer

“Entro 5 anni ogni paziente oncologico sarà sottoposto a test genomici per l'identificazione della strategia terapeutica”



Prof Dame Sally Davies, UK Chief Medical Officer, Press Release 2017



Implementazione della Precision Oncology

- Il sequenziamento dell'intero DNA diverrà una attività di routine;
- La medicina personalizzata diverrà realtà per i pazienti oncologici nell'arco di 5 anni;
- La possibilità è quella di cambiare la medicina per sempre – ma abbiamo bisogno che i pazienti, il personale sanitario e l'intero staff della NHS riconoscano e abbraccino questo straordinario cambiamento;
- Occorre offrire a tutti i medici esistenti una solida formazione nel campo della genomica



Oncologica Ltd è stata fondata nel 2014 per offrire una risposta alla crescente richiesta di servizi di Precision Oncology in tutto il mondo.

- Test Oncologici di precisione
- Servizi di Patologia Molecolare
- Ricerca e sviluppo in-house di biomarker diagnostici e farmaci anti-tumorali
- Ricerca a contratto





Semi-quantitative analysis to predict response to anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapies.

 3 Working days turnaround time



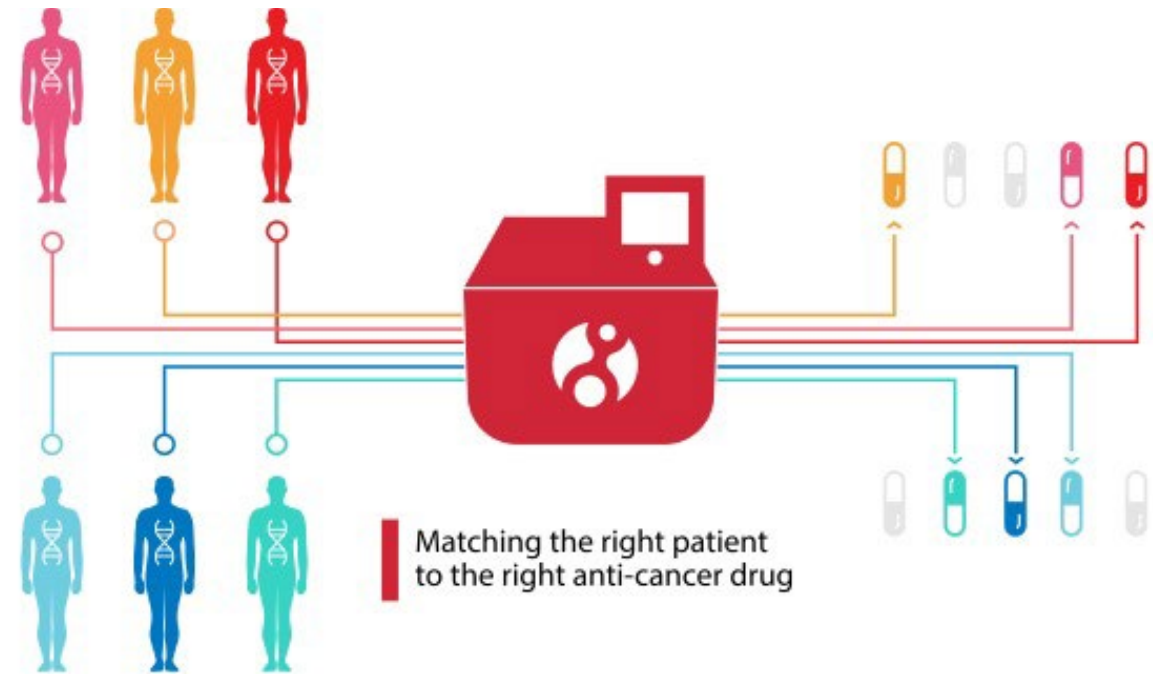
New precision oncology test to identify the most effective anti-cancer-treatment

 Report issued within 10 working days

Il Test Oncofocus

- Melanoma
- Bladder
- Liver
- Skin
- Breast
- Ovarian
- Prostate
- Gastric
- Kidney
- Colorectal
- Melanoma
- Glioblastoma
- Testicular

