

genomDE

Nationale und europäische Genominitiativen

30. November 2020
DIGITALE VERANSTALTUNG

genomDE
genomDE : Nationale und europäische
Genominitiativen
30. NOVEMBER 2020



Gefördert durch das Programm zur Unterstützung von Strukturreformen (SRSP) der Europäischen Union und umgesetzt in Zusammenarbeit mit der Generaldirektion Unterstützung von Strukturreformen (GD REFORM)



Bundesministerium
für Gesundheit



Das MASTER-Programm des Deutschen Krebskonsortiums

Etablierung umfassender
genomischer Analysen in der
klinischen Onkologie

Stefan Fröhling | DKFZ & NCT Heidelberg

genomDE

genomDE : Nationale und europäische
Genominitiativen
30. NOVEMBER 2020



Gefördert durch das Programm zur Unterstützung von Strukturreformen (SRSP) der Europäischen Union und umgesetzt in Zusammenarbeit mit der Generaldirektion Unterstützung von Strukturreformen (GD REFORM)



Bundesministerium
für Gesundheit



ORGANISIERT VON:
AARC



hallo

Prof. Dr. med. Stefan Fröhling

- Geschäftsführender Direktor, NCT Heidelberg
- Leiter, Abteilung Translationale Medizinische Onkologie, DKFZ

Wissenschaftliche und klinische Schwerpunkte

- **Multidimensionale Tumorcharakterisierung, Präzisionsonkologie, molekular stratifizierte klinische Studien**
 - Koordinator, Krebsgenomanalyse-Plattform, DKTK
 - Leiter, MASTER-Programm, DKTK

Inhalt

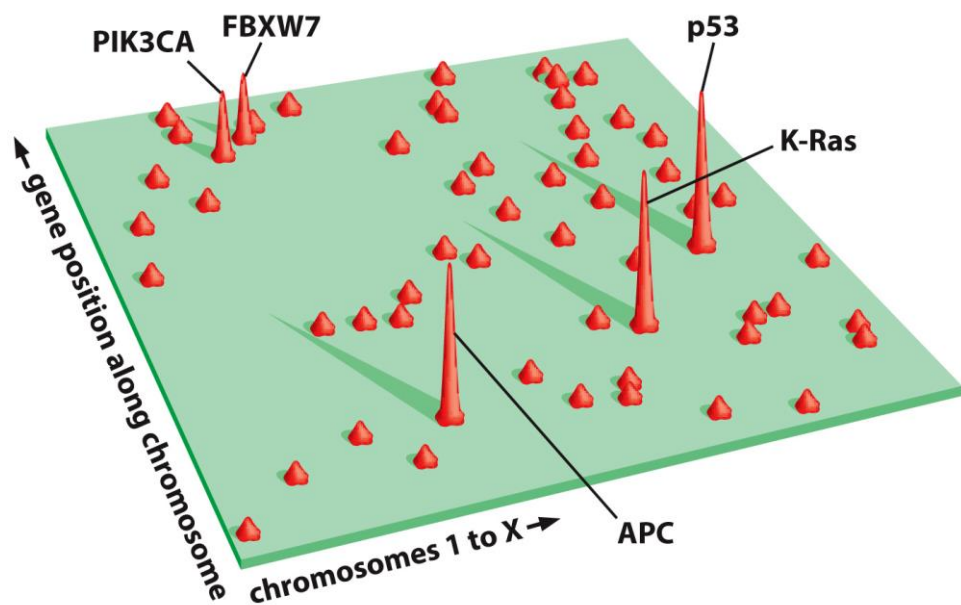
1. Herausforderungen der Genomik-basierten Präzisionsonkologie
2. Entwicklung eines nationalen Netzwerks für den klinischen Einsatz von Exom- und Genomanalysen
3. Diagnostische und therapeutische Wertigkeit
4. Innovationspotential
 - Molekular stratifizierte Therapiestudien
 - Neuer diagnostische Technologien
 - Translationale Forschungsprogramme

1.

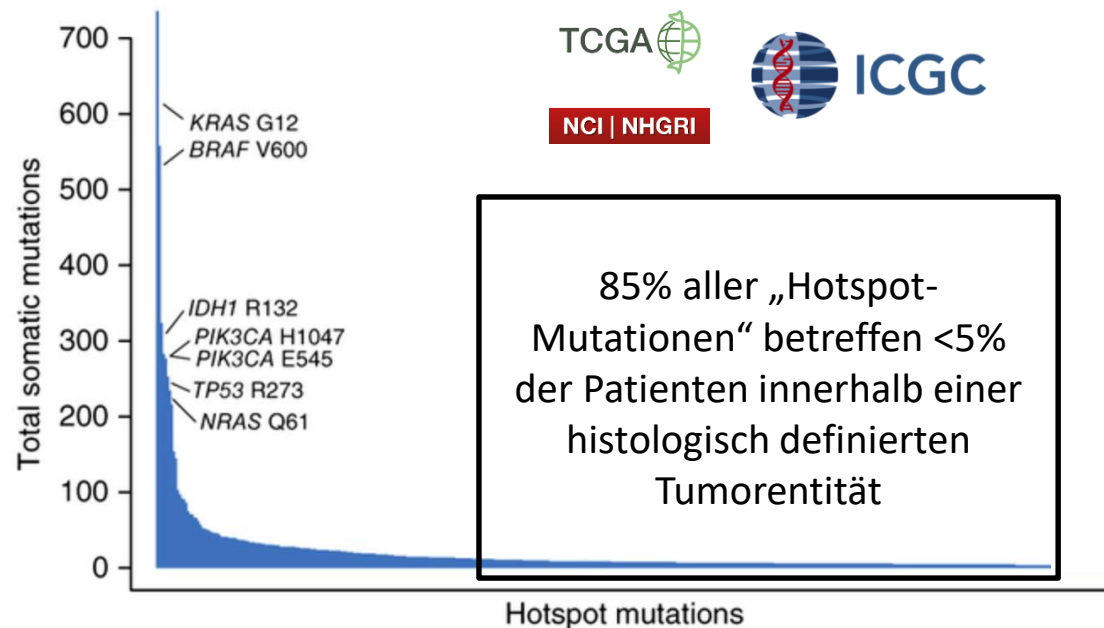
Herausforderungen der Genomik-basierten Präzisionsonkologie



Molekulare Diversität von Krebserkrankungen und Prävalenz seltener molekularer Profile

