

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



ORGANISIERT VON:



an NTT DATA Company

Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs DK-FBREK

Prof. Dr. med. Rita Schmutzler
Koordinatorin des Konsortiums

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:



an NTT DATA Company

hallo

Prof. Dr. med. Rita Schmutzler

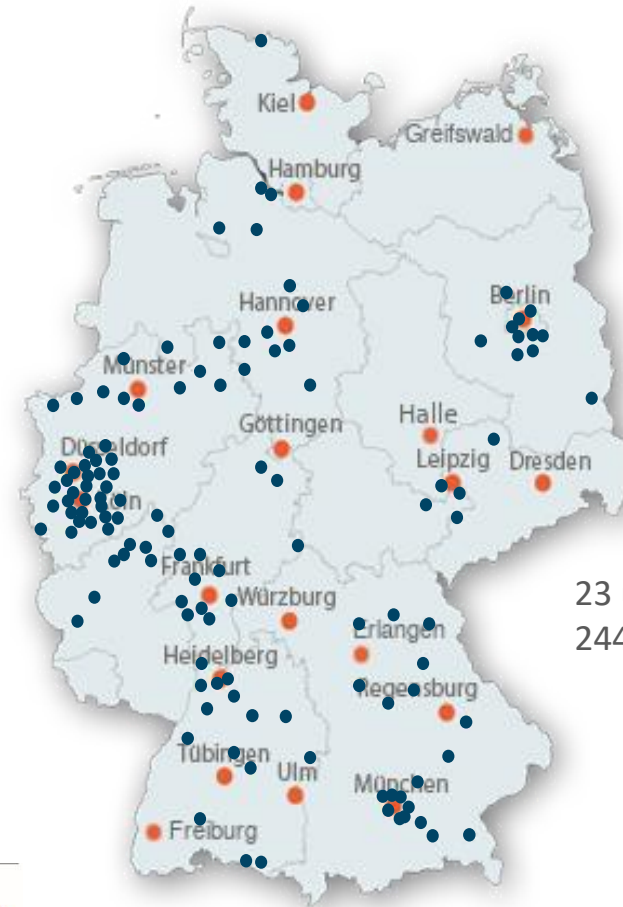
Koordinatorin des Konsortiums

Das Deutsche Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs DK-FBREK

- Wissen generierendes Versorgungskonzept für eine risikoadaptierte Krebsprävention

➤ *30% aller Brustkrebserkrankten erfüllen die Kriterien für eine genetische Untersuchung*

Prof. Dr. med. Rita Schmutzler
Koordinatorin des Konsortiums

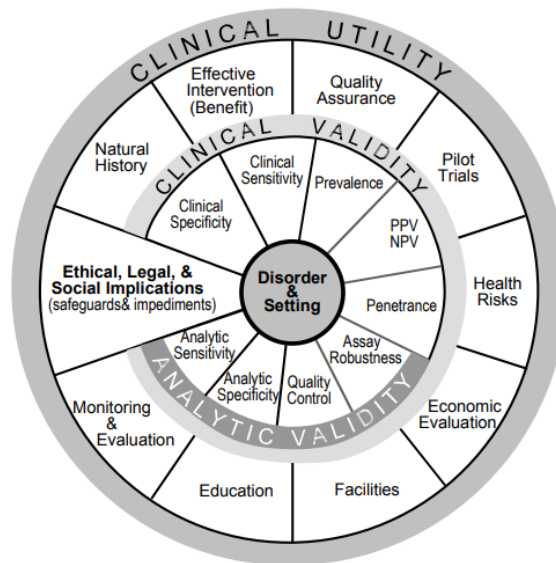


23 universitäre Zentren
244 Kooperationspartner

● Konsortialzentren
● Kooperationspartner

Ziel: Neue Gene und klinischer Nutzen der Gendiagnostik

ACCE-Modell zur Evaluation genetischer Tests



Center for Disease Control
 Office of Public Health Genomics

Analytical validity

Clinical validity

Clinical utility

ELSI

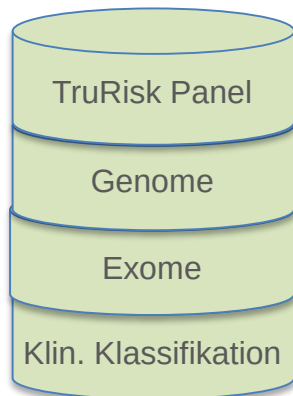
Wissenslücke: Klinischer Nutzen (clinical utility)

