



Use Case 3

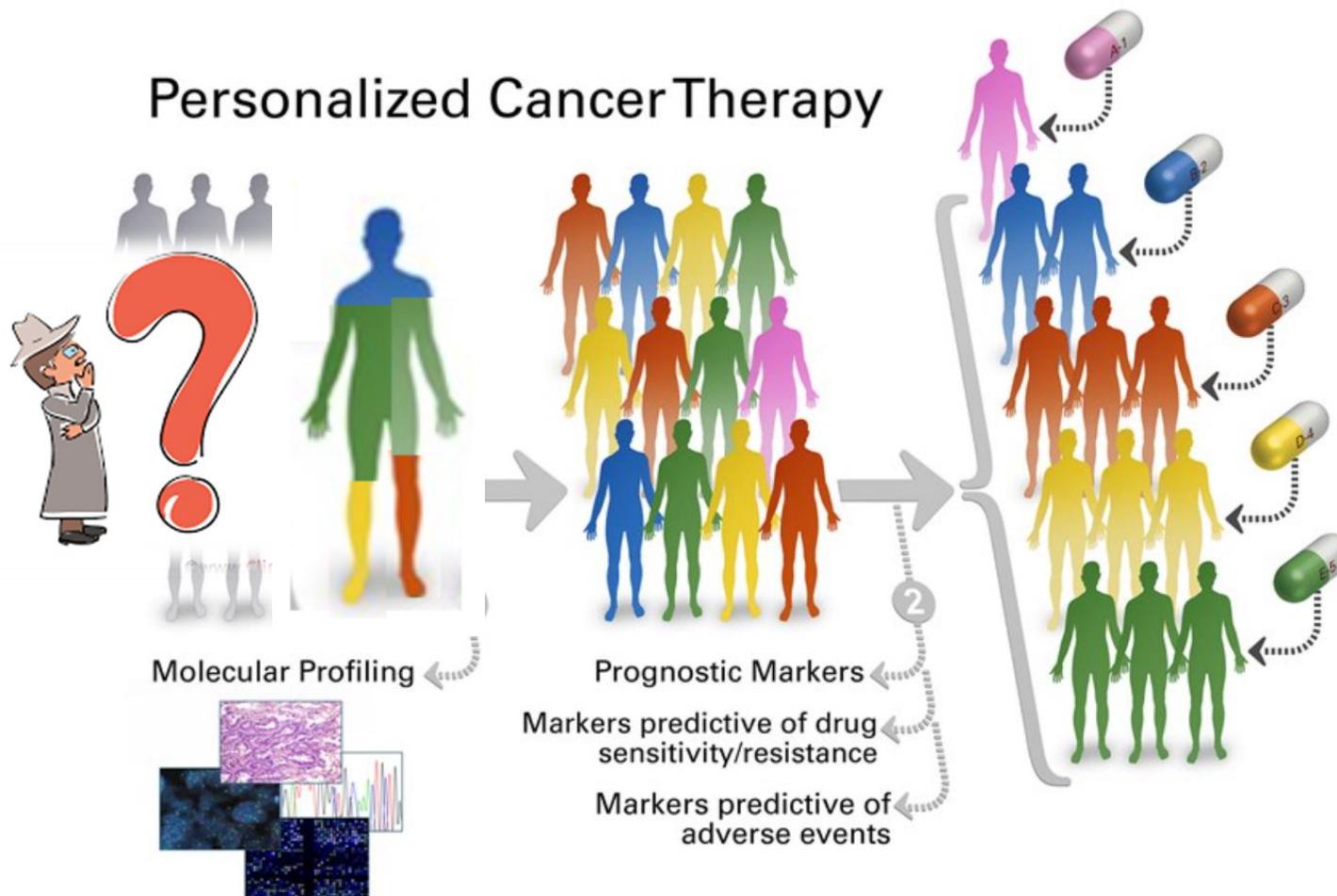
From Knowledge to Action – **Support for Molecular Tumor Boards**

