

Präzisionsonkologie bei seltenen Krebserkrankungen

Implikationen und Umsetzung in der Fläche

Benedikt Westphalen



ESMO

Translational Research
and Precision Medicine
Working Group



DKH Arbeitsgruppe
Molekulare Diagnostik & Therapie

 @BenWestphalen

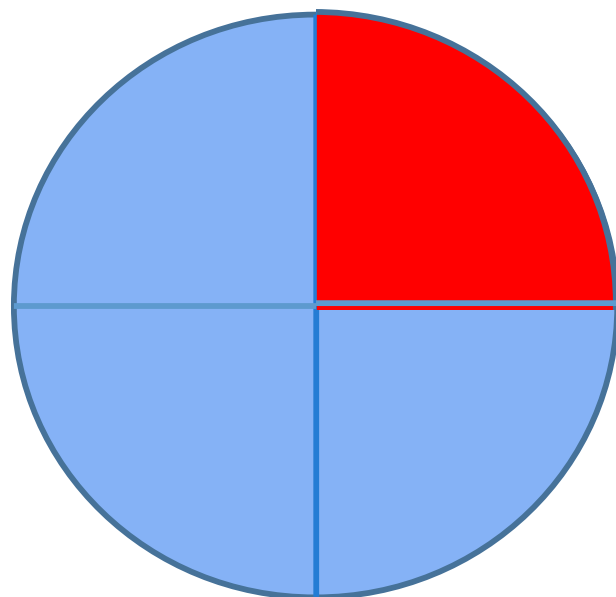


European
Commission

Mission Board for cancer

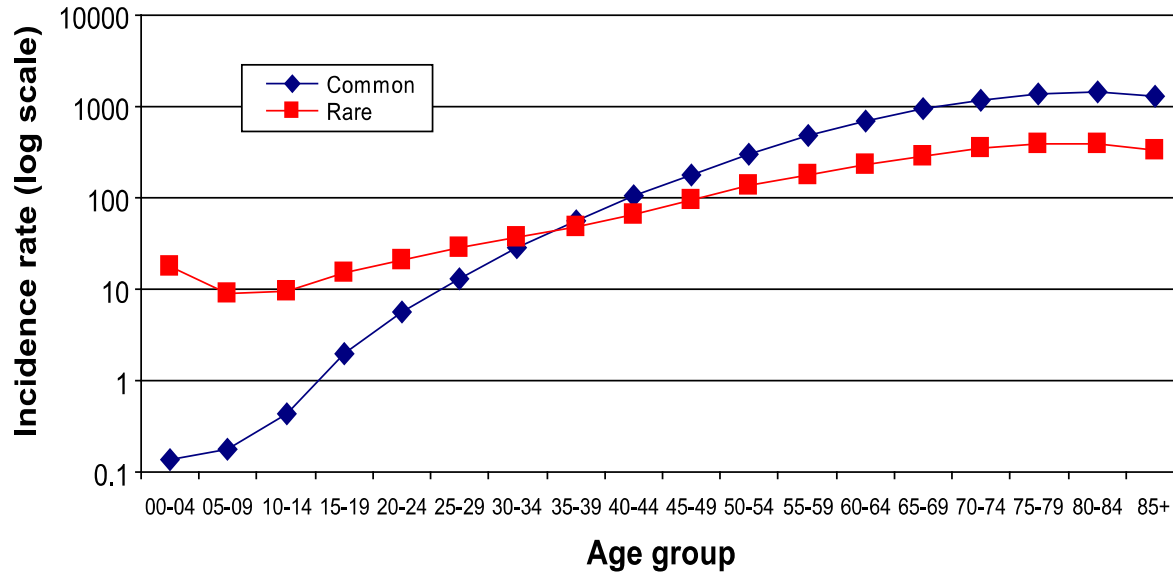


Eine Krebserkrankung gilt als selten, wenn weniger als 6/100.000 Menschen pro Jahr an ihr erkranken.

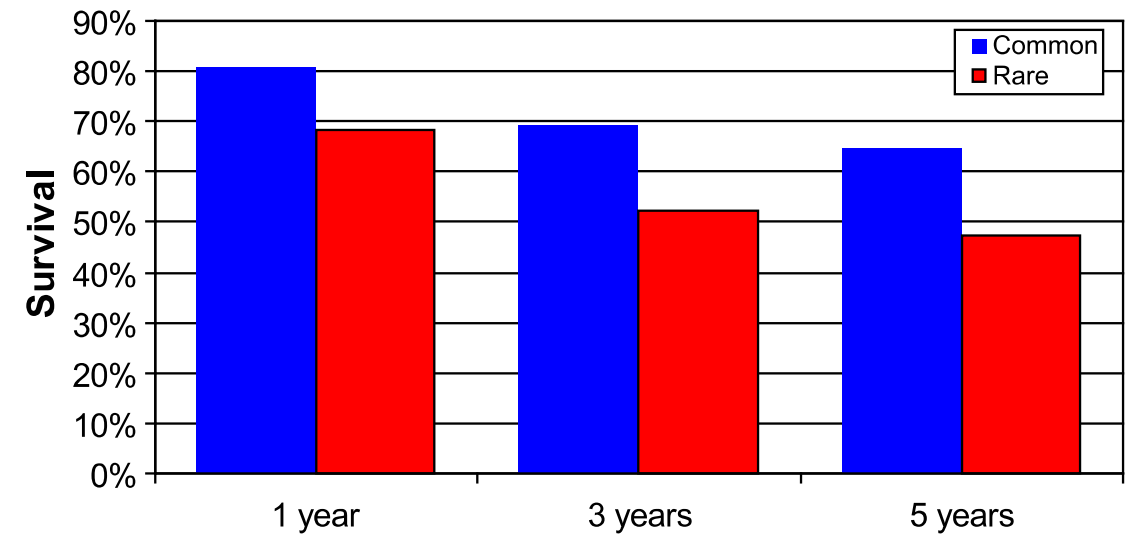


Zusammengefasst machen seltene Krebserkrankungen >25% aller malignen Erkrankungen aus

