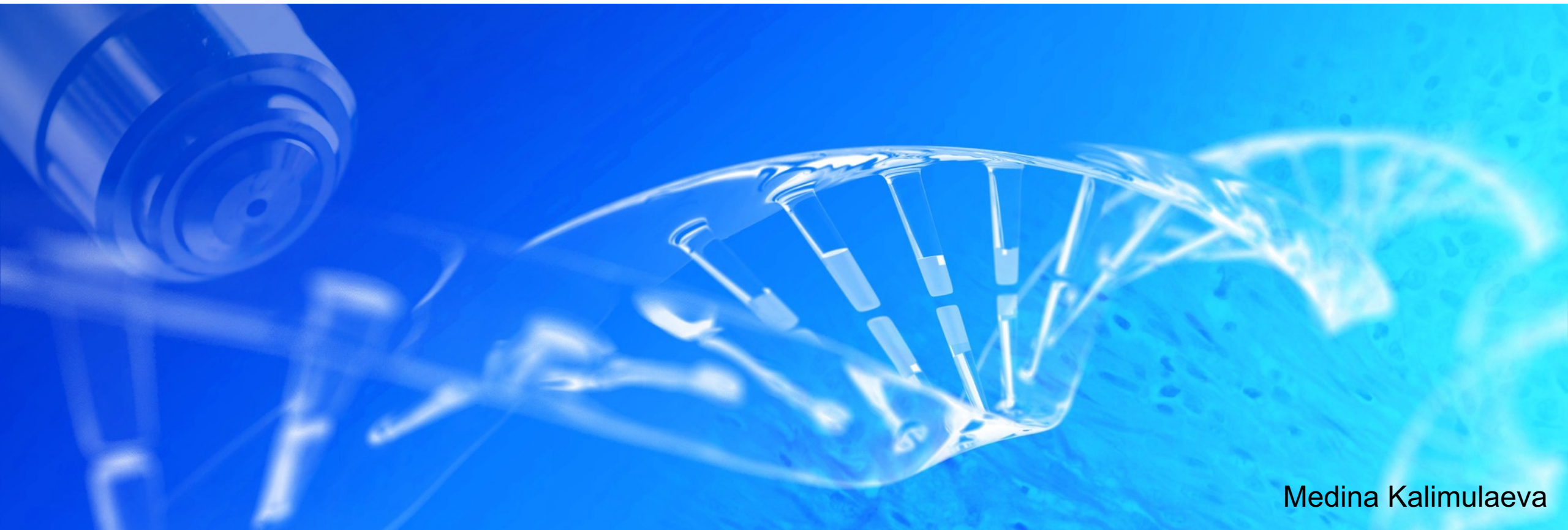


gen&tiss

# Improving the Competence and the Precision in Interpreting Genetic Variants in Tumours

Restitution meeting – 13 March 2024



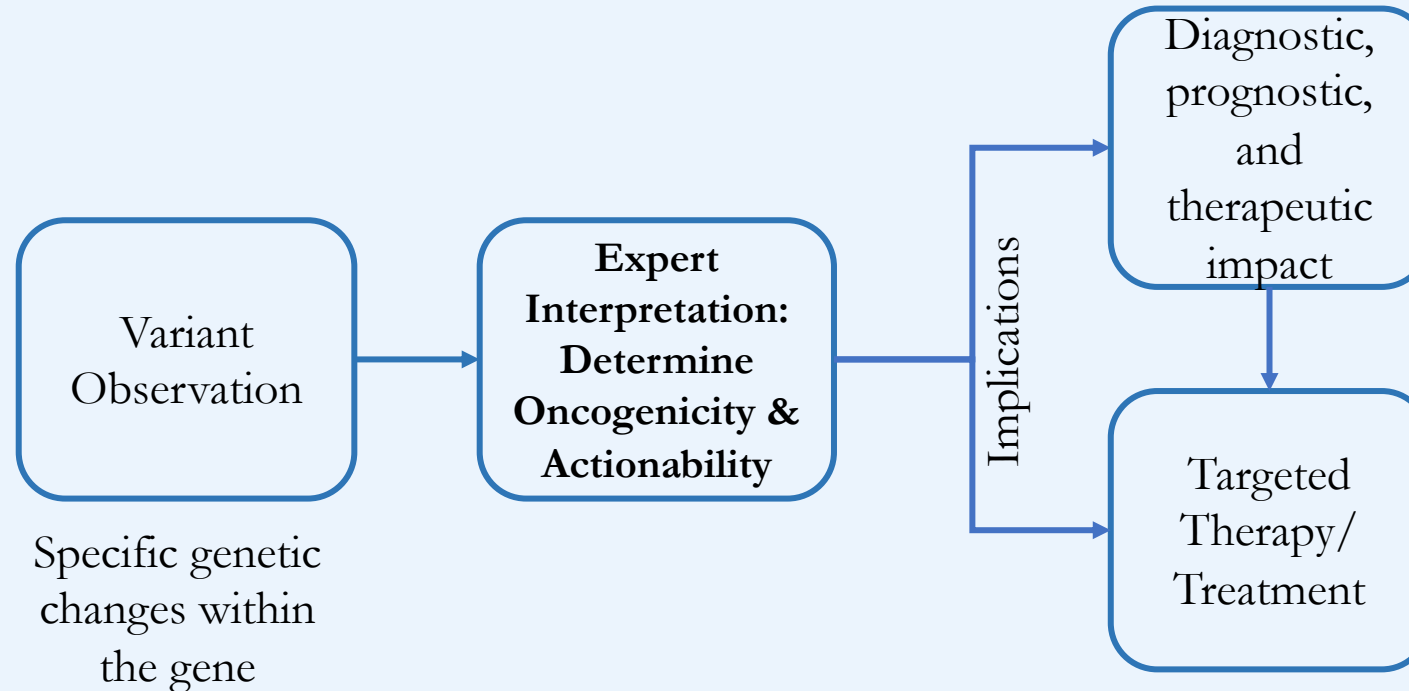
Medina Kalimulaeva

# Outline

1. <b>Introduction:</b>	
• Relevance for Patient Diagnosis and Treatment	3
• Variant Interpretation	4
2. <b>My work at Gustave Roussy:</b> summary	5
3. <b>Methods:</b> retrospective study of Gen&Tiss	
• Collecting and organising data	6
• Homegenicity	7
• The Delphi Study	8
4. <b>Results:</b>	
• Total Scores	10
• Pathogenicity and Therapeutic Impact	12
5. <b>Conclusion</b> ent que num consequam	13

# Introduction

## Relevance for Patient Diagnosis and Treatment



# Introduction

## Variant Interpretation

### Pathogenicity

- Benign variant
