

Koordination eines EU-Projektes: Herausforderungen und Nutzen

Zlatko Trajanoski

Biozentrum, Sektion für Bioinformatik

Medizinische Universität Innsbruck

<http://icbi.at>

Inhalte

- Projekt APERIM
 - Hintergründe
 - Ziele
- Projektentstehung
 - Konsortialbildung
 - Antragstellung
 - Begutachtung
 - Vertragsverhandlungen
- Empfehlungen

APERIM

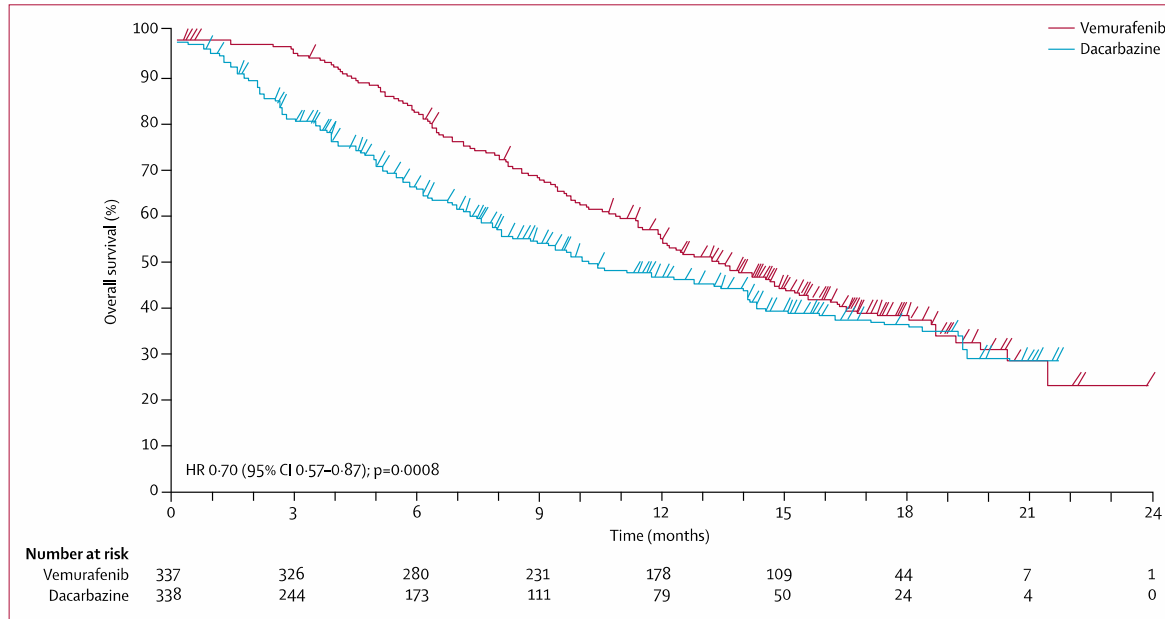
Advanced bioinformatics platform for
PERsonalised cancer **IM**munootherapy

- Drei Jahre (1. Mai 2015 bis 30. April 2018)
- Drei Millionen €
- Acht akademische Partner, zwei SMEs