Geleitet durch: Dr. Dr. Melanie Börries

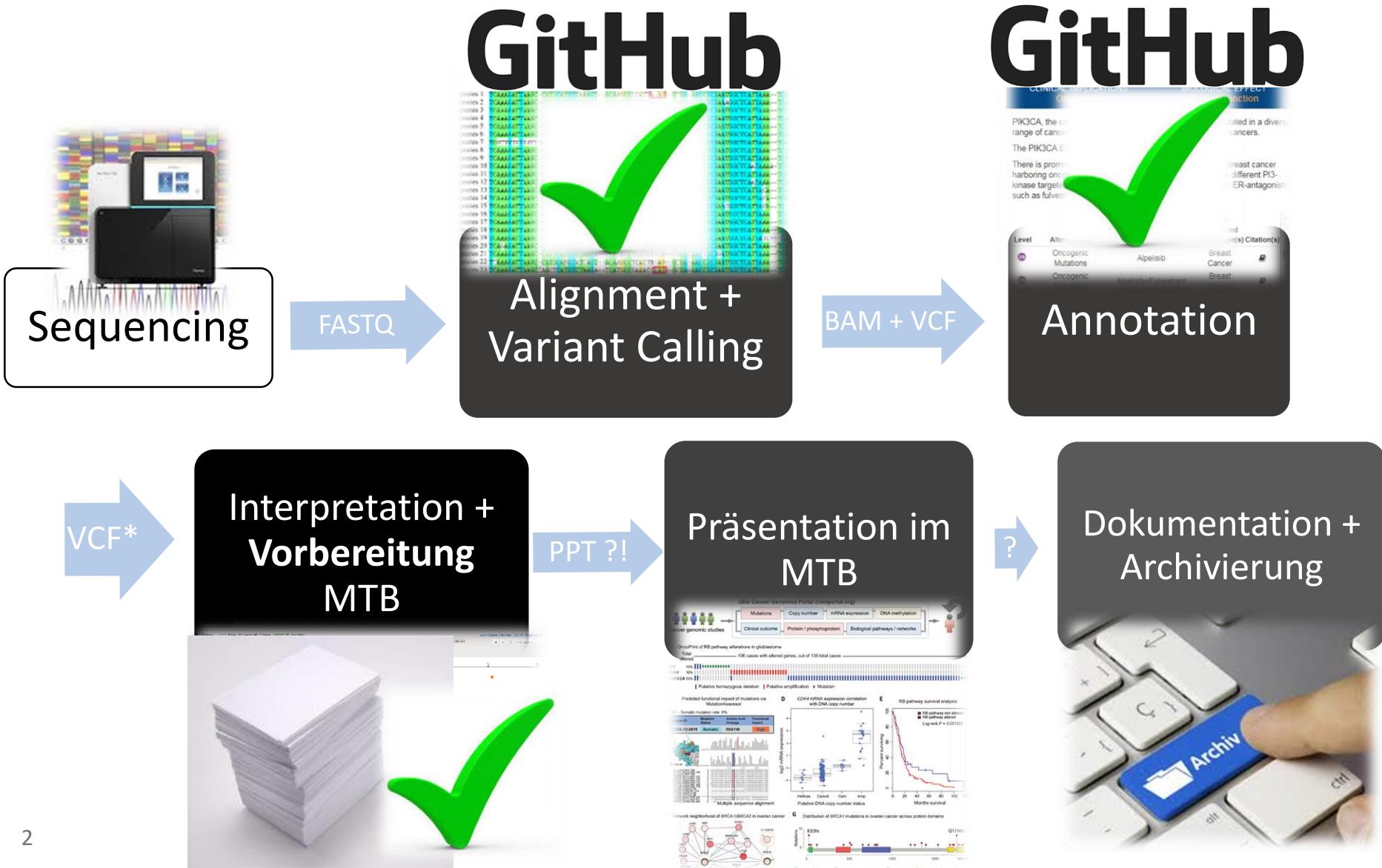
Vortragender: Jan Christoph für das UC3-Team

29.03.2019

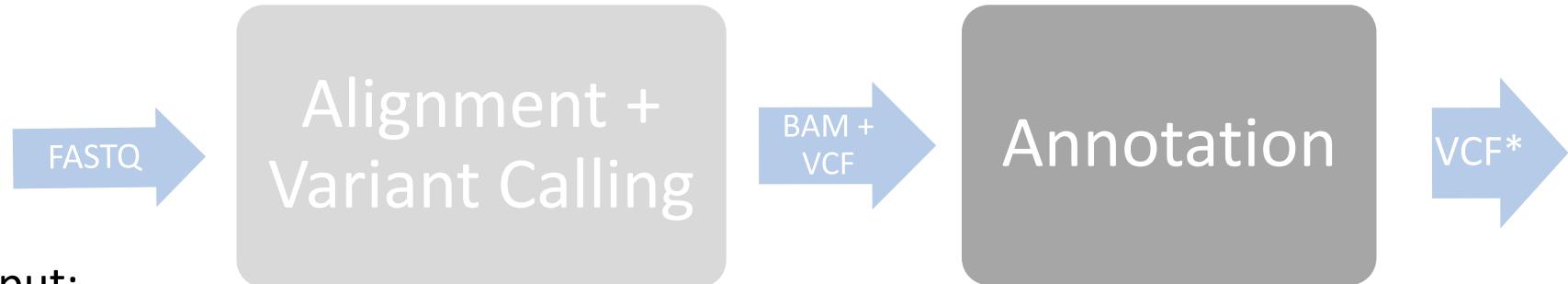
MIRACUM Symposium in Mainz



Prozesse des Molekularen Tumorboards aus Sicht von UC3



MIRACUM-Pipe: Modulares Konzept

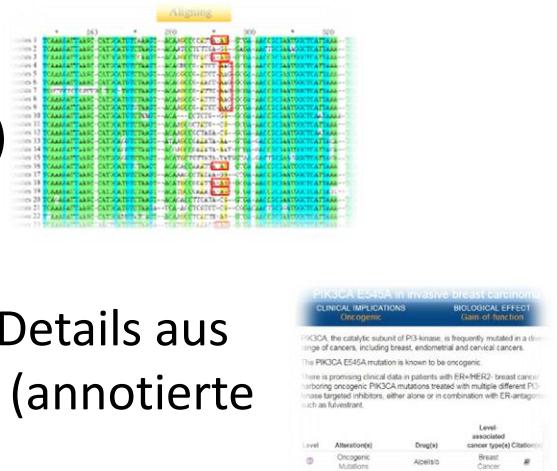


Input:

- FASTQ-Dateien aus WES (aktuell) bzw. Panels (als nächstes geplant) sowie später RNASeq & Methylierungsdaten

Intermediärer Output/Input:

- Alignment mit erkannten Varianten (VCF-Dateien)

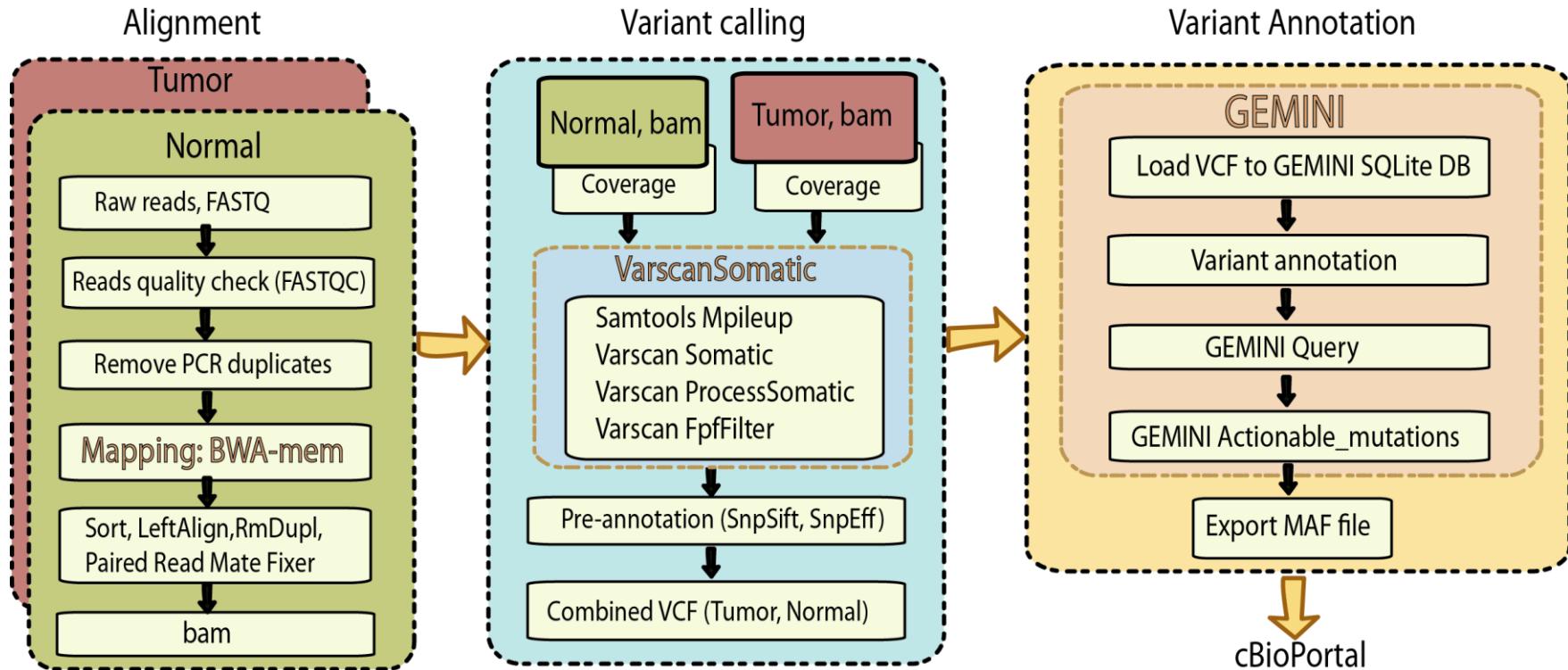


Finaler Output

- Annotation der Varianten mit klinisch relevanten Details aus Datenbanken z.B. ClinVar, COSMIC, ExAC, OncoKB (annotierte VCF*/CSV/MAF-Dateien)
- PDF-Report



MIRACUM-Pipe: auf GitHub verfügbar!



