

ZENTREN FÜR PERSONALISIERTE MEDIZIN



GENOMDE-SYMPOSIUM

HERAUSFORDERUNG UND BEST PRACTICE-BEISPIELE DER GENOMMEDIZIN IN VERSORGUNG UND FORSCHUNG

Prof. Dr. Peter Schirmacher

Sprecher ZPM Heidelberg

Universitätsklinikum Heidelberg

Zentren für Personalisierte Medizin (ZPM)

Ziele

- Überführung der Angebote der Personalisierten Medizin (PM) in die Versorgung
- Aufbau interdisziplinärer, qualitätsgesicherter ZPM mit harmonisierter /abgestimmter Vorgehensweise
- Vergütung von Versorgungsleistungen der PM durch die GKV
- Patiententeilhabe und transparente Zugangswege
- Verbesserte Evidenzgenerierung durch Register, Datenaustausch und verbesserten Studienzugang
- Ausbildung eines vernetzten ZPM-Verbundes/ einer regionalen Versorgungsstruktur
- → Vorreiter und Implementierung: Onkologie

ZPM Baden-Württemberg

Historie

- **LGK 2015:** Beschluss zur **Sachstandserhebung zur PM in BW**
- **LGK 2016:** Handlungsempfehlungen
- **2017:** Beginn der **Konzeptarbeit in der AG-ZPM** und AG-Digitalisierung und Intensivierung der **Abstimmung mit der GKV**
- **03/2019:** Konsentierung des Fachkonzeptes mit der GKV
- **07/2019:** Verabschiedung des Fachkonzeptes durch das Landeskabinett
- **11/2019:** **Ausweisung der ZPM nach SGBV** an den Universitätsklinika Freiburg, Heidelberg, Tübingen und Ulm (CCCs) anhand der im Fachkonzept definierten Qualitätskriterien
- **08/2020:** **Einigung mit der GKV zur ZPM-Finanzierung**
- **10/2020:** **Umsetzung des ZPM-Konzeptes auf das „ZPM-Netzwerk BW“**
- Seit 2021: Aufbau der ZPM-Strukturen im Bereich der **immunvermittelten Erkrankungen**
- 08/2021: Beginn des bundesweiten **Innovationsfonds-Projektes „DNPM – Deutsches Netzwerk für Personalisierte Medizin“** an den 21 UK des CCC-Netzwerkes
- 04/2022: Konsentierung und Veröffentlichung von **Zertifizierungskriterien** für die ZPM durch die Deutsche Krebsgesellschaft

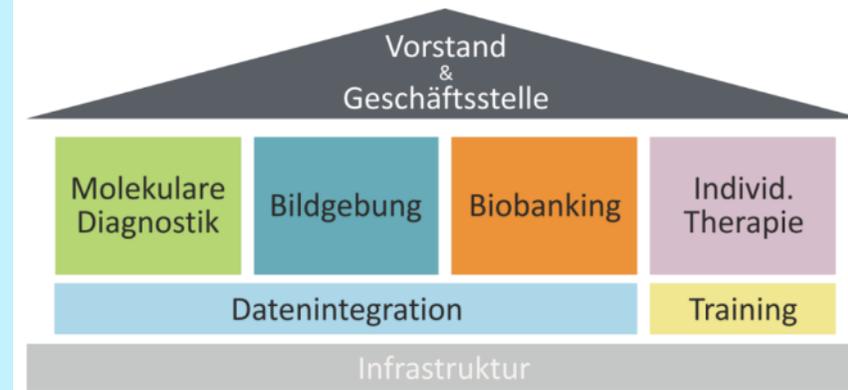


Entitätenunabhängige Struktur

Interdisziplinär und Integrativ

- Strukturierung **entlang von Aufgaben** nicht Disziplinen
- Schaffung von **Austausch** und **Synergien**
- Erarbeitung von **fachübergreifenden Prozessen** und **Infrastrukturen**
Plattform zur **standortübergreifenden Harmonisierung**

Molekulare Tumorboards (MTB): Konkrete Umsetzung in der Onkologie
Neue oder bessere Behandlungsoptionen für **bislang nicht behandelbare Krankheiten** durch die Kombination innovativer Diagnostik und molekular basierter Therapien

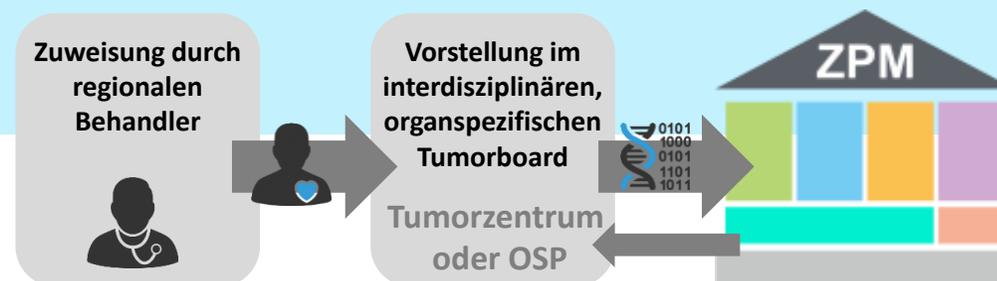


Patientenkollektiv/Einschlusskriterien Onkologie

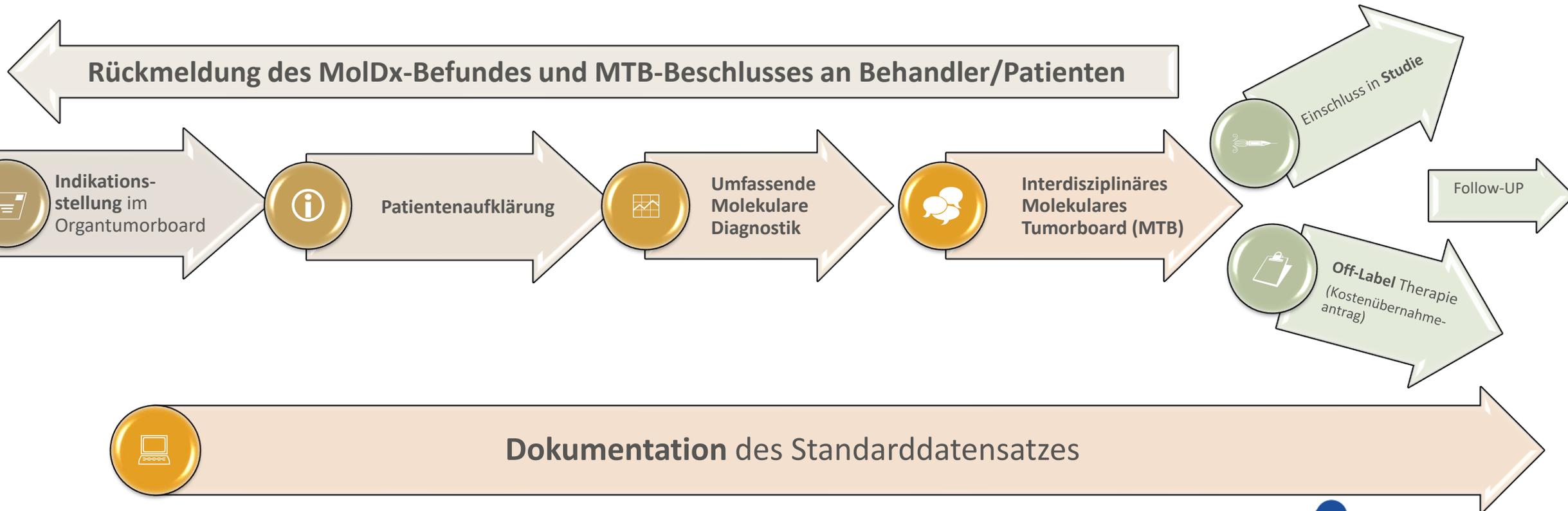
- Patienten mit **definierter onkologischer Erkrankung** / eindeutiger Zugangsdiagnose
- Zuweisung erfolgt über **organspezifisches Tumorboard** eines Tumorzentrums oder onkologischen Schwerpunktes
- **Körperlicher und geistiger Zustand und die Lebenserwartung** rechtfertigen eine Weiterführung der Behandlung
- **Ausschöpfung der leitliniengerechten Therapien** bzw. dem Stand der medizinischen Kenntnis entsprechende Therapien
- Für seltene onkologische Erkrankungen kann eine frühzeitigere Vorstellung erfolgen

>> **Ausrichtung der MTBs: leitliniengerechte Therapien sind kein Fall für MTBs**

>> **Ziel: Prospektiv allen MTB-Patienten Therapiestudien ermöglichen**



Patientenpfad ZPM



Hochdimensionalisierte Molekulardiagnostik

Basis der ZPM



Präanalytik

- TZG
- DNA/RNA Isolation
- QC-Parameter



Molekulardiagnostik

- DNA/RNA (Large Panel >1 Mbp)
- WES
- Immundiagnostik



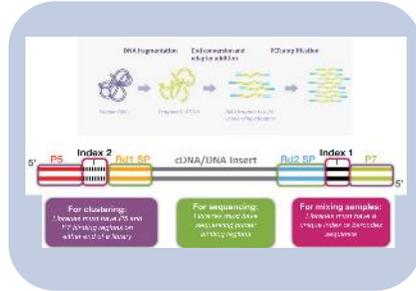
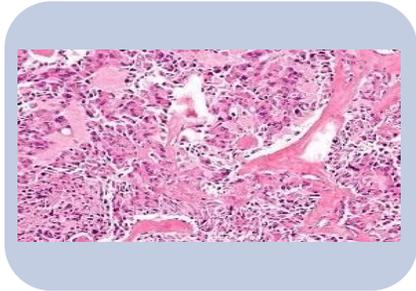
Auswertung

- Annotation
- Funktionelle Bewertung
- Klinische Bewertung
- Besprechung im MTB

Qualitätsgesichert (SOPs, zertifiziert, Ringversuche), konsentiert, harmonisiert

Hochdimensionierte Molekulare Tumordiagnostik

One Stop Shop



Panel >1 Mbp



Tissue-based diagnosis
Pathological staging

Sample registration
DNA/RNA extraction
DNA conc.
(Qubit/RNaseP)
Library preparation
Create sequencing pool
Export run plan

Sequence libraries
Signal processing
Base calling
Alignment
Variant calling
Coverage Analysis
Upload IR

RNA fusion analysis
Transcriptome
Methylome
...

Transfer data to local server
Import variants
Annotate
Validate variants
Analyse CNVs
Visualize reads in IGV
Compare sample variants
Create reports

Molekulare Tumorboards (MTBs)

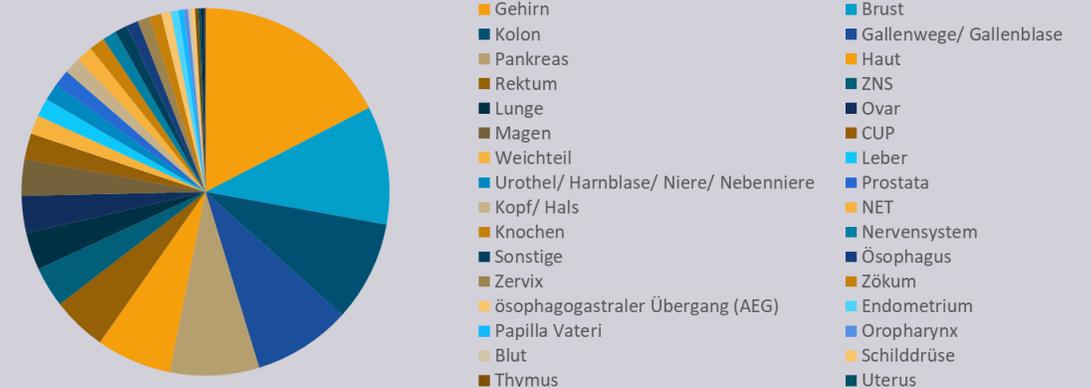
Zentraler Versorgungsbaustein der ZPM

Charakteristika

- Indikationsgesteuerter Einsatz molekularer Diagnostik
- Interdisziplinäre Beratung, evidenzbasierte Therapieempfehlungen
- Patientenkollektiv: nach Abschluss der Leitlinien-Therapien
- Enge Vernetzung mit CCC-Strukturen
- Rekrutierung in Studien, Kontrollierte Off-Label-Therapien

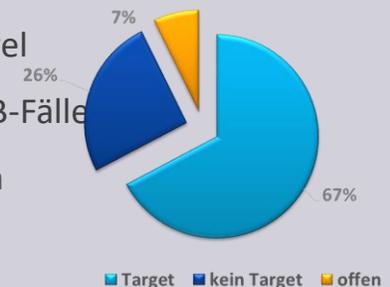
- » **Onkologie als Vorreiterdisziplin in der Personalisierten Medizin**
- » **Evidenzgenerierung durch strukturierte Datenerfassung und Datenaustausch**

Entitäten



Therapieempfehlungen und Umsetzung

- Nach gemeinsamen Standards und Evidenzlevel
- Molekulare Empfehlungen in ca. 70% der MTB-Fälle
 - Off-Label Therapien oder klinische Studien
- ca. 65% Bewilligungen bei Off-Label-Anträgen



Molekulare Tumorboards (MTBs) - Leistungen

Aufarbeitung der MTB-Fälle für die interdisziplinäre Tumorkonferenz

- **Pathway-orientierte Auswertung** der molekularen Diagnostik
- Literatur- und Datenbankrecherche zur **Varianteninterpretation**
- **Bewertung der klinischen Evidenz** anhand einheitlicher Evidenzgraduierung
- Ergänzung und ggf. zusätzliche **Validierung der molekularen Befunde** durch IHC-Analysen / *in situ*-Hybridisierung
- **Empfehlung möglicher Therapieoptionen** in Zusammenschau der genetischen und klinischen Informationen

Gallenblasenkarzinom
No Fusions detected (Archer)

Mutationslast: 1,53 Var/Mbp MSI-Status: stabil HRD-Score: 0 CNV-Last: 59,2%, chr Inst 3,7,17

Cell Cycle	DNA Damage	Tyrosine Kinases	PI3K-AKT-MTOR
CDKN2A A127Gfs*15 P CDKN2A LOH TP53 Y163H P TP53 LOH CDK6 amp 4 AURKA amp 3 CCND2 amp 3 CDK4 amp 3 MDM2 amp 3 MDM4 amp 3 MYC amp 3	CDK12 amp 14	ERBB2 V777L P ERBB2 amp 14 EGFR amp 3 EPHA2 amp 3 FGFR1 amp 3 FRS2 amp 3 NTRK1 amp 3	AKT2 amp 3 KAT5A amp 3 PDPK1 amp 3
RAF-MEK-ERK	Immunotherapy	Develop. Pathways	Other
RAF1 amp 3		SOX2 amp 3	TGFBR2 R528Pfs*13 P

Tyrosine kinases

Anti-HER2 therapy m1c

12/19-4/20 IMMUCHEC-Studie (Durlavalumab und Gemcitabine and Cisplatin), 4-7/20 FOLFOX, 8-9/20

PMID 31453370 NPJ Precis Oncol 2019. **Trastuzumab and pertuzumab in circulating tumor DNA ERBB2-amplified HER2-positive refractory cholangiocarcinoma.** „Various anti-HER2 clinical trials, case reports and other molecular studies show that HER2 is a real target in cholangiocarcinoma; however, anti-HER2 agents are still not approved for routine administration. Here, we show in a metastatic cholangiocarcinoma with ERBB2 amplification identified on liquid biopsy (circulating tumor DNA (ctDNA) testing), a dramatic response to now over 12 months of dual-anti-HER2 therapy.“

Diagnose:
Hepatisch metastasiertes Adenokarzinom der Gallenblase

- ED: 09/2019
- Stadium bei ED: pT2b Nx L0 V0, Pn1, M1, R1 (Richtung Leberbett), G2
- Histologie: invas. mittelgradig diff. Adeno-Ca vom pankreatikobiliären Typ
- Manifestation: hep., pul. lymph.
- Molekulare Vorbefunde: > Archer Fusionspanel ohne Nachweis von Fusionsgenen
> **Ergebnisse der Transkriptom-Analyse ausstehend**
- relevante Nebendiagnosen: > Refluxösophagitis Grad II
> DM II

Bisherige Therapie:

09/19	CHE
12/19-04/20	CTx i.R. d. IMMUCHEC-Studie
02/20	SD
04/20	PD
04-07/20	FOLFOX (5 Zyklen)

Aktuell:

08-09/20	FOLFIRI (3 Zyklen; 2 davon ohne 5FU Bolus)
Ende 09/20	CTX-Pause und stationäre Aufnahme bei Fieber seit 1,5

1 Abt. IM1

Ergebnisse der Tumorsequenzierung (Befund von 09/2020):

- Tumorgewebe: Leberbiopsie
- Entnahme: 07/2020
- Tumorgehalt (hist./bioinf): 50%/47,0%
- Tumorpanel: 716 Gene
- Mutationslast: 1,53 Var/Mbp
- CNV-Last: 59,2%
- MSI-Status: kein Hinweis auf eine MSI
- HRD-Score: 0
- Bemerkungen: V.a. chromosomale Instabilität der Chr. 3, 7 und 17

Potentiell therapie-relevante Veränderungen:

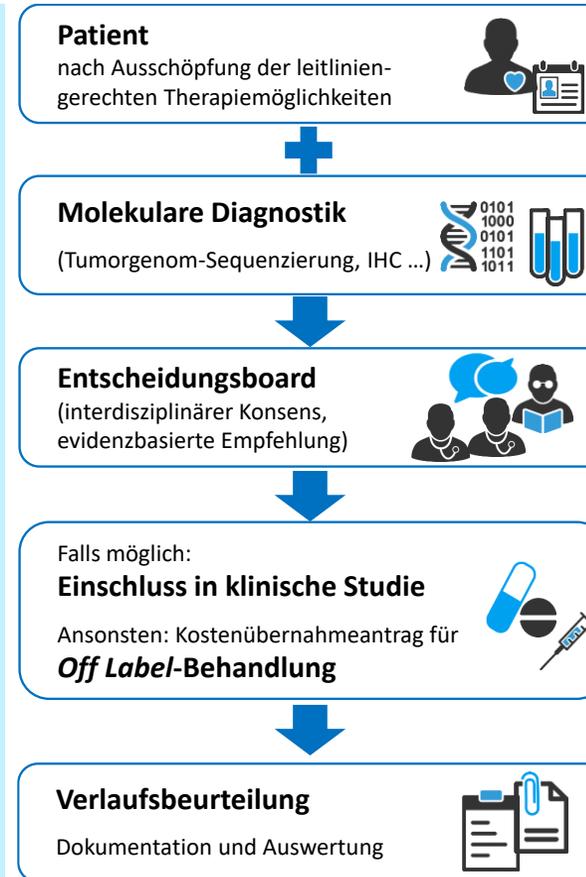
Gen	Typ	Anteil	Beschreibung
CDKN2A	frameshift	0,52	inaktivierend
	non-focal	0,47	Verlust des Wildtyp-Allels
ERBB2	missense	0,81	aktivierend, Onkogen
	cluster	0,60	mögl. Überexpression
TGFBR2	frameshift	0,47	inaktivierend, TSG
	non-focal	0,47	Verlust des Wildtyp-Allels

Molekulares Tumorboard (MTB)

Harmonisiert an allen 4 BW ZPM

- Gemeinsame Qualitätsstandards der molekularen Diagnostik
- Definierte MTB-Teilnehmer
- Abgestimmte MTB-Handlungsvorgaben (Meta-SOPs)
- Harmonisierte Evidenz für die Therapieempfehlung
- Vergleichbare Befundstrukturen

Vergleichbare Arbeitsweise, Ergebnisse und Qualität an allen 4 ZPM in BW



MTB: Interdisziplinäre Zusammensetzung

- Onkologen verschiedener Fachrichtungen
- (Molekular-)Pathologen
- Humangenetiker
- Molekularbiologen
- Radiologen
- Bioinformatiker
- *Ggf. andere Fachrichtungen*

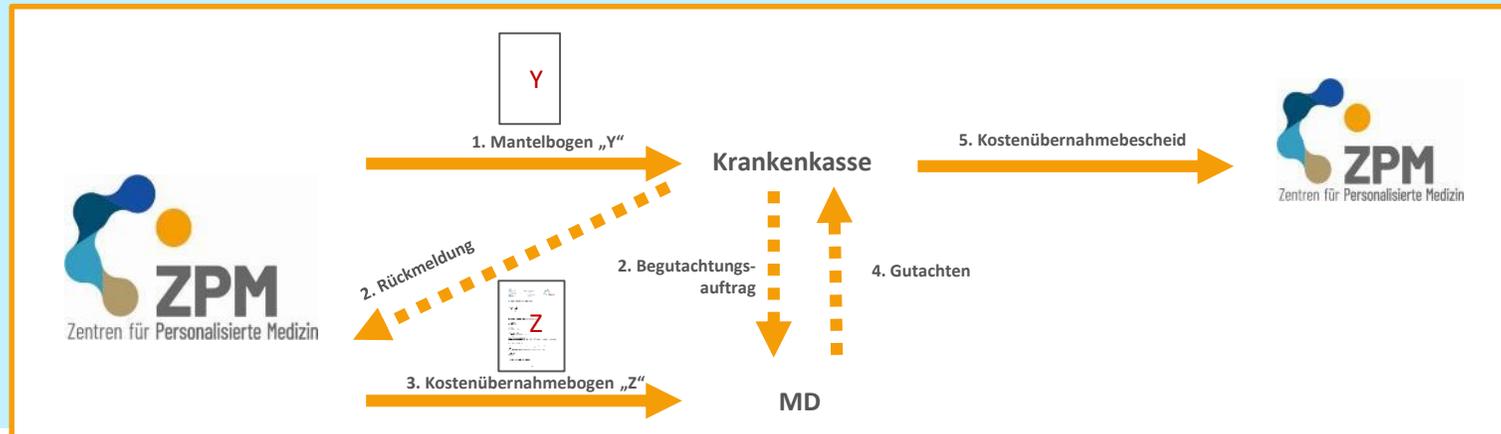


ZPM - Therapieanbindung

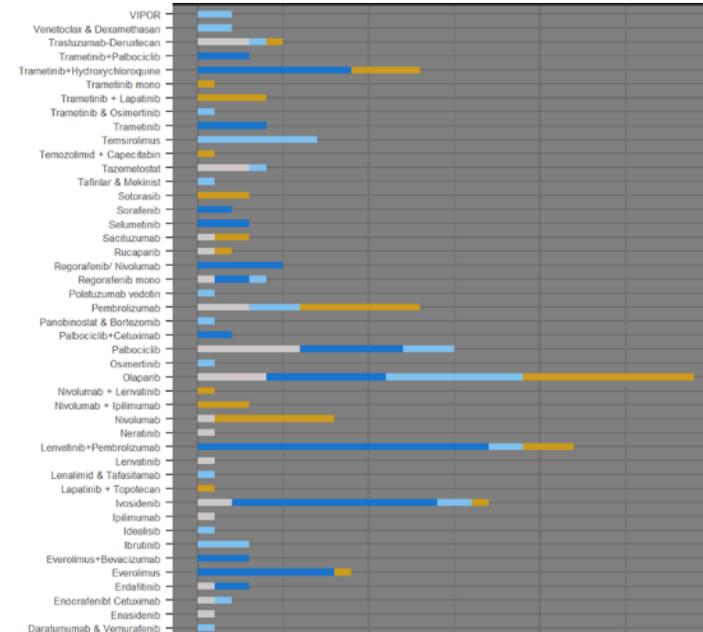
- **Evidenzbasierte Empfehlungen des Molekularen Tumor Boards (MTB)** können den Einsatz zielgerichteter Krebsmedikamente im Rahmen von sog. Off Label-Therapien möglich machen.
- **Einschluss in Studie ist Ziel** und hat **Priorität** gegenüber Off-label Behandlung.
- Wenn **kein Studieneinschluss in eine vorhandene Studie** in Betracht kommt, kann auf **MTB-Empfehlung** eine **Antragsstellung für eine individuelle Therapieentscheidung** in die Wege geleitet werden.
- **Vereinheitlichtes Verfahren der ZPM** zur Beantragung der Kostenübernahme (KÜ) bei der Krankenkasse (KK); strukturierte **Antragstellung – rasch, transparent und erfolgreicher.**
- Verfahren ist Bestandteil der ZPM-Vereinbarung; Therapie ist jedoch nicht Teil der ZPM-Vergütung

Beschleunigtes Kostenübernahmeverfahren der ZPM

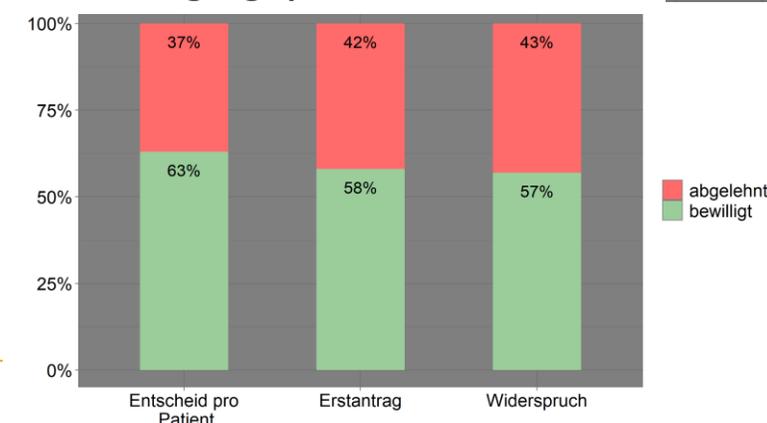
- Patienten, mit dringendem Behandlungsbedarf besteht, profitieren von **kurzer Verfahrensdauer** (< 2 Wochen)
- Mit MD und Kostenträgern abgestimmtes, **vereinheitlichtes Verfahren der ZPM** zur Beantragung der Kostenübernahme (KÜ) → **strukturiert, transparent und zeiteffizient**
- In Rahmenvereinbarung zur Gestaltung der Grundsätze der „Zentren für Personalisierte Medizin“ fixiert