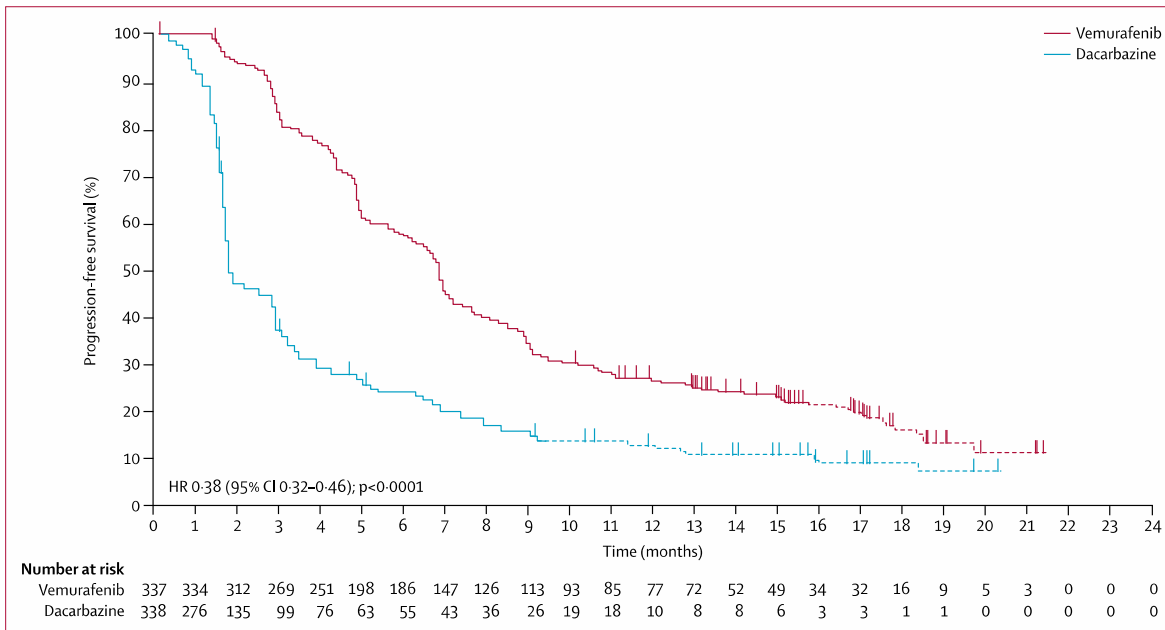
Krebstherapie

- Seit Ende des 19. Jahrhunderts: Krebschirurgie
- Seit 1899: Strahlentherapie
- Seit 1940: Chemotherapie
- Seit 1990: Gerichtete Therapie

Targeted cancer therapy: BRAF inhibitor (V600E BRAF mutation)