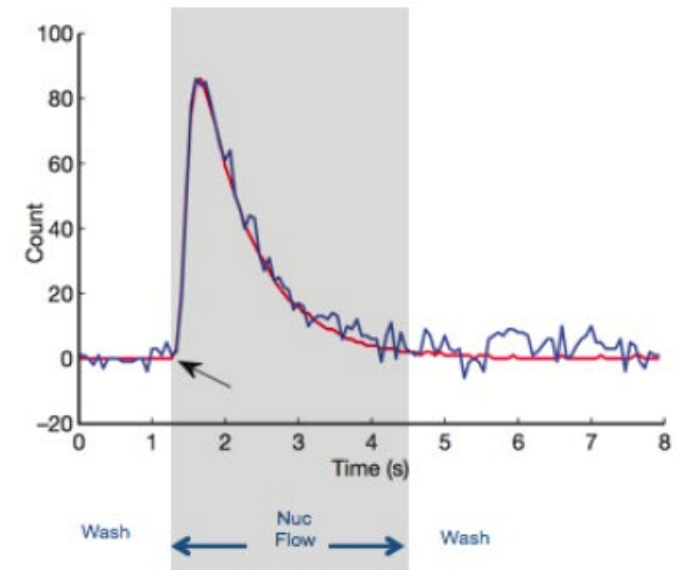
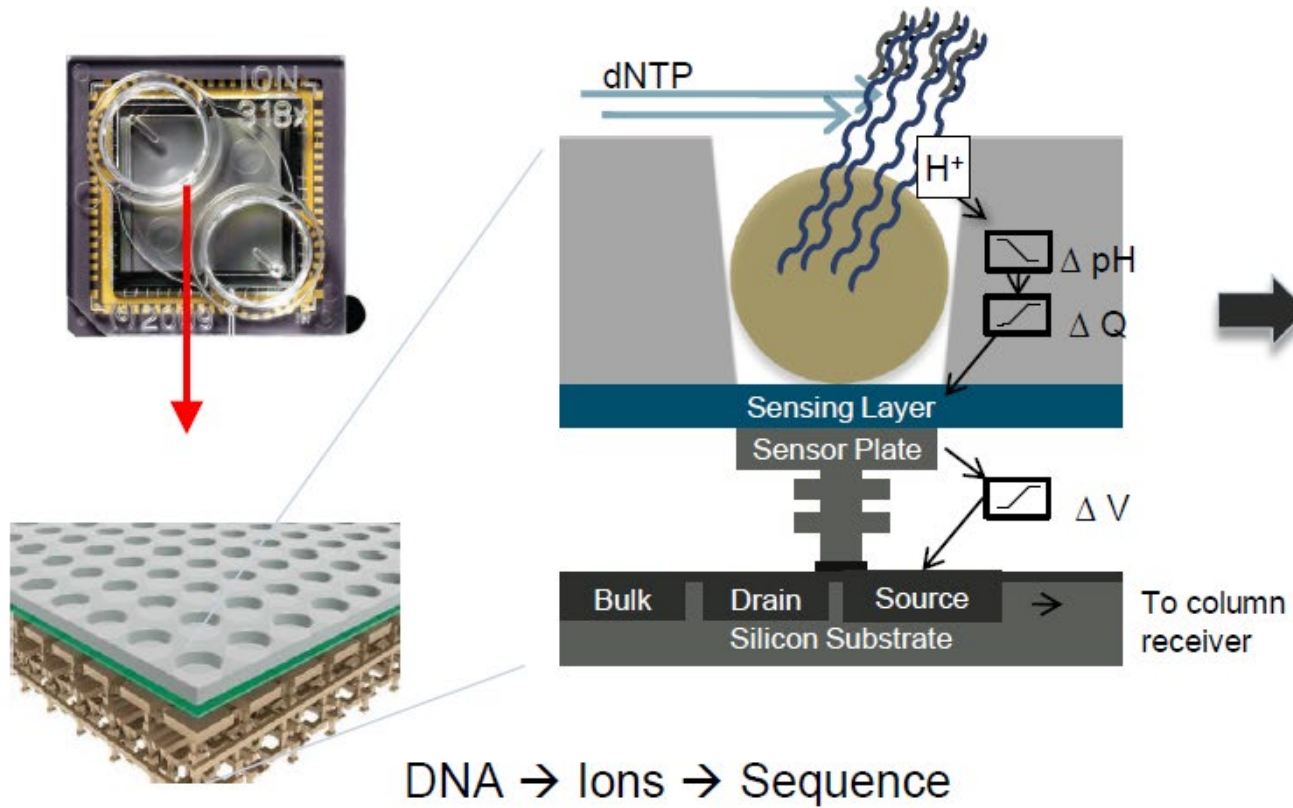
Applicable to all solid tumor types



Oltre 690 farmaci target

Basato su evidenze cliniche

Ultima Tecnologia a semiconduttore per il sequenziamento targhetizzato (NGS)