- Altersabhängige Erkrankungsraten?
- Klinisches Erscheinungsbild?
- Histologischer Subtyp?
- Krankheitsverlauf?
- Effektivität Prävention?
- Effektivität Therapie?
- Mortalität?

➤ Erfassung im Rahmen der
 Wissen generierenden Versorgung

Kernelemente: Umfassende klinische Datenbank und Biobank

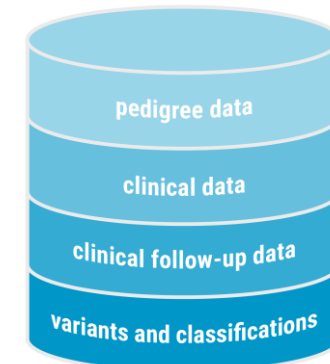
Biobank 
 ~27,500 DNAs von Risikofamilien



DK-Exertengremium

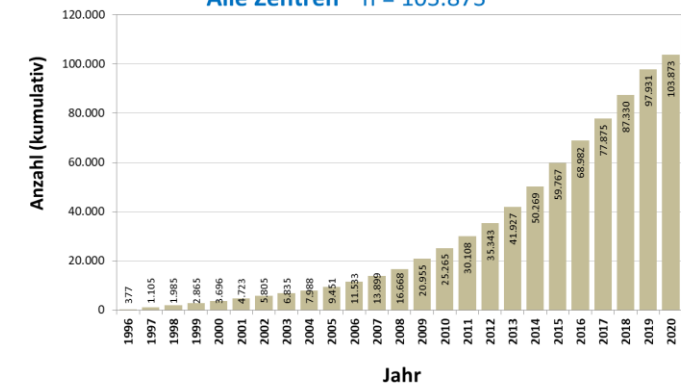


HerediCaRe Datenbank
 ~62,500 Risikofamilien



RB-01: Anzahl der rekrutierten Personen

Alle Zentren n = 103.873



Das DK: ein starkes Netzwerk in der Forschung

Beispiel: Suche nach neuen Risikogenen

23 universitäre Zentren



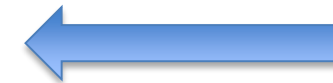
Mitglied in internationalen Konsortien und Projekten



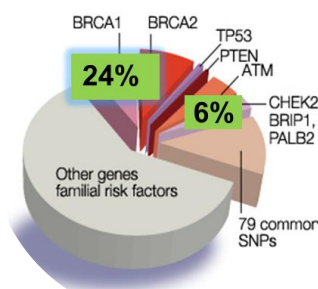
DNA biobank
~27,500 samples



Neg. getestete Fälle



60% der Erbllichkeit noch ungeklärt



Neue Gene

ATM	BARD1	BRCA1	BRCA2	BRIP1	CDH1	CHEK2	PALB2
RAD51C	RAD51D	TP53	EPCAM	MLH1	MSH2	MSH6	PMS2
PTEN	STK11	APC	FAM175A	FANCC	FANCM	HOXB13	MEN1
MRE11A	MUTYH	NBN	NF1	POLD1	POLE	RAD50	RECQL
SMARCA4	XRCC2						