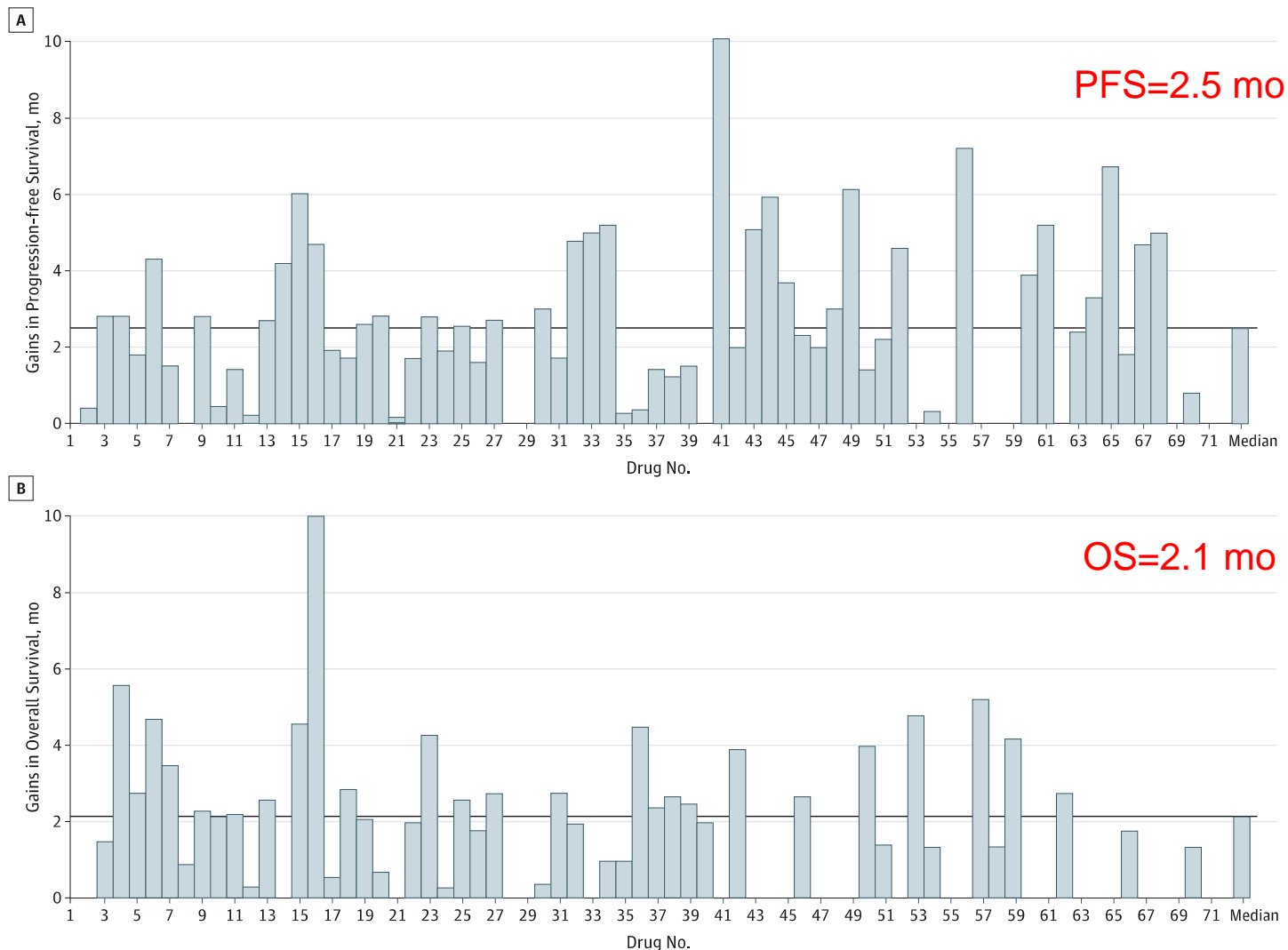
Gain: 3.9 months



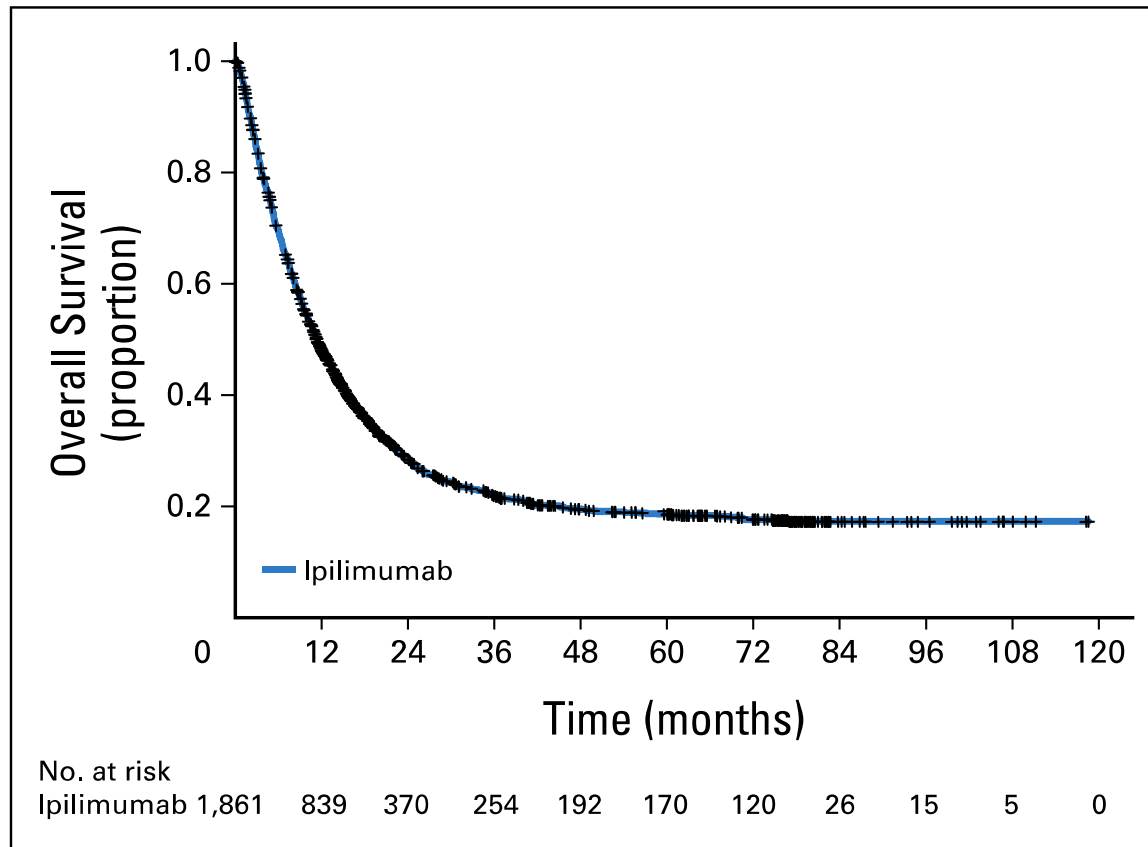
Gain: 5.3 months

Cancer therapy

Figure 1. Graphical Representation of the Results in Table 1: Gains in Progression-Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS) for the 71 Drugs Approved by the FDA From 2002 to 2014 for Metastatic and/or Advanced and/or Refractory Solid Tumors



Cancer immunotherapy: Immune checkpoint blockers (2011)



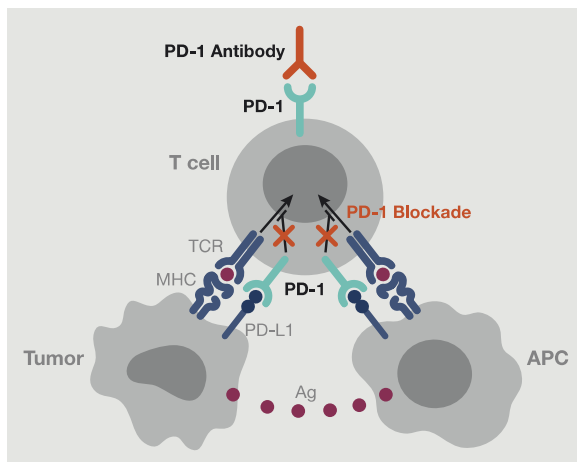
PD-1 Blockers

Jedd D. Wolchok

Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY 10065, USA

Correspondence: wolchokj@mskcc.org

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.045>



Nivolumab and pembrolizumab are monoclonal antibodies that block the programmed death-1 receptor (PD-1, CD279), resulting in dis-inhibition of tumor-specific immune responses. Both are recently approved for use in the treatment of metastatic melanoma, and nivolumab as well for non-small cell lung cancer.

NAME

Nivolumab (Opdivo) and pembrolizumab (Keytruda)

APPROVED FOR

Metastatic melanoma (both) and non-small cell lung cancer (nivolumab)

TYPE

Nivolumab | a fully human IgG4 monoclonal antibody

Pembrolizumab | a humanized IgG4 monoclonal antibody

MOLECULAR TARGETS

PD-1, a surface protein of the immunoglobulin superfamily

CELLULAR TARGETS

PD-1 is present on T cells, B cells, and macrophages. It is induced after T cell activation and plays a co-inhibitory role to negatively regulate immune responses upon binding to one of its two ligands, PD-L1 or PD-L2.

EFFECTS ON TARGETS

PD-1 blockade is thought to prevent PD-L1 expressed on tumor cells, stromal cells, and antigen-presenting cells (APC) from engaging PD-1 expressed on T cells, leading to more robust T cell activity.