Rothberg J.M. et al Nature doi:10.1038/nature10242

Bioinformatics tools for genomic analysis and linkage to therapy



Platform to identify genetic variants

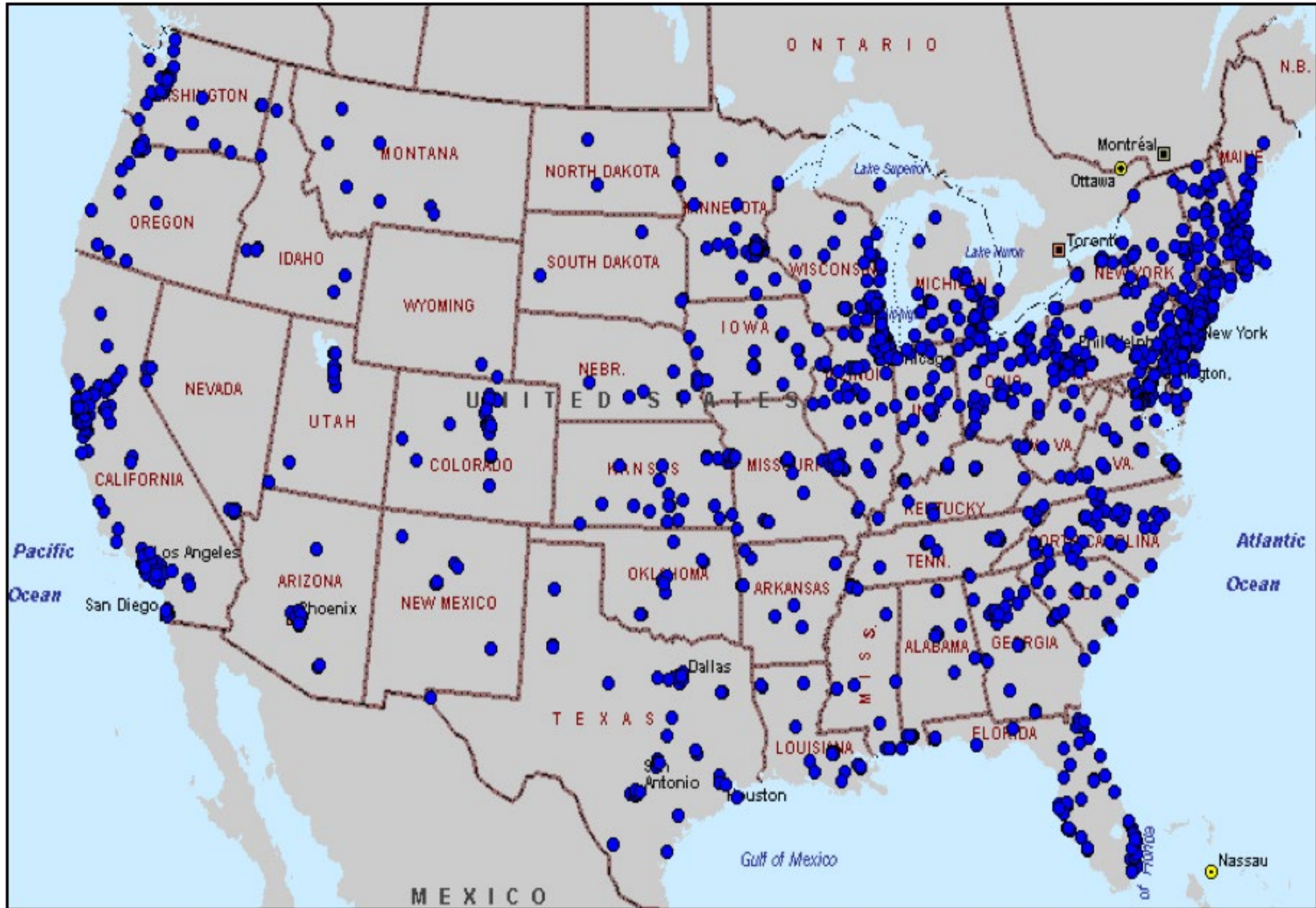


Platform to identify biological Relevance



Platform to Identify evidence based linkage to therapy

Based on the world's largest curated database of cancer genomic information linked to all targeted therapies



Analisi di tutti i geni in un singolo Test

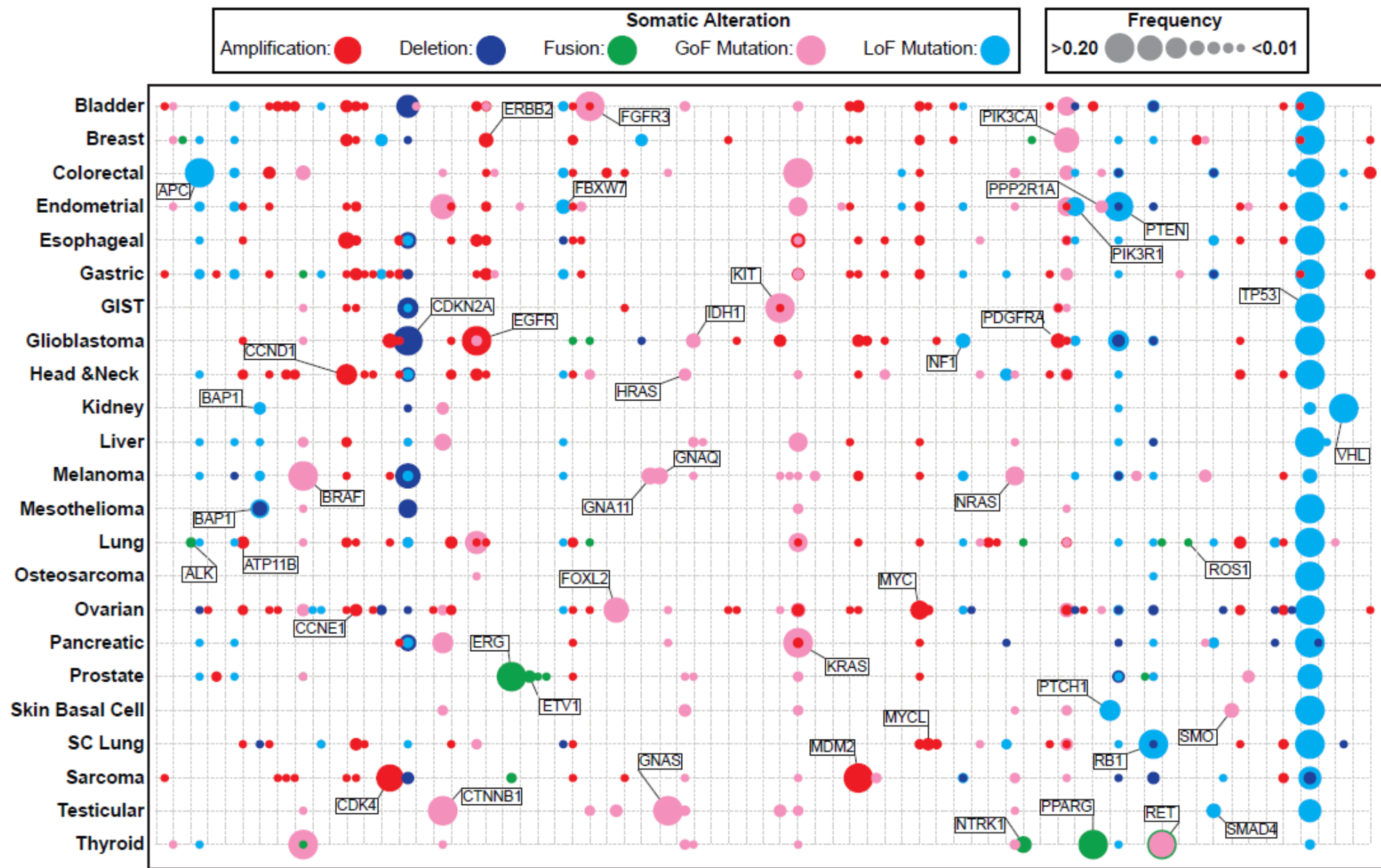
La maggior parte delle mutazioni azionabili hanno una frequenza di appena lo 0.01-1%.