TruRisk® Gen Panel V3.1 des DK



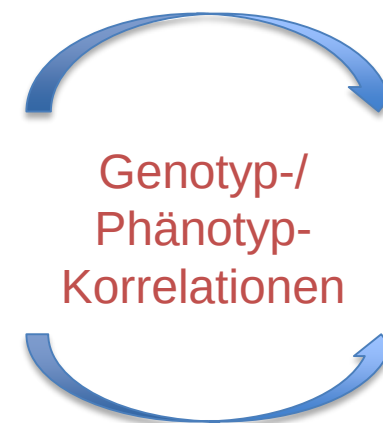
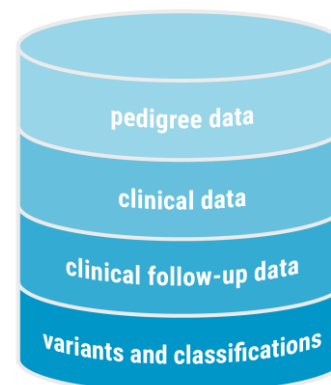
Das DK: ein starkes Netzwerk in der Forschung

Beispiel Genotyp-/Phänotyp-Korrelationen



HereditCaRe Datenbank

~62,500 Risikofamilien



DNA biobank

~27,500 samples



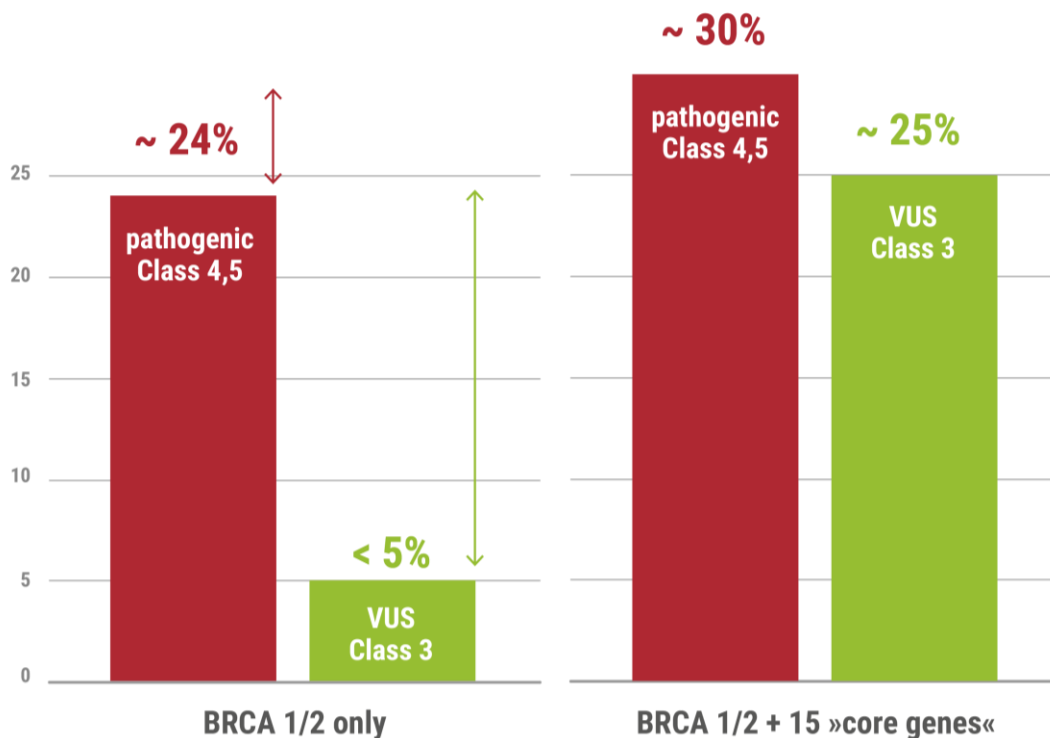
Beispielhafte Ergebnisse:

- Genspezifische histologische Subtypen
- Genspezifische Bildgebung, e.g BRCA1-Tumoren
- Genspezifische altersabhängige Erkrankungsraten
- Effektivität der Früherkennung
- Effektivität prophylaktischer Operationen