Incidence rates of rare cancer are higher in younger patients



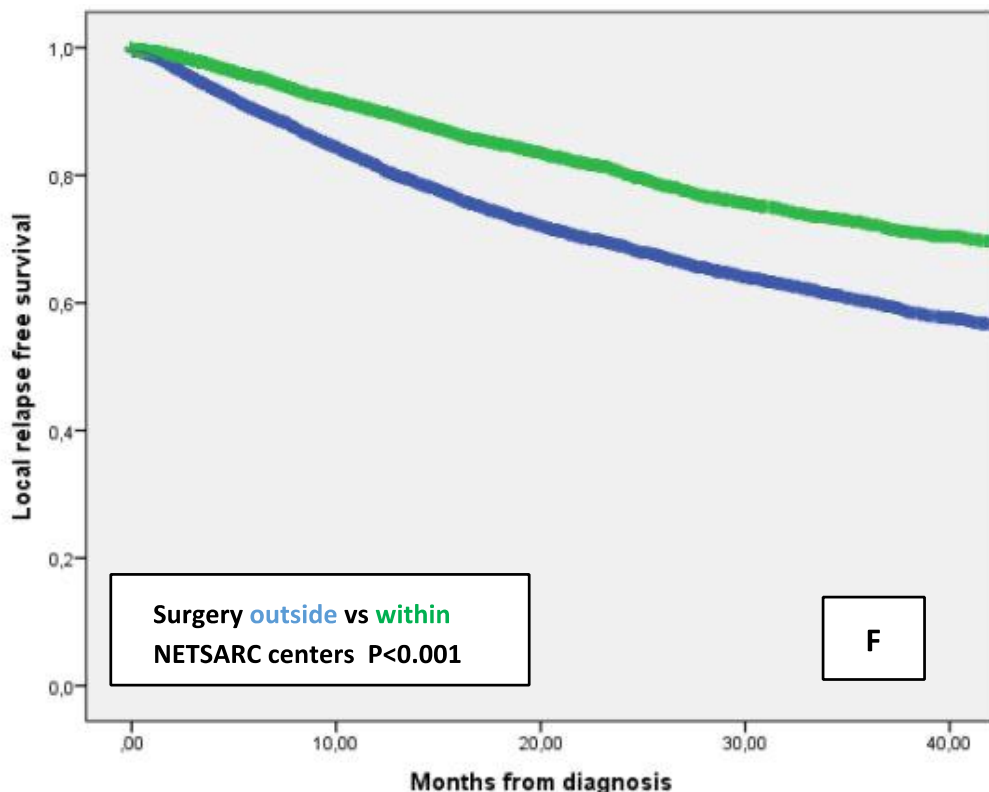
Relative survival for all rare cancers is lower compared with all common cancers



Source: Gatta et al.; 2011 & 2017

- **Kleine und heterogene Patientengruppen**
 - **Erschwerter Einfluss in klinische Studien**
 - **Herausforderung in der Evidenzgenerierung**
- **Erschwerter Zugang zu Expertenwissen**
- **Fehlende transsektorale Vernetzung – heimatnahe Versorgung**

Multidisziplinäres und transektorales Patientenmanagement ist eine Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Versorgung von Patienten mit seltenen Krebserkrankungen

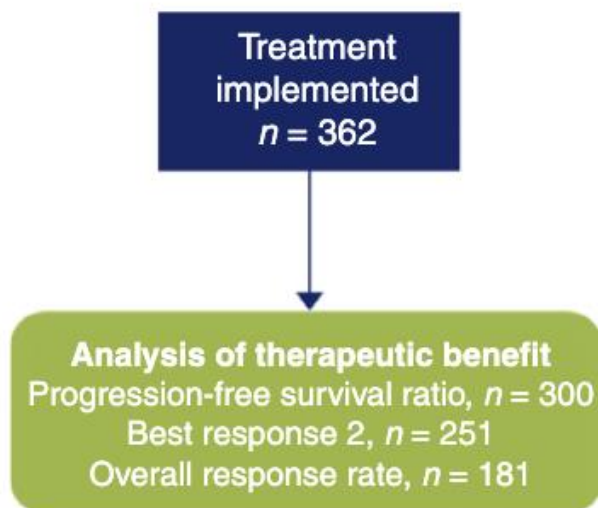


“Survival could be improved by early diagnosis, new treatments, and improved case management.”

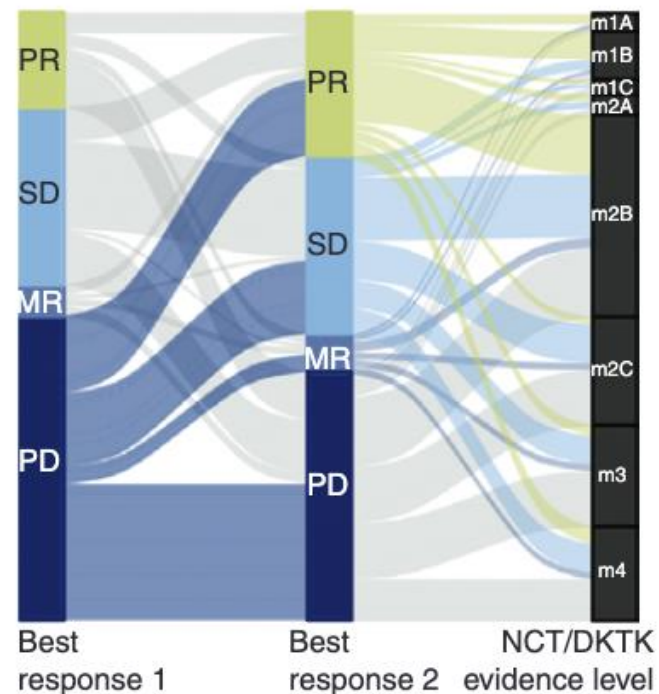
Comprehensive Genomic and Transcriptomic Analysis for Guiding Therapeutic Decisions in Patients with Rare Cancers