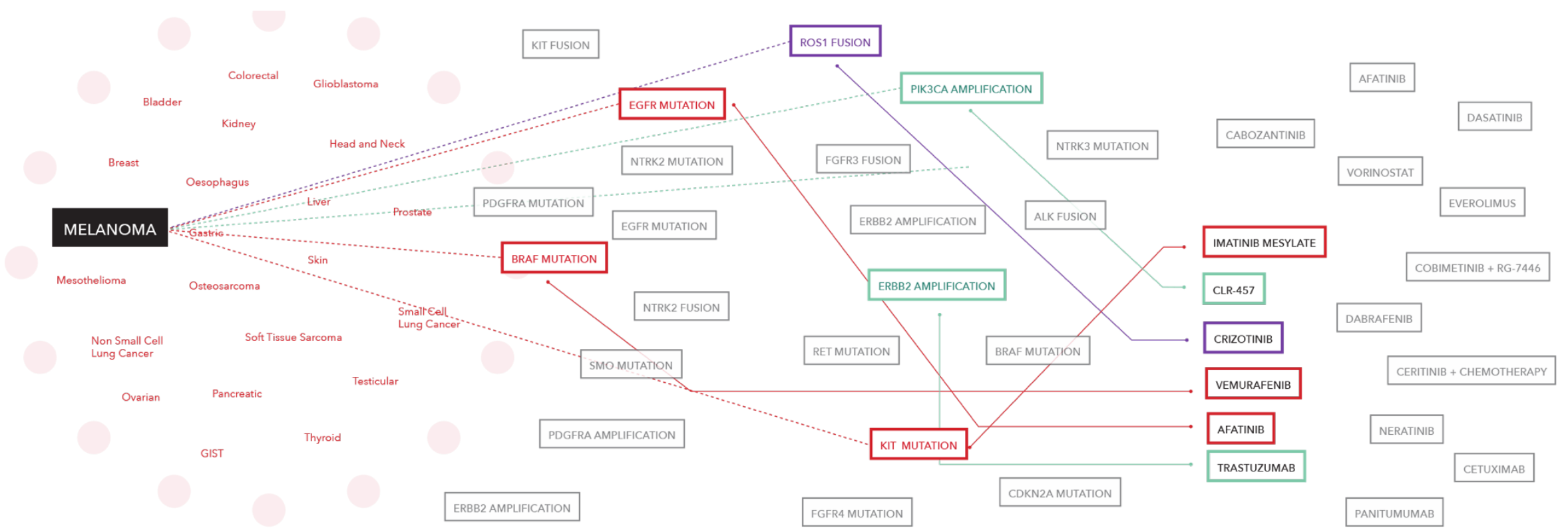
Un test oncologico completo deve essere in grado di coprire tutti questi geni in una volta sola.

Coprire tutti i geni con un unico test significa poter trovare una mutazione genetica direttamente collegata ad una terapia nell'85% dei pazienti testati.

L'approccio attualmente seguito dagli ospedali è invece quello di testare un gene alla volta e alcuni geni come RAS o EGFR per alcune tipologie di tumore. Di conseguenza le possibilità di individuare una terapia efficace sono molto basse.