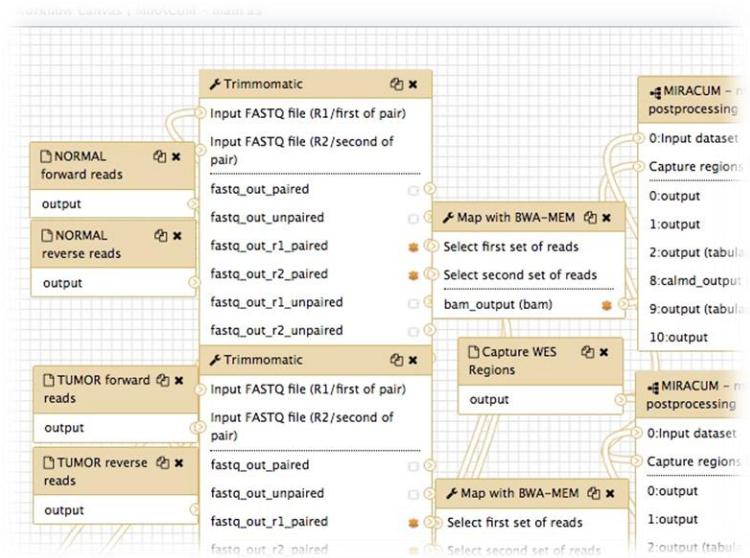
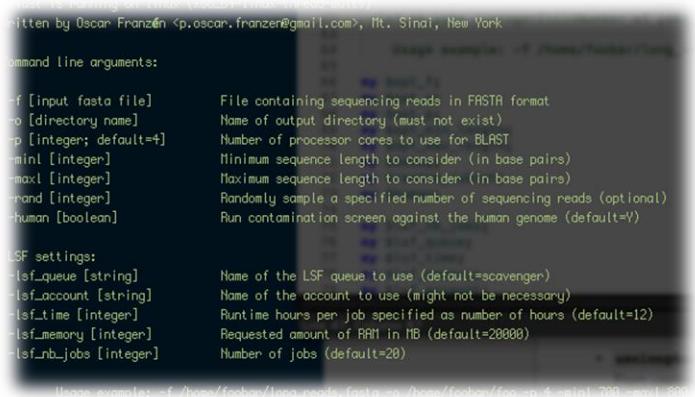
<https://github.com/AG-Boerries/MIRACUM-Pipe>

MIRACUM-Pipe in zwei Versionen: Bash/R und Galaxy



- **Bash und R:**
 - Skripts zur Verkettung von selbst zu installierenden Konsolen-Tools
 - Für „Hardcore“-Anwender mit Bioinformatik-Kenntnissen
 - Bereits im Einsatz in FR sowie für erste Tests installiert in Gießen und Mainz
- **Galaxy:**
 - Im Galaxy Framework als vorinstallierte Workflows inkl. Integration von GEMINI
 - Für Anwender mit GUI-Präferenz
 - Workshop zur Schulung mit Vertretern aller Standorte am 13&14. März in Freiburg, erste Tests in Marburg

(alle Tools & DB für Forschung ohne Lizenzkosten)



Stakeholder-Analyse für User-centered Design Process



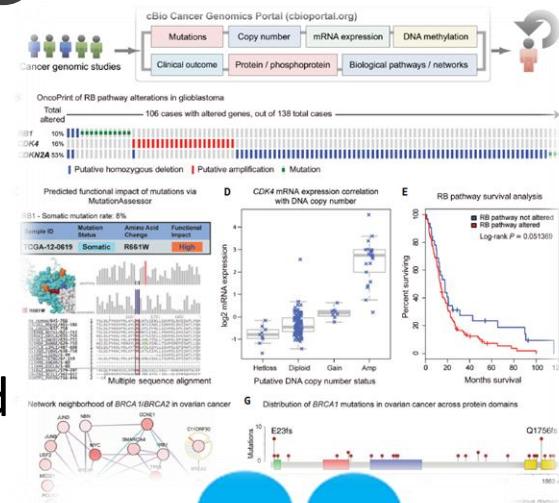
Interpretation +
Vorbereitung MTB

PPT ?!

Präsentation im MTB

?

Dokumentation
+ Archivierung



Unterstützung bei der Interpretation der Varianten
(geliefert durch die MIRACUM-Pipe), Vorbereitung &
Durchführung des MTB:

- **cBioPortal** + zu entwickelnde Anpassungen und Visualisierungen



Wer sind die Anwender, was wollen & brauchen sie?

Bereitstellung der annotierten Ergebnisse in lokalem cBioPortal an jedem Standort



Data Sets Web API R/MATLAB Tutorials FAQ News Visualize Your Data About



Patient: P04, Male, 22 years old, Glioma, LIVING(61 months)

Samples: ① P04_Pri, Primary (Astrocytoma) ② P04_Rec1, Recurrence (Anaplastic Astrocytoma) ③ P04_Rec2, Recurrence (Anaplastic Astrocytoma) ④ P04_Rec3, Recurrence (Anaplastic Astrocytoma)

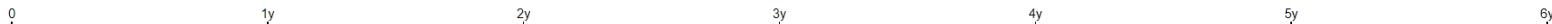
Low-Grade Gliomas (UCSF, Science 2014)

« < 3 of 23 patients > »