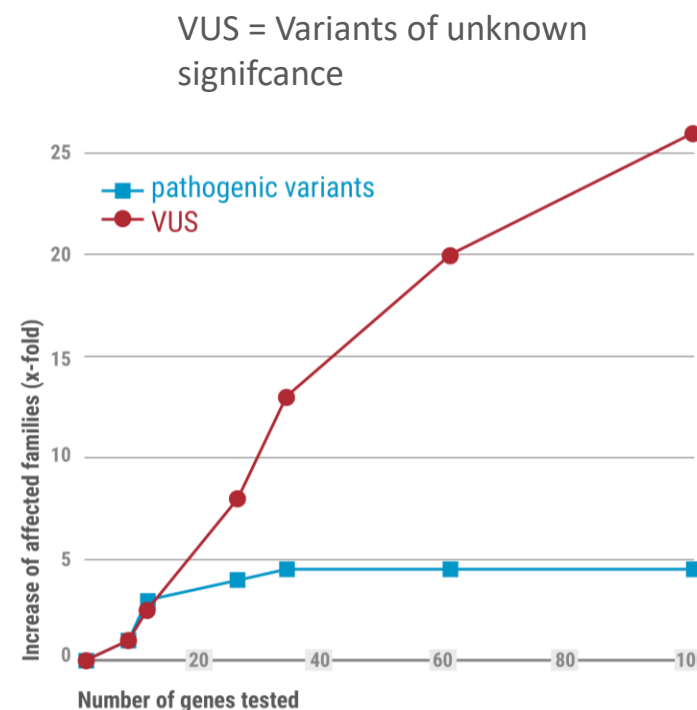


Das DK: ein starkes Netzwerk in der Forschung

Neue Herausforderung: klinische Interpretation von Genbefunden



- von 9.600 distinkten Varianten sind 5.100 VUS
- Dies betrifft 16.00 Familien des DK
- 800 neue VUS pro Jahr



Left: Hauke et al., GC-HBOC data, Cancer Med. 2018 Apr;7(4):1349-1358

Right: Adapted from Maxwell et al. AJHG 2016; 98: 801-817.

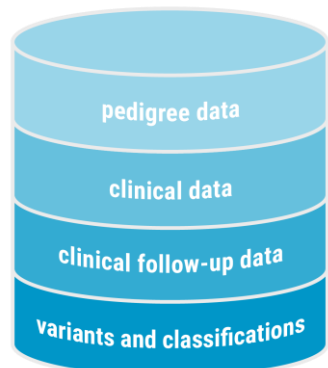


Die Klassifikation von VUS stellt ein zukünftig immer wichtiger werdendes Problem dar

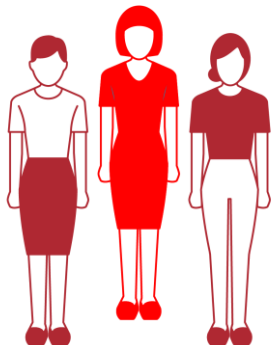
Das DK: ein starkes Netzwerk in der Forschung

Lösung: Interaktive Datenbank zur automatisierten VUS-Klassifikation mit Recall

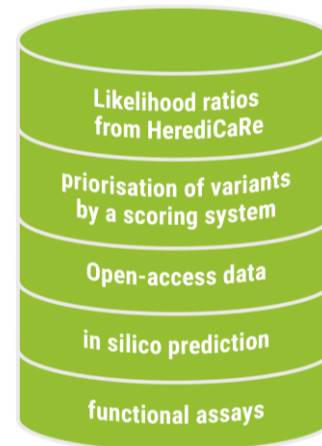
HereditCaRe database



Automated recall



HereditVar Working tool



HereditVar web interface



GC-HBOC expert panel

Automated data transfer

data transfer

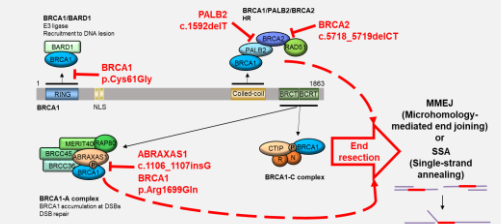


data exchange

open-access databases
(LOVD, GnomAD, FLOSSIES)