DEVELOPED BY

Nivolumab | Ono Pharmaceuticals, Medarex > Bristol Myers Squibb

Pembrolizumab | Organon BioSciences > Schering-Plough > Merck

Efficacy shown in

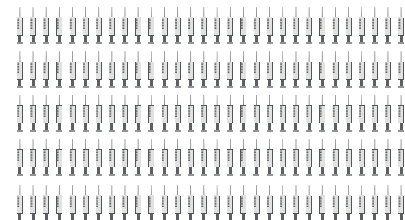
9 Organ systems



Head and Neck
Skin
Lymph node
Breast
Lung
Liver
Kidney
Bladder
Ovary

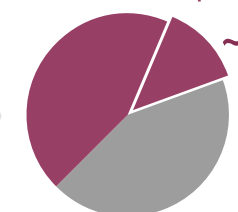
Ongoing, more than

150 Clinical trials



Trial breakdown

Combination therapies

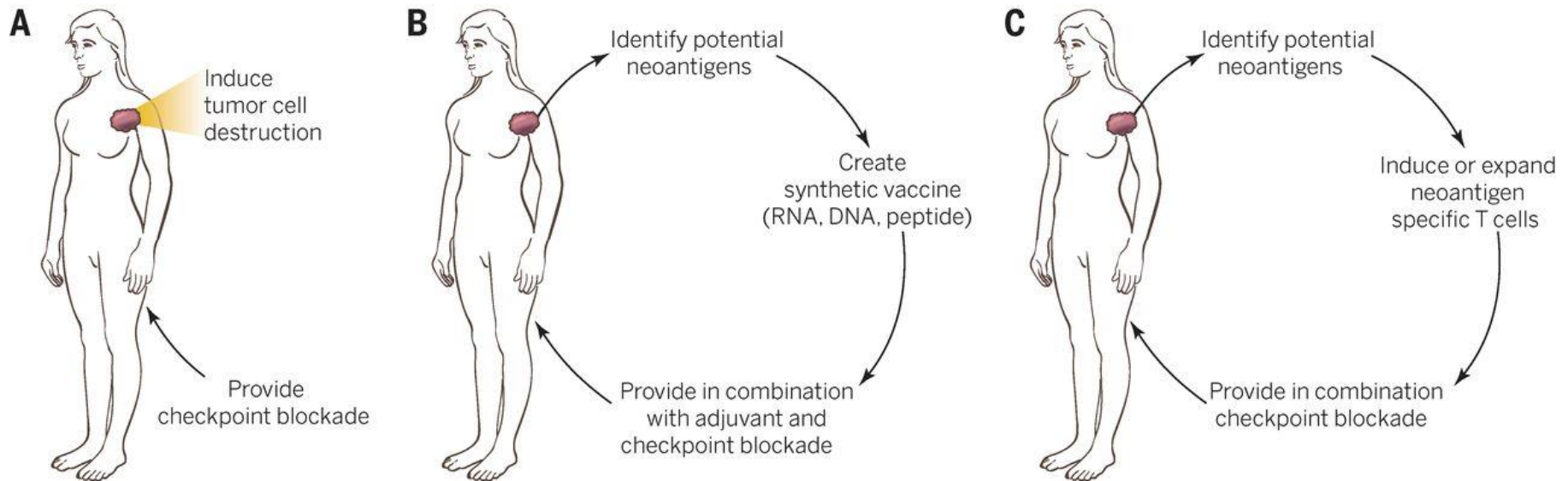


Monotherapies

~13%

Ipilimumab
An anti-CTLA-4 inhibitor
FDA approved in 2011

Cancer immunotherapy



APERIM

Objective: To develop an **advanced bioinformatics platform for personalised cancer immunotherapy**

Specific Aim 1: to develop a database for the integration of whole tissue slides imaging data, sequencing data, and clinical data

Specific Aim 2: to develop a method for the quantification of **tumor-infiltrating lymphocytes (TILs)** using images of whole-tissue slides and RNA-seq data

Specific Aim 3: to develop an analytical pipeline for **sequencing-guided personalised cancer vaccines**

Specific Aim 4: to develop a method for **predicting T-cell receptor specificity**

APERIM consortium

Bioinformatics

- Zlatko Trajanoski, Medical University Innsbruck, Innsbruck Austria
- Fatima Sanchez-Cabo, CNIC, Madrid, Spain
- Oliver Kohlbacher, University Tübingen, Tübingen, Germany
- Can Keşmir, Utrecht University, Utrecht, Netherlands
- Dimitriy Chudakov, Masaryk University, Brno, Czech Republic

Cancer immunology

- Jerome Galon, INSERM, Paris, France
- Ugur Sahin, TRON, Mainz, Germany
- Ton Schumacher, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, Netherlands

SMEs

- Günther Schmidt, Definiens AG, Munich, Germany
- Michael Blank, AptalT GmbH, Munich, Germany

APERIM: Advanced bioinformatics platform for PERsonalised cancer IMMunotherapy

TILs quantification

Immediate clinical use:
CRC stratification (INSERM)