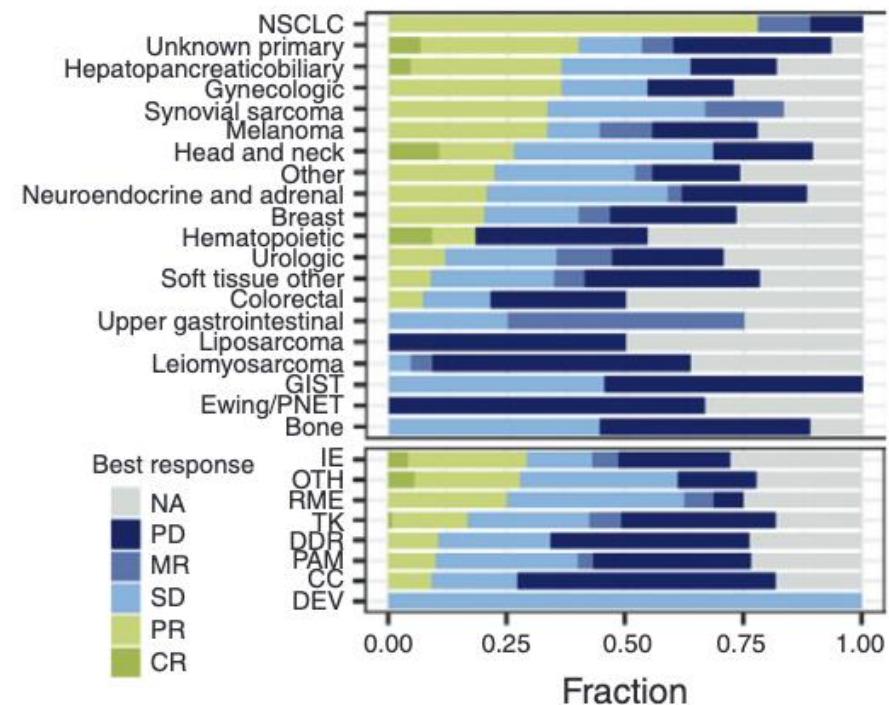
A



B



C



Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study



Ghassan K Abou-Alfa, Vaibhav Sahai, Antoine Hallebecque, Gina Vaccaro, Davide Melisi, Raed Al-Rajabi, Andrew S Paulson, Mitesh J Borad, David Gallinson, Adrian G Murphy, Do-Youn Oh, Efrat Dotan, Daniel V Catenacci, Eric Van Cutsem, Tao Ji, Christine F Lihou, Huiling Zhen, Luis Féliz, Arndt Vogel

Lancet Oncol. 2020 June ; 21(6): 796–807. doi:10.1016/S1470-2045(20)30157-1.

Ivosidenib in *IDH1*-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study

Prof Ghassan K Abou-Alfa, MD[#],
Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering, Cancer Center, New York, NY, USA

Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study

Milind Javle, Mitesh J Borad, Nilofer S Azad, Razelle Kurzrock, Ghassan K Abou-Alfa, Ben George, John Hainsworth, Funda Meric-Bernstam, Charles Swanton, Christopher J Sweeney, Claire F Friedman, Ron Bose, David R Spigel, Yong Wang, Jonathan Levy, Katja Schulze, Vaikunth Cuchelkar, Arisha Patel, Howard Burris

Dabrafenib plus trametinib in patients with *BRAF*^{V600E}-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial

Vivek Subbiah, Ulrik Lassen, Elena Élez, Antoine Italiano, Giuseppe Curigliano, Milind Javle, Filippo de Braud, Gerald W Prager, Richard Greil, Alexander Stein, Angelica Fasolo, Jan H M Schellens, Patrick Y Wen, Kert Viele, Aislyn D Boran, Eduard Gasal, Paul Burgess, Palanichamy Ilankumaran, Zev A Wainberg

- **dMMR/MSI:** Pembrolizumab and Dostarlimab
- **NTRK-Fusions:** Larotrectinib & Entrectinib
- **TMB^{high}:** Pembrolizumab
- **RET-Fusions:** Selpercatinib

REVIEW ARTICLE

Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group

F. Mosele¹, J. Remon², J. Mateo³, C. B. Westphalen⁴, F. Barlesi¹, M. P. Lolkema⁵, N. Normanno⁶, A. Scarpa⁷, M. Robson⁸, F. Meric-Bernstam⁹, N. Wagle¹⁰, A. Stenzinger¹¹, J. Bonastre^{12,13}, A. Bayle^{1,12,13}, S. Michiels^{12,13}, I. Bièche¹⁴, E. Rouleau¹⁵, S. Jezdic¹⁶, J-Y. Douillard¹⁶, J. S. Reis-Filho¹⁷, R. Dienstmann¹⁸ & F. André^{1,19,20*}

ESMO recommends routine use of NGS on tumour samples in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC), prostate cancers, ovarian cancers and **cholangiocarcinoma.**