- Variant of unknown significance
- Probably oncogenic variant
- Oncogenic variant

### Therapeutic Impact

- Associated with resistance to a drug with AMM/ATU in this indication
- May be used to prescribe a drug in the context of an AMM/ATU in this indication
- To be discussed in a molecular tumor board (rare variant of difficult interpretation, no MA established in this indication but current data suggesting therapeutic opportunities)
- Can be discussed in molecular tumor board (clinical trials possible)
- Not pronounced
- No therapeutic indication

### PATHOGENICITY

### NOMENCLATURE

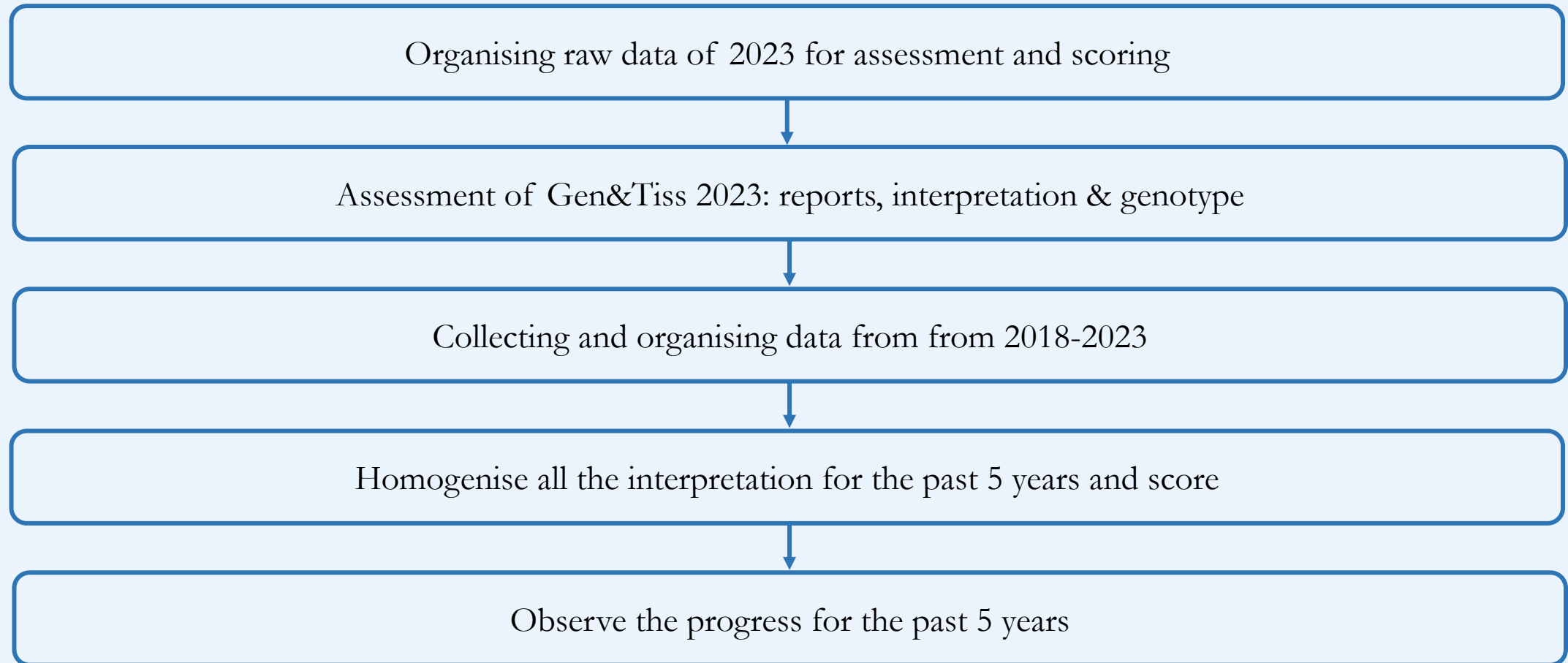
« Presence of an **oncogenic** variant **p.G12C** in the *KRAS* gene

which can be **sensitive** to **antiKRAS targeted therapy.**»