ClinVar/ClinGen database

published functional data



Own functional data

international ENIGMA consortium



Das DK: ein starkes Netzwerk in der klinischen Versorgung

23 universitäre Zentren



244 Kooperationspartner Brustzentren und gyn. KZ



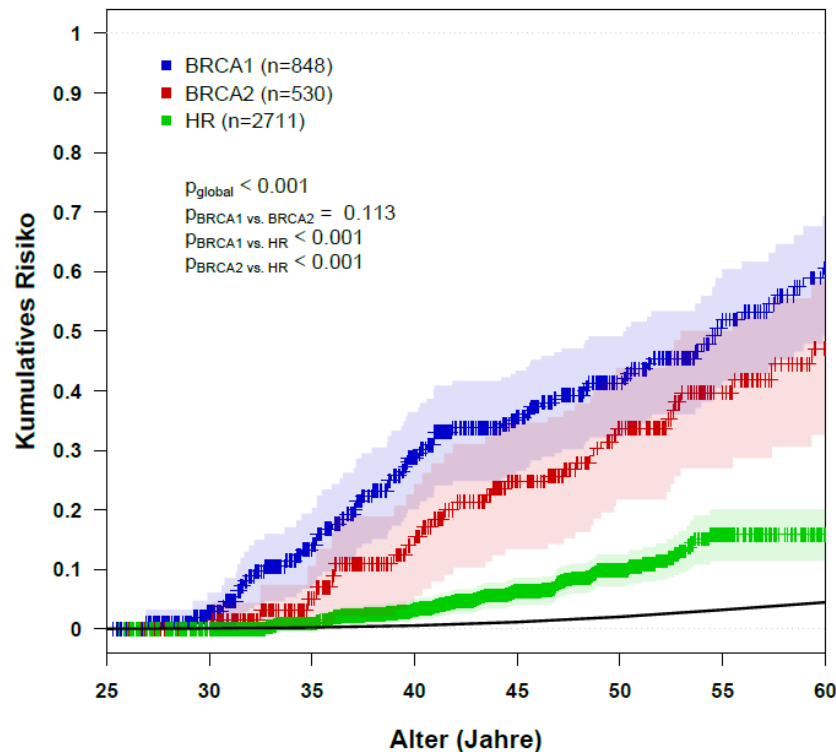
Intersektorale Kooperation

- Gemeinsames SOP
- Fortbildungen/Hospitationen
- eLearning Plattform  Bundesministerium für Gesundheit
- Downloadbereich/ Hotline
- Interdisziplinäre Tumorboards

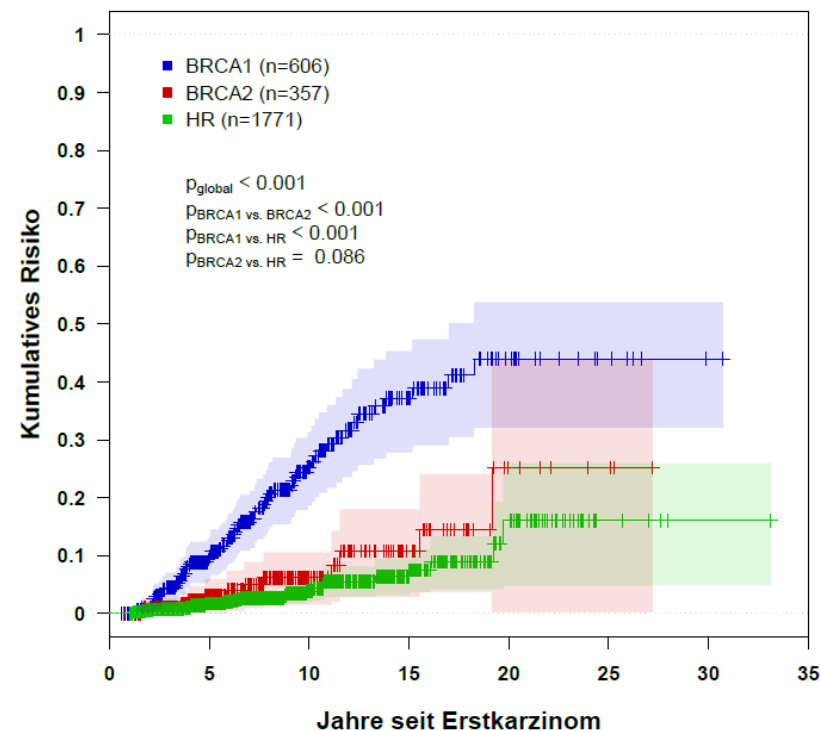
Das DK: ein starkes Netzwerk in der klinischen Versorgung