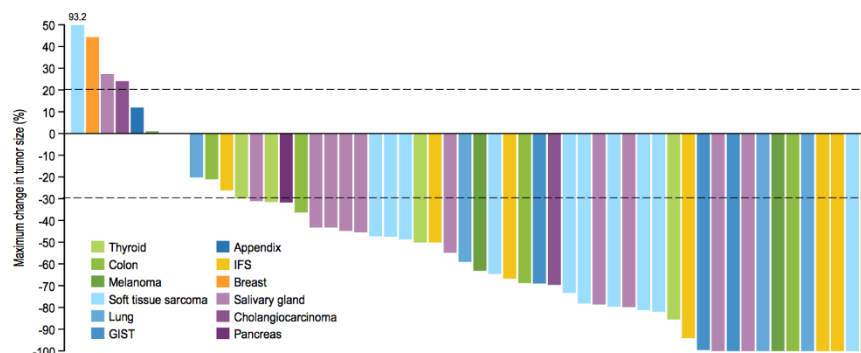


Wood et al. Science 2007



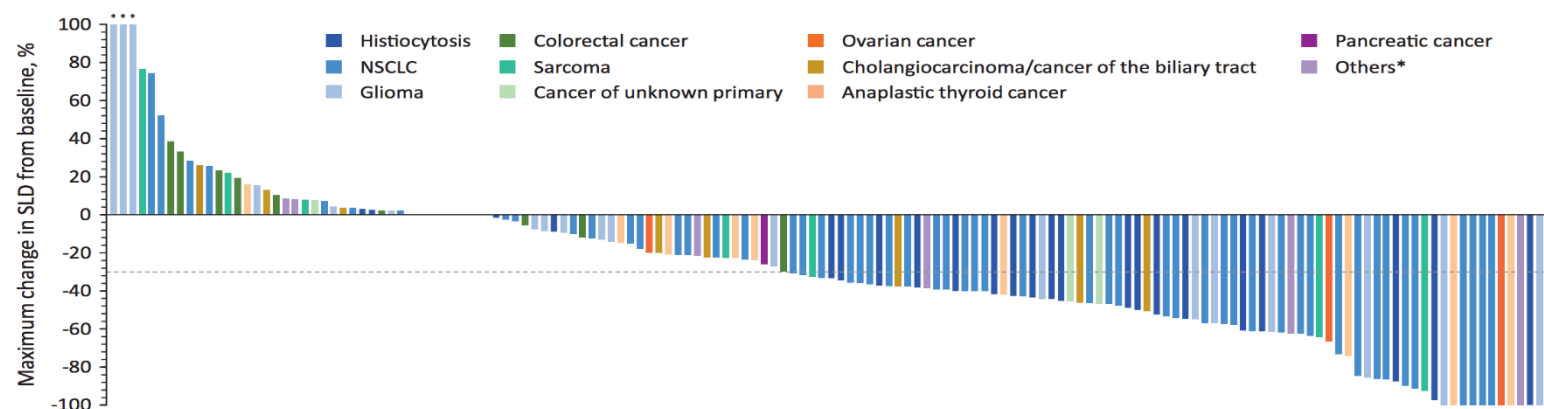
Chang et al. Nat Biotechnol 2016

Klinische Relevanz seltener molekularer Profile als Entitäten- übergreifende therapeutische Ziele



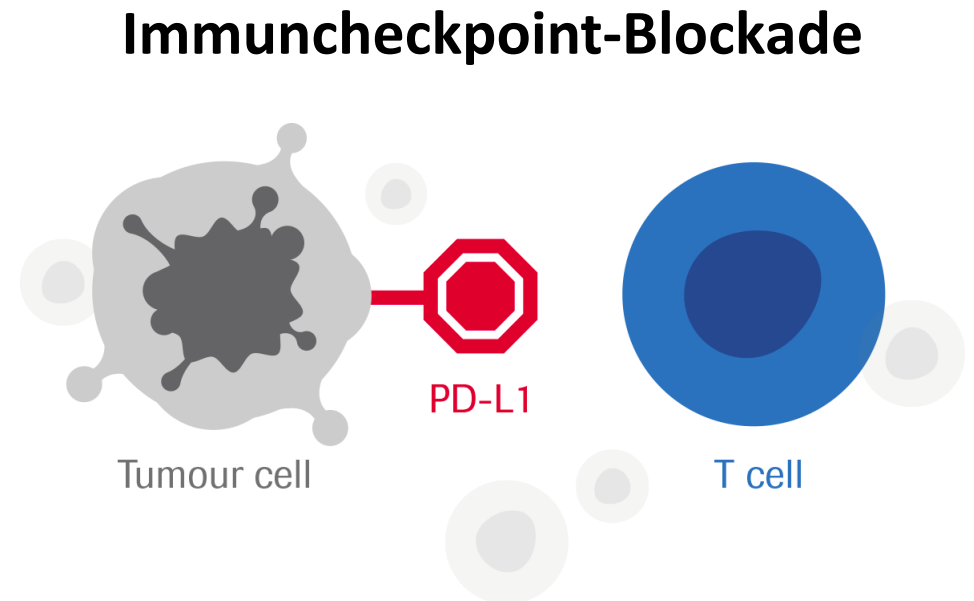
NTRK-Fusionen bei 0,3% aller
Krebserkrankungen
Drilon et al. N Engl J Med 2018

BRAF V600-Mutationen als
therapeutisches Target bei 13/26
Tumorentitäten
Subbiah et al. Cancer Discov 2020



Klinische Relevanz komplexer molekularer Profile als Entitäten- übergreifende therapeutische Targets

- S**
- Mutationslast
 - Neoantigen-Heterogenität
 - Insertionen/Deletionen
 - PDL1-Aberrationen
 - PBRM1-Mutationen etc.
- R**
- JAK1/2- und B2M-Mutationen
 - MDM2/4-Amplifikation
 - PTEN-Verlust
 - STK11-Mutationen etc.



Bandbreite genomischer Analysen

Genom



Exom



Gen-Panel



Mutation

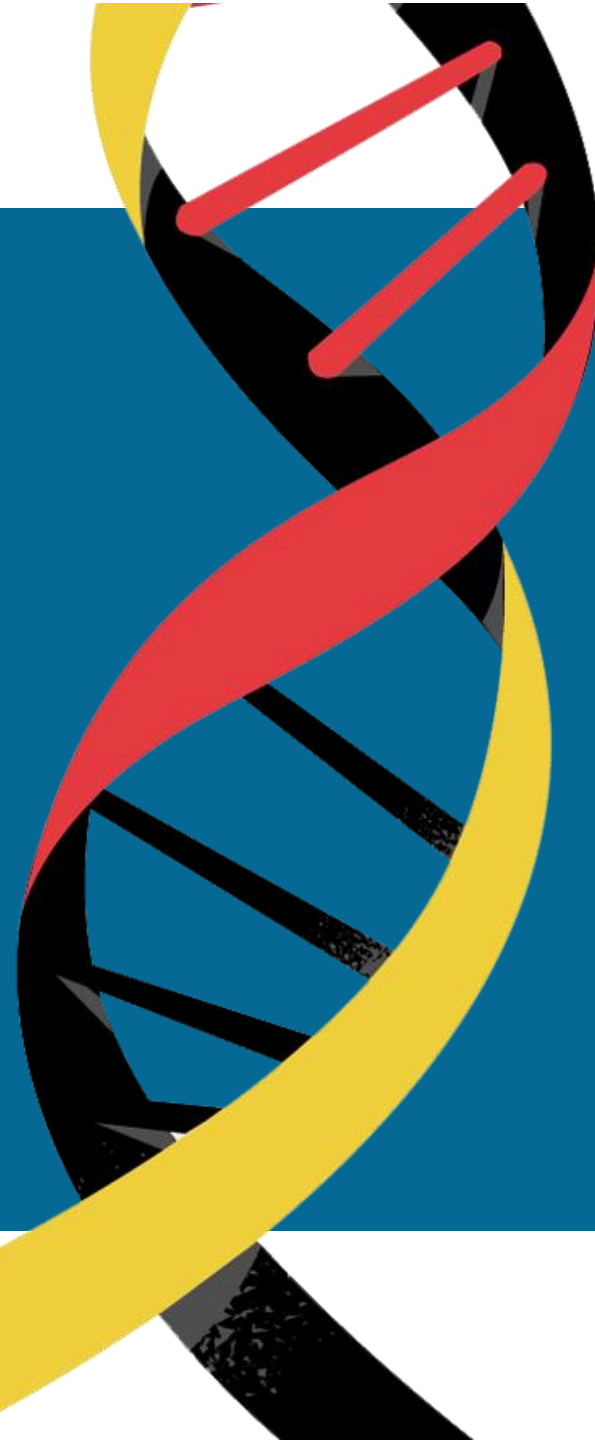


„Discovery“

Verfügbarkeit

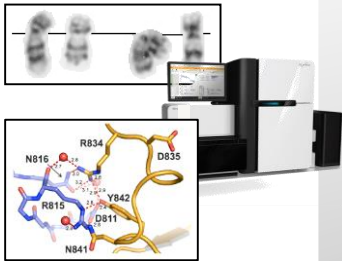
2.

