



genomDE
genomDE : Nationale und europäische
Genominitiativen
30. NOVEMBER 2020

genomDE

Nationale und europäische Genominitiativen

30. November 2020

**DIGITALE
VERANSTALTUNG**



Gefördert durch das Programm zur Unterstützung von Strukturreformen (SRSP) der Europäischen Union und umgesetzt in Zusammenarbeit mit der Generaldirektion Unterstützung von Strukturreformen (GD REFORM)



Zentren für Personalisierte Medizin

Evidenz für eine erfolgreiche Translation – der ZPM-Verbund Baden-Württemberg

Prof. Dr. N. Malek

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:

AARC



hallo

Prof. Dr. N. Malek

**Ärztlicher Direktor der Inneren Medizin
am Universitätsklinikum Tübingen.**

**Gründer des Zentrums für Personalisierte
Medizin Tübingen.**

1. Personalisierte Medizin
2. ZPM ein Translationskonzept
3. ZPM-Verbund BW
4. Datennetzwerk der ZPM
5. Perspektiven der PM

01

Personalisierte Medizin

Personalisierte Medizin

» Personalisierte Medizin kann als ein medizinisches Konzept bezeichnet werden, das anhand der Charakterisierung der Phäno- und Genotypen von Einzelpersonen (z. B. molekulares Profiling, bildgebende Diagnoseverfahren, Informationen über die Lebensweise) die **optimale Behandlungsstrategie für die jeweilige Person** zum richtigen Zeitpunkt ermittelt und/oder die Prädisposition für eine Krankheit bestimmt und/oder rechtzeitig und gezielt die Prävention ermöglicht. «

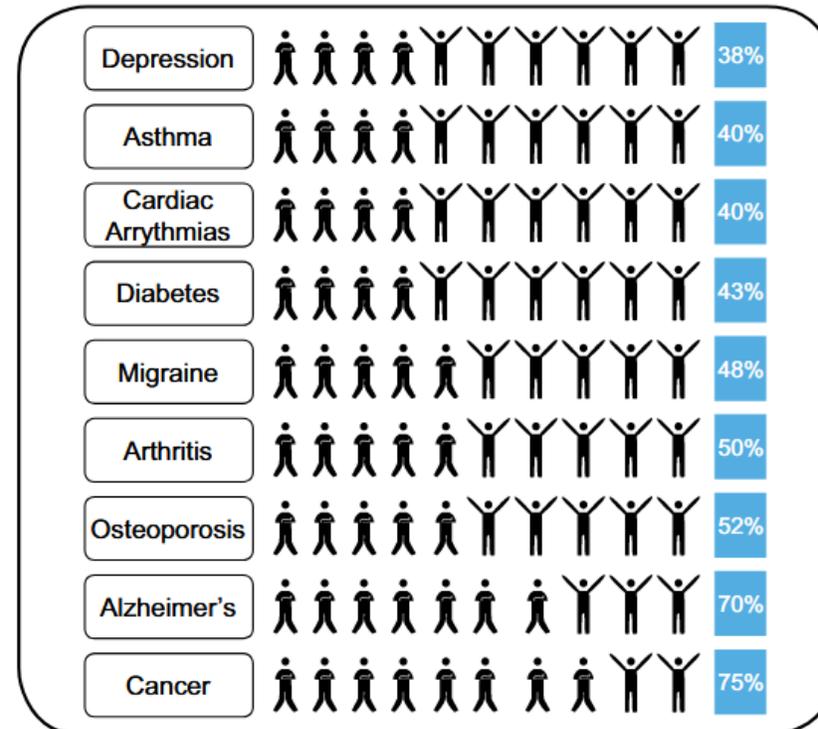
*Ratsbeschluss der Europäischen Union vom 17.12.2015
(2015/C 421/03)*



Bedarf an präziseren Konzepten

Das Ansprechen auf verabreichte Medikamente variiert stark. Neben nicht-wirksamen Therapien und den damit entstandenen Kosten sind auch die resultierenden Nebenwirkungen eine erheblicher Faktor in der effizienten Versorgung der Patienten.

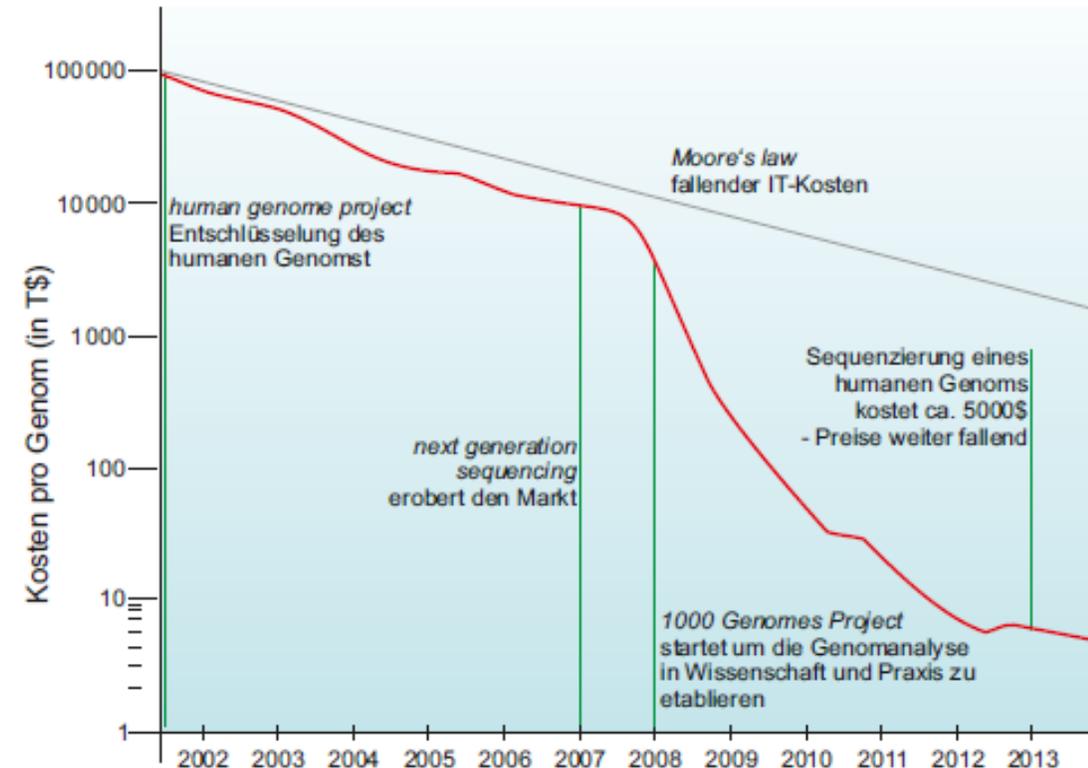
Ansprechraten einzelner Medikamentengruppen spiegeln die Heterogenität der Patientenpopulation und die zugrundeliegenden individuellen Krankheitsgeschehen wieder.



technologische Innovation

**Sinkende Kosten und neue
Anlysemöglichkeiten machen eine präzisere
Medizin erst möglich.**

Neben der Genomanalyse sind vor allem
weitere next generation sequencing
Technologien (Expressionsanalyse,
Fusionsanalyse, Epigenetik) sowie weitere
Parameter aus der Immunom-Analytik,
funktionellen Bildgebung, Mikrobiom-Analyse
etc. klinisch relevant.



Mai 2020: 702 US\$

National Human Genome Research Institute

PM für komplexe Erkrankungen

Insbesondere komplexe und multifaktorielle Erkrankungen können von einer genauen Stratifizierung profitieren. Insbesondere durch die sich verändernde Altersstruktur in Deutschland werden solche zunehmen: Tumorerkrankungen, entzündliche Erkrankungen (des Darms, der Haut, der Nerven), metabolische Syndrome (wie Diabetes).

Herausforderungen dabei ist die Analyse der erhobenen Gesundheitsdaten, die ausgewertet, miteinander in Verbindung gesetzt und klinisch bewertet werden müssen. Dafür sind leistungsfähige IT-Lösungen und Algorithmen aus der Informatik und KI notwendig.

Ein **wichtiger Schritt** hierbei ist die Harmonisierung und Nutzbarmachung der Daten in gemeinsamen Netzwerken, in einem transparenten und rechtlich regulierten Rahmen, der sowohl die Versorgung als auch die Forschung möglich macht.

02

ZPM

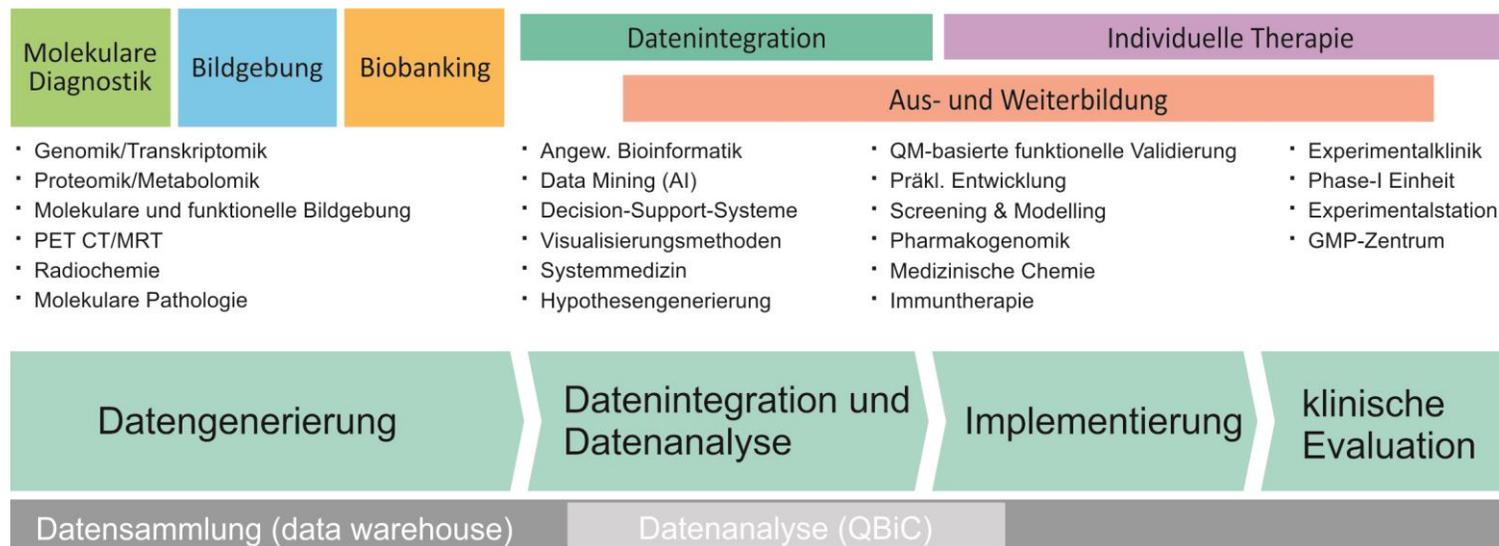
**Translation der
PM in die
Versorgung**

ZPM

Der interdisziplinäre Ansatz der PM erfordert eine Organisation, die nicht der traditionellen Unterteilung nach Entitäten folgt.

Die sechs Zentralbereiche des ZPM

Molekulare Diagnostik, Datenintegration, Bildgebung, Biobanking, Individualisierte Therapie und Aus- und Weiterbildung bilden den **vollständige Versorgungspfad** von der Datenerhebung und Datenanalyse über die individuelle Therapieempfehlung bis hin zur Auswertung des klinischen Verlaufs ab.



Ziel der ZPM: Neue oder bessere Behandlungsoptionen für bislang nicht behandelbare Krankheiten durch die Kombination innovativer Diagnostik und molekularer Therapien

In der Onkologie...

sind sowohl die **diagnostischen Methoden** am weitesten vorangeschritten, vor allem genetische Analysen und funktionelle Bildgebung, und deren **klinische Relevanz** gut untersucht als auch die **molekularen Therapien** vorhanden. Die Zulassung biomarkergestützte Arzneimittel ist in der Onkologie immer häufiger (*companion diagnostics*).

Dieser evidenzbasierte Therapieansatz wird im ZPM genutzt, um molekular wirksame Medikamente **entitätsübergreifend** (off-label) verfügbar zu machen.



Translation in den Molekularen Tumorboards der ZPM

Das MTB diskutiert als interdisziplinäre Konferenz die klinischen Daten und molekularen Befunde von Krebspatienten und trifft anhand der vorliegenden molekularen Charakteristika bestmögliche individuelle Therapieentscheidungen.

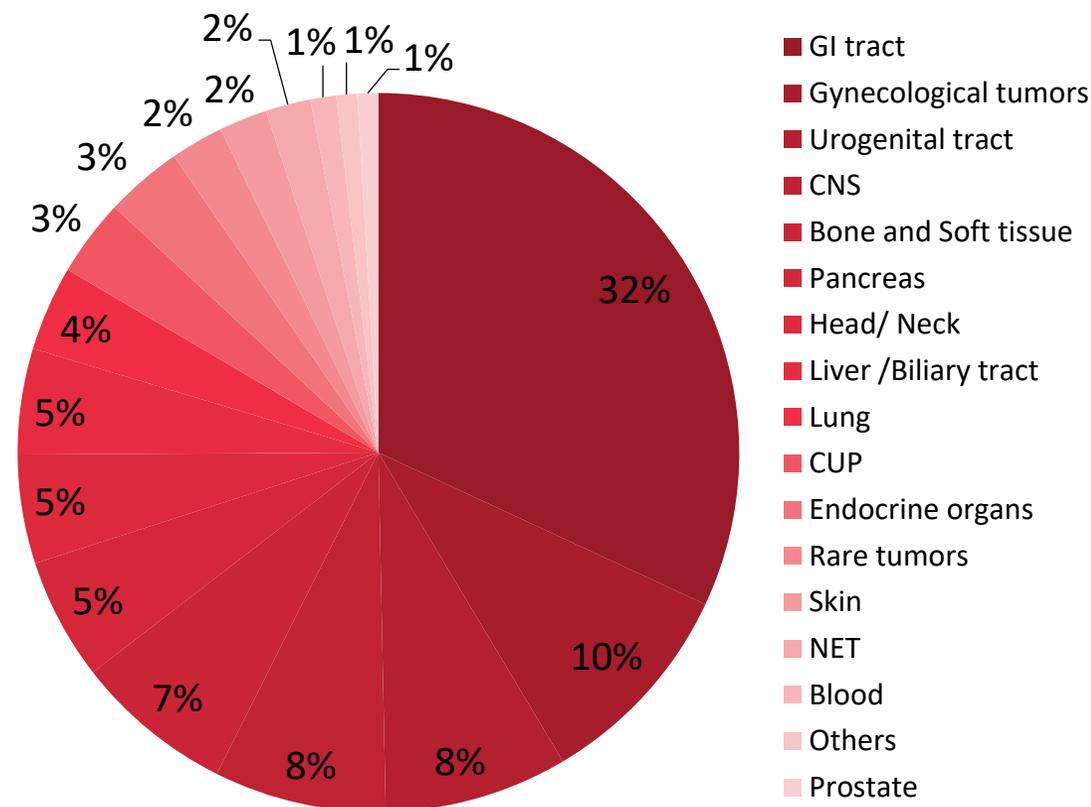
Aktuell werden Patienten besprochen, für die keine weiteren leitliniengerechten Therapiemöglichkeiten mehr zur Verfügung stehen und für die ein individuelles Therapiekonzept oder der Einschluss in eine klinische Studie basierend auf einer komplexen molekularen Diagnostik geprüft werden soll.

MTB der ZPM in BW

Tumorentitäten der insgesamt 2.300 besprochenen MTB-Fälle in 2019 an den vier ZPM in Baden-Württemberg.

Für 2020 ist eine Zunahme der Fälle von 20% prognostiziert.

Ca. 25% der Patienten werden von regionalen Partnern an die ZPM zugewiesen.



03

ZPM-Verbund Baden- Württemberg

ZPM-Initiative Baden-Württemberg

Die vier Universitätskliniken in Baden-Württemberg Freiburg, Heidelberg, Tübingen und Ulm haben unter der Leitung des Ministeriums für Soziales und Integration BW eine Fachkonzeption zur Umsetzung der PM erarbeitet und umgesetzt.

Translationsstrategie des ZPM-Verbundes BW

2015: Beschluss zur **Sachstandserhebung** zur PM in BW

2016: Handlungsempfehlungen

- > Aufbau von interdisziplinären ZPM
- > Weiterentwicklung der IT-Infrastrukturen
- > Verbesserte Patienteninformation zur PM

2017: Einrichtung und Beauftragung der Projektgruppe AG ZPM

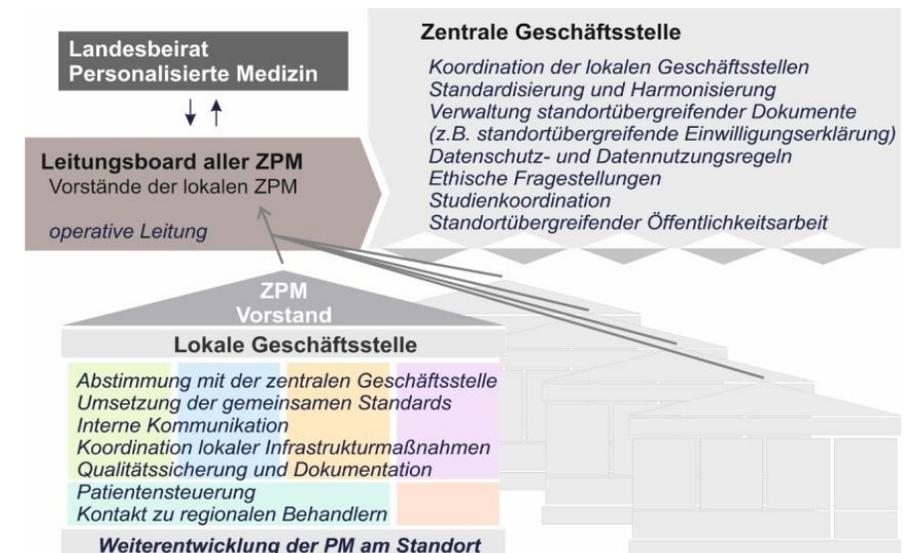
03/19: Konsentierung des Fachkonzeptes mit der GKV

04/19: Verabschiedung des Fachkonzeptes im Landeskrankenhausausschuss

07/19: Verabschiedung des **Fachkonzeptes** durch das Kabinett

11/19: Ausweisung der ZPM nach SGBV durch das Sozialministerium

11/20: **Verhandlungsabschluss** zur Regelfinanzierung der ZPM



Standardisierung der Prozesse und Daten

Für ein vergleichbares Versorgungsangebot an allen ZPM sowie als unabdingbare Grundlage für den Datenaustausch zwischen den Zentren sowie der Nutzung der Daten ist eine Harmonisierung

a) der molekularen Diagnostik,

b) der Strukturen und Prozesse rund um die Molekularen Tumorboards sowie

c) der Datenformate und IT-Standards

essentiell.

Standortübergreifende ZPM-Facharbeitsgruppen

AG MTB-Harmonisierung

AG Diagnostik

AG Humangenetik

AG Bioinformatik

AG Medizininformatik

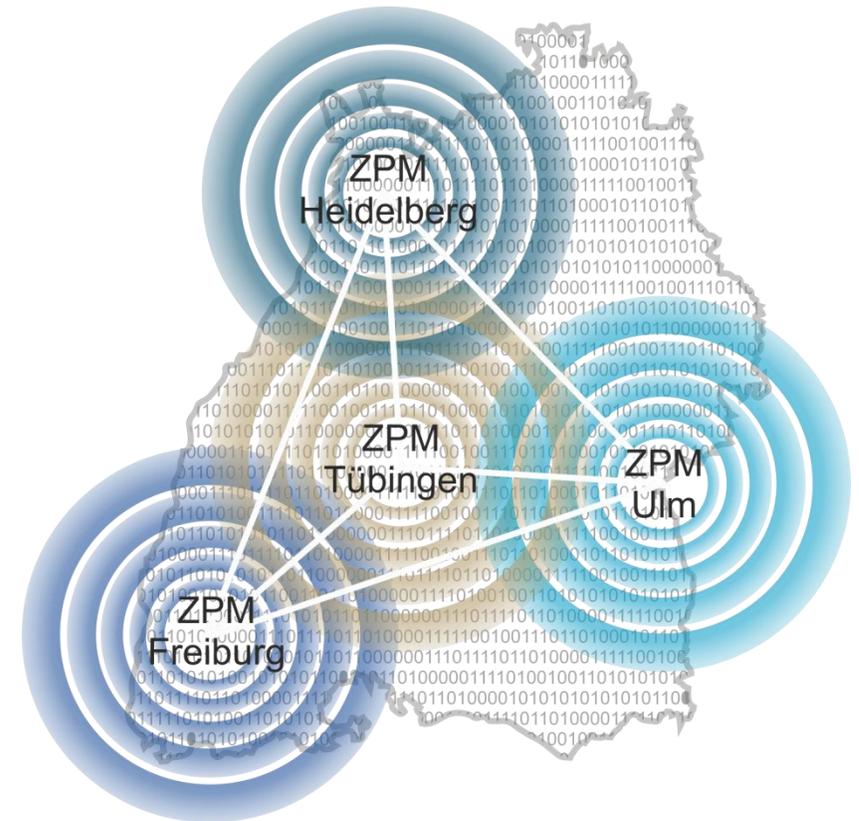
AG Bildgebung

AG klinische Studien

regionale Versorgungsstruktur

Zugangsmöglichkeiten zur PM gleichermaßen für alle Patienten im Land. Kooperation mit organspezifischen Zentren, Kliniken und Spezialpraxen sowie niedergelassenen Onkologen

- Verbesserung des Behandlungsangebots für Krebspatienten landesweit
- Weiterentwicklung der wissenschaftsgenerierenden Versorgung
- Umfassende Datenerhebung aus der Versorgung (*real world data*)



04

Datennetzwerk der ZPM

Basis der PM: Daten

Kerndatensätze der ZPM (> 150 standardisierte Parameter)

MTB Kerndatensatz

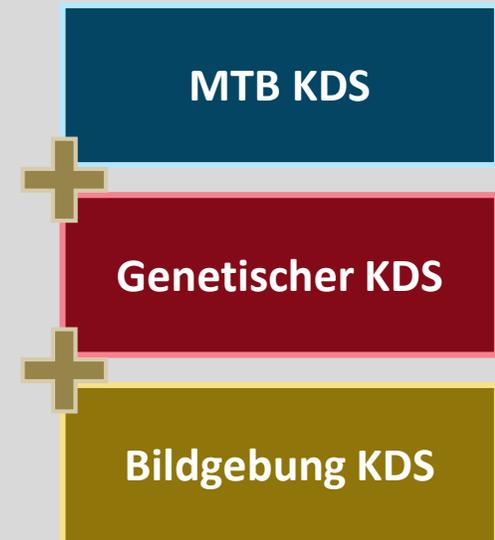
klinische Patientendaten, Therapieverlauf, MTB-Empfehlung, Umsetzung der empfohlenen Therapie, Therapieansprechen (Follow-Up) uvm.

genetischer Kerndatensatz

Ergebnis der genetischen Diagnostik (Mutationen, Fusionen etc.)

funktionellen Bildgebung KDS

Therapieansprechen durch PET/CT

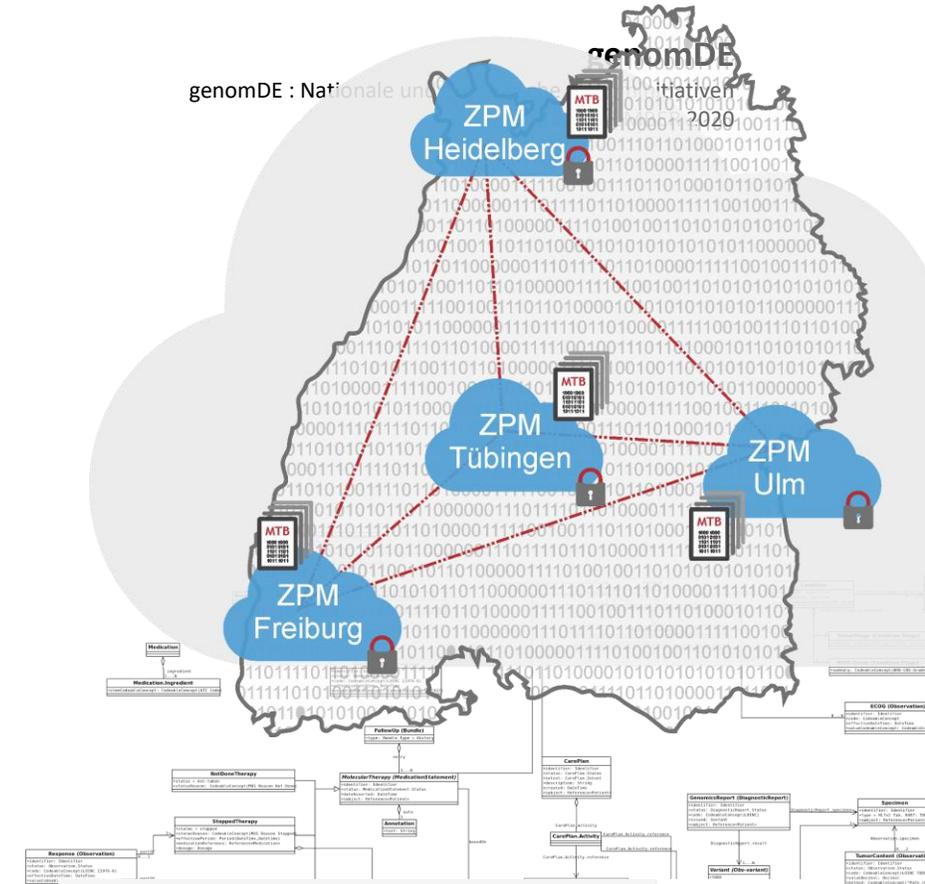


MTB-Fallakte

- » für eine individuelle Therapieentscheidung notwendigen Information
- » Parameter für die Evidenzgenerierung zur Bewertung der PM-Ansätze

ZPM Datennetz: bwHealthCloud

- **dezentrale** und **pseudonymisierte** Datenhaltung
- **sichere** und **rechtskonforme** Nutzung
- **Rahmendatenschutzkonzept** und geprüfte **Patienteneinwilligung**
- Nutzung **bestehender IT-Lösungen** der Standorte **interoperable** Datenstruktur und **internationale Standards**
- **verbundweite** und **kooperative** Abfrage mittels **nutzerfreundlicher UI**



Case ID	Gender	Age	Diagnosis	Vital Status	Survival
2019-04-25	other	68	C22.2 - Hepatoblastom, C25.3 - Ductus pancreaticus	deceased	PFS: 35 Weeks / OS: 14 Weeks
2019-04-25	other	55	C25.8 - Pankreas, mehrere Teilbereiche überlappend	deceased	PFS: 30 Weeks / OS: 9 Weeks
2019-04-25	female	45	C22.2 - Hepatoblastom	alive	-
2019-04-25	female	64	C22.2 - Hepatoblastom, C25.7 - Sonstige Teile des Pankreas (Pankreaschale)	deceased	PFS: 52 Weeks / OS: 14 Weeks
2019-04-25	unknown	66	C25.1 - Pankreaskeppler	alive	OS: 13 Weeks



ZPM Datennetz: bwHealthCloud

Versorgungsverbesserung:

- Auffinden vergleichbare Fälle
- Erkennen nicht-wirksamer Ansätze

Versorgungsforschung:

- Evidenzabfrage zur Bewertung der PM
- Kohortenbildung für klinische Studien
- Qualitätskontrolle und Reporting

Forschung:

- Identifizierung neuer Therapieansätze
- Mustererkennung,
- Ansätze der Künstlichen Intelligenz

bwHealthCloud results

← Query results are displayed below some informative text can be displayed here. [Help?](#)

Diagnosis C22.2 - Hepatoblastom
Drugs Vemurafenib used
Responses Complete Response, Partial Response
Query Type: Federated

21 Cases | 90 Therapies | 90 Recommendations | 63 Genomic Reports

	CASES	THERAPIES	RECOMMENDATIONS	GENOMICS	△ PFS/OS
First Referral ↑	Gender	Age	Diagnoses	Vital Status	Survival
2019-04-25	other	68	C22.2 - Hepatoblastom, C25.3 - Ductus pancreaticus	deceased	PFS: 35 Weeks / OS: 14 Weeks
2019-04-25	other	55	C25.8 - Pankreas, mehrere Teilbereiche überlappend	deceased	PFS: 30 Weeks / OS: 9 Weeks
2019-04-25	female	45	C22.2 - Hepatoblastom	alive	-
2019-04-25	female	64	C22.2 - Hepatoblastom, C25.7 - Sonstige Teile des Pankreas (Pankreashals)	deceased	PFS: 52 Weeks / OS: 14 Weeks
2019-04-25	unknown	66	C25.1 - Pankreaskörper	alive	OS: 13 Weeks

Filter Criteria

Gender

- Male
- Female
- Other
- Unknown

Age

Vital Status

- Alive
- Deceased

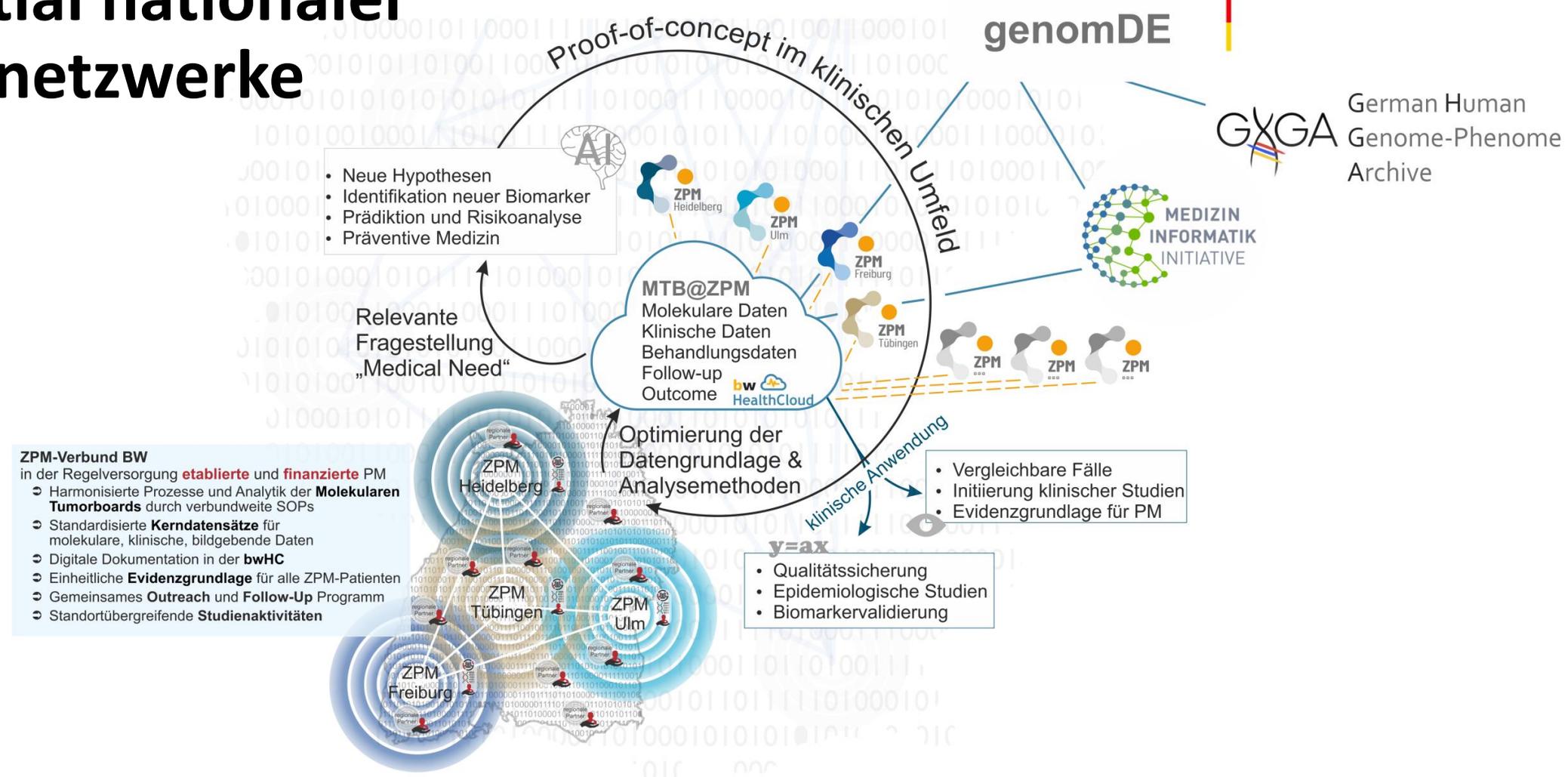
△ Therapy Duration (months)

△ Evidence Level

m1A m2A



Potential nationaler Datennetzwerke



- ZPM-Verband BW**
 in der Regelversorgung **etablierte** und **finanzierte** PM
- ⊗ Harmonisierte Prozesse und Analytik der **Molekularen Tumorboards** durch verbundweite SOPs
 - ⊗ Standardisierte **Kerndatensätze** für molekulare, klinische, bildgebende Daten
 - ⊗ Digitale Dokumentation in der **bwHC**
 - ⊗ Einheitliche **Evidenzgrundlage** für alle ZPM-Patienten
 - ⊗ Gemeinsames **Outreach** und **Follow-Up** Programm
 - ⊗ Standortübergreifende **Studienaktivitäten**

05

Perspektiven der PM

Onkologie als Blaupause

klinischer
Standard

Oncologie 1.0 – **targeted drugs** und **companion diagnostics**
(EGFR Inhibitor und ki-ras Status im Darm-, Lungenkrebs)

etabliert
in ZPMs

Oncologie 2.0 – breite Analyse von **tumorassoziierten genetischen Veränderungen** (NGS, off-label use von molekularen Therapien)

in der
Entwicklung

Oncologie 3.0 – umfassende, **multimodale omics Analysen** und **netzwerkbasierter** Bioinformatik unter Berücksichtigung des gesamten Krankheitsverlaufes und ergänzender Information.

5-Jahres
Ziel

Oncologie 4.0 – Integration von **KI Methoden**, um **lernende Systeme** für eine klinische Entscheidungsfindung zu nutzen (clinical decision support), basierend auf großen nationalen und internationalen Datennetzwerken

Potentialfelder der PM

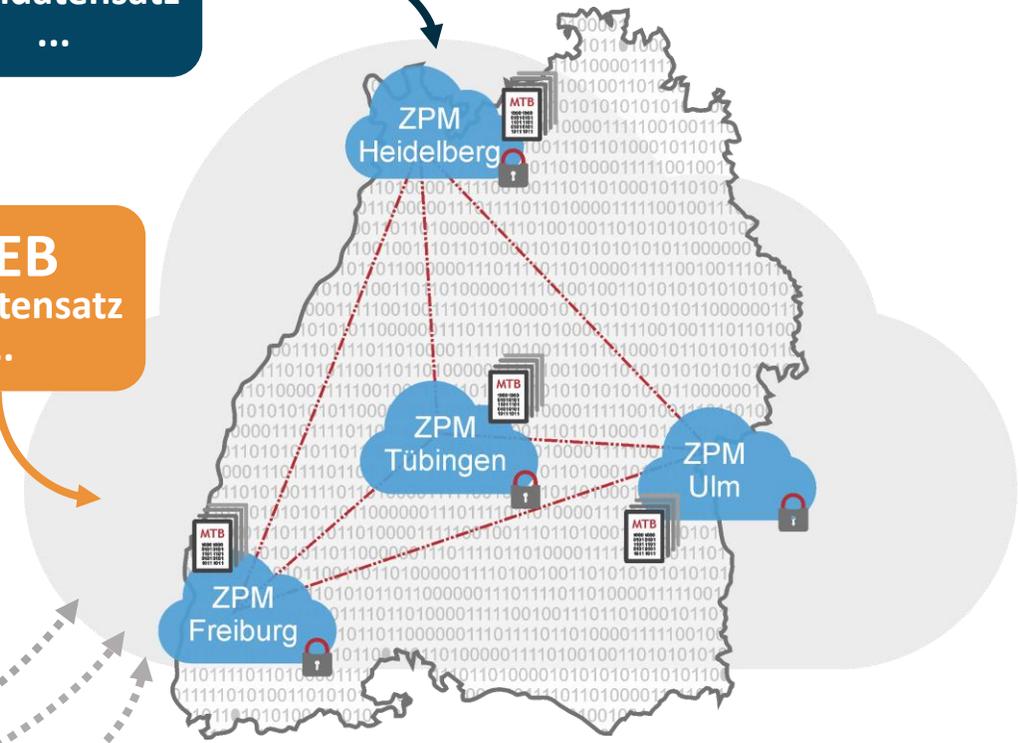
MNB
Kerndatensatz
...

MIB
Kerndatensatz
...

MCB
Kerndatensatz
...

MTB
Kerndatensatz
...

MEB
Kerndatensatz
...



Links



www.zpm-verbund.de

www.zpm-tuebingen.de

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)