Klinischer Nutzen: Erkrankungspenetranzen

Kumulatives Risiko Erstkarzinom
(adjustiert für Links-Trunkierung)



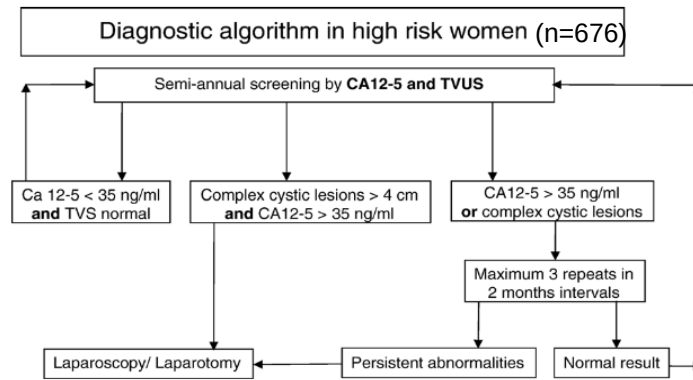
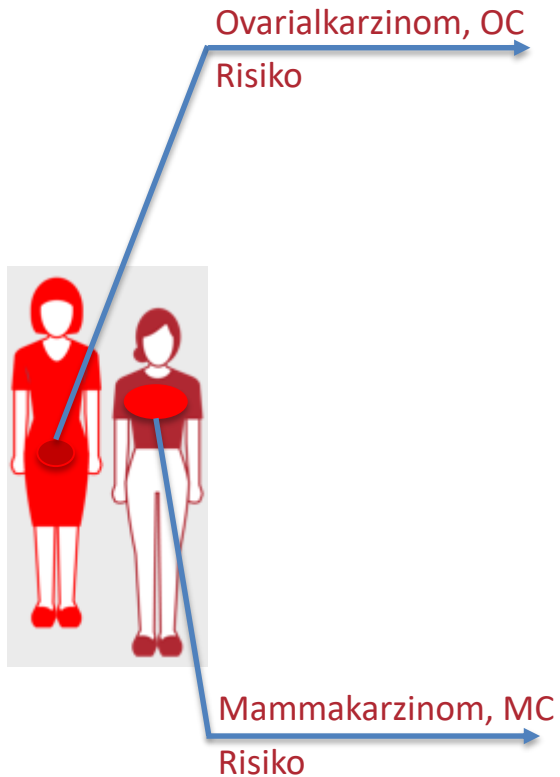
Kumulatives Risiko Zweitkarzinom
(adjustiert für Links-Trunkierung)



- Ermöglicht Kommunikation altersabhängiger Erkrankungsrisiken
- Müssen für jedes neue Gen prospektiv erhoben werden
- Für seltene Gene Kooperation mit internationalen Konsortien notwendig