Nationales Netzwerk für den klinischen Einsatz von Exom- und Genomanalysen



Klinische Implementierung umfassender molekularer Analysen

Genetik



Versorgung



Molekulare Diversität und
genetische Taxonomie von Krebs

Individuelle Muster molekularer
Veränderungen

Klinische „Actionability“
molekularer Veränderungen

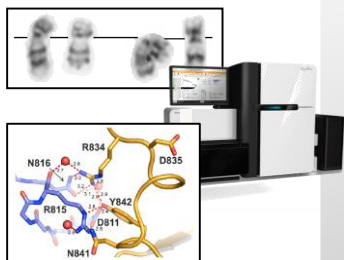
Umfassende molekulare Stratifizierung

- Seltene molekulare Profile
- Komplexe Biomarker
- Neue diagnostische, prognostische and prädiktive Parameter

NCT/DKFZ MASTER-Programm

Molecularly Aided Stratification for Tumor Eradication Research

Genetik



Versorgung



Molekulare Diversität und genetische Taxonomie von Krebs

Individuelle Muster molekularer Veränderungen

Klinische „Actionability“ molekularer Veränderungen

Fortgeschrittene Tumoren

- Junge Erwachsene
- Seltene Krebserkrankungen
- Exom-/RNA-Sequenzierung
- DNA-Methylierungsanalyse

Start: 06/2013

MASTER
Prospektive Registerstudie

Seit 10/2016:
Genomsequenzierung

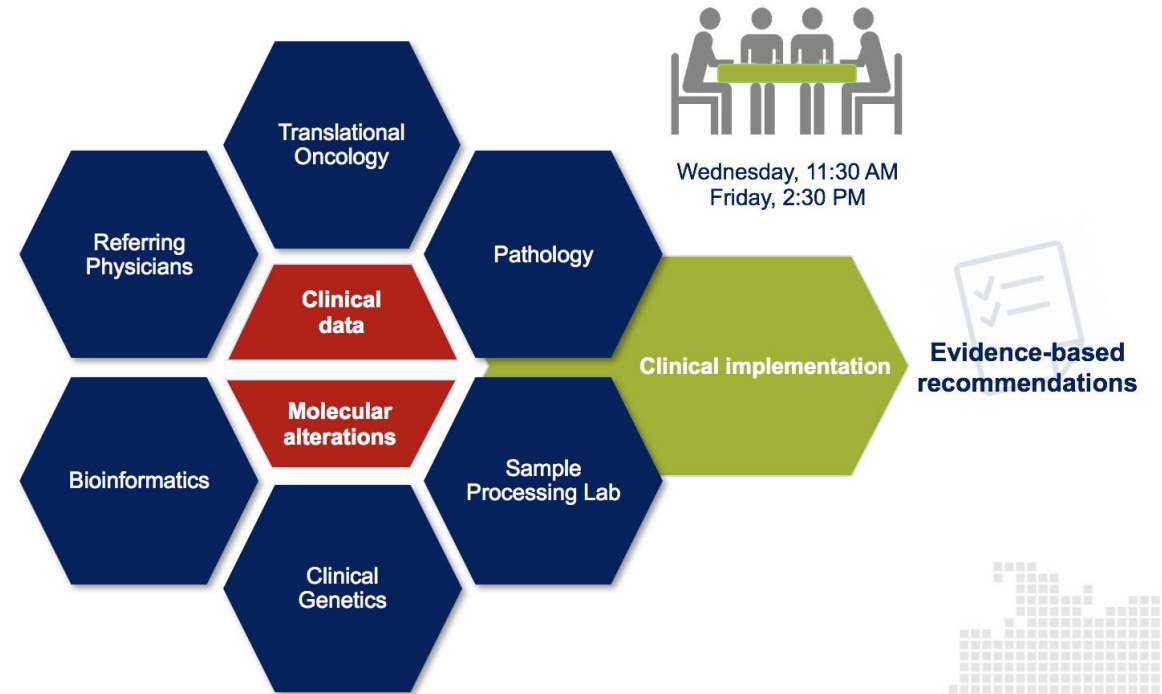
- Diagnostische Information
- Neue Therapieoptionen
- Klinische Studien

Horak et al. Int J Cancer 2017

NCT/DKFZ → DKTK MASTER-Programm

Strategische Aktivität des DKTK seit 03/2016

- Ethikvotum an allen Standorten
- Gemeinsamer Workflow für Gewebeverarbeitung, molekulare Analysen und bioinformatische Auswertung
- Zugang zu molekularen Daten auf allen Ebenen
- Gemeinsame(s) klinische Datenbank, molekulares Tumorboard und Scientific Board



DKTK German Cancer Consortium



NCT/DKFZ → DKTK MASTER-Programm

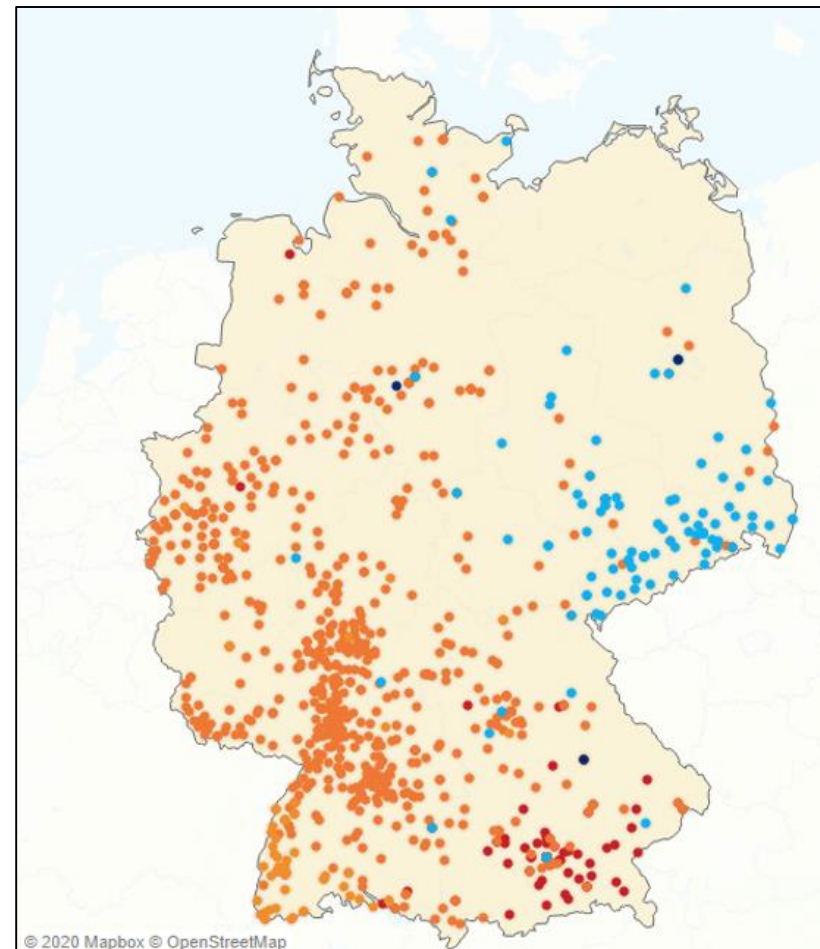
Strategische Aktivität des DKTK seit 03/2016

- 11 Comprehensive Cancer Centers mit ihren Einzugsgebieten
- Gesamtes Spektrum der onkologischen Versorgung (Universitätsklinika, kommunale Krankenhäuser, niedergelassene Onkolog*innen)
- Insgesamt mehr als 100 Partner