Summary

Clinical Data

Time since diagnosis



Specimen

Surgery

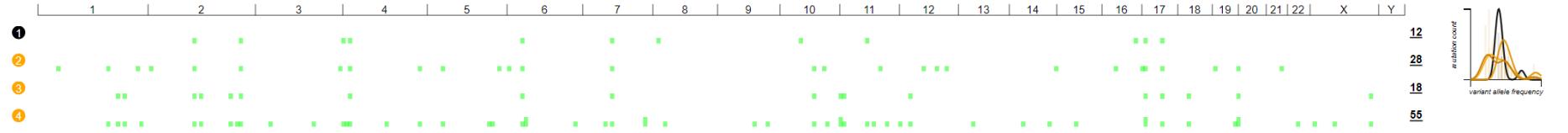
Status

Treatment

Chemotherapy

TMZ

XRT

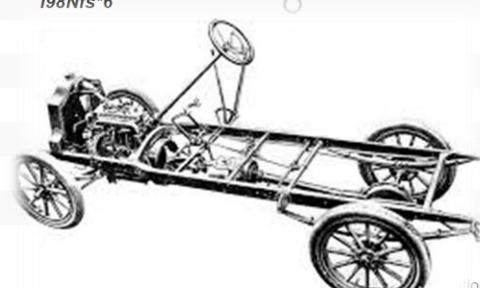


80 Mutations (page 1 of 8)

Columns ▾



Tumors	Gene	Protein Change	Annotation ▾	Functional Impact	Mutation Type	Allele Freq	Cohort	Locally used as Biomarker	COSMIC
① ② ③ ④	IDH1	R132C	● ● 🔥	● ●	Missense	■ ■ ■	100.0%	<input checked="" type="checkbox"/>	4964
① ② ③ ④	TP53	R248Q	● 🔥	● ●	Missense	■ ■ ■	90.2%	<input type="checkbox"/>	1298
②	TDG	I98Nfs*6	○	●	FS ins	■ ■ ■ ■ ■	1.6%	<input checked="" type="checkbox"/>	5
④	MUC5B					■ ■ ■ ■ ■	4.9%	<input type="checkbox"/>	4
②	ZBED8			● ●		■ ■ ■ ■ ■	1.6%	<input type="checkbox"/>	1
②	DEFB126			● ●		■ ■ ■ ■ ■	6.6%	<input type="checkbox"/>	1
③ ④	GULP1		● ●			■ ■ ■ ■ ■	4.9%	<input type="checkbox"/>	1
④	FIGNL1		● ●			■ ■ ■ ■ ■	1.6%	<input type="checkbox"/>	4
④	MBD4					■ ■ ■ ■ ■	1.6%	<input type="checkbox"/>	
④	RFC3					■ ■ ■ ■ ■	1.6%	<input type="checkbox"/>	



ions



Stakeholder Analyse in drei Runden: Vorarbeit - Übersicht zum Stand der Wissenschaft&Technik

- Übersichtserstellung |
Plattformen

Annotationtools/Dat

- **Analysetools:**
 - HLA-Typisierung
 - z.B. Optimal
 - RNA-S
 - Immune cell
 - z.B. EPIC (bulk genomics)
 - eine Übersicht über die Genexpression (PubMed)
 - Tumor content
 - z.B. ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) (ACMG)

SOPHiA GENETICS

- SOPHiA Genetics stellt eine Online Plattform zur Analyse von Hochdurchsatzsequenzierdaten und zur klinischen Interpretation von interpretierten Varianten zur Verfügung. Dabei besteht auch die Möglichkeit die Bewertung von Varianten mit anderen Institutionen zu teilen.
- Informationen zu SOPHiA GENETICS
 - Vorstellung der Plattform als Video (<https://www.youtube.com/channel/UC15E7IH3GVZhfrgQoIKjvOQ>)
 - Screenshots aus diesem Vorstellungsvideo: [Screenshots SOPHiA GENETICS](#)
 - Inklusive einem OncoPortal für Gen-Drug-Interactions

Clarivate Analytics: Visualisierung von Mutationen und Genexpressionen in Pathways

- YouTube-Video (ab 29:15 wird der "Key Pathway Advisor" und ab 47:30 der "Drug Research Advisor" verwendet und gezeigt)
- Screenshots "Key Pathway Advisor": ["Homescreen"](#) und ["Workflow"](#)
- Für Miracum zusammengestellte Folien zu MetaCore und Key Pathway Advisor: [Clarivate-Analytics - MetaCore and KPA overview.ppt](#)
- TelKo mit Clarivate-Vertriebler bezüglich Testzugang o.ä. am 17.05.2018 (@ Jan Christoph & @ Marc Hinderer)
- Demonstration durch Firma am 20.06.2018 [2018-06-20_MIRACUM-Clarivate Analytics](#)

Stakeholder Analyse in drei Runden: I – grundlegende Anforderungen

B) Je Fachdisziplin

Vertretene Fachdisziplinen	Anzahl
Pathologie	3
Onkologie	9
Labor Onkologie	2
Systemmedizin / Systembiologie	3
Bioinformatik	1
Humangenetik	1