Das DK: ein starkes Netzwerk in der klinischen Versorgung

Klinischer Nutzen: Effektivität der Früherkennung



	Sensitivity (%) (95% CI ^a)	Specificity (%) (95% CI)	PPV (%) (95% CI)	NPV (%) (95% CI)
Surgical intervention after CA125/TVUS	100 (20.7–100)	98.7 (97.5–93.3)	10 (99.4–100)	100 (99.4 to 100)

**Früherkennung OC
ineffizient**

	BRCA1	BRCA2	BRCA-negativ	Alle
Patientenzahl	954	598	3,021	4,573
Mittleres Alter, Beginn	35.7	38.3	39.2	38.8
Patientenjahre	2,986	1,882	10,798	12,829
Mammakarzinom	96 (10.1%)	54 (9%)	92 (3%)	242 (5.3%)

	BRCA1	BRCA2	BRCA neg
PPV	29%	26%	6%

Früherkennung MC

- Effizient für (BRCA1/2)
- BRCA1/2 neg. neue Kriterien

➤ Mortalität?

ELSI: Ethische, rechtliche und soziale Implikationen

Bundesministerium für Gesundheit

Deutsche Krebshilfe
HILFEN. FORSCHEN. INFORMIEREN.

DKG
KREBSGESELLSCHAFT

ADT
Anlagenmedizinische Diagnostik

Nationaler Krebsplan

Handlungsfelder, Ziele
und Umsetzungsempfehlungen

1.4 Querschnittsthema: "Risikoadaptierte Krebsfrüherkennung"

Zielsprecherin: Frau Prof. Dr. Rita Schmutzler, Klinikum Universität Köln, Universitäts-Frauenklinik; Deutsche Krebshilfe

www.bundesgesundheitsministerium.de

Meta-Ebene
2-Schritt-Modell der risikoadaptierten
Früherkennung;
Anforderungen an die Evidenzgenerierung;

Bundesministerium für Bildung und Forschung

essentials

Friedhelm Meier · Anke Harney · Kerstin Rhiem
Anja Neumann · Silke Neusser · Matthias Braun
Jürgen Wasem · Rita Schmutzler · Stefan Huster
Peter Dabrock

Risikoadaptierte Prävention

Governance Perspektive
für Leistungsansprüche
bei genetischen (Brustkrebs-)Risiken

OPEN

Springer VS

<https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-658-20801-1>

Kein sozialrechtlicher Leistungsanspruch von
gesunden Risikopersonen auf eine risiko-
reduzierende Operationen
➤ Rechtlicher Regelungsbedarf

Final v10.1 – December 10, 2019

Risk-Adjusted Cancer Screening and Prevention (RiskAP): Complementing Screening for Early Disease Detection by a Learning Screening based on Risk factors

Rita Schmutzler¹/Björn Schmitz-Luhn²; Ahti Anttila³; Judith Balmaña⁴; Stefania Bocchia⁵; Bettina Borisch⁶; Hilary Burton⁷; Cristina Cruz⁸; Peter Dabrock⁹; Peter Devilee¹⁰; Diana Eccles¹¹; Günter Emons¹²; Wolfgang Gaissmaier¹³; Jacek Gronwald¹⁴; Per Hall¹⁵; Stefanie Houwaart¹⁶; Stefan Huster¹⁷; Alexander Katalinic¹⁸; Sabine Linn¹⁹; Gert Matthijs²⁰; Paul Pharoah²¹; Tade Spranger²²; Dominique Stoppa-Lyonnet²³; Johannes Jozef Marten van Delden²⁴; Marc van den Bulcke²⁵; Christiane Woopen²