### ACTIONABILITY

### THERAPY NAME

# My work at Gustave Roussy

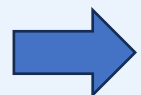


# Methods: retrospective study of Gen&Tiss

## Collecting and organising data

<https://eqascheme.org>

Interprétation des résultats analytiques - Résultats pour le cancer du poumon - analyse d'Interprétation - Variant 1 - Evaluation d'Pathogénicité	Interprétation des résultats analytiques - Résultats pour le cancer du poumon - analyse d'Interprétation - Variant 1 - Evaluation d'Impact thérapeutique	Interprétation des résultats analytiques - Résultats pour le cancer du poumon - analyse d'Interprétation - Variant 1 - Commentaires (médicaments ou attitude discuté en RCP) :	Interprétation des résultats analytiques - Résultats pour le cancer du poumon - analyse d'Interprétation - Variant 2 - Evaluation d'Pathogénicité	Interprétation des résultats analytiques - Résultats pour le cancer du poumon - analyse d'Interprétation - Variant 2 - Evaluation d'Impact thérapeutique	Interprétation des résultats analytiques - Résultats pour le cancer du poumon - analyse d'Interprétation - Variant 2 - Commentaires (médicaments ou attitude discuté en RCP) :
Variant oncogénique	Pouvant être utilisé pour pres EGFR		Variant probablement oncog	Pouvant être discuté en RCP	BRAF
Variant probablement oncog	Pouvant être discuté en RCP	2 publications avec résistance	Variant probablement oncog	Pouvant être discuté en RCP	nombreuses données pour la
Variant oncogénique	Pouvant être discuté en RCP	Cette mutation a montré in vi	Variant probablement oncog	Ne se prononce pas	Dans les carcinomes pulmona
Variant de signification inconn	Sans indication théranostique		Variant de signification inconn	Sans indication théranostique	
Variant probablement oncog	Pouvant être discuté en RCP	Variant rare, d'interprétation	Variant de signification inconn	Sans indication théranostique	
Variant de signification inconn	Sans indication théranostique		Variant de signification inconn	Sans indication théranostique	
Variant probablement oncog	Pouvant être discuté en RCP	prescription d'anti-EGFR ?	Variant de signification inconn	Sans indication théranostique	
Variant de signification inconn	Sans indication théranostique		Variant de signification inconn	Sans indication théranostique	
Variant oncogénique	Pouvant être discuté en RCP moléculaire (variant rare d'inte		Variant oncogénique	Pouvant être discuté en RCP moléculaire (variant rare d'inte	
Variant oncogénique	Pouvant être discuté en RCP moléculaire (variant rare d'inte		Variant de signification inconn	Sans indication théranostique	
Neutre	Pouvant être discuté en RCP	Variant rare probablement ne	Variant probablement oncog	Sans indication théranostique	
Variant de signification inconn	Sans indication théranostique		Variant probablement oncog	Sans indication théranostique	
Variant de signification inconn	Pouvant être discuté en RCP	données contradictoire dans	Variant probablement oncog	Sans indication théranostique	
Variant probablement oncog	Pouvant être discuté en RCP	Variant probablement patho	Variant probablement oncog	Pouvant être discuté en RCP	La mutation p.(Ser467Pro) a é
Variant probablement oncog	Pouvant être discuté en RCP	moléculaire (variant rare d'inte	Variant probablement oncog	Pouvant être discuté en RCP	moléculaire (variant rare d'inte
Variant oncogénique	Pouvant être discuté en RCP	En général, les mutations de	Variant de signification inconn	Ne se prononce pas	L'impact de ce variant dans la
Variant probablement oncog	Pouvant être discuté en RCP moléculaire (variant rare d'inte		Variant probablement oncog	Sans indication théranostique	
Variant probablement oncog	Pouvant être utilisé pour pres	Mutation activatrice rare d'EC	Variant de signification inconn	Pouvant être discuté en RCP	Mutation dont l'impact foncti
Variant de signification inconn	Sans indication théranostique	EGFR p.(Ala864Thr): Un cas de	Variant de signification inconn	Sans indication théranostique	BRAF p.(Ser467Pro):Ce varian
Variant de signification inconn	Sans indication théranostique		Variant probablement oncog	Pouvant être discuté en RCP	moléculaire (variant rare d'inte
Variant oncogénique	Pouvant être discuté en RCP	Variant rarement décrit, pour	Variant probablement oncog	Sans indication théranostique	
Variant probablement oncog	Pouvant être utilisé pour pres	OncoKB décrit ce variant com	Variant de signification inconn	Pouvant être discuté en RCP	Variant affectant un acide am
Variant probablement oncog	Pouvant être discuté en RCP	Mutation retrouvée 5 fois dai	Variant probablement oncog	Pouvant être discuté en RCP	Mutations de ce codon 467 di
Variant de signification inconn	Pouvant être discuté en RCP	voir si opportunités thérapeu	Variant probablement oncog	Pouvant être discuté en RCP	voir si opportunités thérapeu
Variant de signification inconn	Sans indication théranostique		Variant probablement oncog	Pouvant être discuté en RCP	«a href="https://clinicaltrials.