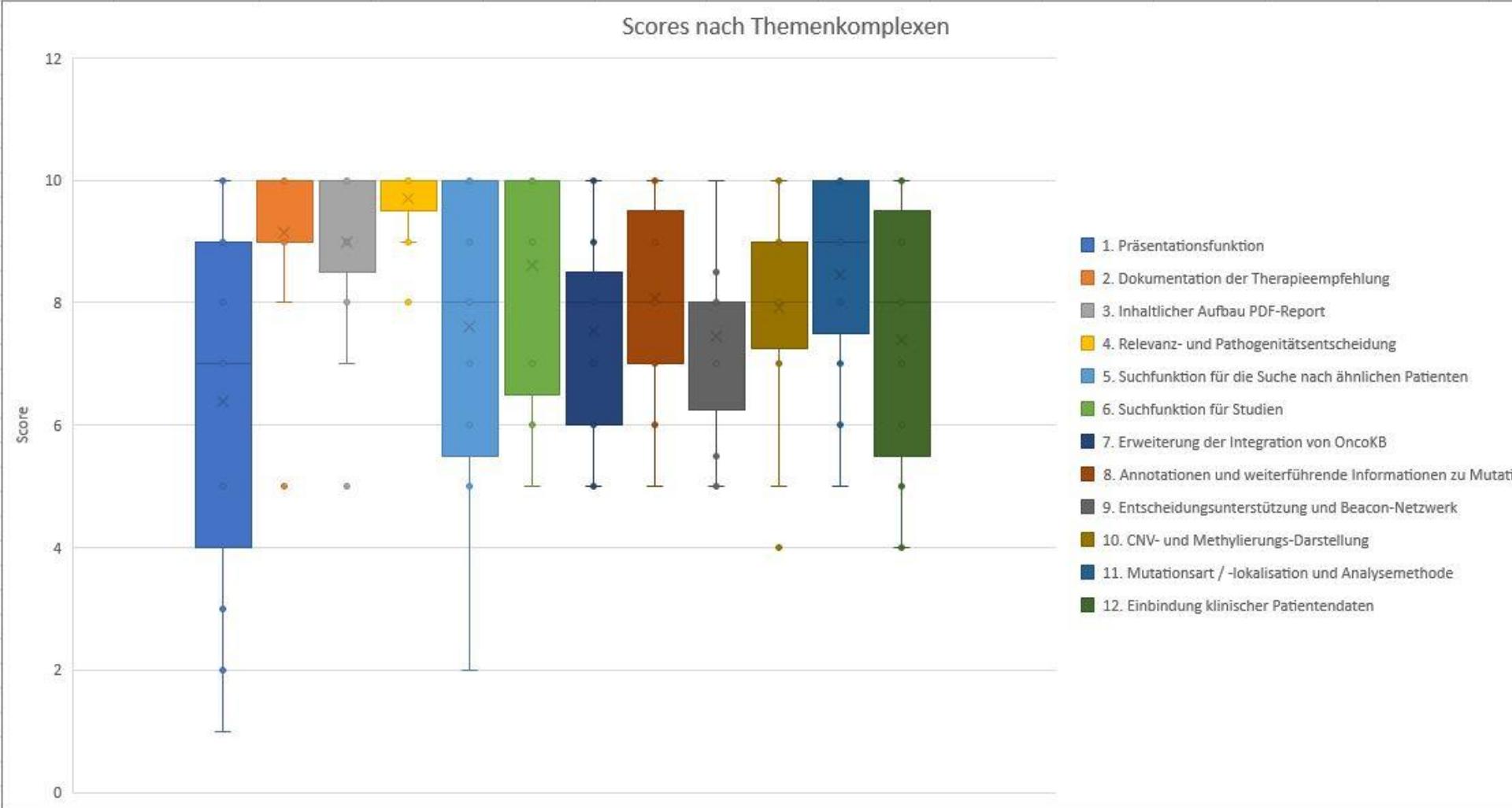
- Webkonferenzen mit allen Standorten: Demonstration cBioPortal + Kernfunktionalitäten anderer Tools/Plattformen
- Ergebnisse:
 - Konsolidierung in langer Tabelle (ca. 20 DIN-A4-Seiten, Stand 30.09.2018)