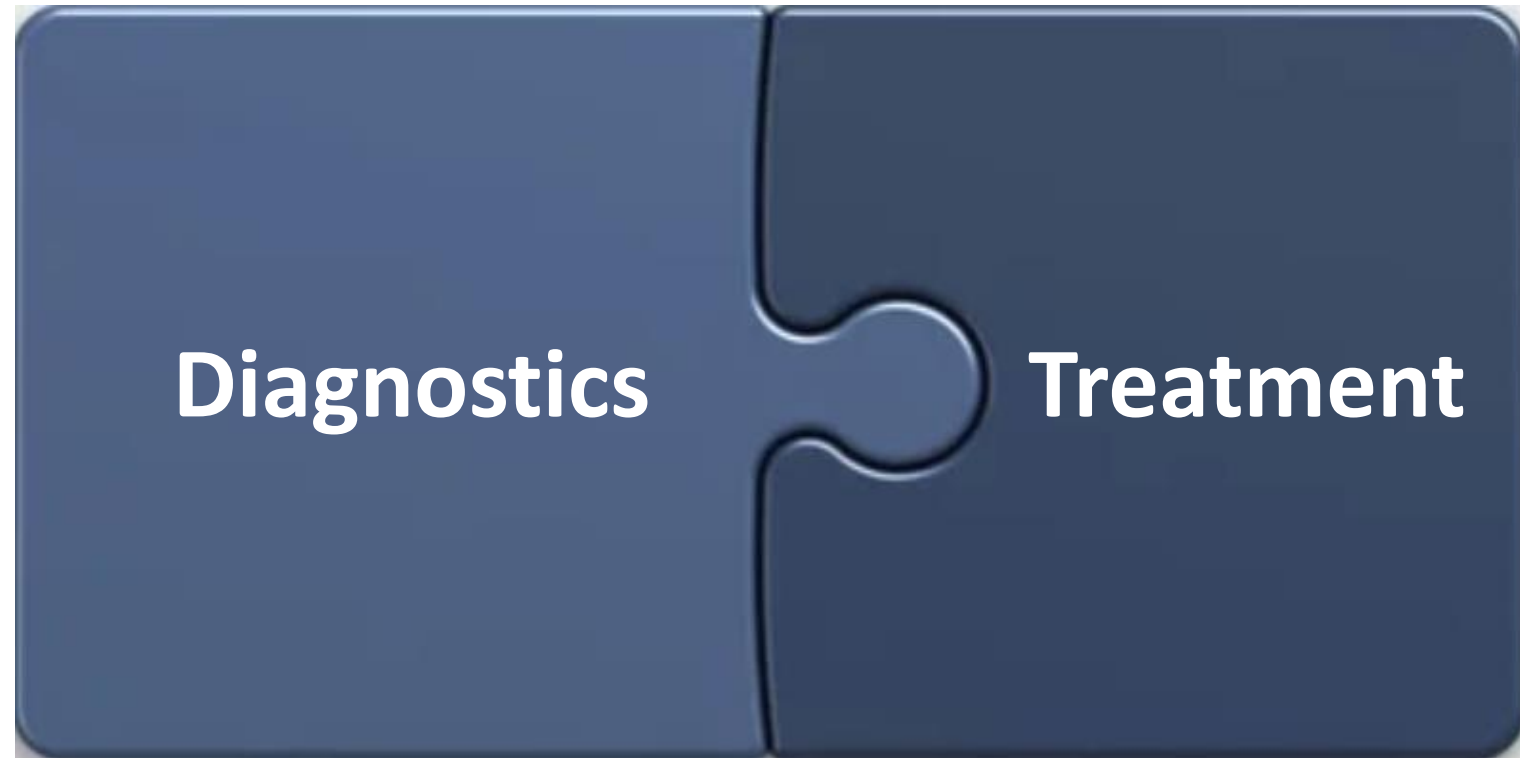


Delivering precision oncology to patients with cancer

Joaquin Mateo ^{1,18}, Lotte Steuten^{2,3,18}, Philippe Aftimos⁴, Fabrice André ⁵, Mark Davies⁶,
Elena Garralda¹, Jan Geissler⁷, Don Husereau ⁸, Iciar Martinez-Lopez ⁹, Nicola Normanno¹⁰,
Jorge S. Reis-Filho ¹¹, Stephen Stefani¹², David M. Thomas ¹³, C. Benedikt Westphalen^{14,15,19} and
Emile Voest ^{16,17,19} ✉

“the delivery of its full potential and impact on clinical practice depends greatly on ensuring wide and equal patient access to diagnostic technologies and therapeutics, beyond a few academic centers in privileged countries”

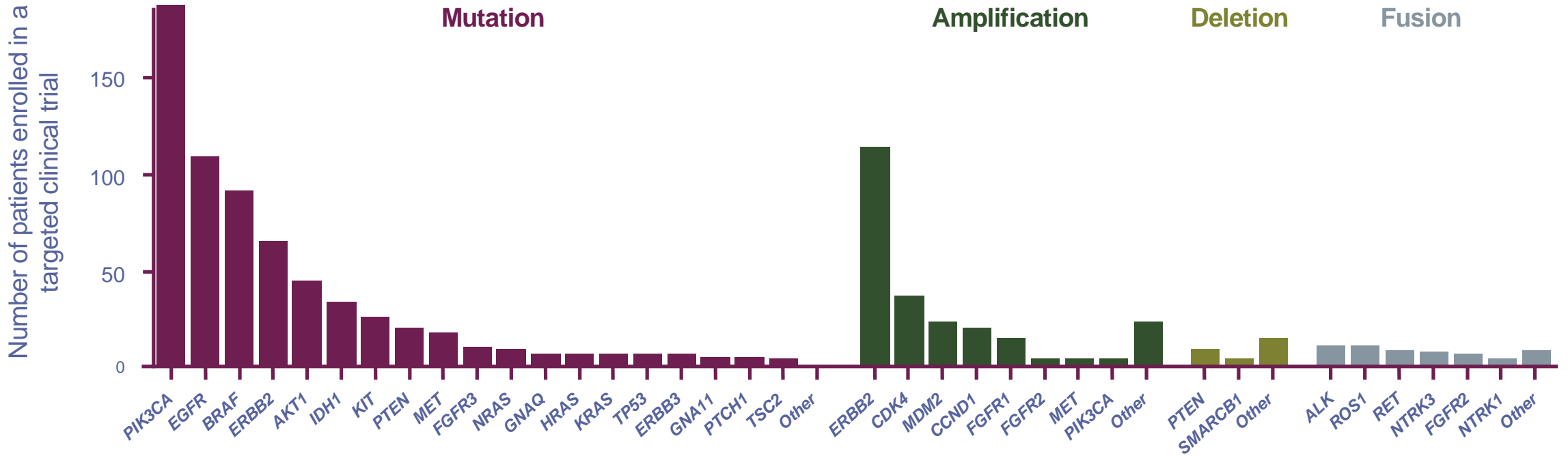




Wohin führt strukturierter Zugang zu Testung?

> 10,000 patients screened using CGP

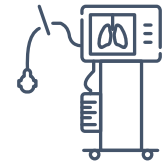
11% enrolled in molecularly-guided clinical trials



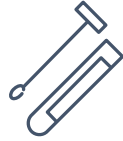
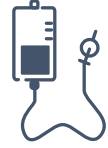
Adapted from: Zehir et al.; Nature Medicine 2017

- **Grundsätzliches Neudenken der Behandlungsrealität für Krebspatient*innen**
 - **Verbesserung des Informationsflusses**
 - **Studienscreening und Austausch über über Sektorengrenzen hinweg**
 - **Agile Behandlung und Bewegung zwischen den Sektoren**
 - **Wechsel des Behandlungsortes**
 - **Patient*innenmobilität**
 - **Dezentrale Studienzentren**

Dezentrale Klinische Studien...