MASTER



www.nct-heidelberg.de/master



Workflow und Rekrutierung

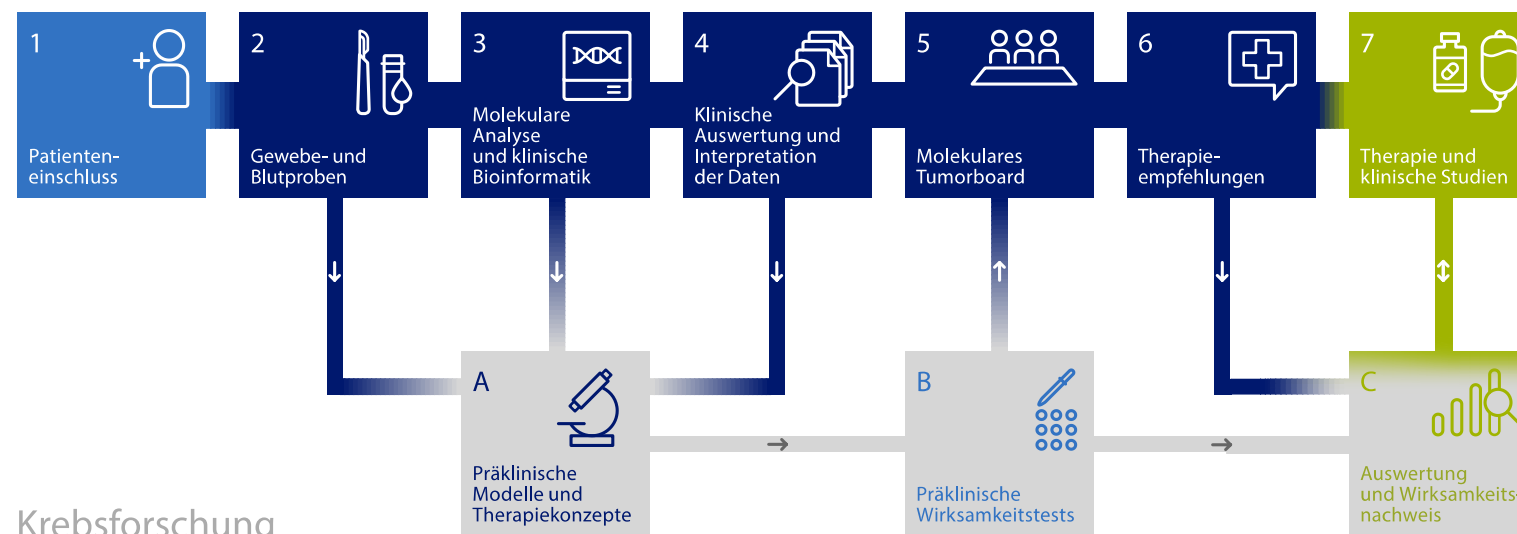
Patientenzahlen (09/2020)

- Analyse 2739
- Molekulares Tumorboard 2376 (87%)
- Klinische Empfehlung 2140 (78%)

Informationsebenen

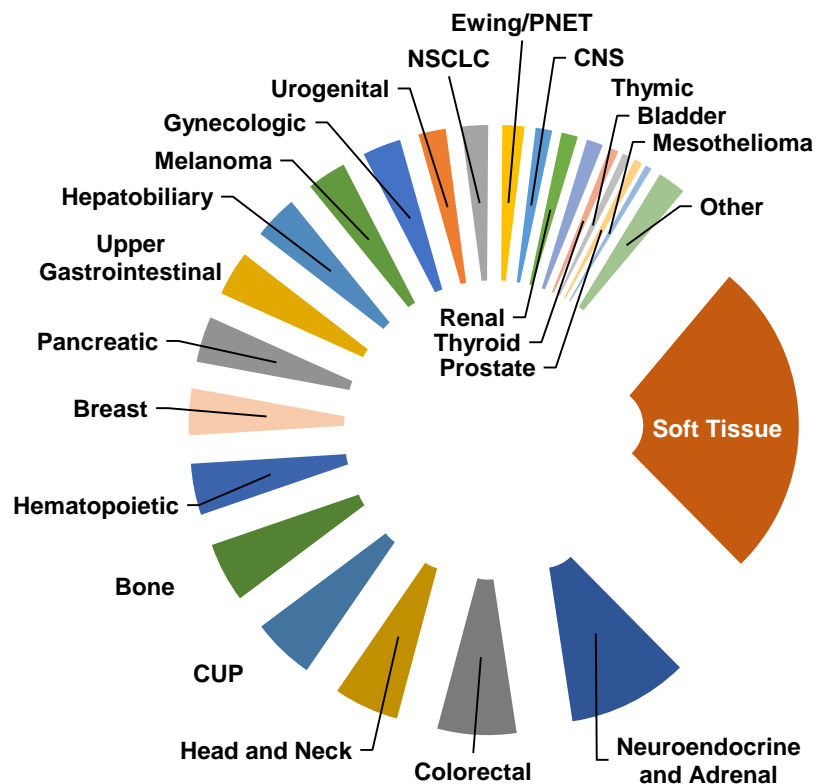
- Exom 06/2013
- Transkriptom 10/2013
- Keimbahnvarianten 10/2015
- Genom 10/2016