Tipi di terapie correlate dal test Oncofocus

- Anticorpi monoclonali;
- Small Molecule Inhibitors (including HDAC and proteasome inhibitors);
- Terapie Ormonali;
- Terapie Immunoterapiche;
- Chemioterapie incluse se in combinazione con altre terapie mirate identificate dal test.

La Precision Oncology applicata correttamente con uso di terapie in fase I

Analisi comparativa di 346 terapie in fase I somministrate a 13.203 pazienti

Tasso di risposta delle terapie mirate somministrate **con testing** di precisione

30.6%

Tasso di risposta delle terapie mirate somministrate **senza testing** di precisione

4%

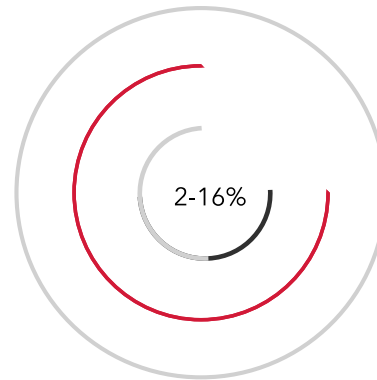
Schwarderle et al, JAMA Oncol. 2016 Jun 6

Tasso di risposta alla chemioterapia

4%

La Precision Oncology applicata correttamente

e
identificate con
test **Oncofocus®**



Tasso di risposta arriva sino 80-90%

Caratteristiche peculiari dell' Oncofocus[®] Test



Applicabile su campioni diagnostici di routine
(10 μ m sections; 5 ng DNA/RNA input)

Le altre piattaforme di testing necessitano quantitativi di materiali notevolmente superiori (e.g. 300-400ng DNA input) e non sono ottimizzate per “fragmented formalin-fixed DNA”



Include il sequenziamento dell'RNA per l'identificazione dei geni di fusione

Le altre piattaforme sequenziano unicamente il DNA, risultando quindi incapaci di individuare numerose ulteriori opzioni terapeutiche



Costi di realizzazione contenuti grazie alle tecnologie proprietarie

Caratteristiche peculiari dell' Oncofocus® Test



Permette la correlazione di oltre 690 terapie costantemente in aggiornamento

Oncofocus utilizza il più vasto database di informazioni genomiche sui tumori direttamente collegato alle opzioni terapeutiche (17 data sources inclusi i dati dell'industria biopharma e quelli del consorzio NCI-MATCH)



Basato esclusivamente su evidenza clinica

Le informazioni di correlazione mutazione terapia includono le principali guidelines approvate e pubblicate (FDA, EMA, NCCN, ESMO), L e terapie mirate utilizzate in tutti i trial clinici del mondo che abbiano una variante genetica come entry requirement.



Il sistema di collegamento mutazione-terapia di Oncofocus include il 65% dei dati dei clinical trials in fase II compresi quelli non ancora pubblicati

Ad es. Clinicaltrials.gov ne fornisce solo il 13%



Semi-quantitative analysis to predict response to anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapies.

 3 Working days turnaround time

- Companion diagnostic for immunotherapy
 - Predictive of response to anti PD-1/PD-L1 therapies
 - Applicable to a broad range of tumour types
 - Performed on routine histological samples
 - Analysis performed by qualified pathologists
-

NEW Immunofocus®

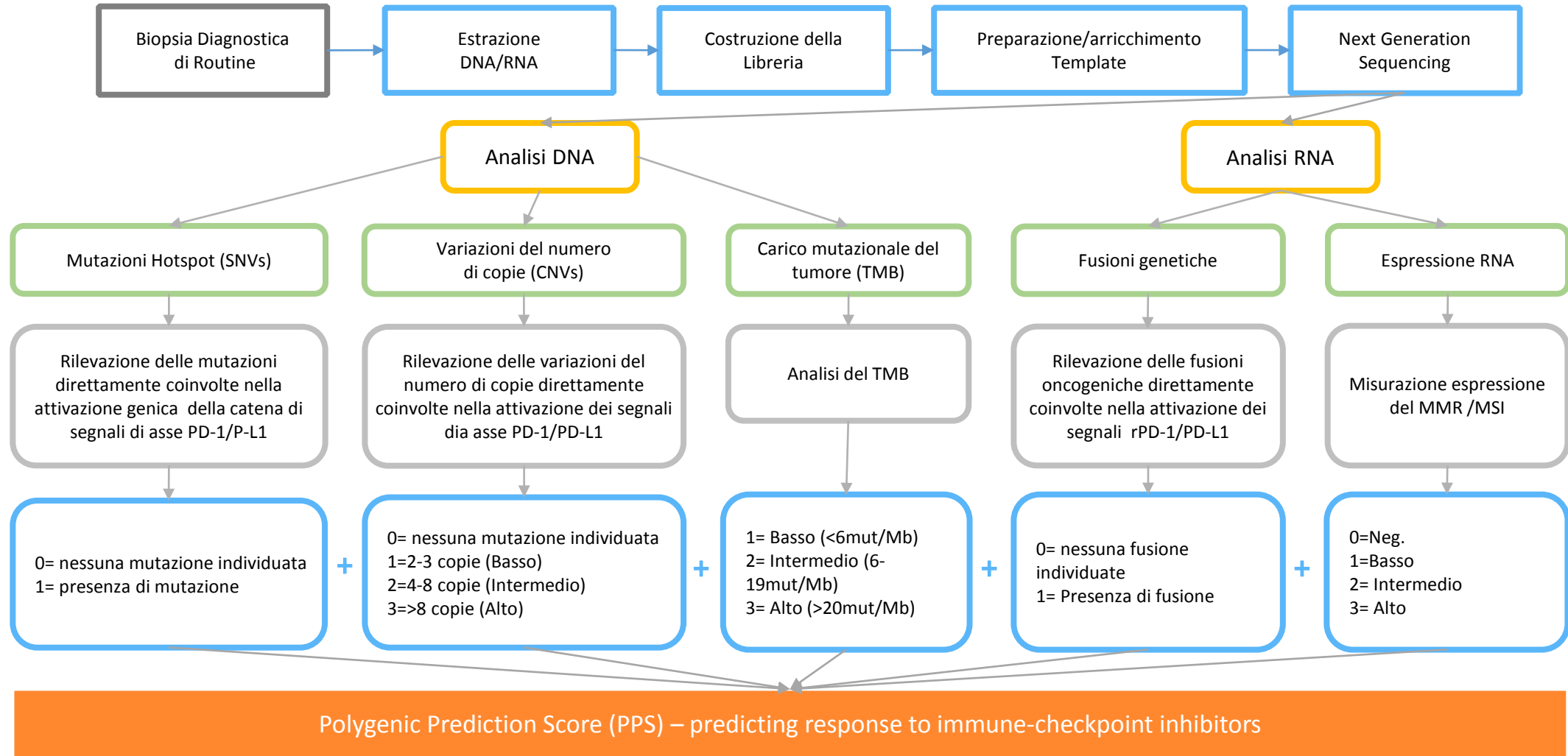


Maggiore sensibilità e sensitività del test

Integrazione di più parametri coinvolti nella risposta alle immunoterapie

Indicazione predittiva a 25 immunoterapici

NEW Immunofocus[®] - Next Generation companion diagnostic for Immunotherapy



Oncofocus e Immunofocus

Quali reali prospettive
terapeutiche?

Opzioni di accesso ai trattamenti terapeutici per i pazienti che vengono sottoposti al test Oncofocus e Immunofocus

OPZIONE 1

Prescrizioni dirette per farmaci già approvati su indicazione delle autorità nazionali di regolamentazione (ad esempio AIFA).

OPZIONE 2

Prescrizioni per farmaci approvati dall'EMA / FDA ma non ancora rimborsati dallo Stato. Possono essere necessari diversi mesi o addirittura anni prima che i farmaci approvati dall'EMA vengano rimborsati dai singoli Stati e Enti territoriali competenti. Tuttavia, l'approvazione clinica e la licenza da parte dell'EMA, può in molti casi supportare queste tipologie di prescrizioni "off-label". Ad esempio, le assicurazioni private in alcuni stati dell'UE coprono la spesa dei farmaci approvati dall'EMA che non sono ancora stati rimborsati dall'ente regolatore di un determinato Stato.

Opzioni di accesso ai trattamenti terapeutici per i pazienti che vengono sottoposti al test Oncofocus e Immunofocus

OPZIONE 3

Prescrizioni off-label per i farmaci disponibili sotto "**High Tech Prescription**" nella Repubblica d'Irlanda. Molti agenti mirati in questo elenco possono essere messi gratuitamente e/o a tariffe ridotte a disposizione dei pazienti dell'UE.

OPZIONE 4

Prescrizioni off-label supportate da dati di efficacia in indicazione. Il rimborso può essere concesso caso per caso in seguito ad approvazione del comitato etico, supportata da dati di efficacia per i farmaci non autorizzati provenienti da almeno uno **studio di fase II chiuso**, per i pazienti che hanno esaurito i trattamenti dei protocolli standard. In molti casi, le aziende farmaceutiche forniscono gratuitamente all'oncologo il farmaco che si trova in questa fase di approvazione, tra fase 2 e 3.

Opzioni di accesso ai trattamenti terapeutici per i pazienti che vengono sottoposti al test Oncofocus e Immunofocus

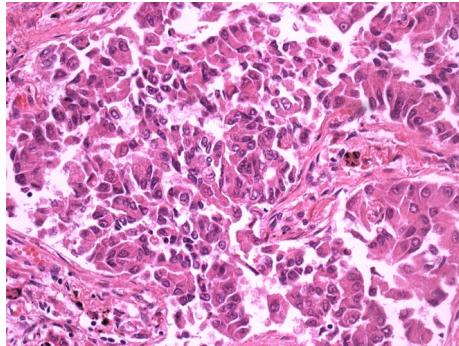
OPZIONE 5

Accesso ai pazienti in programmi **early access** o arruolamento diretto di pazienti in studi clinici che presentano una variante genetica come criterio di eleggibilità.