Scheme year	EQA ID	GT ID	Type de cancer	Variant	Pathogénicité	Impact thérapeutique
2018	2018GTE180001	GT0001	Colon	KRAS: c.355G>A, p.(Asp119Asn)	Variant probablement oncogénique	À discuter en RCP moléculaire
2018	2018GTE180001	GT0001	Colon	NRAS: c.173C>T, p.(Thr58Ile)	Variant oncogénique	À discuter en RCP moléculaire
2018	2018GTE180001	GT0001	Colon	PTEN: c.477G>T, p.(Arg159Ser)	Variant oncogénique	À discuter en RCP moléculaire
2018	2018GTE180001	GT0001	Colon	PIK3CA: c.1636C>A, p.(Gln546Lys)	Variant oncogénique	À discuter en RCP moléculaire
2018	2018GTE180001	GT0001	Colon	AKT1: c.490A>A, p.(Glu17Lys)	Variant oncogénique	À discuter en RCP moléculaire
2019	2019GTE190017	GT0017	Colon	KRAS: c.176C>G, p.(Asp59Gly)	Variant de signification inconnue	Sans indication théranostique
2019	2019GTE190017	GT0017	Colon	BRAF: c.1799T>A, p.(Val600Glu)	Variant oncogénique	Sans indication théranostique
2019	2019GTE190017	GT0017	Colon	NRAS: c.173C>T, p.(Thr58Ile)	Variant de signification inconnue	Sans indication théranostique
2019	2019GTE190017	GT0017	Colon	FBXW7: c.1394G>A, p.(Arg465His)	Variant de signification inconnue	Sans indication théranostique
2019	2019GTE190017	GT0017	Colon	PIK3CA: c.1093G>A, p.(Glu365Lys)	Variant de signification inconnue	Sans indication théranostique
2020	2020GTE200010	GT0010	Colon	MSH6: c.4075C>T, p.(Glu1359*)	Variant de signification inconnue	Sans indication théranostique
2020	2020GTE200010	GT0010	Colon	KRAS: c.340C>T, p.(Gly12Cys)	Variant oncogénique	Associé à une résistance à un médicament avant une
2020	2020GTE200010	GT0010	Colon	POLE: c.16871G>C	Variant de signification inconnue	Sans indication théranostique
2020	2020GTE200010	GT0010	Colon	MSH2: c.2651T>G, p.(Ile884Ser)	Variant de signification inconnue	Sans indication théranostique
2020	2020GTE200010	GT0010	Colon	ERBB2: c.2305G>C, p.(Asp769His)	Variant probablement oncogénique	Pouvant être discuté en RCP moléculaire (possible essai
2021	2021GTE210018	GT0018	Colon	FBXW7: c.1321C>T, p.(Arg441Trp)	Variant de signification inconnue	Sans indication théranostique
2021	2021GTE210018	GT0018	Colon	KRAS: c.64C>G, p.(Gln22Glu)	Variant oncogénique	Associé à une résistance à un médicament avant une
2021	2021GTE210018	GT0018	Colon	PIK3CA: c.1606A>G, p.(Thr536Ala)	Variant de signification inconnue	Sans indication théranostique
2021	2021GTE210018	GT0018	Colon	NRAS: c.419C>T, p.(Pro140Leu)	Variant de signification inconnue	Sans indication théranostique
2021	2021GTE210018	GT0018	Colon	ERBB2: c.929C>T, p.(Ser310Phe)	Variant oncogénique	Pouvant être discuté en RCP moléculaire (variant rare
2023	2023GTE230022	GT0022	Colon	FBXW7: c.1268G>T, p.(Gly423Val)	Variant pathogénique	Sans indication théranostique
2023	2023GTE230022	GT0022	Colon	KRAS: c.57G>T, p.(Leu199He)	Variant pathogénique	Pouvant être discuté en RCP moléculaire (variant rare
2023	2023GTE230022	GT0022	Colon	PIK3CA: c.2176G>A, p.(Glu726Lys)	Variant de signification inconnue	Sans indication théranostique
2023	2023GTE230022	GT0022	Colon	NRAS: c.149C>T, p.(Thr50Ileu)	Variant de signification inconnue	Pouvant être discuté en RCP moléculaire (variant rare
2023	2023GTE230022	GT0022	Colon	ERBB2: c.2524G>A, p.(Val842Ile)	Variant pathogénique	Pouvant être discuté en RCP moléculaire (variant rare

# Methods: retrospective study of Gen&Tiss

## Homogeneity

### Pathogenicity

Raw answer	Homogenous answer
Neutre	Variant bénin
Probablement neutre	Variant bénin
Neutre / Polymorphisme	Variant bénin
Polymorphisme	Variant bénin
Variant de signification inconnue	Variant de signification inconnue
Variant délétère	Variant pathogénique
Variant oncogénique	Variant pathogénique
Variant pathogénique	Variant pathogénique
Variant de signification inconnue # Variant probablement délétère	Variant probablement pathogénique
Variant probablement délétère	Variant probablement pathogénique
Variant probablement oncogénique	Variant probablement pathogénique
Variant probablement pathogénique	Variant probablement pathogénique

### Actionability

Raw answer	Homogenous answer
Associé à une résistance à un médicament avant une AMM/ATU dans cette indication	Associé à une résistance à un médicament avant une AMM/ATU dans cette indication
À discuter en RCP moléculaire	Devant être discuté en RCP moléculaire (variant rare d'interprétation difficile, pas d'AMM établie dans cette indication mais données actuelles suggérant des opportunités thérapeutiques...)
Devant être discuté en RCP moléculaire (variant rare d'interprétation difficile, pas d'AMM établie dans cette indication mais données actuelles suggérant des opportunités thérapeutiques...)	Devant être discuté en RCP moléculaire (variant rare d'interprétation difficile, pas d'AMM établie dans cette indication mais données actuelles suggérant des opportunités thérapeutiques...)
Pouvant être discuté en RCP moléculaire (possible essai clinique ....) # Devant être discuté en RCP moléculaire (variant rare d'interprétation difficile, pas d'AMM établie dans cette indication mais données actuelles suggérant des opportunités thérapeutiques...)	Devant être discuté en RCP moléculaire (variant rare d'interprétation difficile, pas d'AMM établie dans cette indication mais données actuelles suggérant des opportunités thérapeutiques...)
Sans indication théranostique # Devant être discuté en RCP moléculaire (variant rare d'interprétation difficile, pas d'AMM établie dans cette indication mais données actuelles suggérant des opportunités thérapeutiques...)	Devant être discuté en RCP moléculaire (variant rare d'interprétation difficile, pas d'AMM établie dans cette indication mais données actuelles suggérant des opportunités thérapeutiques...)
Ne se prononce pas	Ne se prononce pas



# Methods: retrospective study of Gen&Tiss

## The Delphi Study

### What is a Delphi Study?

- Research method
- Survey technique based on rounds

**Aim:** receiving consensus on the homogeneity

### How:

- Selection of experts
- First round of questionnaire
- Feedback
- Additional rounds if necessary



# Methods: retrospective study of Gen&Tiss

## The Delphi Study

### Questionnaire – Round 1

#### Pathogenicity

The following terminologies for pathogenicity have been collected based on the Gen&Tiss questionnaire dataset for the years 2018-2023 and made homogenous:

Terminology 1:



- Agree
- Disagree

Feedback:

Terminology 2:



- Agree
- Disagree

Feedback:

Terminology 3:



- Agree
- Disagree

Feedback:

#### Actionability

The following statements for actionability have been collected based on the Gen&Tiss questionnaire dataset for the years 2018-2023 and made homogenous:

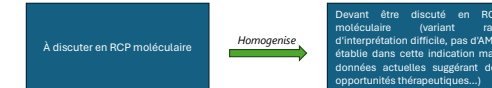
Statement 1:



- Agree
- Disagree

Feedback:

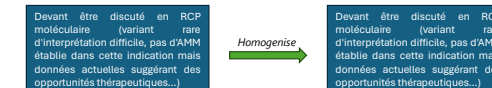
Statement 2:



- Agree
- Disagree

Feedback:

Statement 3:



- Agree
- Disagree

Feedback:

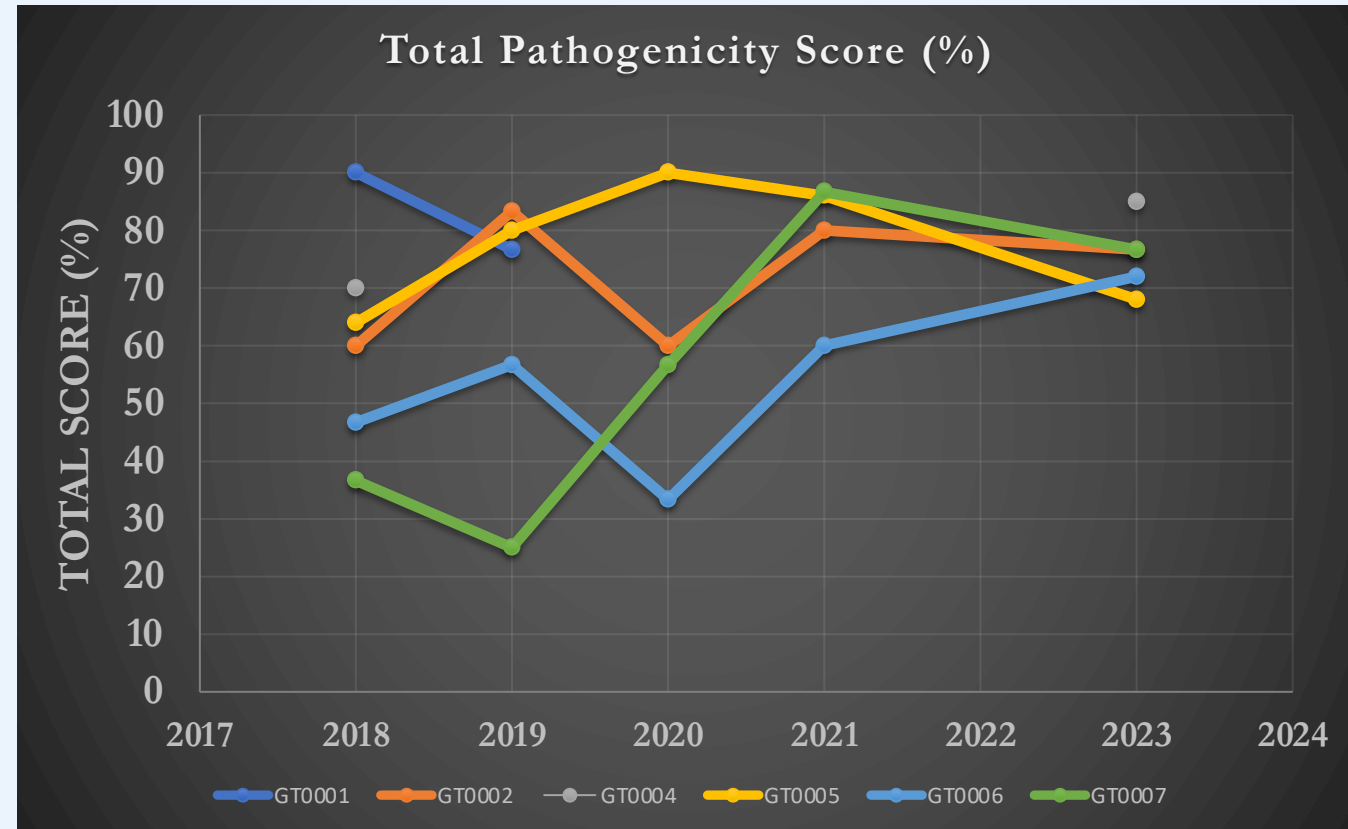
**Scores:**  
 Optimal – 2 points  
 Acceptable – 1 point  
 Not acceptable/wrong – 0 points

# Results: Total Pathogenicity Score

Total scores for 6 labs across 5 years

- Each lab was scored for every interpretation of a variant for **pathogenicity**
- All scores were added up
- **Conversion to %:**

$$\frac{\text{Total score of each lab for year } X}{\text{Maximum score you can get}} \times 100$$



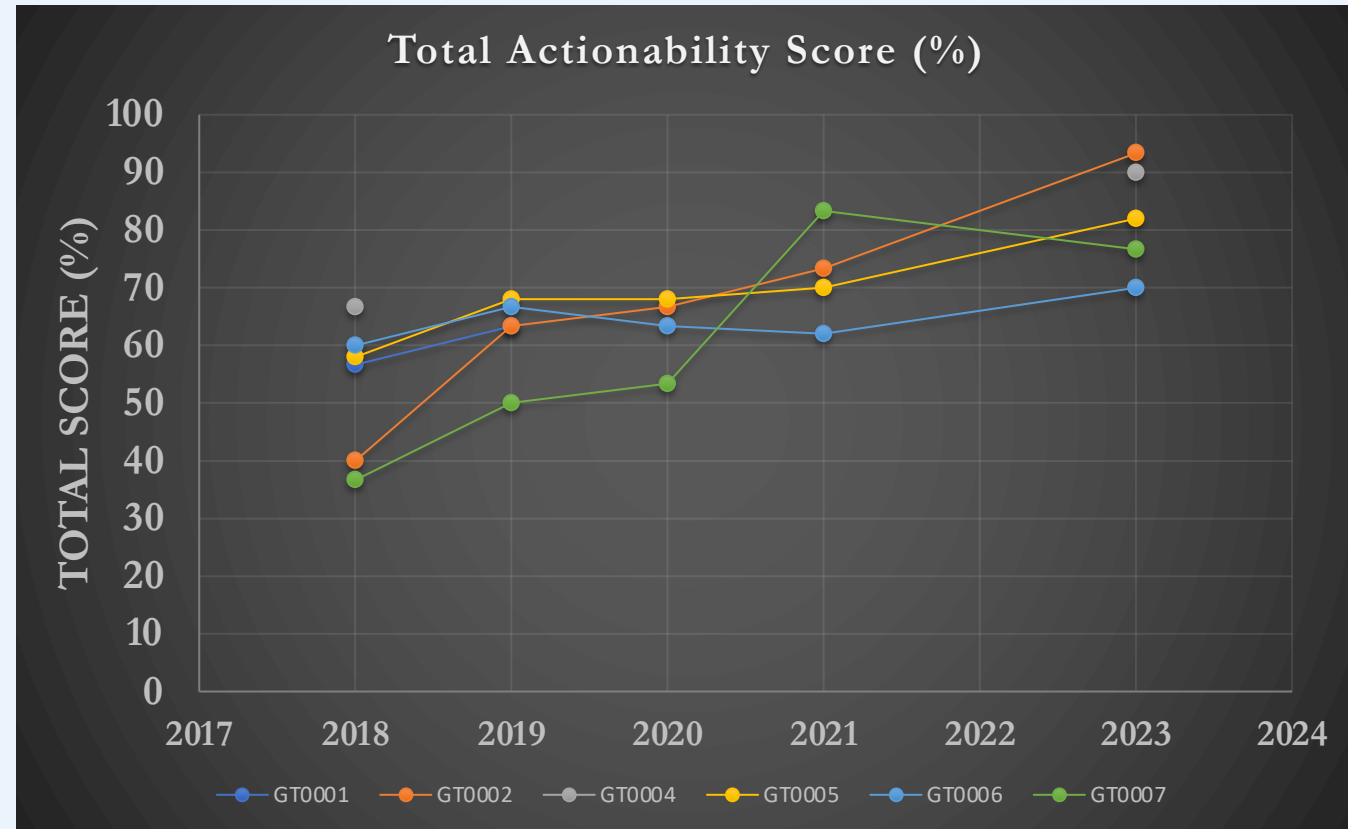
**Scores:**  
 Optimal – 2 points  
 Acceptable – 1 point  
 Not acceptable/wrong – 0 points

# Results: Total Actionability Score

Total scores for 6 labs across 5 years

- Each lab was scored for every interpretation of a variant for **actionability**
- All scores were added up
- **Conversion to %:**

$$\frac{\text{Total score of each lab for year } X}{\text{Maximum score you can get} \times 100}$$

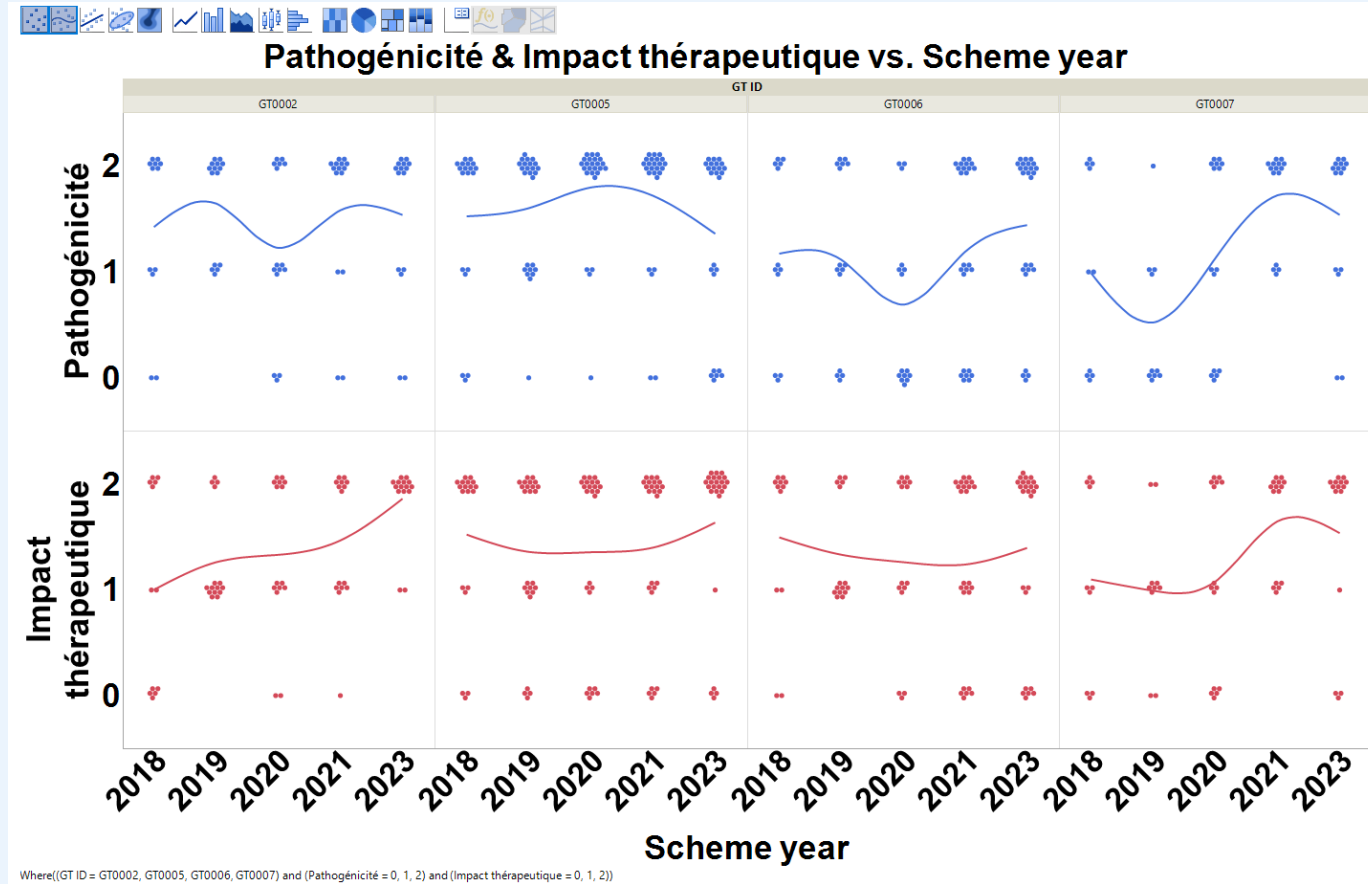


## Results: Pathogenicity and Therapeutic Impact Scores for 4 labs across 5 years

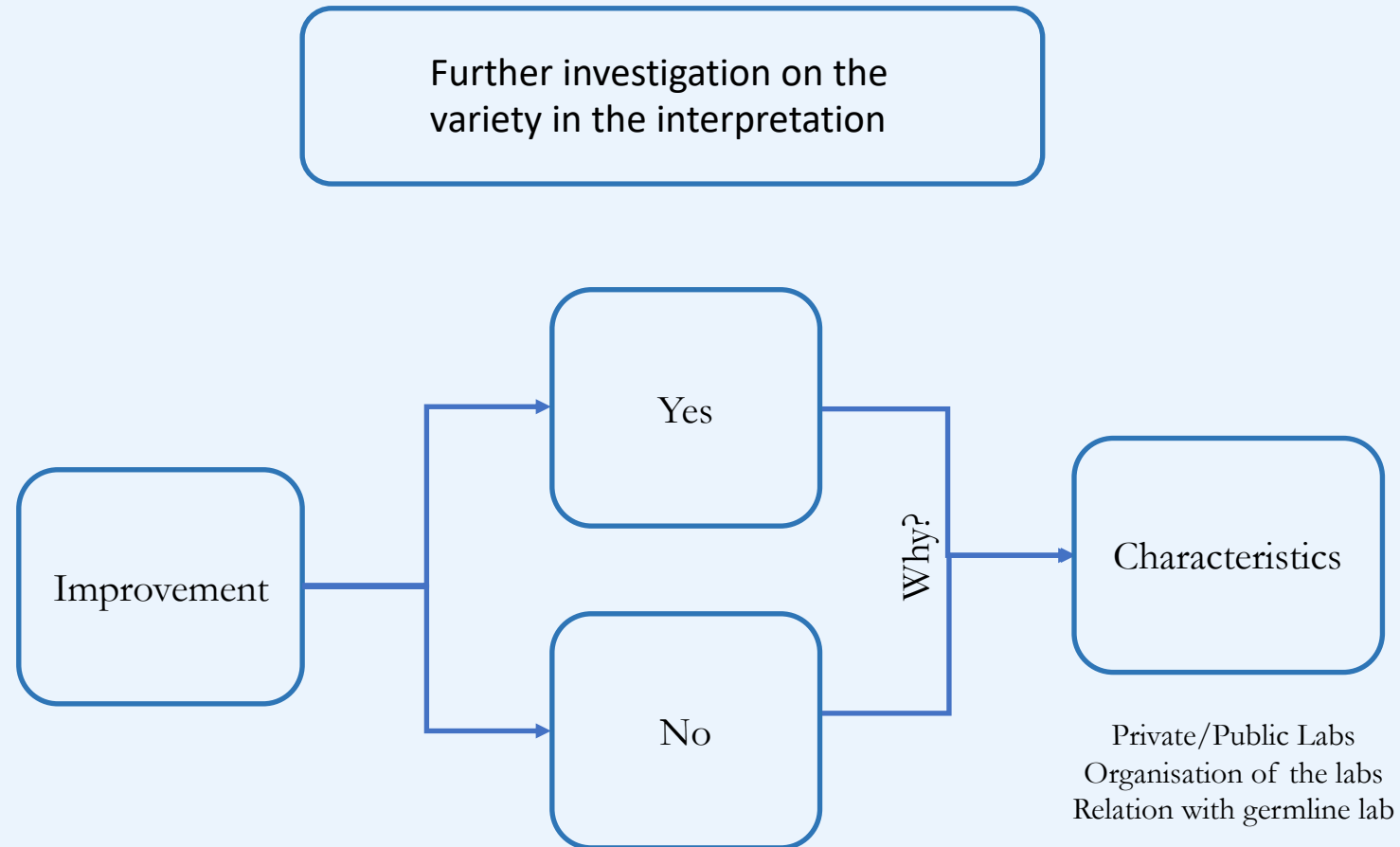
Focus on the labs that participated for 5 years

### Conclusion:

- Variety for each lab between the years
- Pathogenicity:
  - GT0002 & GT0006: decline in 2020
  - GT0005 & GT0007: improve in 2020
- Actionability:
  - Interpretation actionability > interpretation pathogenicity



# Conclusion



# Acknowledgement

**Gustave Roussy**

Etienne Rouleau

**KU Leuven**

Els Dequeker



gen&tiss

**Contact**

**Biomedical Quality Assurance Research Unit**

Medina Kalimulaeva

Medina.Kalimulaeva@student.kuleuven.be