Klinischer Workflow

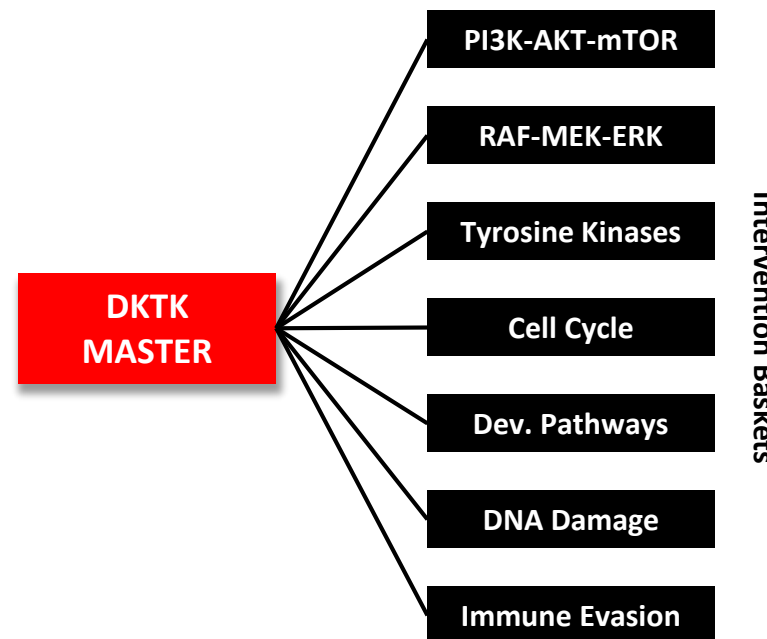


Krebsforschung

Workflow und Rekrutierung



- 81 ICD-10 Codes
- 221 ICD-O-3 Codes
- Seltene Krebserkrankungen: 75,5%



Standardisierte Detektion und Kategorisierung von klinisch nutzbaren Biomarkern

- 468 Gene
- 6 komplexe Biomarker
- 7 Interventions-Baskets

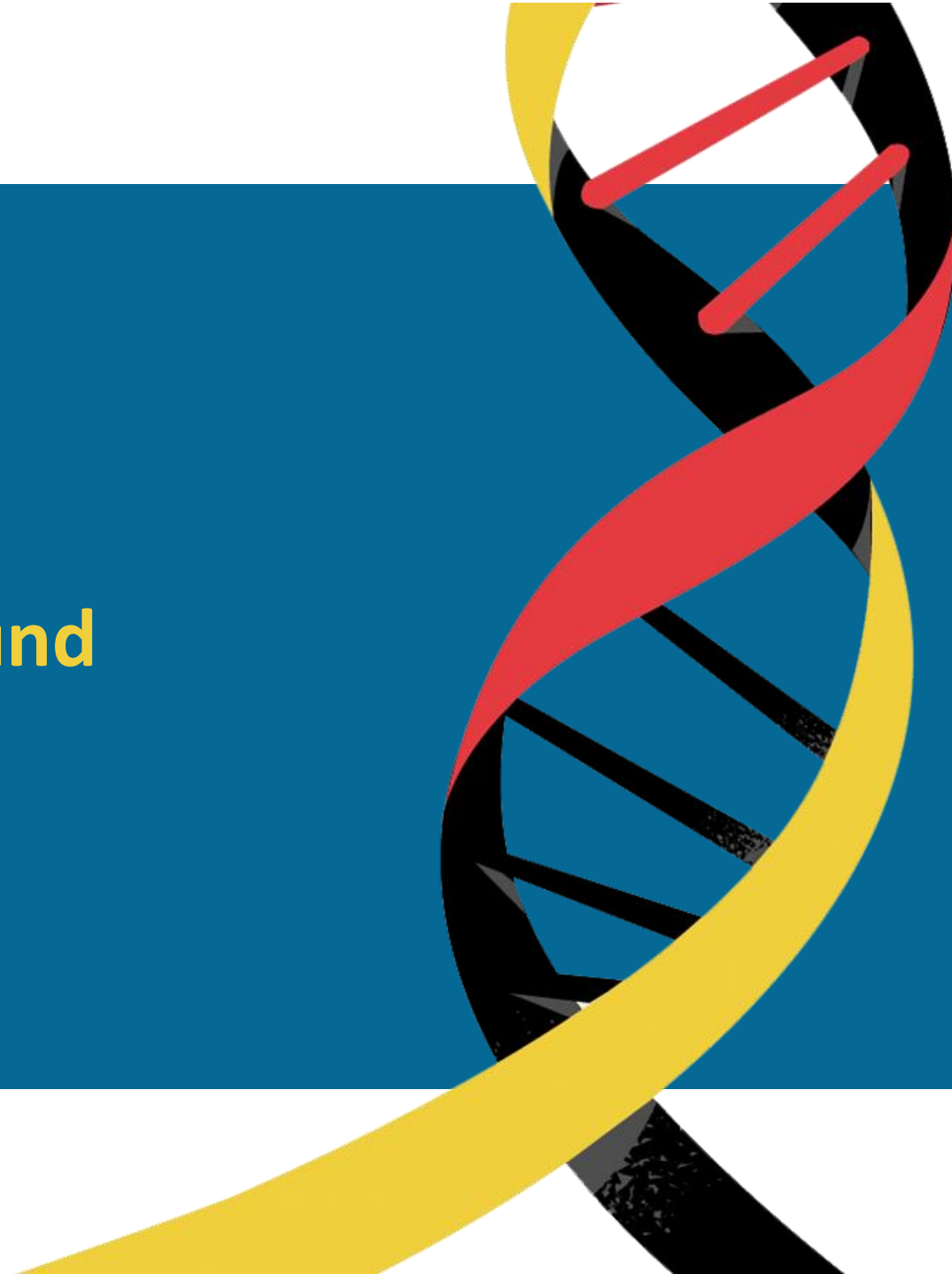
Harmonisierung klinischer Bewertungskriterien

Kohorte	Prospektive Studie	Retrospektive Studie	Fallbericht (kleine Kohorte)
Selbe Entität	m1A	m1B	m1C
Andere Entität	m2A	m2B	m2C
In vitro- und Tiermodell	m3		
Biologische Rationale	m4		



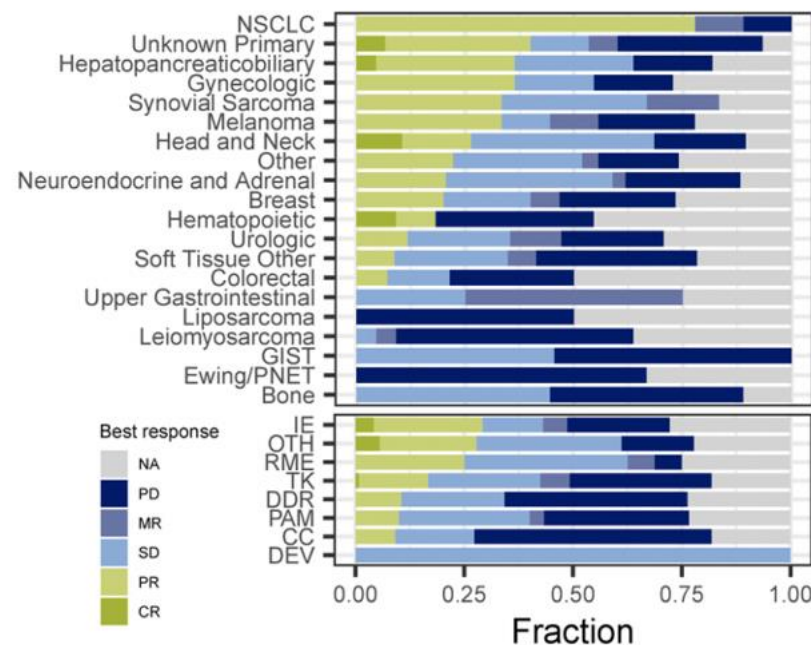
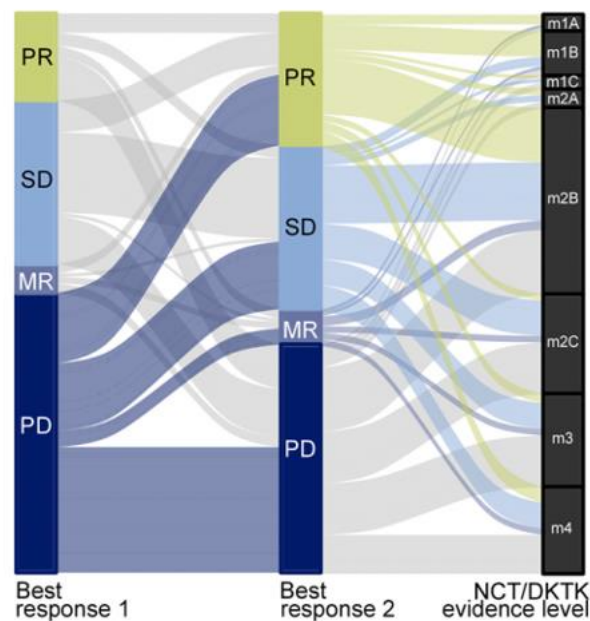
3.

Diagnostische und therapeutische Wertigkeit



Klinische Implikationen

1310 Patienten (Einschluss bis November 2018)

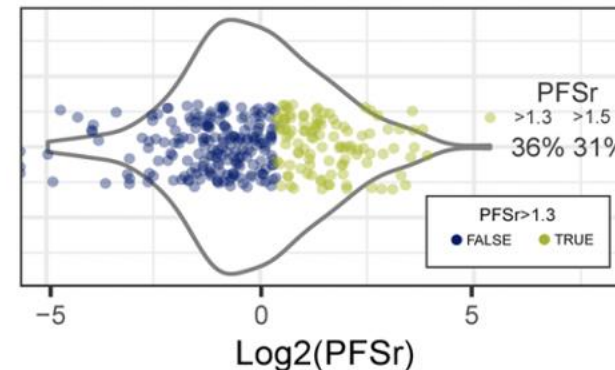
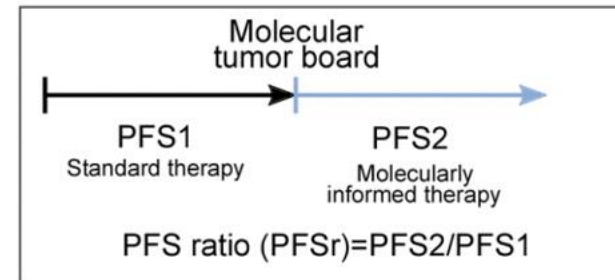
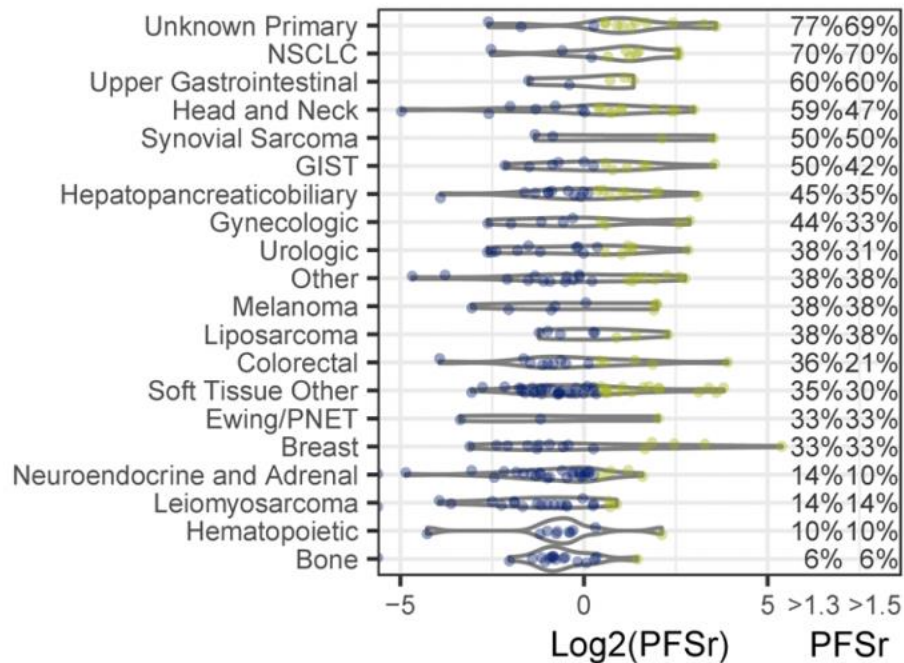