¹Center for Familial Breast and Ovarian Cancer, University Hospital of Cologne, Germany; ²Cologne Center for Ethics, Rights, Economics, and Social Sciences of Health (ceres), University of Cologne, and Research Unit Ethics, University Hospital of Cologne, Germany; ³Mass Screening Registry, Helsinki, Finland; ⁴Vall d'Hebron Instituto de Oncologia (VHIO), Barcelona, Spain; ⁵Sezione di Igiene, Istituto di Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy; ⁶Institute of Global Health, University of Geneva, Switzerland; ⁷PHG Function, Cambridge, United Kingdom; ⁸Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen, Germany; ⁹Leids Universitair Medisch Centrum, Universiteit Leiden, The Netherlands; ¹⁰Clinical Trials Unit, University of Southampton, United Kingdom; ¹¹Uniklinik Göttingen, Georg-August-Universität Göttingen, Germany; ¹²Max-Planck-Institut für Bildungsforschung, Universität Konstanz, Germany; ¹³International Hereditary Cancer Center, Pomorski Uniwersytet Medyczny Szczecin, Poland; ¹⁴Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ¹⁵BRCA-Netzwerk, Bonn, Germany; ¹⁶Lehrstuhl für Öffentliches Recht, Sozial- und Gesundheitsrecht und Rechtsphilosophie, Ruhr-Universität Bochum, Germany; ¹⁷Institut für Krebs Epidemiologie, Universität Lübeck, Germany; ¹⁸Antoni van Leeuwenhoek - Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam, The Netherlands; ¹⁹Department of Human Genetics, University of Leuven, Belgium; ²⁰Department of Oncology, University of Cambridge, United Kingdom; ²¹Center for Life Science & Law, Universität Bonn, Germany; ²²Institut Curie, Paris, France; ²³UM Utrecht - Julius Center for Health Sciences and Primary Care, Universiteit Utrecht, The Netherlands; ²⁴Belgium Cancer Center (BCC), Brussels, Belgium

This paper was compiled between 2015 and 2019 by an international expert group within the EU CANCON initiative (Cancer Control Joint Action) and the subsequent action plan iPAAC (innovative Partnership for Action Against Cancer) in order to implement innovative approaches to cancer control, and supported by the Ministry of Health of the Federal Republic of Germany.

➤ Umsetzungsempfehlungen für eine risiko-
adaptierte Prävention auf EU-Ebene

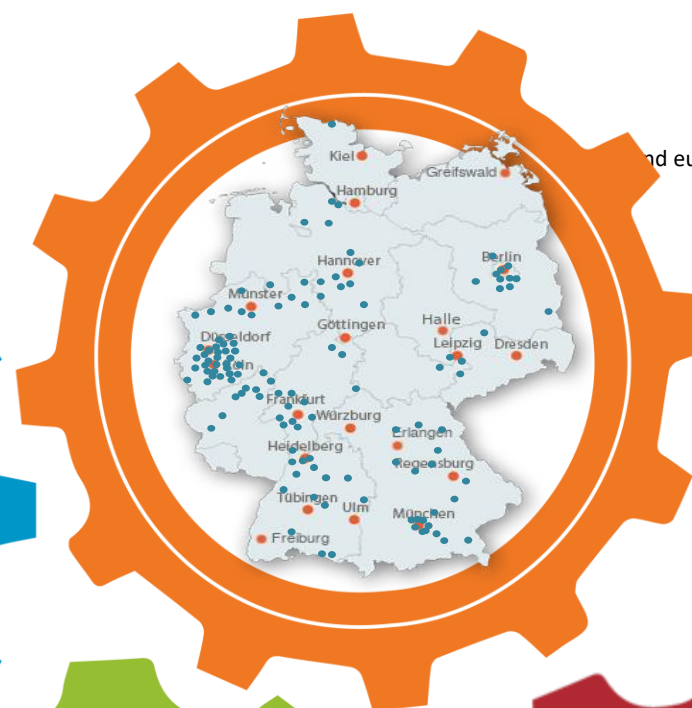


DEUTSCHES
KONSORTIUM
Familiärer Brust-
und Eierstockkrebs
Zentrum Köln

etabliert durch die Deutsche Krebshilfe

Vielen Dank!

genomDE
und europäische Genominitiativen
30. NOVEMBER 2020



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)



ORGANISIERT VON:

