

Innovationen in der Onkologie – Rückblick auf die letzten 15 Jahre

Prof. Dr. med. Sibylle Loibl

CEO, GBG Forschungs GmbH

Professorin für Innovative Systemtherapie des
Mammakarzinoms, Goethe Universität Frankfurt

12 große Innovationssprünge in der Medizin

- Next-Generation Sequencing (NGS)
- Liquid Biopsy
- Multi-Omics (Proteomics, Metabolomics, Epigenomics)
- AI-basierte Diagnostik (Radiomics, Pathomics)
- Digitale Therapeutika (DTx)
- Wearable-Sensorik & kontinuierliches Monitoring
- Robotik in der Chirurgie
- Organoide & patientenspezifische Modelle
- iPSC-Technologien
- mRNA-Technologie über Impfstoffe hinaus
- Ultrapräzise Bildgebung (Photon-Counting CT)
- Quantum Computing in der Molekulargenetik

Historische Innovationssprünge & technologische Beschleunigung

Exponentielle Entwicklung in Medizin

Medizinische Innovationen verlaufen heute exponentiell, nicht mehr linear, mit drastisch kürzeren Entwicklungszeiten.

Fortschritte in Genomsequenzierung

Genomsequenzierung wurde von 13 Jahren auf weniger als 24 Stunden bei stark gesunkenen Kosten beschleunigt.

Präzisionsmedizin und KI

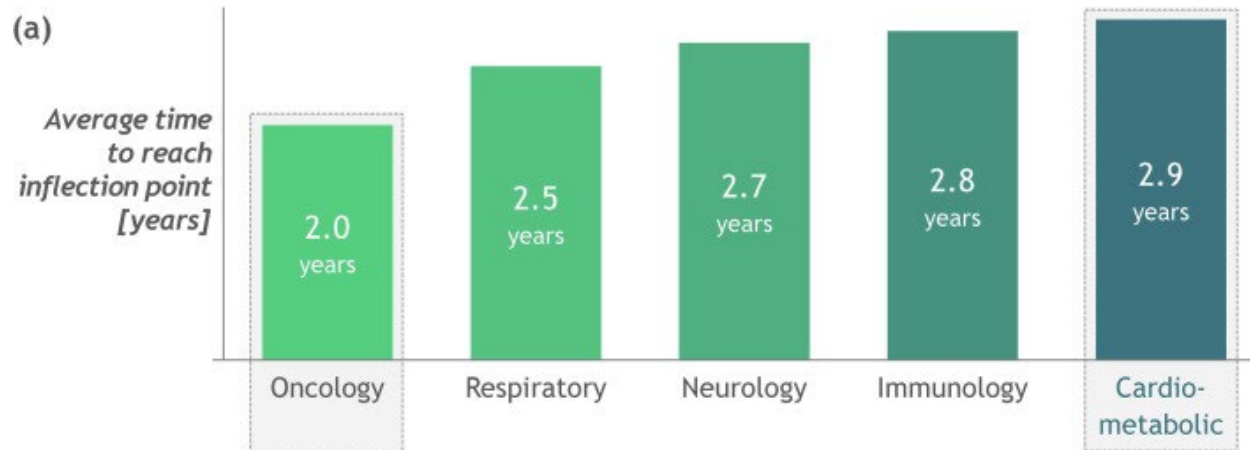
Nutzung individueller genetischer Daten, unterstützt durch KI und Cloud-Computing für personalisierte Therapien.

Transformation klinischer Praxis

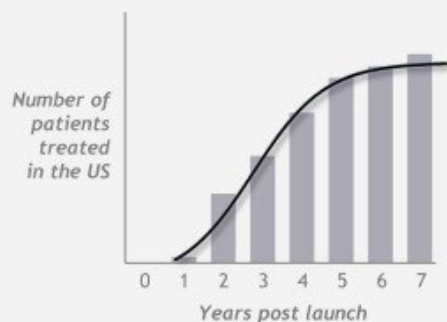
Technologische Durchbrüche verändern Onkologie, Immuntherapie und seltene Erkrankungen mit tiefgreifenden Folgen.



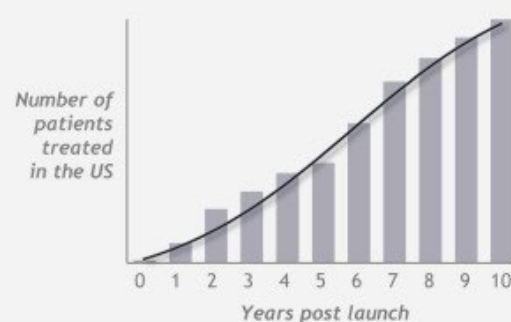
Geschwindigkeit der Therapieintegration



(b) (i) Example from oncology TA: PD-1/L1 inhibitors in non-small cell lung cancer



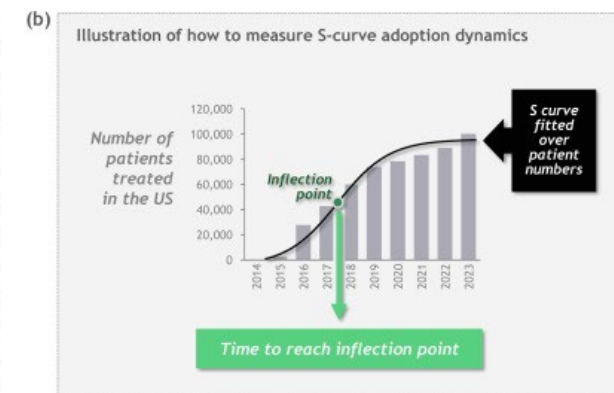
(ii) Example from cardiometabolic TA: SGLT-2 inhibitors in type 2 diabetes



Geschwindigkeit der Innovation, wie schnell werden Revolutionäre Therapien in den Therapiealltag übernommen?
Die Zeit wird immer kürzer

(a)

	Drug classes	Examples include
Oncology	7	PD-1/L1 inhibitors BTK inhibitors
Immunology	9	IL-17 inhibitors JAK inhibitors
Cardiomatabolic	3	GLP-1 agonists SGLT-2 inhibitors
Neurology	3	S1P modulators Anti-CGRPs
Respiratory	3	IL-5 antagonists PDE-4 inhibitors



Präzisionsmodulation und Biomarker

Innovationssprung: Präzisionsmedizin/Biomarker

Forschungssprung

- Therapieentscheidungen basieren zunehmend auf präzisen Biomarkern und klar definierten Subpopulationen – es gibt nicht mehr das Mamma-, Bronchial- oder Endometriumkarzinom
- Populationen kleiner - Effekte größer

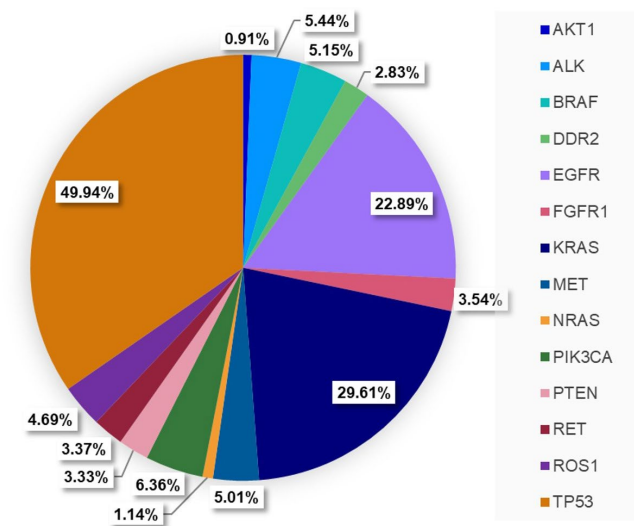
Beispiele

Mammakarzinom:

- Biomarker-basierte Subgruppen
- Companion Diagnostics in Studien: HER2, PD-L1, BRCA-Status etc.
- Therapieüberwachung mit ctDNA in Studien

Onkologie:

- Bronchialkarzinom
- Endometriumkarzinom

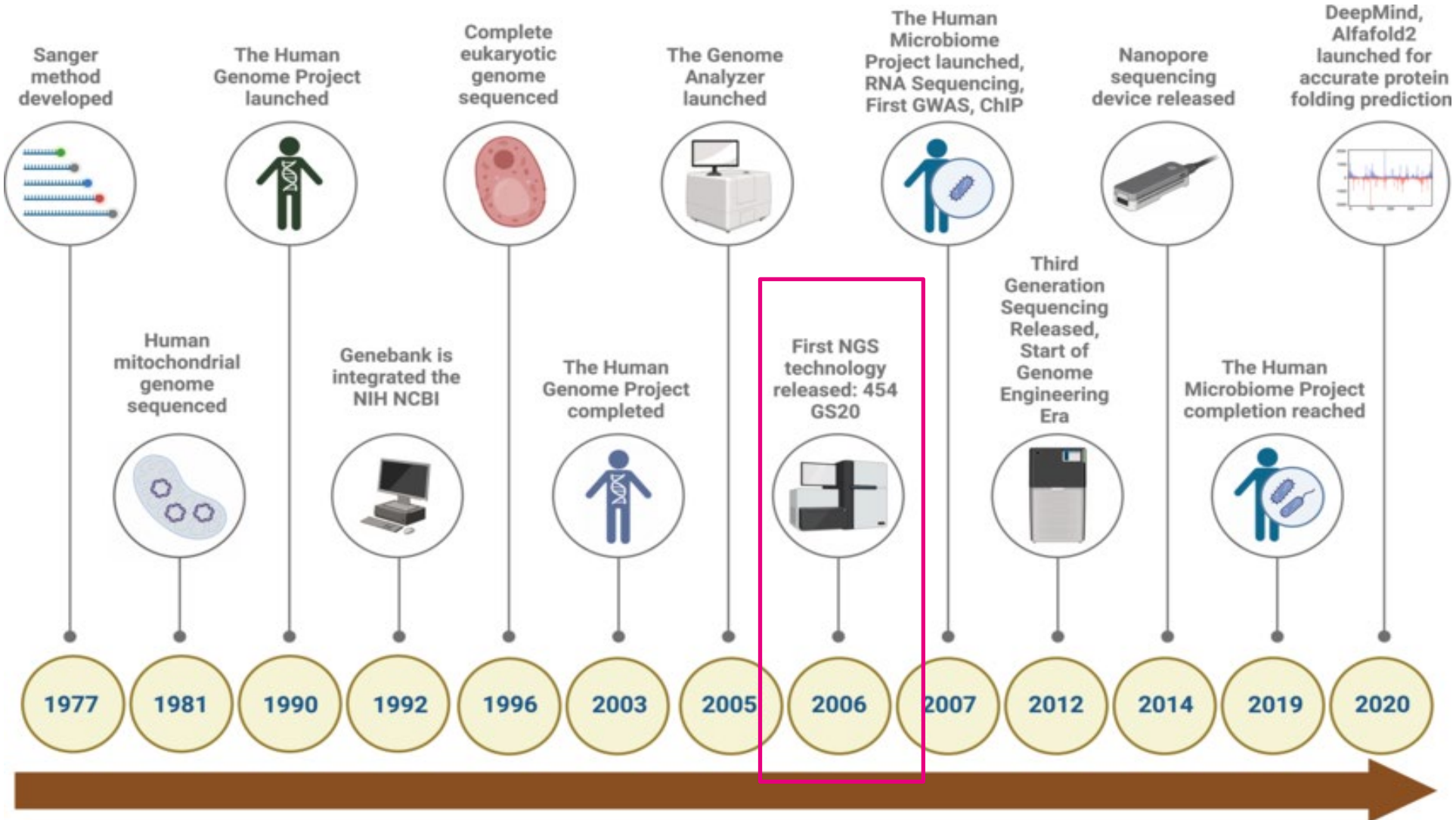




Innovationssprung: die Genetische Revolution

- Vom Gießkannenprinzip zur N=1-Therapie
- Wir behandeln keine Krankheits-Etiketten mehr, sondern individuelle, genetische Ursachen –möglich durch kürzere und günstigere Sequenzierungen
- **Mammakarzinom/Gynäkologische KArzinome:**
 - **gBRCA Mutation** vom Risikofaktor zum therapeutischen Biomarker: Ovar, Mamma, Prostata, Pankreas
 - Seltene Mutationen z.B. **PALB2** ähnliche Funktion aber zu selten für Studien
 - Neucharakterisierung des **Endometriumkarzinoms**
 - **NTRK Fusion**
 - **MSI- high/ high MTB**
- **Andere Karzinome**
 - **BRAF V600E-mutant Kolorektalkarzinom:** Kombination aus Cetuximab und Encorafenib
 - **Bronchialkarzinom – spezielle Therapien**

Beschleunigung der Sequenzierung



Next Generation Sequencing:

Für Diagnostik & Design passender Gentherapeutika essenziell
- hat sich in den letzten 15 20 Jahren etabliert
- Panels, WES & WGS sind erschwinglich geworden

Liquids for Translational Research

Serum Markers



Analysis of Thymidine Kinase Activity in Serum Samples from PenelopeB
(cooperation with Prof. Harry Bear, VCU, and Biovica, Sweden)



JAMA Oncology | Original Investigation

Efficacy of Endocrine Therapy for the Treatment of Breast Cancer in Men
Results from the MALE Phase 2 Randomized Clinical Trial



European Journal of Cancer 152 (2021) 193–203



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.ejccancer.com

Original Research

Chemotherapy-induced ovarian failure in young women with early breast cancer: Prospective analysis of four randomised neoadjuvant/adjuvant breast cancer trials



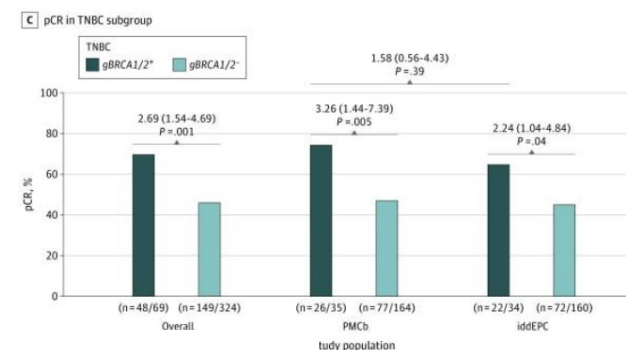
Whole blood



Germline *BRCA* analysis:

- PenelopeB
- GeparSixto
- GeparX
- GeparOcto
- GeparNuevo
- GeparOla

Cooperation with „Zentrum
Familiärer Brust- und
Eierstockkrebs“



UNIKLINIK
KÖLN

GeparNuevo immune marker analysis using PBLCs (peripheral blood leucocytes)

Open access

Original research



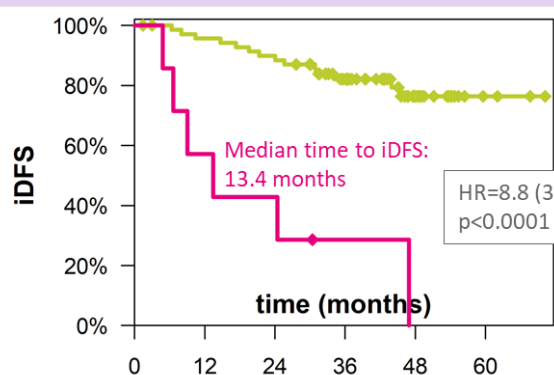
Differential effect on different immune subsets of neoadjuvant chemotherapy in patients with TNBC

ctDNA & gBRCA analysis

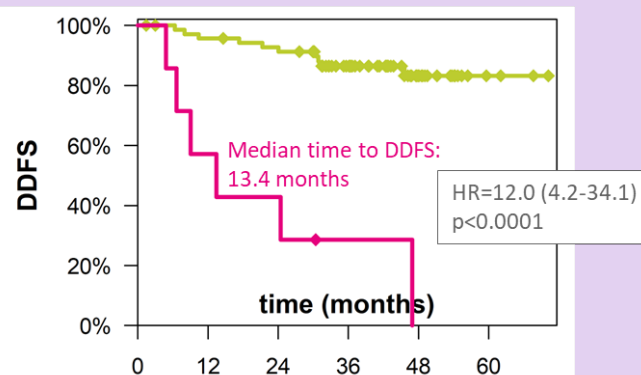
PenelopeB – 83 patients with FFPE tissue and plasma

Detection of circulating tumor to anticipate early relapse in ER positive and HER2 negative breast cancer using RaDaR™ assay.
(Nicholas Turner, Carsten Denkert, Sibylle Loibl)

Invasive disease free survival



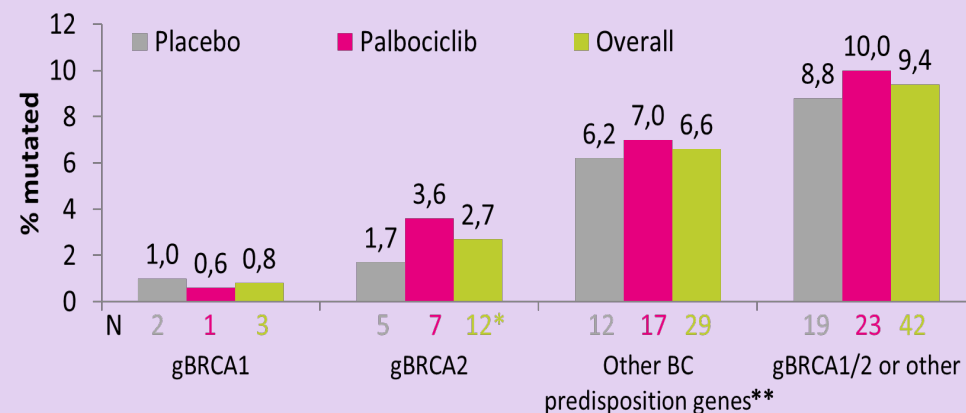
Distant disease free survival



- Baseline ctDNA detection in 9% (7/78) of patients
- Of patients undetected at baseline 5% (3/66) had ctDNA detected in later samples
- Of patients detected at baseline, 29% (2/7) became undetected in later samples

PenelopeB – gBRCA analysis in 445 patients

Germline BRCA1/2 and other predisposition genes in high-risk early-stage HR+/HER2- breast cancer (BC) patients.



*one carried a gATM mt and one a gCHEK2 mt in addition to gBRCA2 mt.

**other BC predisposition genes were: n=8 CHEK2, n=7 PALB2, n=5 ATM, n=2 RAD50, n=1 for BARD1, FANCM, MRE11A, RAD51C, RAD51D, TP53 and n=1 for RAD51D and BRIP1

Innovationssprung: Die RNA- & Zell-Revolution – Biologie als programmierbare Software

mRNA-Technologie

mRNA-Plattform ermöglichte schnelle Entwicklung von COVID-19-Impfstoffen basierend auf etablierter Onkologie-Forschung.

CRISPR-Geneditierung

CRISPR-Technologie erlaubt präzise Genom-Editierung zur Behandlung genetischer und onkologischer Erkrankungen.

CAR-T-Zelltherapien

CAR-T-Therapien modifizieren Immunzellen, um Tumore gezielt zu zerstören und sind erste lebende Arzneimittel.



Gen- und Zelltherapien als disruptive therapeutische Ansätze

Kurative One-Shot-Therapien

Gen- und Zelltherapien ermöglichen potenziell heilende Eingriffe mit nur einer Behandlung.

Herausforderungen bei Zulassung

Begrenzte Evidenz und kleine Patientengruppen erschweren die Zulassung und Bewertung.

Komplexe Herstellung und Kosten

Hohe Einmalkosten und komplexe Lieferketten stellen bedeutende Herausforderungen dar.

Monitoring und Langzeitdaten

Systematisches Sammeln von Langzeitdaten ist essenziell für Sicherheits- und Nutzenbewertung.



Immunmodulation und Antikörperinnovation

Innovationssprung : Impfung als Prävention

- **2006: Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV)**
- **2008: Nobelpreis für Prof. Harald zur Hausen für die Erforschung des Zusammenhanges von HPV und Gebärmutterhalskrebs**
 - Risiko zu erkranken ist mit Impfung 80% niedriger
- **2018: Zulassung von Shingrix (GSK), ein Tot-Impfstoff gegen Herpes Zoster (Gürtelrose)**
 - Erheblicher Zusatznutzen durch Schutz von über 90%
- **seit 2020: mRNA-Impfstoffe gegen Covid-19**
 - Basierend auf Vorarbeiten an MERS (ebenfalls Corona) / Zika Virus 2005-2017
 - Beschleunigte Zulassungsverfahren erwiesen sich als effizient und sicher
 - Parallelisierung der klinischen Studien



Innovationssprung : Impfung als Therapie in der Onkologie

Impfstoff / Plattform	Krebsart	Status
Sipuleucel-T ¹	Prostatakarzinom	Zugelassen in USA
BCG	Blasenkrebs	Zugelassen
T-VEC (Imlygic) ²	Melanom	Zugelassen
mRNA-Vakzine	Verschiedene, v. a. Melanom	klinische Studien
Neoantigen-Vakzine	Melanom, Gliom	klinische Studien
Dendritische Zellimpfstoffe (DC-Vax)	Glioblastom	klinische Studien
Onkolytische Viren	verschiedene Tumoren	klinische Studien



¹Cheever, Martin A., and Celestia S. Higano. "Provenge (Sipuleucel-T) in Prostate Cancer: The First FDA-Approved Therapeutic Cancer Vaccine." *Clinical Cancer Research*, vol. 17.11, 2011, pp. 3520–26

² Genterapie/Onkolytikum

Innovationssprung : Impfung als Therapie in der Onkologie

Impfstoff / Plattform

Krebsart

Status

Sipuleucel-T¹

Prostatakarzinom

Zugelassen in USA

BCG

Blasenkrebs

Zugelassen

T-VEC (Imlygic)²

Melanom

Zugelassen

mRNA-Vakzine

Verschiedene, v. a.

klinische Studien

Neoantigene

Dendritische
Zellimpfstoffe

Onkolytische

Article

Individualized mRNA vaccines evoke durable T cell immunity in adjuvant TNBC

<https://doi.org/10.1038/s41586-025-10004-2>

Received: 6 November 2024

Accepted: 3 December 2025

Published online: 18 February 2026

U. Sahin^{1,2,3,8}, M. Schmidt^{4,8}, E. Derhovanessian¹, A. Cortini¹, I. Vogler¹, T. Omokoko¹, E. Godehardt¹, S. Attig², S. Newrzela¹, J. Grützner¹, N. Bidmon¹, S. Bolte¹, S. Brachtendorf¹, T. Stuhlmann¹, D. Langer¹, D. Brüne¹, J. Blake¹, A. Feldner¹, H. Lindman⁵, A. Schneeweiss⁶, M. Eichbaum⁷ & Ö. Türeci^{1,3}

¹Cheever, Martin

²Gentherapie/Onkolytische



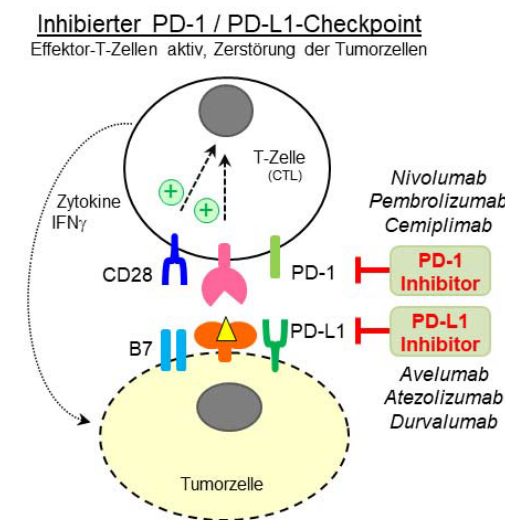
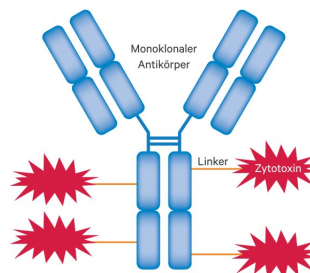
Innovationssprung: Immunmodulation/Immuntherapie

Forschungssprung

Präzise Steuerung von Immunachsen und Checkpunkten sowie die Kombination mit Biomarkern und die Assoziation mit Mutationslast in der Onkologie

Onkologie

- **PD-1/PD-L1 Checkpointinhibitoren** werden gegen multiple Krebserkrankungen eingesetzt: z.B. Nivolumab, Cemiplimab, Pembrolizumab, Atezolizumab,
- **Antikörper-Wirkstoff-Konjugate: ADCs:** zielgerichtete Applikation der Chemotherapie
- T-DM1
- Sacituzumab Govitecan
- Trastuzumab Deruxtecan
- Datopotamab Deruxtecan
- ...more to come



Keytruda® Pembrolizumab

Erfolgsbeispiel evolutiver Evidenzentwicklung

Pembrolizumab

- Indikationsübergreifend
- Erstlinien- bis adjuvante Settings
- Tumoragnostische Zulassung

Entwicklungsschritte von Pembrolizumab

1. Refraktäres Melanom

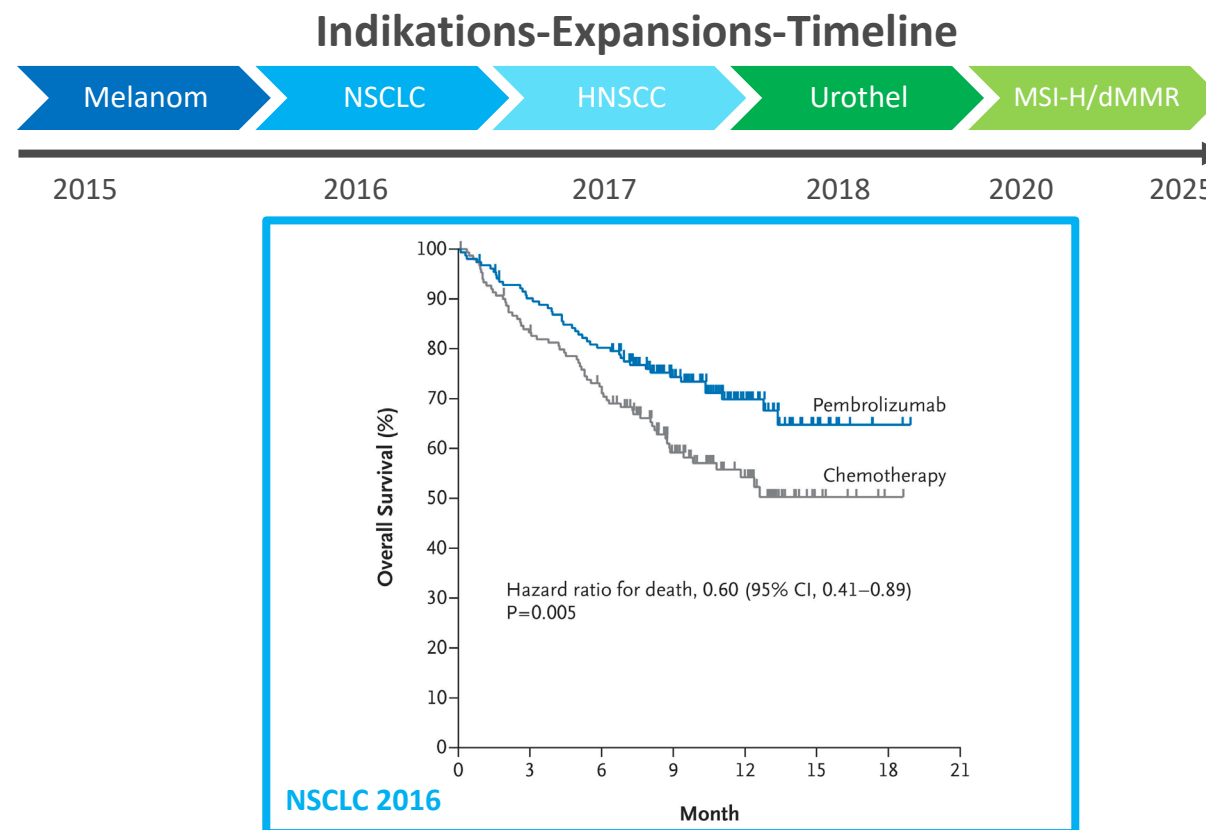
- Durchbruch im Vergleich zu Chemotherapie
- Langzeitüberleben sichtbar

2. NSCLC

- PD-L1-Stratifizierung
- Monotherapie vs. Kombination
- Erstlinie

3. Tumoragnostische Zulassung

- MSI-H / dMMR
- Biomarker > Tumorentität



Evidenz entwickelt sich – Bewertung muss adaptiv sein.

Veränderungen der Studiendesigns KI und Digitale Endpunkte

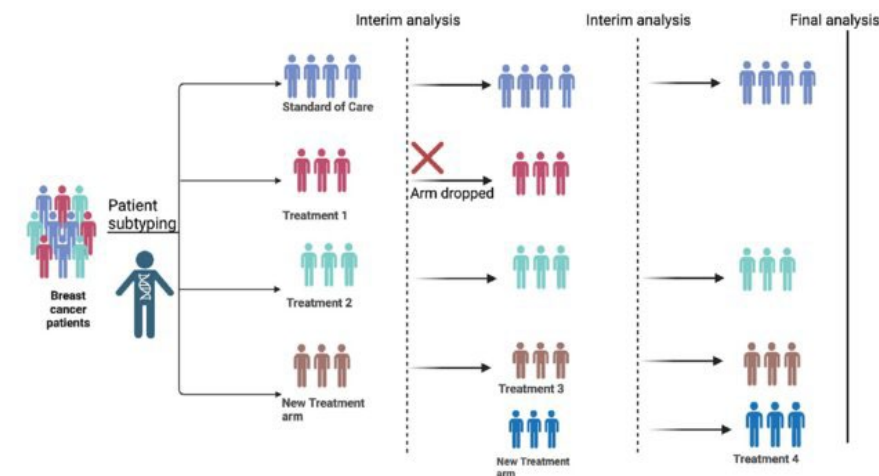
Evolution Studienlandschaft

- **Endpunkte – Surrogatendpunkte**
pCR; DDFS; time to next therapy, biomarker Abfall etc.
- **Zunehmende Nutzung adaptiver Studiendesigns**
Prospektive Ansätze – adaptive Randomisierung & Entscheidungspunkte
- **Einführung von Master-Protokollen und innovativen Mehrarm-Designs**
umbrella, basket, platform trials – Dynamik – Effizienterer Einsatz von Ressourcen
- **Real World Evidence (RWE) und pragmatische Studien**
realitätsnahe Bedingungen – QoL im Fokus
- **Digitalisierung und Dezentralisierung**
Remote Monitoring – Wearables, Telemedizin – Studienregister
- **Präzisionsmedizin und Biomarker-gestützte Designs**
Subkohorten – genetische, molekulare Merkmale – personalized medicine
- **Regulatorische Änderungen und Harmonisierung**
EU-Verordnung Nr. 536/2014 (CTR) 2022 – FDA-/EMA-Leitlinien
- **Statistische Weiterentwicklungen**
Flexiblere Analysemethoden – Einbezug externer Kontrollinformationen – Bayesian Methoden

Basic Trial

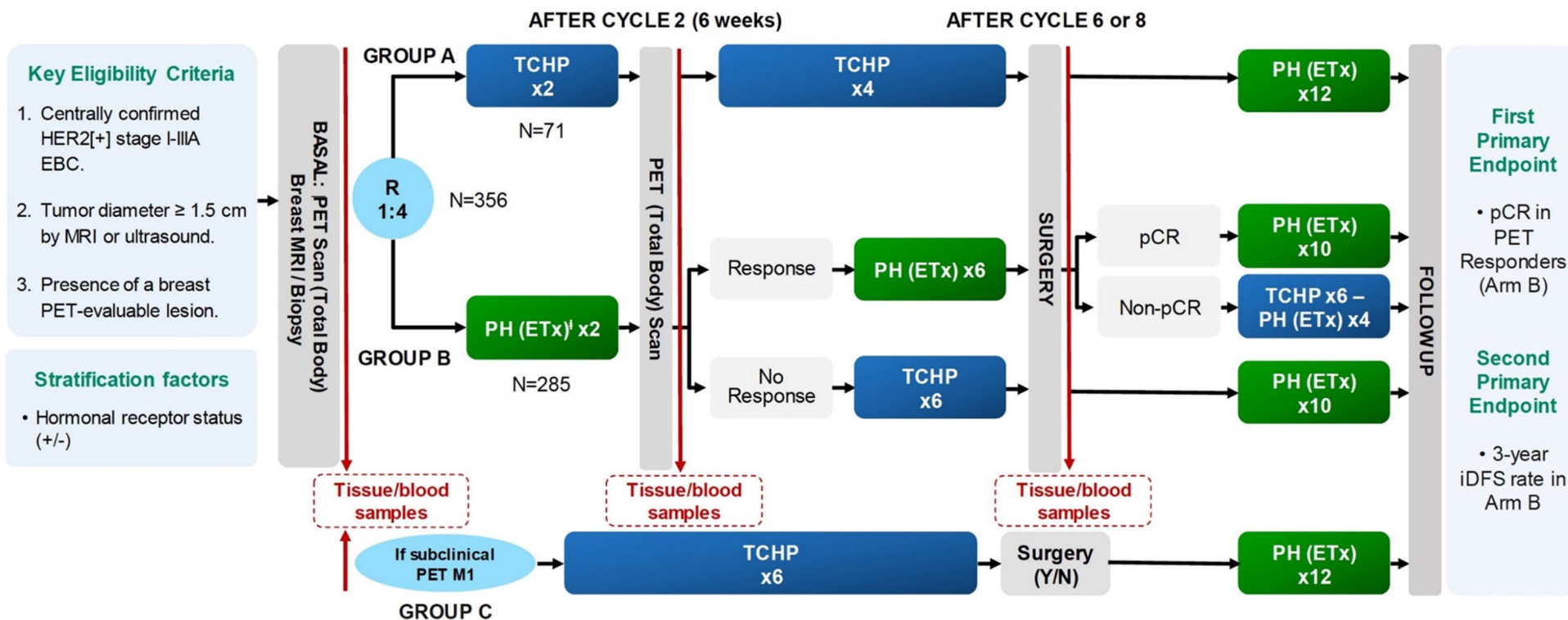


Platform Trial



Evolution Studienlandschaft – Beispiel

PHergain Studiendesign



<https://dailynews.ascopubs.org/doi/novel-adapted-response-clinical-trial-identifies-patients-early-breast-cancer-may>

The German GeparD



JCO 1999, JCO 2001

JCO 2001, JCO 2005

GEPAR-DUO

JNCI 2008, JNCI 2008, JCO 2013

GEPAR-TRIO

JCO 2010; JCO 2010; Ann Oncol 2013



NEJM 2012; Lancet Oncol 2012; Eur J Cancer 2013; Ann Oncol 2014; JCO 2018



Lancet Oncol 2014; Annals Oncol 2019



Lancet Onc 2016; J Clin Oncol 2019



Eur J Cancer 2019; Eur J Cancer 2022



Annals Oncol 2019; Annals Oncol 2022; JCO 2026



Annals Oncol 2020; Clin Cancer Res 2025



JAMA Oncol 2022; ESMO Open 2025

GeparELEVEN → Impassion 50; JCO 2022



SABCS 2024

GeparDouze



GeparPPParekrutierend





Innovationssprung : Die Digitale Revolution – Daten werden zum Medikament

Digitale Werkzeuge und KI verändern fundamental, wie wir Evidenz generieren, Diagnosen stellen und Therapien anwenden.

- **Jenseits der Onkologie**

- Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA): Die "App auf Rezept" in Deutschland zur Behandlung von z.B. Depression, Migräne oder Diabetes. Eine völlig neue Therapiekategorie.
- Kardio/Atemwege – KI basiertes Imaging, EKG/SpO2 Signale und Aktivitäts-Tracker als Endpunkte in klinischen Programmen.
- Neurologie – App/Wearable basierte digitale Verlaufsmarker (z. B. Gangmuster, Tremorintensität).

- **Onkologie**

- PINK!-app als DIGA
- KI in der Diagnostik: KI-Algorithmen, die in der Augenheilkunde diabetische Retinopathie oder in der Dermatologie Hautkrebs oder beim Mammakarzinomscreening zuverlässiger erkennen als menschliche Experten (alleine).
- KI und etablierte Biomarker in der Kombination

- **Real world evidence & Wearables**

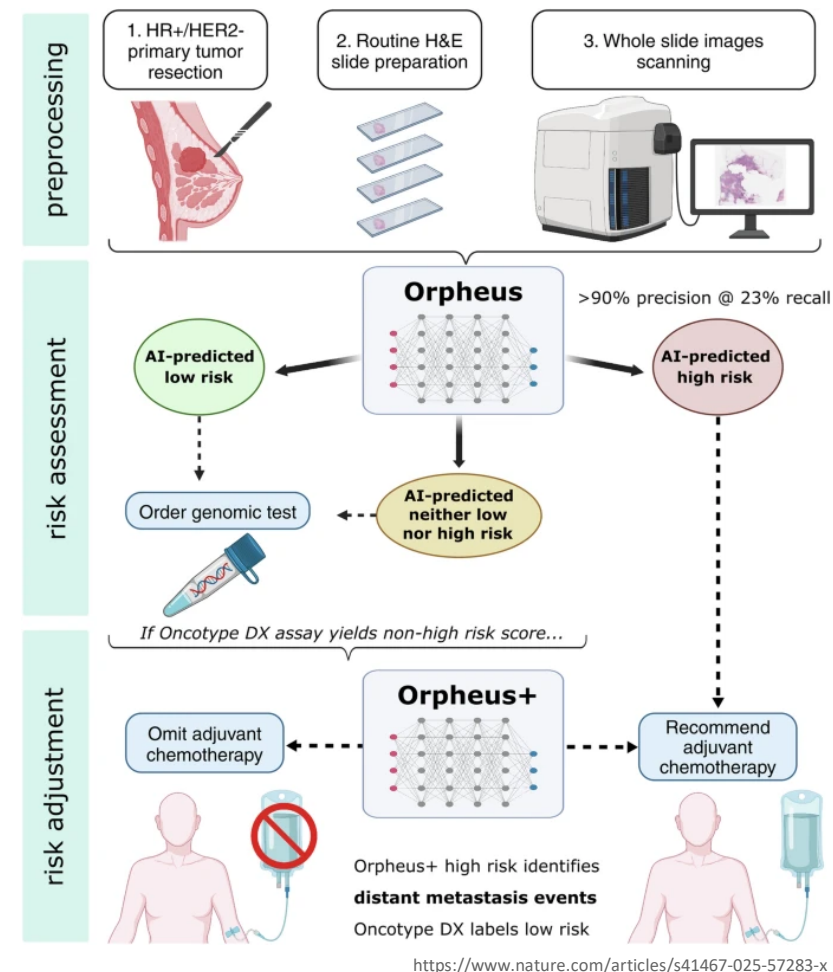
- Kontinuierliche Datenerfassung aus dem Alltag (z.B. durch Smartwatches) ergänzt oder ersetzt die Momentaufnahme einer klinischen Studie und schafft eine validere Evidenzbasis.

Forschungssprung

- AI-basierte Diagnostik (Radiomics, Pathomics) findet Einzug in die Praxis, erste zertifizierte Software-Produkte verfügbar

Beispiel „Orpheus“

- H&E Schnitt KI generierte Auslesung wird mit dem RS kombiniert
- Beschreibt das Rückfallrisiko
- Vergleichbar mit den gängigen Genexpressionstests können diese “Tests” die Pat. mit geringem Risiko und daher für die Reduktion der adjuvanten Therapie selektioniert werden





Zusammenfassung

- Fortschritt war möglich durch die rasante Entwicklung in der Technologie
- Die Umsetzung der Technologie in die Entwicklung neuer Therapien erfolgt rasant
- Viele neue Therapiemöglichkeiten verbessern das Outcome Schritt für Schritt

ABER:

Level Evidence I beim metastasierten Mammakarzinom wird immer schwieriger, da der Standard von heute morgen schon wieder überholt ist.

GBG Forschungs GmbH

> Als 40 Jahre
Brustkrebsforschung auf
Weltniveau