- Diagnostik 4,4%
- Erbfaktoren 14%
- Klinische Empfehlung 88%
 - Therapie 32%
 - Ansprechen 24%
 - Stabilisierung 31%
 - Kontrolle 55%

- Medianes Alter 45 Jahre
- Medianes Überleben 10,4 Monate
- Medianes Follow-up 18,4 Monate

Klinische Implikationen

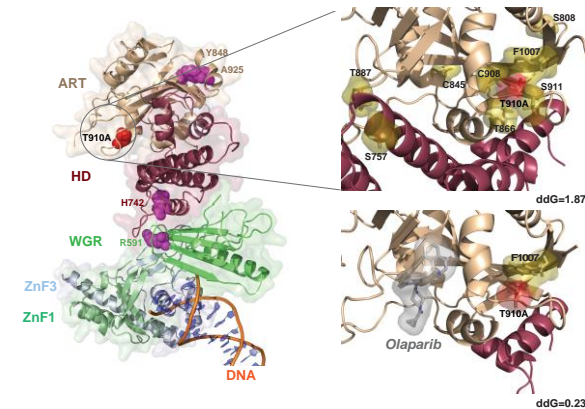
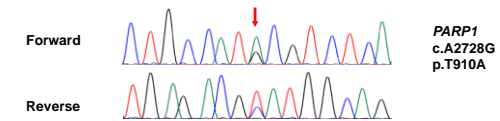
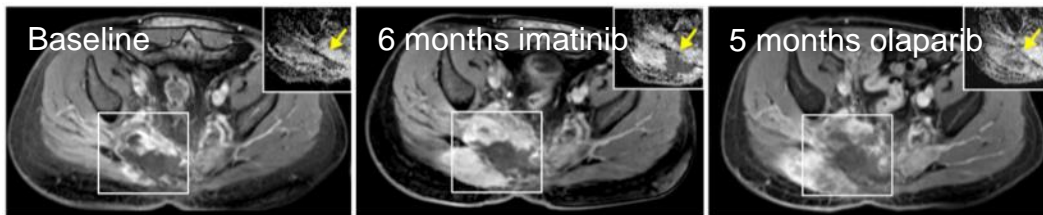
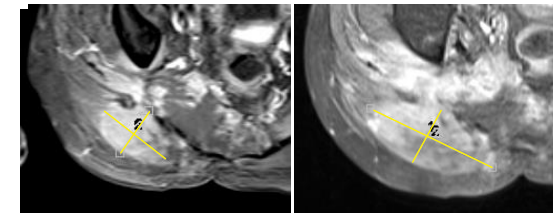
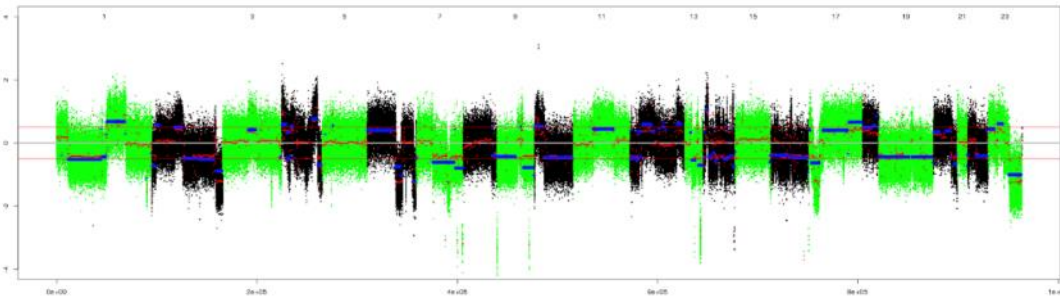
1310 Patienten (Einschluss bis November 2018)



- PFS-Verhältnis >1.3
- PFS-Verhältnis >1.3 bei >30% der Patienten
- PFS-Verhältnis >1.5 bei >30% der Patienten