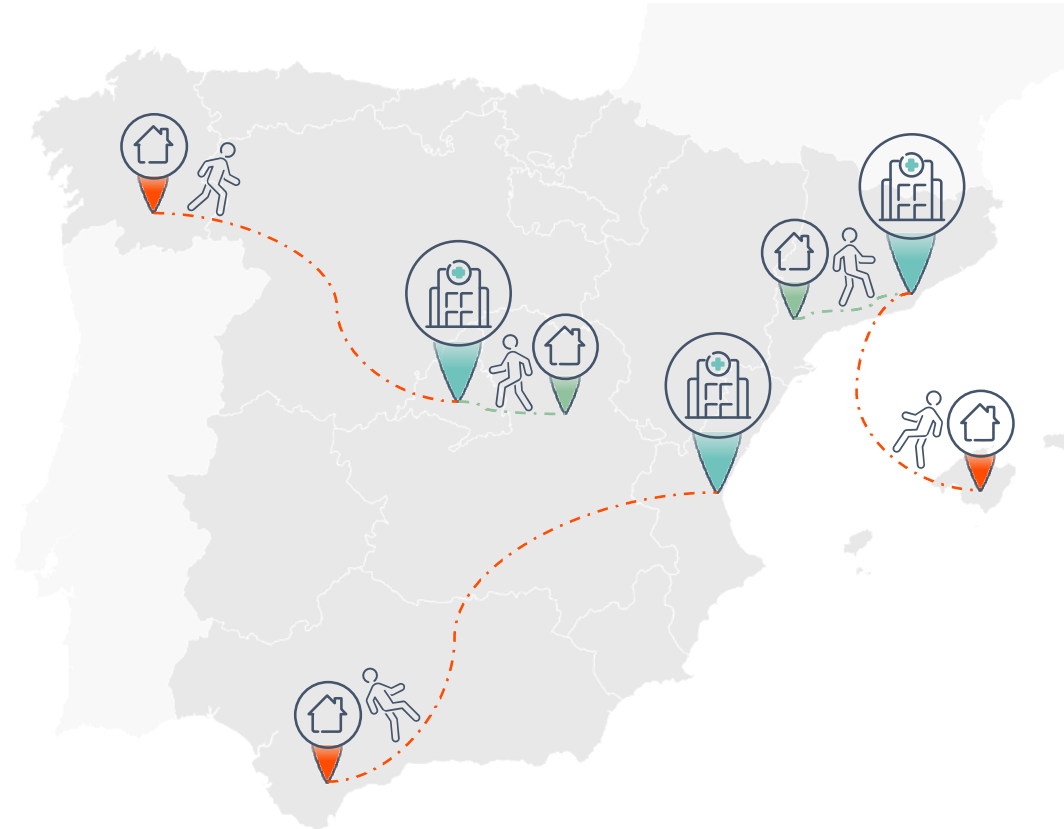
Fully
centralised

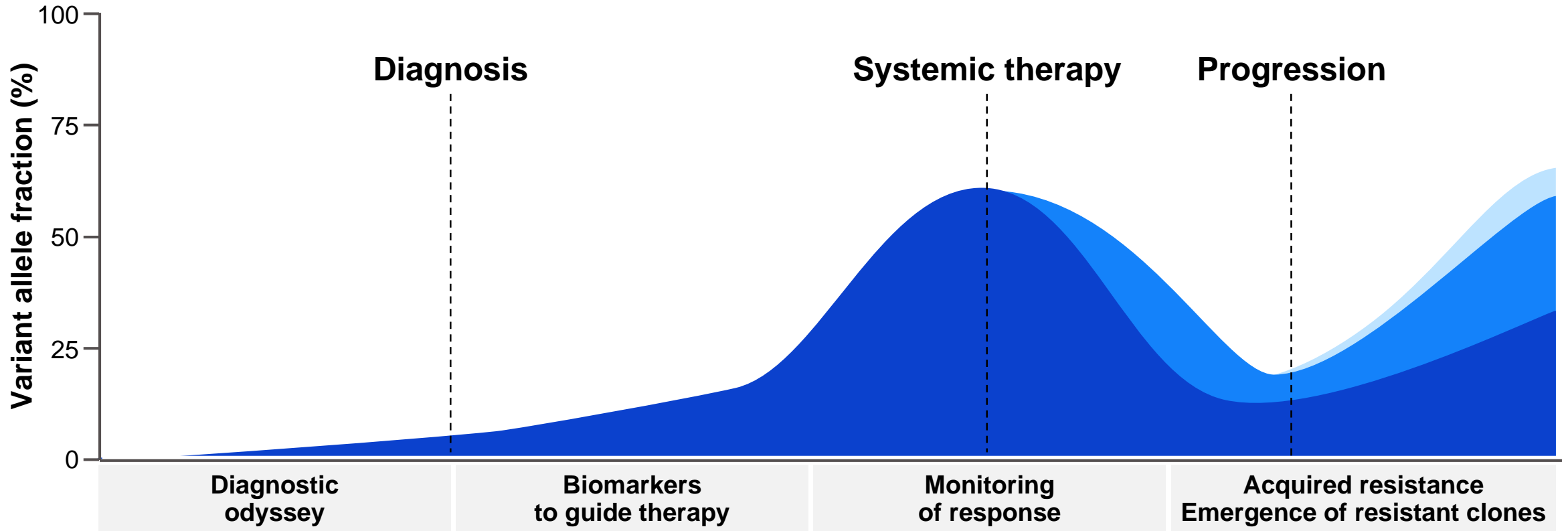


Fully
decentralised



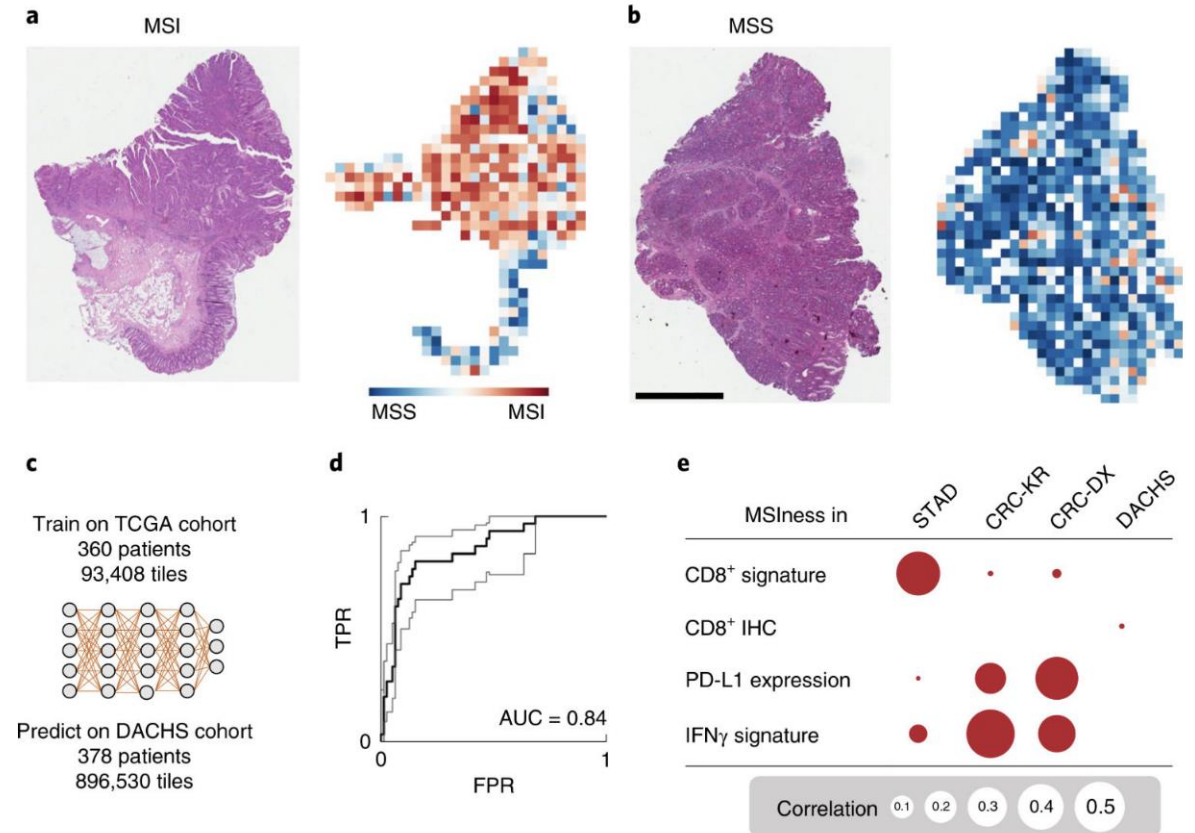
Hybrid





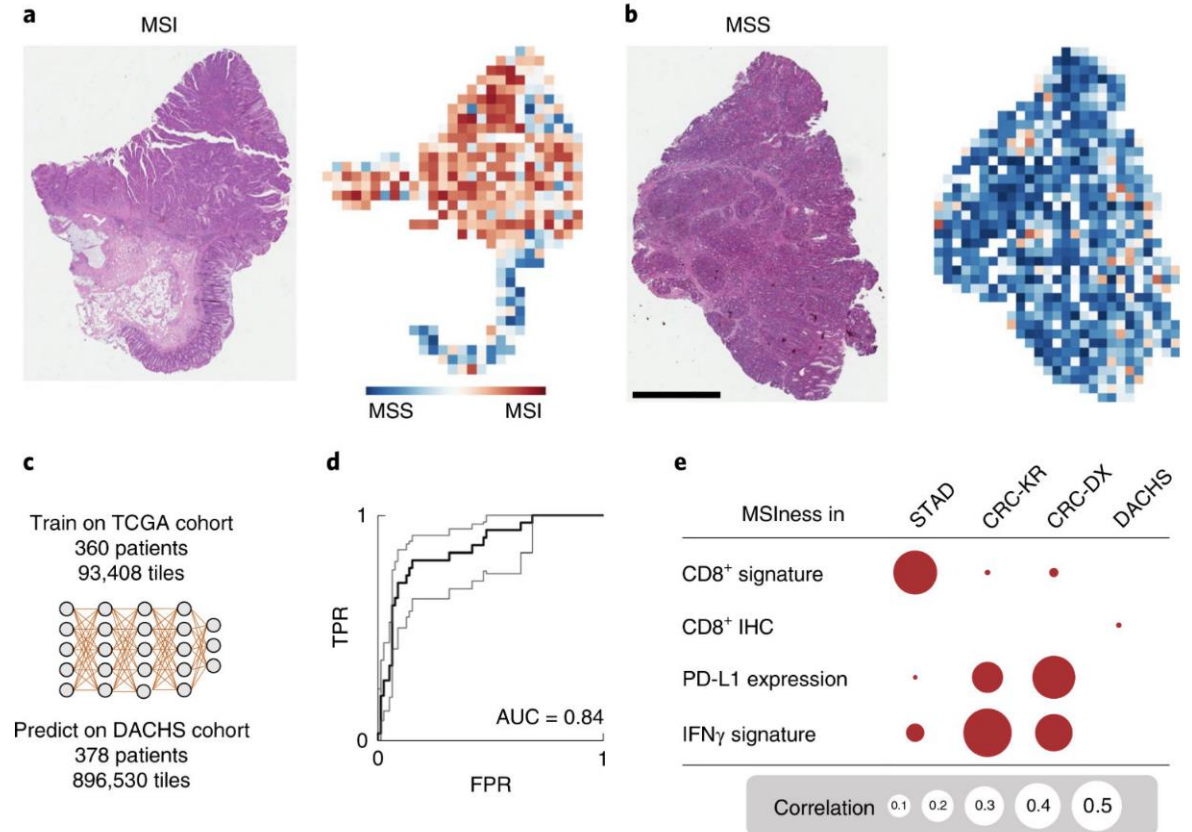
Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer

Jakob Nikolas Kather^{1,2,3,4,5,*}, Alexander T. Pearson⁴, Niels Halama^{2,5,6}, Dirk Jäger^{2,3,5}, Jeremias Krause¹, Sven H. Loosen¹, Alexander Marx⁷, Peter Boor⁸, Frank Tacke⁹, Ulf Peter Neumann¹⁰, Heike I. Grabsch^{11,12}, Takaki Yoshikawa^{13,14}, Hermann Brenner^{2,15,16}, Jenny Chang-Claude^{17,18}, Michael Hoffmeister¹⁵, Christian Trautwein¹, Tom Luedde^{1,*}



Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer

Jakob Nikolas Kather^{1,2,3,4,5,*}, Alexander T. Pearson⁴, Niels Halama^{2,5,6}, Dirk Jäger^{2,3,5}, Jeremias Krause¹, Sven H. Loosen¹, Alexander Marx⁷, Peter Boor⁸, Frank Tacke⁹, Ulf Peter Neumann¹⁰, Heike I. Grabsch^{11,12}, Takaki Yoshikawa^{13,14}, Hermann Brenner^{2,15,16}, Jenny Chang-Claude^{17,18}, Michael Hoffmeister¹⁵, Christian Trautwein¹, Tom Luedde^{1,*}



Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: the NICHE-2 study

M. Chalabi¹, Y. Verschoor, J. Van den Berg, K. Sikorska, G. Beets, A. Van Lent, C. Grootsholten, A. Aalbers, N. Buller, H. Marsman, E. Hendriks, P. Burger, T. Aukema, S. Oosterling, R. Beets-Tan, T.N. Schumacher, M.E. Van Leerdam, E.E. Voest, J.B. Haanen

¹Dept. of Gastrointestinal Oncology, Netherlands Cancer Institute Amsterdam, the Netherlands
September 11th 2022

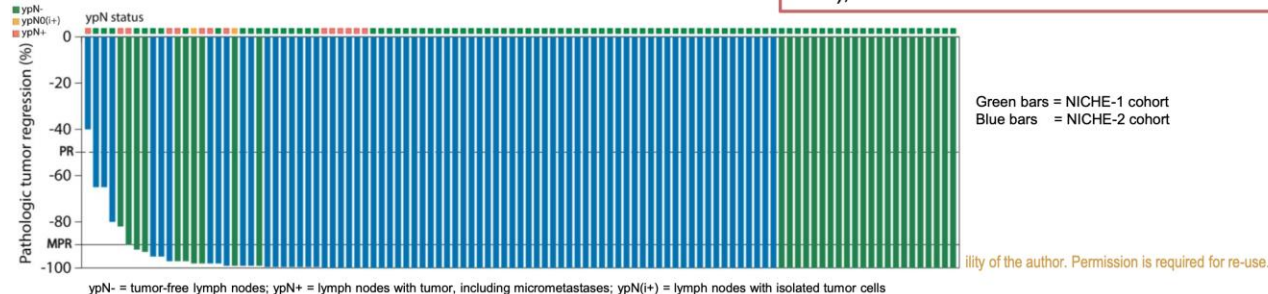


Major pathologic response in 95% of patients; 67% pCR

Pathologic response (RVT)		Patients n= 107
Yes	(≤ 50%)	106 (99%)
Major	(≤10%)	102 (95%)
Complete	(0%)	72 (67%)
Partial	(10% - 50%)	4 (4%)
No	(≥50%)	1 (1%)

RVT = residual viable tumor

Legend:
■ ypN-
■ ypN0(i+)
■ ypN+



Adjuvant chemotherapy (CTx)

- 14 patients with ypN+ disease
- 3 patients received adjuvant CTx*
- 5 patients >70 years
- 6 patients refused

* 1 non-responder, 1 partial responder and 1 MPR

Disease recurrence

With a median follow-up of 13.1 months (1.4 - 57.4), there have been no disease recurrences

Am Scheideweg...konkrete Anwendungsbeispiele





Übersicht

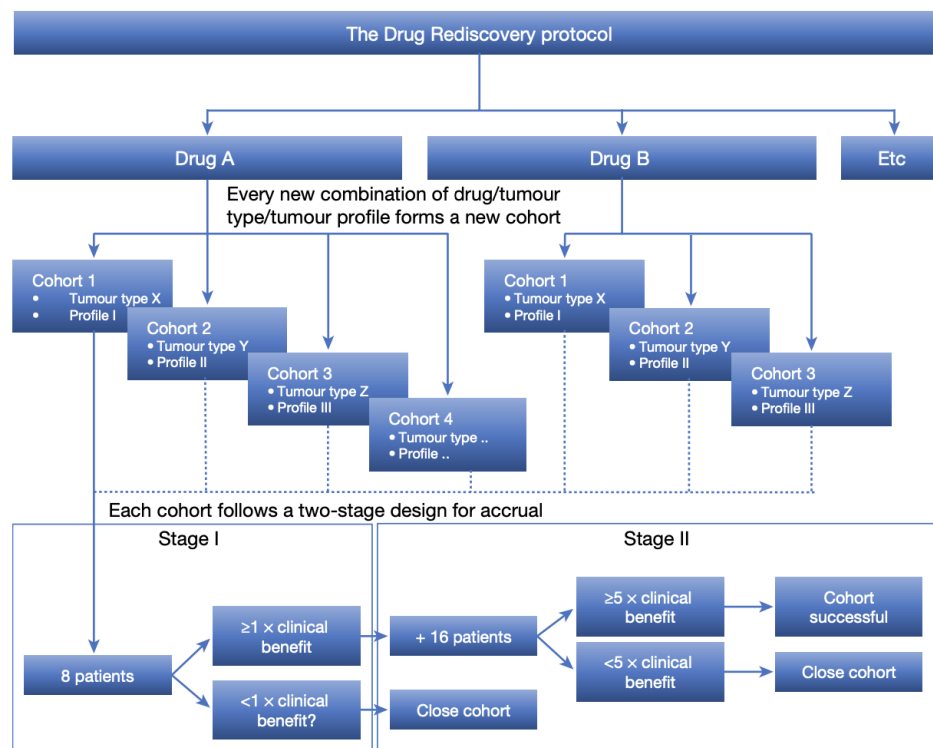
Plattform für Personalisierte Krebsmedizin an der Charité (PPK-C)	ZPM Aachen	ZPM Bonn			
ZPM Dresden	ZPM Düsseldorf	ZPM Essen	ZPM Frankfurt	ZPM Freiburg	ZPM Göttingen
ZPM Hamburg	ZPM Hannover	ZPM Heidelberg	ZPM Köln	ZPM Marburg	
ZPM München-LMU	ZPM München-TUM	ZPM Münster	ZPM Tübingen	ZPM Ulm	
ZPM Würzburg	ZPO Mainz				

Neue Standorte:

Jena, Leipzig, Erlangen, Augsburg, Regensburg

The Drug Rediscovery protocol facilitates the expanded use of existing anticancer drugs

D. L. van der Velden^{1,2,21}, L. R. Hoes^{1,2,3,21}, H. van der Wijngaart^{2,3,4,21}, J. M. van Berge Henegouwen^{2,3,5,21}, E. van Werkhoven⁶, P. Roepman⁷, R. L. Schilsky⁸, W. W. J. de Leng⁹, A. D. R. Huitema^{10,11}, B. Nuijen¹¹, P. M. Nederlof¹², C. M. L. van Herpen¹³, D. J. A. de Groot¹⁴, L. A. Devriese¹⁵, A. Hoeben¹⁶, M. J. A. de Jonge¹⁷, M. Chalabi^{1,18}, E. F. Smit^{2,19}, A. J. de Langen¹⁹, N. Mehra¹³, M. Labots⁴, E. Kapiteijn⁵, S. Sleijfer^{2,17}, E. Cuppen^{3,7,20}, H. M. W. Verheul^{4,13}, H. Gelderblom⁵ & E. E. Voest^{1,2,3*}



TARGET – Transsektorale Versorgung bei Krebs

Ziel ist es, durch Implementation transsektoraler Verknüpfung verschiedener Versorgungsebenen die bedarfsgerechte, qualitätsorientierte und personalisierte Versorgung von Patienten mit seltenen und fortgeschrittenen Krebserkrankungen zu ermöglichen.