T2-A5	Suchfunktion für die Suche nach früheren Patienten/alten Fällen, mit folgendem Fokus	um manuell nach "vergleichbaren" Patienten suchen zu können (die jeweilige Definition "Vergleichbar" obliegt dabei der subjektiven Definition des jeweils suchenden / agierenden Arztes/Ärztin); um z.B. eine Therapieempfehlung für ein vergleichbares Mutationsmuster nachschauen zu können o.ä.		(Neuer) Reiter "Suche"
T2-A5-V1	• Variante 1: gleiche Mutation	um nach der gleichen (z.B. der vom Kliniker als "Hauptmutation" / "Treibermutation" interpretierte Mutation) Mutation suchen zu können	ja (Ausgangsbasis ist die unter ex-Biomarker-Spalte)	(Neuer) Reiter "Suche"
T2-A5-V2	• Variante 2: gleiches Mutationsmuster	um nach einem vergleichbaren Mutationsmuster suchen zu können, d.h. nach einem vom Kliniker als relevante Biomarker ausgewählten Gene-Muster	ja (Ausgangsbasis wäre eigene Spalte zusätzlich zur ex-Biomarker-Spalte)	(Neuer) Reiter "Suche"
T2-A5-V3	• Variante 2a: Deckungsgrad 100%	d.h. die vom Kliniker als relevant ausgewählten Gene sind alle auch bei den früheren Patienten ausgewählt worden/ oder existent ?		(Neuer) Reiter "Suche"
T2-A5-V4	• Variante 2b: Deckungsgrad <100%	hier gilt es einen Schwellenwert zu definieren	ja	(Neuer) Reiter "Suche"
T2-A5-V5	• Variante 2: gleiches Gen	um z.B. auch zwei oder mehr unterschiedliche Mutationen im selben Gen - welche jedoch alle mit einer gleichen Krankheit assoziiert sind - übergeordnet betrachten zu können. Diese	ja	(Neuer) Reiter "Suche"

Stakeholder Analyse in drei Runden: II

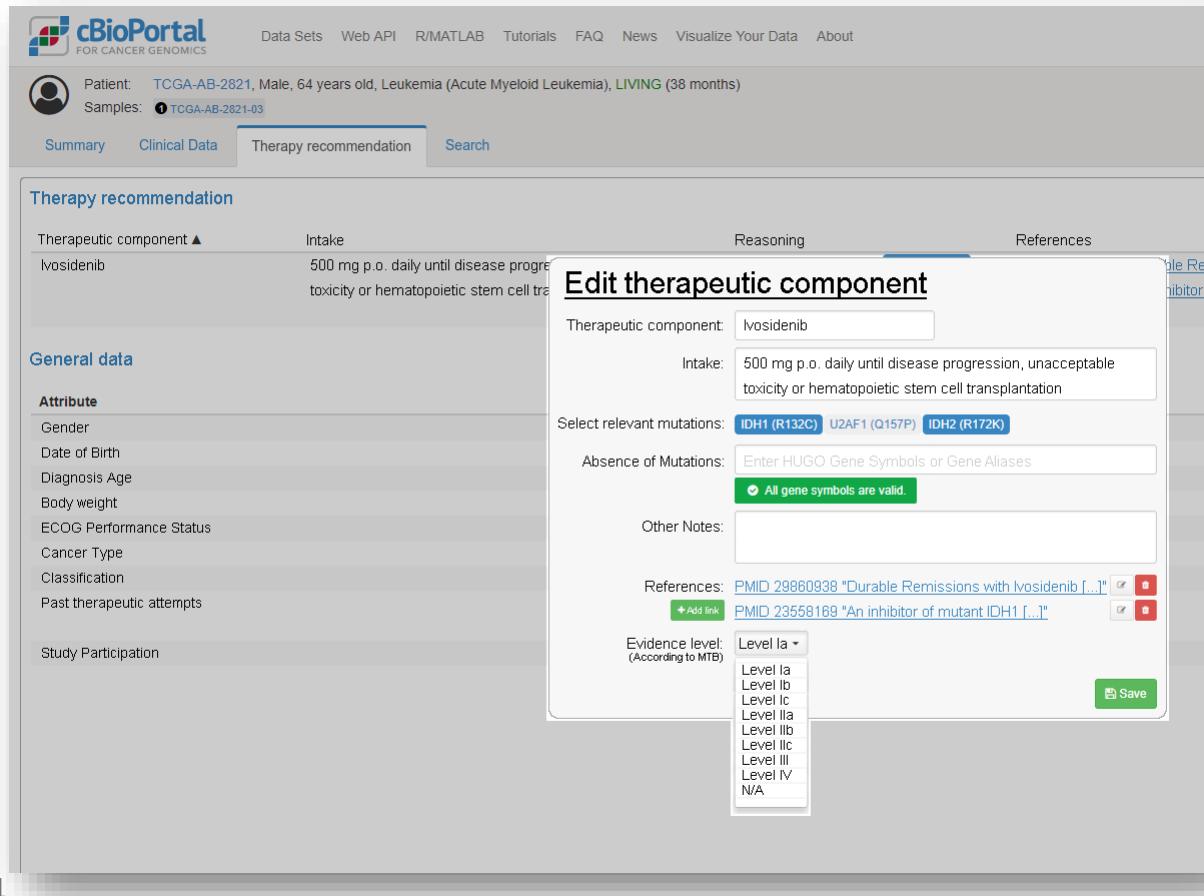
- Priorisierung

- Per Umfrage im Confluence:



Stakeholder Analyse in drei Runden: Konsolidierung inkl. Mockups

- Wieder per Webkonferenz mit allen Standorten:
- Erstellen von über 60 high-fidelity Mockups aller wichtiger Funktionen & Varianten, z.B.:

A screenshot of the cBioPortal interface. At the top, it shows a patient summary: "Patient: TCGA-AB-2821, Male, 64 years old, Leukemia (Acute Myeloid Leukemia), LIVING (38 months)" and "Samples: TCGA-AB-2821-03". Below this are tabs for "Summary", "Clinical Data", "Therapy recommendation" (which is selected), and "Search". The "Therapy recommendation" section shows a table with "Therapeutic component" (Ivosidenib), "Intake" (500 mg p.o. daily until disease progression, unacceptable toxicity or hematopoietic stem cell transplantation), "Reasoning" (a link to a detailed reasoning page), and "References" (a link to references). A modal window titled "Edit therapeutic component" is open over this table. It contains fields for "Therapeutic component" (Ivosidenib), "Intake" (the same text as the table), "Select relevant mutations" (IDH1 (R132C), U2AF1 (Q157P), IDH2 (R172K)), "Absence of Mutations" (a text input field with placeholder "Enter HUGO Gene Symbols or Gene Aliases" and a "All gene symbols are valid" button), "Other Notes" (an empty text area), "References" (links to PMID 29860938 and PMID 23558189), and "Evidence level" (a dropdown menu showing "Level Ia" as the selected option, with other options like "Level Ib", "Level Ic", etc., listed). A "Save" button is at the bottom of the modal.

	N	Anteil (gerundet)
Bioinformatik	1	6%
Humangenetik	1	6%
Onkologie	8	50%
Pathologie	3	19%
Systemmedizin / Systembiologie	2	13%
Urologie	1	6%
Gesamt	16	100%

Stakeholder Analyse in drei Runden: Finales Ergebnis



- Ergebnisse:
 - Mockups für fast alle diskutierten Funktionen
 - Über alle Standorte und Funktionen abschließend diskutierte Liste an Anforderungen => Schreiben eines Papers (Entwurfsprozess)
 - Grundsätzlich gewünschte Features:
 - Wenige zusätzliche klinische Merkmale
 - Weiterer Annotationen & Einordnungen zu einzelnen Mutationen
 - Suchfunktion für ähnliche Patienten
 - Austausch über mehrere Standorte hinweg
 - (Unterstützung zur) Dokumentation Therapie-Empfehlung

Übernahme der Stakeholder- Ergebnisse in Implementationsprozess

- Ergebnisse:
 - Grobe Aufwandsabschätzung
 - Rahmenkonzept für Implementierung (noch im Klärungsprozess)
- **Nachhaltige Übernahme der Implementierungen in cBioPortal**
 - Absprache (Besuche, Webkonferenzen) mit dem MSKCC in New York

From : JJ Gao
Dear Melanie,

Thanks for the update! **This looks like a great list. Many of them overlap with our development plan and some are already in our plan (e.g. similar patients, and minor allele frequency).**

I think it would be good to have a call to discuss this list. Maybe we can find a time in the next two weeks?



- Koordinierung mit bereits existierenden Erweiterungsplänen

RFC45: Gene panel information in Patient View

Title:	Gene panel information in Patient View
Proposed by:	Pieter Lukasse, Sjoerd van Hagen
RFC Type:	Exploratory
Date Proposed:	May 3, 2018; updated May 7 2018

Nächste Schritte...

- Rechtliches:
 - Klärung, ob die MIRACUM-Pipe & cBioPortal Medizinprodukte sind
 - Klärung der langfristigen Lizenzfrage (für Forschung frei, kommerzielle Nutzung ggf. kostenpflichtig)
- Bereitstellung der MIRACUM-Pipes als Docker-Container
- Beginn der Qualitätskontrollen: Vergleiche der MIRACUM-Pipe Ergebnisse aller teilnehmenden Standorte
- Beginn der Implementierungen für cBioPortal



Diese Ergebnisse und Erfolge waren nur möglich durch das ganze UC3-Team



Erlangen	@Jan Christoph	@ Philipp Unberath , @ Christian Knell , @ Philipp Büchner	Magdeburg	@ Johannes Haybäck	@ Denny Schanze ; @ Rüdiger Lehmann ; @ Christian Bruns , @ Tim Herrmann (IT-)
Frankfurt	@ Sebastian Wagner	@ Dennis Kadioglu , @ Désirée Walther	Mainz	@ Thomas Kindler	@ Michael Kloth ; @ Nils Hartmann ; @ Christoph Ritzel @ Claudia Paret
Freiburg	@ Melanie Börries	@ Patrick Metzger ; @ Victor Zharavin , @ Björn Grüning ; @ Wolfgang Maier	Mannheim	@ Michael Neumaier	@ Fabian Siegel , @ Mate Maros , @ Frederik Trinkmann @ Daniel Nowak
Gießen	@ Till Acker	@ Hildegard Dohmen ; @ Attila Nemeth @ Daniel Amsel	Marburg	Prof. Neubauer Direktor der Klinik für Hämatologie und Onkologie	@ Martin Middeke , @ Elisabeth Mack