36%
16/20 Subkohorten
12/20 Subkohorten

Komplexer Biomarker: Gestörte DNA-Reparatur | *BRCAness*

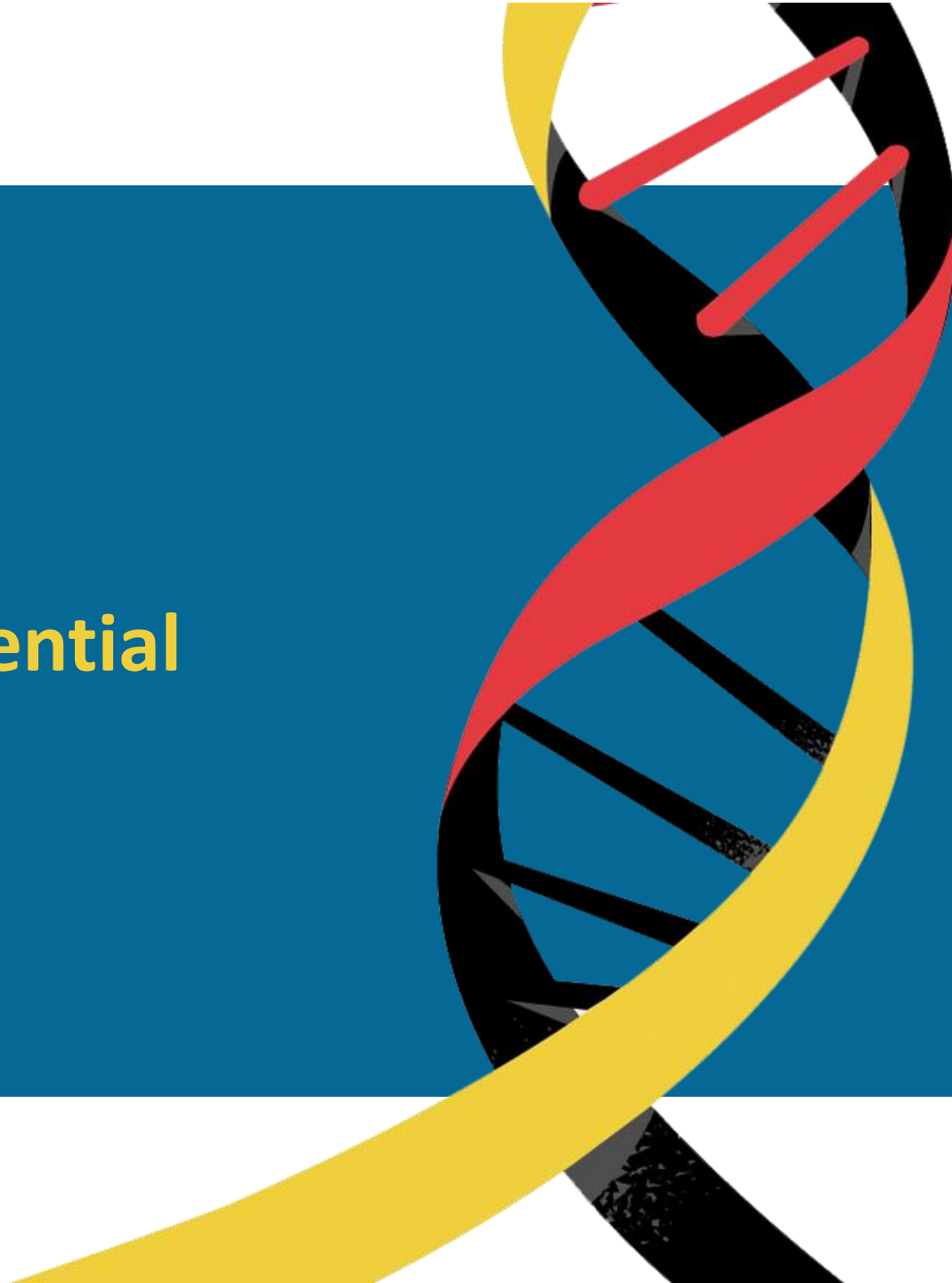


- Gestörte homologe Rekombination (HR) bei >90% aller fortgeschrittenen Leiomyosarkome und Chordome
- Erfolgreiche PARP-Inhibition bei fortgeschrittenem, HR-defizienten Chordom
- Erworbene PARP1 p.T910A-Variante als Ursache sekundärer PARP-Inhibitor-Resistenz

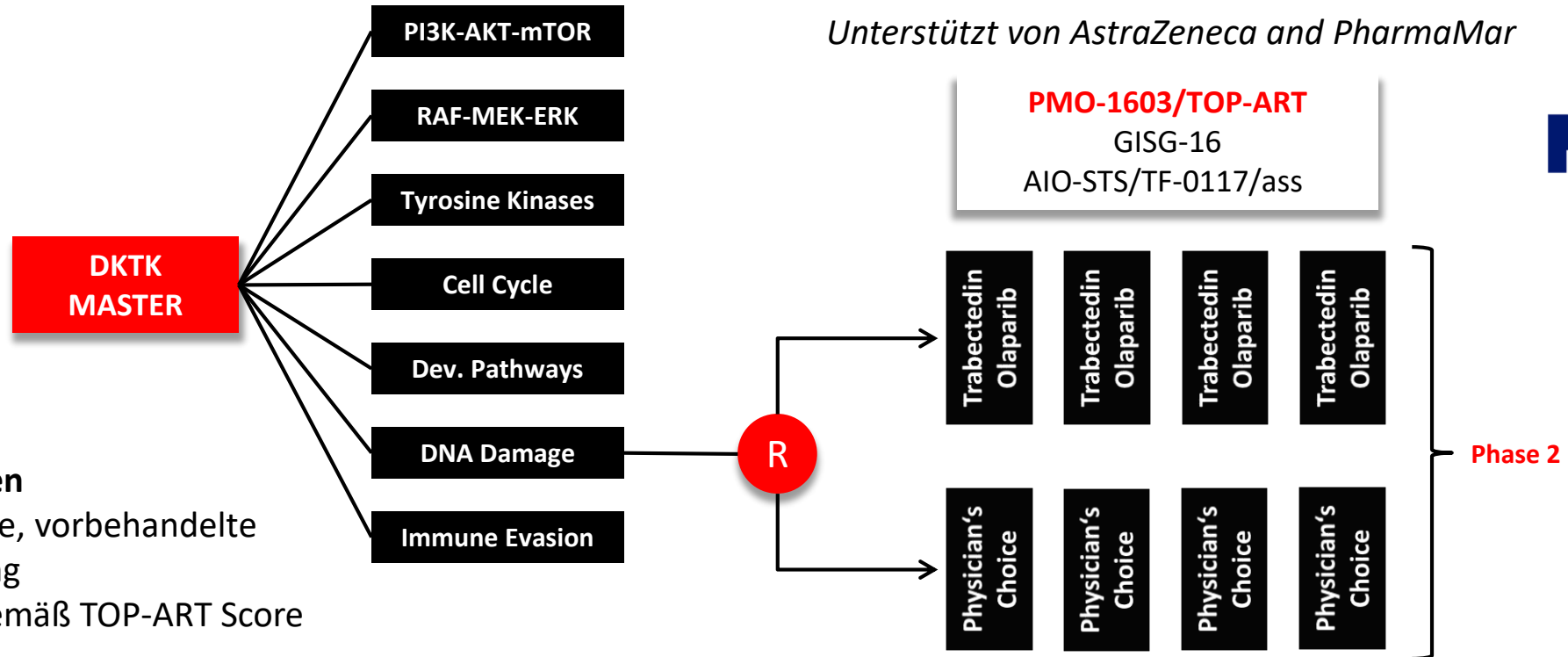
Chudasama, Mughal et al. Nat Commun 2018
Gröschel, Hübschmann et al. Nat Commun 2019

4.

Innovationspotential



Molekular stratifizierte Therapiestudien



Unterstützt von AstraZeneca and PharmaMar



Einschlusskriterien

- Fortgeschrittene, vorbehandelte Krebserkrankung
- HR-Defizienz gemäß TOP-ART Score