Hypothese: Unter Zuhilfenahme von innovativen digitalen Tools und setzt TARGET Ressourcen optimal ein, um

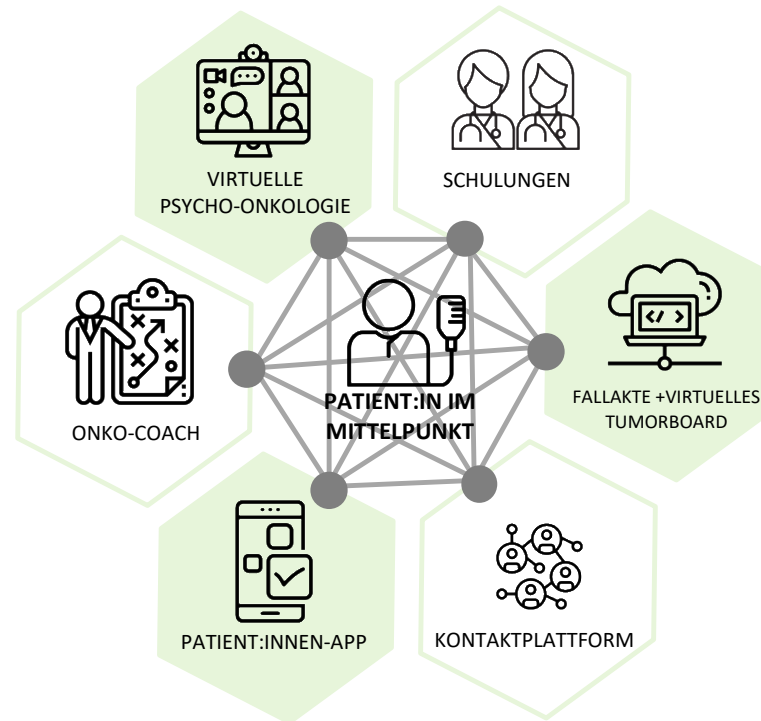
- die Koordination der Versorgung zu optimieren.
- Patientenrelevante Endpunkte (progressionsfreies und Gesamtüberleben) verbessern,
- die Adhärenz zur Therapie und zu supportiven Maßnahmen zu steigern,
- die Lebensqualität im Sinne von patientenberichteten Outcomes zu verbessern,

TARGET – Transsektorale Versorgung bei Krebs

- Schneller Erstkontakt
- Gruppen- und Einzelgespräche
- Gemeinsame Findung heimat-naher, langfristiger Betreuung

- Koordinative und unterstützende Begleitung der Patient:innen im Versorgungsalltag

- Distress Parameter
- Entscheidungscoaching
- Vermittlung von Wissen über die Erkrankung, nächste Schritte & relevante Therapiemöglichkeiten
- Messung von Lebensqualität und psychosozialer Belastung

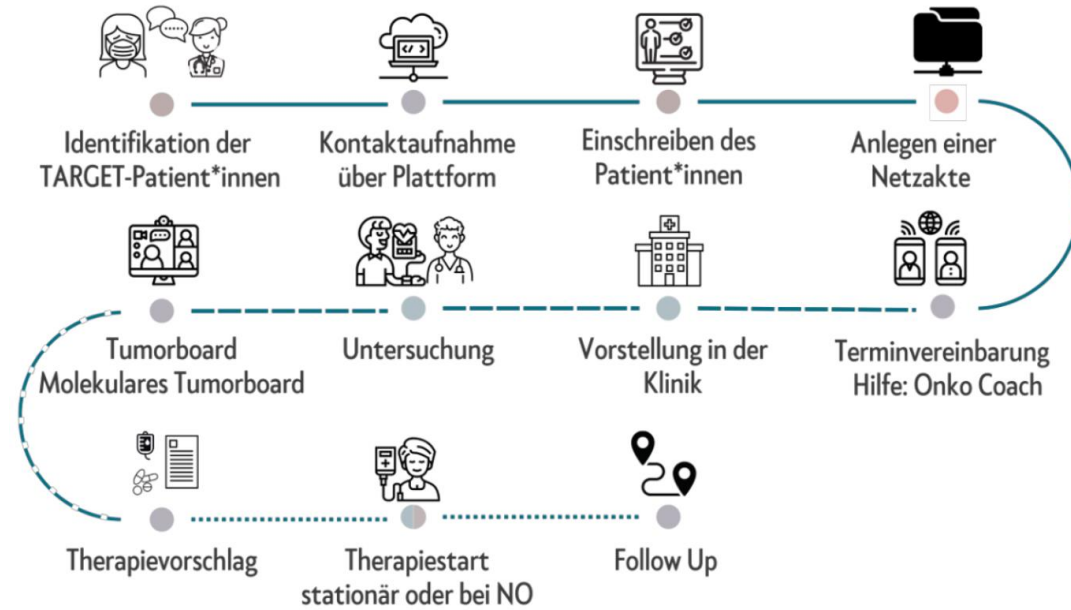


- Online Schulungen zu TARGET für beteiligte Ärzte („*shared decision making*“, medizinisch, EDV)

- Digitale Lösung zur Koordination der Kommunikations-, Diagnose-, Behandlungs- und Nachsorge-abläufe

- Kontaktplattform für niedergelassene Onkolog:innen
- Schnelle Überweisung an den/die jeweilige:n Expert:in

TARGET – Transsektorale Versorgung bei Krebs



Einschreibungs-Phase — ambulantes Setting ●
 Zentrums-Phase - - - stationäres Setting ●
 Therapie-Phase interdisziplinäres Setting ●
 (NO + Ärztin/Arzt aus CCCM)

NO: niedergelassener Onkolog*in
 CCCM: Comprehensive Cancer Center Munich

- **Zugang zu mol. Diagnostik und Therapie bleibt eine Herausforderung**
- **Diese Herausforderung wird bei seltenen Tumorerkrankungen noch gesteigert.**
- **Die onkologische Versorgung in Deutschland muss neue Wege gehen:**
 - **Transsektorale Vernetzung**
 - **Anreiz und Vergütungssystem**
 - **Förderung der Patient*innenagilität**
 - **Schaffung von dezentralen Strukturen**
 - **Virtuelle Tumorboards**
 - **Dezentrale Studienzentren**