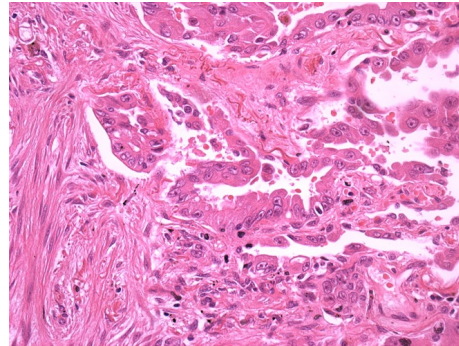
Oncofocus e Immunofocus

Clinical Report

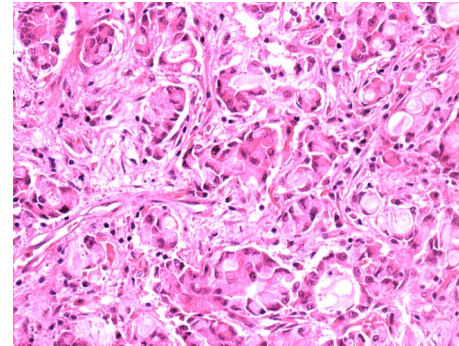
Case Study • Cancro al polmone



K3



K5



K10

Trattamento: lobectomia superiore destra + chemoterapia adiuvante somministrata con 4 cicli di pemetrexed (500mg/m²) and cisplatin (75mg/m²) ogni tre settimane.

Case Study • Cancro al polmone

Variant Summary

Variant Summary K3

Sample Cancer Type: Non-Small Cell Lung Cancer

In this cancer type
 In other cancer type
 In this cancer type and other cancer types
 Contraindicated
 Both for use and contraindicated
 No evidence

Gene Variant	EMA	US-FDA	ESMO	US-NCCN	Global Clinical Trials
MET p.T1010I	✗	✗	✗	✗	●
EGFR fusion	✗	✗	✗	✗	●

Variant Summary K5

Sample Cancer Type: Non-Small Cell Lung Cancer

In this cancer type
 In other cancer type
 In this cancer type and other cancer types
 Contraindicated
 Both for use and contraindicated
 No evidence

Gene Variant	EMA	US-FDA	ESMO	US-NCCN	Global Clinical Trials
MET p.T1010I	✗	✗	✗	✗	●

Variant Summary K10

Sample Cancer Type: Non-Small Cell Lung Cancer

In this cancer type
 In other cancer type
 In this cancer type and other cancer types
 Contraindicated
 Both for use and contraindicated
 No evidence

Gene Variant	EMA	US-FDA	ESMO	US-NCCN	Global Clinical Trials
ALK fusion	●	●	●	●	●

Case Study • Oncofocus Therapy Summary

K10

Relevant Therapy Summary

In this cancer type
 In other cancer type

i
 In this cancer type and other cancer types

x
 Contraindicated

⚠
 Both for use and contraindicated

x
 No evidence

ALK fusion					
Relevant Therapy	EMA	US-FDA	ESMO	US-NCCN	Global Clinical Trials*
crizotinib	●	●	●	●	● (IV)
ceritinib	×	●	×	●	● (III)
alectinib	×	×	×	×	● (III)
alectinib, crizotinib	×	×	×	×	● (III)
anlotinib hydrochloric	×	×	×	×	● (IV/III)
AP-26113	×	×	×	×	● (II)
crizotinib + chemoradiation therapy, erlotinib + chemoradiation therapy	×	×	×	×	● (II)
crizotinib + pemetrexed	×	×	×	×	● (II)
erlotinib, erlotinib + MK-2206, MK-2206 + selumetinib, sorafenib	×	×	×	×	● (II)
luminespib	×	×	×	×	● (II)
AT-13387, AT-13387 + crizotinib	×	×	×	×	● (I/II)
entrectinib	×	×	×	×	● (I/II)
nivolumab + urelumab	×	×	×	×	● (I/II)
PF-06463922	×	×	×	×	● (I/II)
TSR-011	×	×	×	×	● (I/II)
X-396	×	×	×	×	● (I/II)
Y-803	×	×	×	×	● (I/II)
ceritinib + chemotherapy	×	×	×	×	● (I)
crizotinib + chemotherapy	×	×	×	×	● (I)
crizotinib + dssatinib	×	×	×	×	● (I)

Case Study • Oncofocus Therapy Summary

K3

Relevant Therapy Summary

In this cancer type
 In other cancer type
 In this cancer type and other cancer types
 Contraindicated
 Both for use and contraindicated
 No evidence

MET p.T1010I

Relevant Therapy	EMA	US-FDA	ESMO	US-NCCN	Global Clinical Trials*
cabozantinib	×	×	×	×	● (II)
capmatinib + nivolumab, EGF-816 + nivolumab	×	×	×	×	● (II)
crizotinib	×	×	×	×	● (II)
CLR-457	×	×	×	×	● (I/II)
AMG-337	×	×	×	×	● (I)
capmatinib + erlotinib	×	×	×	×	● (I)
crizotinib + daseatinib	×	×	×	×	● (I)
crizotinib + pazopanib, crizotinib + pazopanib + pemetrexed, crizotinib + pemetrexed	×	×	×	×	● (I)
MGCD-265	×	×	×	×	● (I)
MGCD-516	×	×	×	×	● (I)

EGFR fusion

Relevant Therapy	EMA	US-FDA	ESMO	US-NCCN	Global Clinical Trials*
anlotinib hydrochloric	×	×	×	×	● (II/III)
MSC-2363318A	×	×	×	×	● (I)

Case Study – FDA labels and Guideline References

K10

Current EMA Information

Current ESMO Information

Current US-NCCN Information

Current US-FDA Information

In this cancer type In other cancer type In this cancer type and other cancer types Contraindicated

US-FDA information is current as of 2015-05-01. For the most up-to-date information, search www.fda.gov.

ALK fusion

crizotinib

Cancer type: Non-Small Cell Lung Cancer Label as of: 2015-03-20 Variant class: ALK fusion

Indications and usage:

XALKORI® is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors are anaplastic kinase (ALK)-positive as detected by an FDA-approved test.

Reference:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/202570s013lbl.pdf

ceritinib

Cancer type: Non-Small Cell Lung Cancer Label as of: 2014-04-29 Variant class: ALK positive

Indications and usage:

ZYKADIA™ is a kinase inhibitor indicated for the treatment of patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have progressed on or are intolerant to crizotinib. This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and duration of response. An improvement in survival or disease-related symptoms has not been established. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.

Reference:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205755s000lbl.pdf

Case Study – Global Clinical Trials

K10

Current Global Clinical Trials Information

Global Clinical Trials information is current as of 2015-05-01. For the most up-to-date information regarding a particular trial, search www.clinicaltrials.gov by NCT ID or search local clinical trials authority website by local identifier listed in 'Other identifiers'.

ALK fusion (continued)

ALK fusion (continued)

NCT01639001

Phase III, Randomized, Open-Label Study Of The Efficacy And Safety Of Crizotinib Versus Pemetrexed/Cisplatin Or Pemetrexed/Carboplatin In Previously Untreated East Asian Patients With Non-Squamous Carcinoma Of The Lung Harboring A Translocation Or Inversion Event Involving The Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gene Locus

Cancer type: Non-Small Cell Lung Cancer

Variant class: ALK fusion

Other identifiers: A8081029, CTC 1010HKU2, HKCTR-1743, LUN059, TrialTroveID-171348

Population segments: Adenocarcinoma, ALK, First line, Large Cell, Stage III, Stage IV

Phase: III

Therapy: crizotinib

Countries: China, Taiwan

NCT02201992

A Phase III Double-Blind Trial for Surgically Resected Early Stage Non-small Cell Lung Cancer: Crizotinib Versus Placebo for Patients With Tumors Harboring the Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Fusion Protein The Adjuvant Lung Cancer Enrichment Marker Identification and Sequencing Trial - EGFR (ALCHEMIST-ALK)

Cancer type: Non-Small Cell Lung Cancer

Variant class: ALK fusion

Other identifiers: 15.0122, ALCHEMIST#ALK, E4512, ECOG-E4512, NCI-2014-01507, TrialTroveID-199047

Population segments: Adenocarcinoma, Adjuvant, ALK, Stage I, Stage II, Stage III

Phase: III

Therapy: crizotinib

Country: United States

US State: PA

US Contact: David E. Gerber [214-648-7097; david.gerber@utsouthwestern.edu]

NCT02388010

Other identifiers: A1 FER0303, A1 TN-03-IIB, TrialTroveID-253851

Cancer of Unknow Primary

Variant Summary

Sample Cancer Type: Cancer of unknown origin

In this cancer type
 In other cancer type
 In this cancer type and other cancer types
 Contraindicated
 Both for use and contraindicated
 No evidence

Gene Variant	EMA	US-FDA	ESMO	US-NCCN	Global Clinical Trials
KRAS G13 mutation c.38G>A p.(Gly13Asp)	<input type="radio"/> (3)	<input type="radio"/> (2)	<input type="radio"/> (4)	<input checked="" type="radio"/> (4)	<input checked="" type="radio"/> (68)
ERBB2 mutation c.2033G>A p.(Arg678Gln)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> (2)	<input checked="" type="radio"/> (13)

EMA: European Medicine Agency, US-FDA: United States-Food and Drug Administration, ESMO: European Society for Medical Oncology, US-NCCN: United States-National Comprehensive Cancer Network. Numbers in parentheses indicate the number of relevant therapies with evidence.

Variant Summary

Sample Cancer Type: Unknown Primary Origin

In this cancer type
 In other cancer type
 In this cancer type and other cancer types
 Contraindicated
 Both for use and contraindicated
 No evidence

Gene Variant	EMA	US-FDA	ESMO	US-NCCN	Global Clinical Trials
MET amplification	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/> (1)	<input checked="" type="radio"/> (19)
MET fusion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> (10)
CDK6 amplification	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/> (2)

EMA: European Medicine Agency, US-FDA: United States-Food and Drug Administration, ESMO: European Society for Medical Oncology, US-NCCN: United States-National Comprehensive Cancer Network. Numbers in parentheses indicate the number of relevant therapies with evidence.

«Le cure giuste, al momento giusto,
per la persona giusta. Sempre.»

Barack Obama

Grazie per l'attenzione.