Primärer Endpunkt

- Krankheitskontrolle nach 16 Wochen

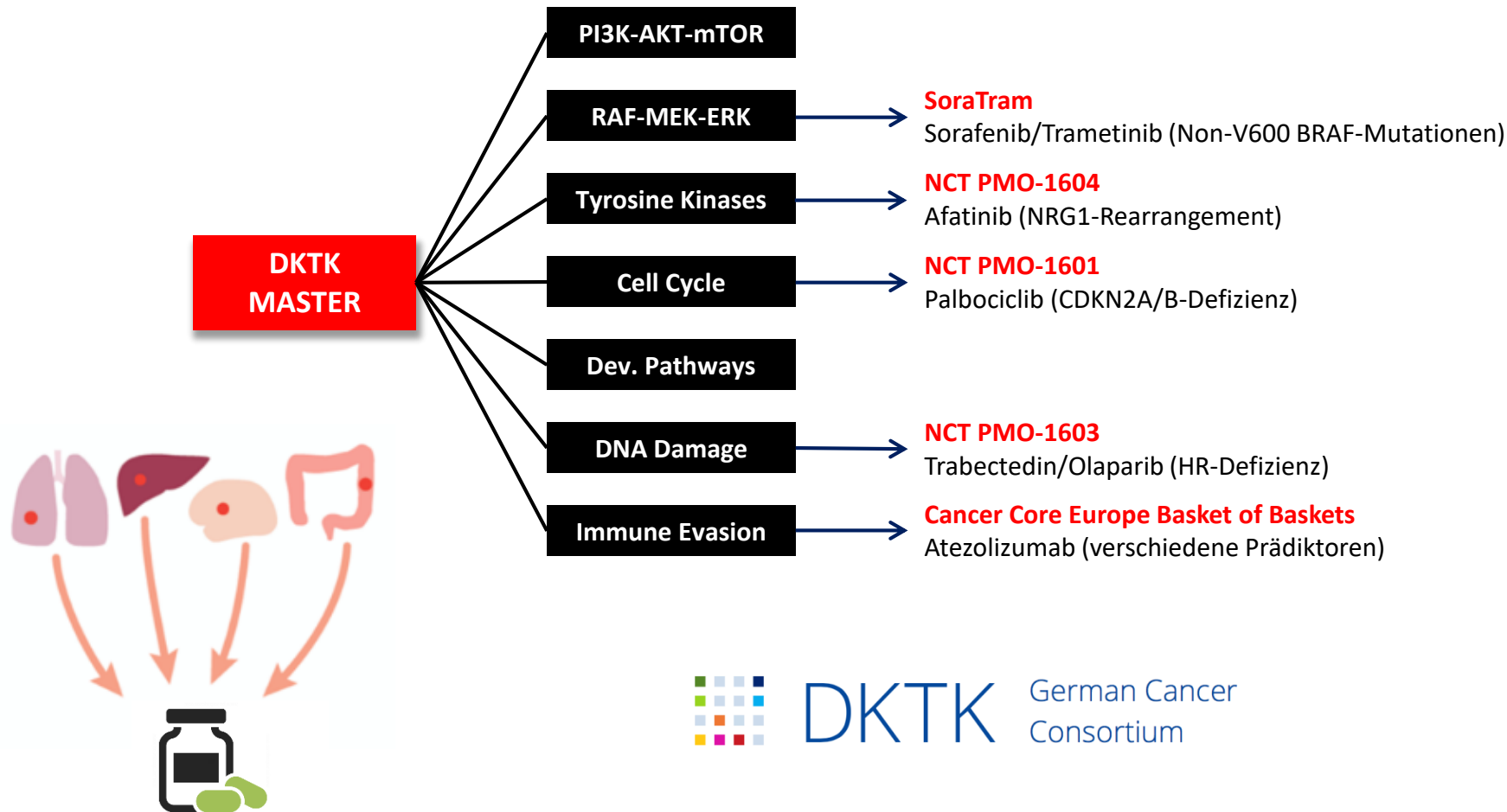
ClinicalTrials.gov Identifier

- NCT03127215

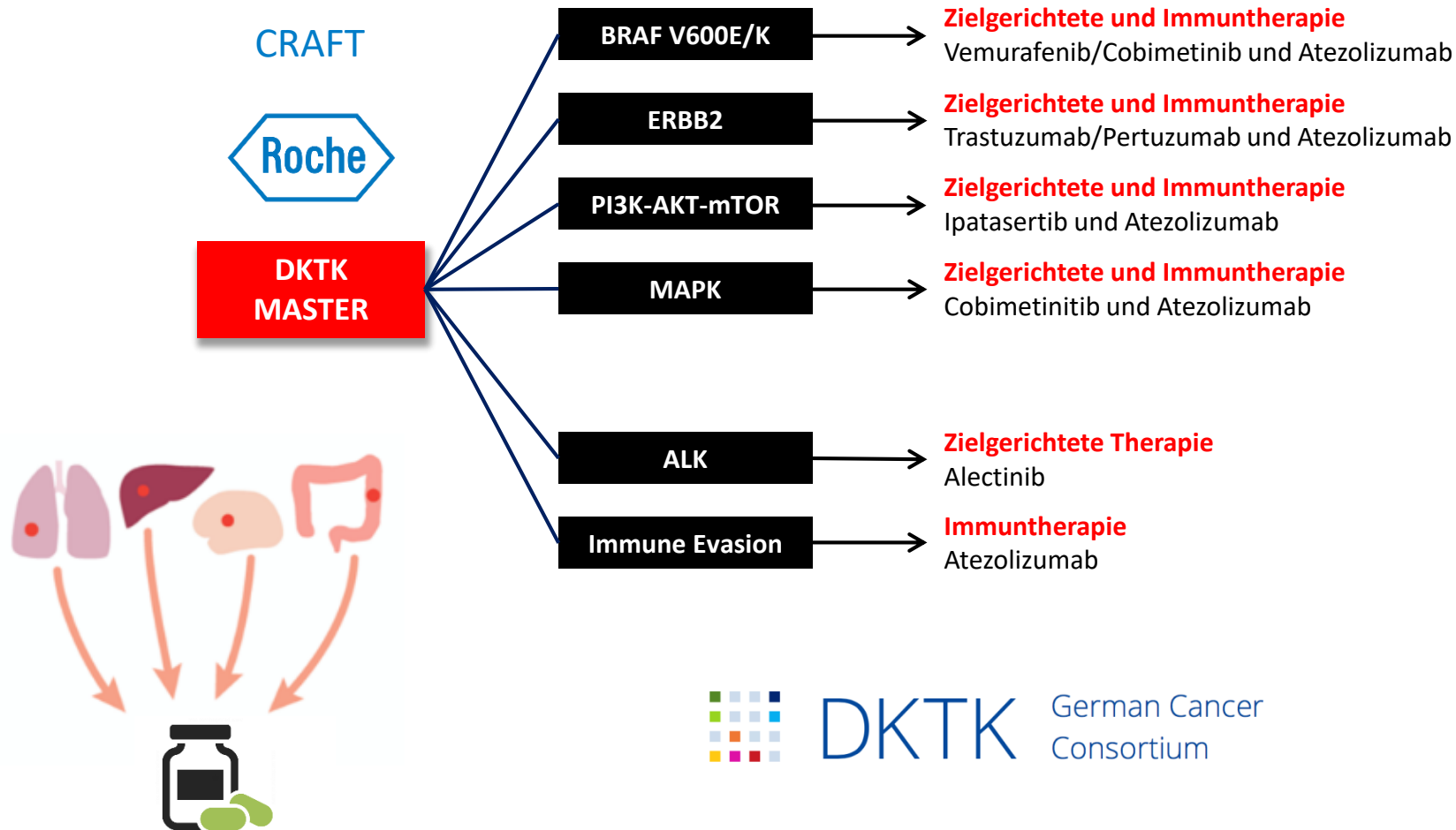
Aktueller Stand

- Neun Zentren
- 53 Patienten randomisiert

Molekular stratifizierte Therapiestudien



Molekular stratifizierte Therapiestudien



Nächste Schritte und wissenschaftlicher Mehrwert

Weitere Ebenen der Patientencharakterisierung

- DNA-Methylierungsanalyse
- Proteomik (INFORM/MASTER-PRO)
- Bildgebung und Radiomik
- Ex vivo-Medikamententestung

Weitere Therapiemodalitäten

- Strahlentherapie
- Chirurgische Onkologie

Translationale Forschung

- >50 multizentrische Projekte
 - Erste „patient-partnered“ Vorhaben
 - Modifiziertes PFS-Verhältnis als neuer klinischer Endpunkt
- >30 standortübergreifende Publikationen



Zusammenfassung

DKTK MASTER

- Illustriert das klinische Potential umfassender molekularer Analysen bei jungen Erwachsenen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Patienten mit seltenen Tumoren.
- Demonstriert den Wert einer institutionenübergreifenden Zusammenarbeit im Rahmen eines flächendeckenden präzisionsonkologischen Netzwerks.
- Ermöglicht Patienten in ganz Deutschland den Zugang zu Exom-, Genom- und RNA-Sequenzierung und integriert alle Ebenen der Versorgung von Krebspatienten.
- Fungiert als Innovationsmotor, der klinische Studien, technologische Entwicklungen und die angewandte Krebsforschung befördert.



www.nct-heidelberg.de/master

Kooperationspartner

Frankfurt/Mainz

Christian Brandts, Thomas Kindler

München

Philipp Jost, Karsten Spiekermann,
Wilko Weichert

Dresden

Gunnar Folprecht, Daniela Richter,
Evelin Schröck, Hanno Glimm

Essen/Düsseldorf

Sebastian Bauer, Jens Siveke

Freiburg

Melanie Börries, Anna-Lena Illert

Berlin

Ulrich Keilholz, Frederick Klauschen

Tübingen

Michael Bitzer, Klaus Schulze-
Osthoff

Heidelberg

Katja Beck, Albrecht Stenzinger,
Ulrike Winter, Stefan Fröhling



Vielen Dank!



Gefördert durch das Programm zur Unterstützung von Strukturreformen (SRSP) der Europäischen Union und umgesetzt in Zusammenarbeit mit der Generaldirektion Unterstützung von Strukturreformen (GD REFORM)