CRC classifier
INSERM

Digital TIL sorter
MUI/CNIC

Analytical pipeline for cancer vaccines

Immediate clinical use:
Personalised cancer vaccination (TRON, NKI)

Epitope selector
UT

Immuno-predictor
UU

TCR specificity

Immediate clinical use:
Adoptive T-cell therapy (NKI)

TCR2epitope
MU

Public Data
TCGA/ImmPort

ImmunoOncology Suite

Project Data
INSERM/TRON/NKI

Data integration (MUI/Definiens)

TILanalyser
Definiens

Tumor Sections
Whole tissue slide images

NGSanalyser
TRON

Tumor & Normal Samples
Exome & RNA seq data

TCRanalyser
aptalT

Tumor & Blood Samples
T-Cell receptor (TCR) repertoires

Management and dissemination (CEMIT)

Konsortialbildung und Stage 1

- 15. Dezember 2013: Ausschreibung
 - Societal Challenges, Personalising Health and Care
 - PHC-32-2014: Advancing bioinformatics to meet biomedical and clinical needs
- Dezember 2013
 - erste Kontakte mit den Partnern
 - Projektskizze
- Jänner 2014
 - persönliche Gespräche mit den Partnern (European Tour)
 - Projektentwurf (Stage 1)
- Februar 2014
 - FFG-Kontakt (proposal check, Beratung)
 - Projektfinalisierung
- 11. März 2014: Projekteinreichung

Stage 2

- 15. Mai 2013: positive Evaluierung des Konzeptes
 - 31 von 116 Anträge kommen in die zweite Runde
 - Keine Kommentare der Reviewer!
 - Scores von Stage 1 werden in Stage 2 nicht berücksichtigt!
- Projektantrag
 - Beiträge der Partner
 - Proposal check (FFG)
 - Finalisierung
- 15. August 2014: Projekteinreichung

Begutachtung

- 5 Reviewer
- 3 Kriterien
(Threshold jeweils 4 von 5, Gewichtung 100%)
 - Excellence
 - Impact
 - Quality and efficiency of the implementation

Verhandlungen

- 13. Jänner 2015: Einladung zur Verhandlungen
 - 8 Projekte aus 31 gewählt, Gesamterfolgsquote: 6.9%
 - Gesamterfolgsquote bei diesem Call: 1.9%-6.9%
- 21. Jänner 2015:
 - Koordinatoren-Meeting in Brüssel
 - erster Kontakt mit den officers (Scientific officer, Legal officer)
- Februar-März 2014: Verhandlungen
 - 3 Runden (Projektstart spätestens nach 3 Monaten!)
 - Zusätzlicher Bericht: Ethical review
 - Extrem kurze Zeiten für Antworten (Entscheidungen müssen teilweise vom Koordinator getroffen werden)
 - Ende März: grant agreement
 - Projektstart am 1. des darauffolgenden Monats
 - 1. Mai 2015: Projektstart

Unterschiede FP7/Horizon2020

- Nicht-wissenschaftliche Faktoren (z.B. Gewichtung Nord/Süd) spielen eine untergeordnete Rolle
- Einfache Administration
 - Paperless: von Submission über Grant Agreement bis zum Reporting
- Einfaches Projektmanagement
 - Flat rate: 25% Overheadkosten für alle Partner
 - Es gibt nur direkte Kosten (100% Finanzierung) und indirekte Kosten (zu zahlen aus den Overheads)
 - Keine Time Records für Projektmitarbeiter

Empfehlungen

- Science, science, science!
- Konsortiumbildung nur nach inhaltlichen Kriterien
 - „Big names“ sind keine Erfolgsgarantie
- Rolle des Koordinators
 - Konsortialbildung
 - Projektgestaltung (>80%)
- Keine Änderungen zwischen Stage 1 und Stage 2
 - Konzept=verkürzter Antrag
- Institutionen: Incentives für die Koordinatoren (vor und nach der Antragstellung)
- Projektkoordinatoren
 - Nicht entmutigen lassen!
 - Viel Erfolg!

Koordination eines EU-Projektes: Herausforderungen und Nutzen

Zlatko Trajanoski

Biozentrum, Sektion für Bioinformatik

Medizinische Universität Innsbruck

<http://icbi.at>