Beantragte Medikamente

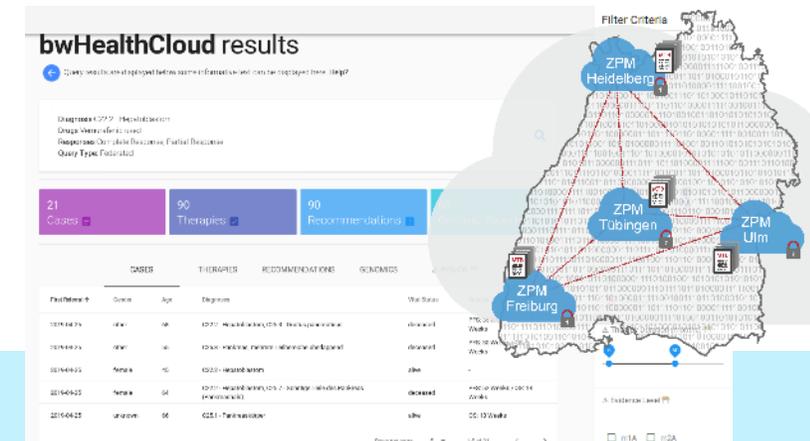


Bewilligungsquote



bwHealthCloud

Datenstruktur des ZPM-Verbundes BW



Ziele

Versorgungsverbesserung:

- Auffinden vergleichbarer Fälle
- Erkennen wirksamer und nicht-wirksamer Ansätze
- Studienangebot mit innovativen Substanzen verbessern

Versorgungsforschung:

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

Forschung:

- Identifizierung neuer Therapieansätze
- Mustererkennung, Künstliche Intelligenz (KI)-Ansätze

Umsetzung

- **dezentrale** und pseudonymisierte Aggregation und Bereitstellung der MTB-Fallakte im zeitlichen Verlauf
- **sichere** Speicherung innerhalb der Unikliniken (kein Einsatz kommerzieller Cloud-Lösungen)
- **gemeinsames Rahmendatenschutzkonzept** und geprüfte Patienteneinwilligung als rechtliche Grundlage
- Nutzung **bestehender IT-Lösungen** der Standorte
- **interoperable** Datenstruktur durch Nutzung von IT-Standards
- **verbundweite** Abfrage mittels spezifischer Suchmasken (nach genetischen Varianten, Therapieansätzen etc.)

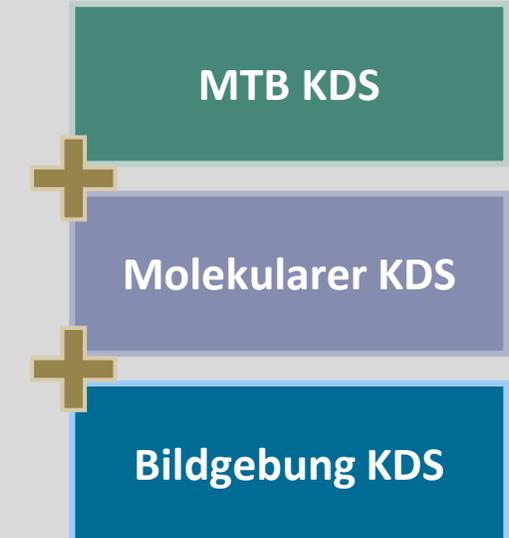
Harmonisierte und strukturierte Daten

Grundlage der individuellen Entscheidungsfindung

Kerndatensätze der ZPM (> 150 standardisierte Parameter)

- **MTB Kerndatensatz**
klinische Patientendaten, Therapie-verlauf, MTB-Empfehlung, Umsetzung der empfohlenen Therapie, Therapieansprechen (Follow-Up) uvm.
- **Molekulardiagnostischer Kerndatensatz**
Ergebnis der Molekulardiagnostik (Mutationen, Fusionen, ...)
- **funktionellen Bildgebung Kerndatensatz**
Therapieansprechen durch PET/CT

Dokumentation der Datensätze wird durch entsprechende **IT-Schnittstellen** und **Dokumentationspersonal** ermöglicht und ist verpflichtend.

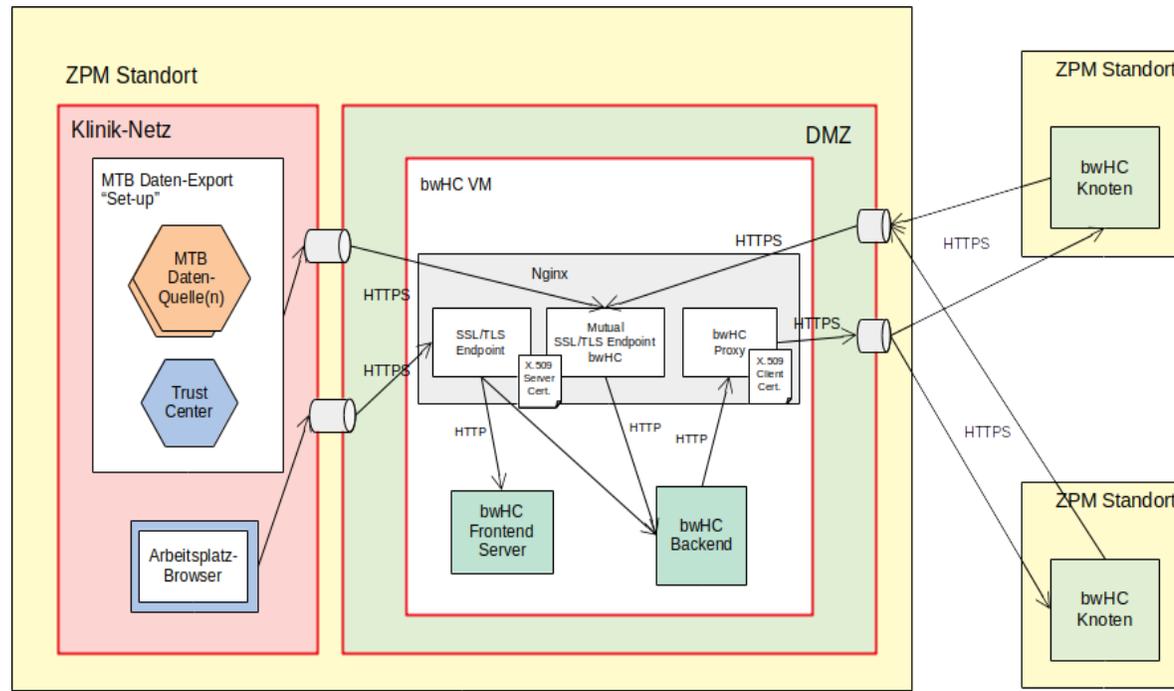


MTB-Fallakte

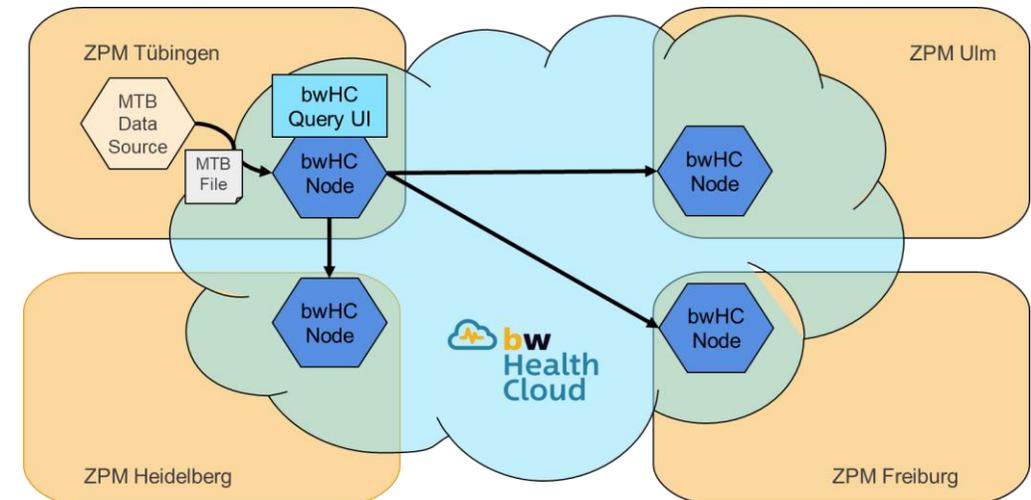
- » für eine individuelle Therapieentscheidung notwendigen Information
- » Parameter für die Evidenzgenerierung zur Bewertung der PM-Ansätze

Evidenzgenerierende Versorgung bwHealthCloud

- ✓ Aufbau der lokalen Knoten an jedem Standort
- ✓ Ca. 1000 Datensätze vorhanden
- ✓ Ständige Datenkuration zur Verbesserung der Datengrundlage



- ✓ Vernetzung der vier Standorte im föderierten System
- ✓ User-Experience Analysen verbessern Usability und Nutzbarkeit im klinischen Alltag



Harmonisierung und Qualitätssicherung als Grundlage der ZPM in BW

› Gleiche Entscheidungs- und Evidenzgrundlage

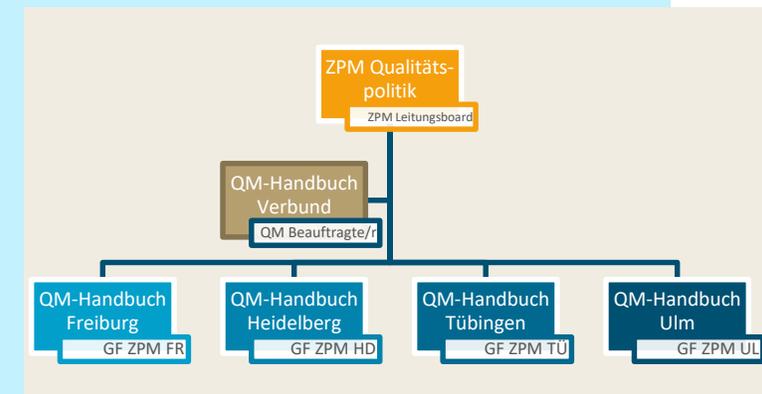
- Harmonisierte Diagnostik: große NGS-Panelanalytik mit definiertem Mindest-Gen-Set und Qualitätsmerkmalen; akkreditiertes Setting; aktuell Implementierung von WES-Analysen (incl. Ringversuch)
- Harmonisierte Entscheidungsgrundlage: gemeinsame MTB-SOP und abgestimmte Evidenzlevel

› Regelmäßige interne Evaluation durch Validierungszyklen -> Ringversuche Molekulare Diagnostik, Bioinformatik und MTB

› Umfassendes QM-System der ZPM und des ZPM-Verbundes

- Organigramme, Statute, Geschäftsordnung, Datenschutzkonzept,...
- META-SOPs und lokale SOPs
- Harmonisierte Dokumente: MolDx, KDS, KÜ Off-Label-Therapie,...

› Zentrumszertifizierung durch OnkoZert



Förderungen ZPM-Aufbau (Drittmittel)

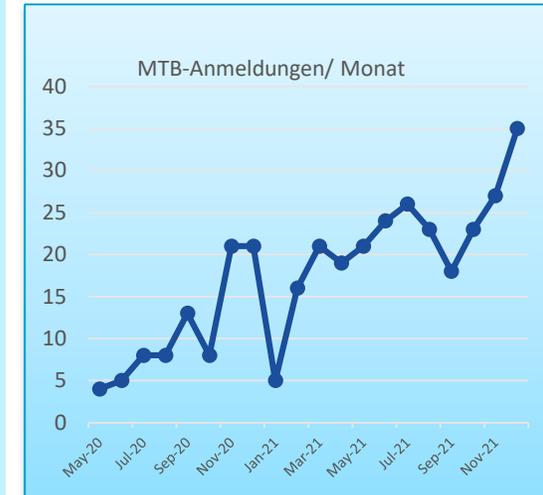
Maßnahme	Förderer	Laufzeit
Implementierung bwHealthCloud	Sozialministerium BW	2018-2021
Implementierung Outreach und 2. Entität	Sozialministerium BW	2020-2022
Implementierung Studien-Interaktion	DKH	2020-2023
Weiterentwicklung ZPM-Konzept und Anbindung Partnerstandorte	Sozialministerium BW	2021-2023
Nationaler Roll-Out „DNPM“	GBA Innovationsfonds	2021-2024

Vergütung der ZPM-BW Leistungen durch GKV

Vergütung	Leistungen
Ambulanter Teil: a. molekulare Diagnostik und Beratung (MTB) b. Therapie	Erstattung einer Sonderleistungs-Fallpauschale für MTB-Patienten („Komplexleistung“) ab 1.7.2020 Vereinfachtes, standardisiertes Kostenübernahmeverfahren entlang Empfehlungsevidenz (GKV- und MD-konsentiert, in Umsetzung)
Stationärer Teil: ZPM-Infrastruktur	Finanzierung „besonderer Aufgaben“ der ZPM über Zentrumszuschlag gemäß Zentrumsregelung des GBA (angelehnt an Anlage 2 Onkologische Zentren)

Entwicklung – Beispiel ZPM Heidelberg

- Umsetzung der MTB-Empfehlungen erfolgt durch **vorstellende(s)/zuweisende(s) Abteilung/Klinikum/onkologische Praxis**
- Molekulare Tumorboards mit **> 300 Fällen pro Jahr; Zuwachs derzeit ~80%**
- Vorstellung **verschiedenster Tumorerkrankungen (incl. Hämatologie, Hirntumoren)**
- **In 74 % der Fälle (Stand 2022)** wird ein **molekulares Target** identifiziert und eine **evidenzbasierte Therapieempfehlung** ausgesprochen
- Zugang zu umfangreichem **Studienprogramm** (inkl. nationaler u. internationaler Basket Trials)
- ZPM ist **Register (wissensgenerierende Krankenversorgung) (Broad Consent, DS-Konzept, Ethikvotum, ZPM-Projekten und –Publikationen)**



Deutsches Netzwerk für Personalisierte Medizin (DNPM) Innovationsfonds Antrag „neue Versorgungsformen“

» Ein bundesweit **harmonisiertes Versorgungskonzept** für die Entwicklung der personalisierten Medizin aus der Onkologie in weitere Entitäten

Verbund aller **14 CCCs (21 UKs)** mit der **Deutschen Krebshilfe und Deutschen Krebsgesellschaft** zur Implementierung der personalisierten Medizin in der Versorgung mit dem **Schwerpunkt Onkologie**

› am Beispiel des ZPM-Verbundes BW



Deutsche Krebshilfe

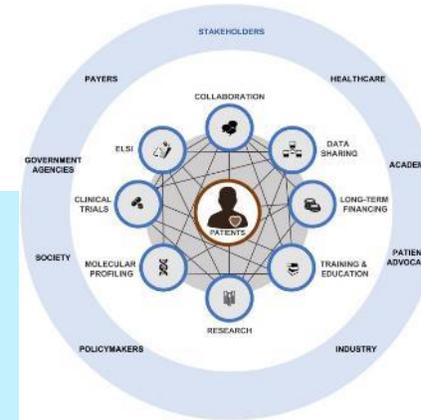
Deutsche Krebsgesellschaft



Internationale Vernetzung

Kooperation mit Genomic Medicine Sweden (GMS)

- Memorandum of Understanding (MoU) zur gemeinsamen Kooperation
- Gemeinsame Auftreten und Publikationen
- Internationale 2-Tages-Konferenz, September 2022 (Stockholm)



22. Februar 2022

Neue Zusammenarbeit der ZPM mit Genomic Medicine Sweden

Die Zentren für Personalisierte Medizin (ZPM) und Genomic Medicine Sweden (GMS), eine nationale Kollaboration zur Etablierung der Personalisierten Medizin in Schweden, intensivieren die Zusammenarbeit der beiden...

ICPerMed
INTERNATIONAL CONSORTIUM



Best practice example: Centers for Personalised Medicine (ZPM)

23 March 2022 – Four university hospitals in the German region of Baden-Wuerttemberg joined forces as "Centers for Personalised Medicine". Together, they offer access to state-of-the-art personalised medicine approaches to all patients in the region, starting in the oncology field and expanding to further disease indications.

[>> read more](#)

Cutting-Edge Implementation of Precision Medicine in Europe

September 22-23, 2022 | Aula Medica | Stockholm, Sweden

Journal of Internal Medicine together with Genomic Medicine Sweden (GMS) and Centers for Personalized Medicine (ZPM) in Germany invite you to the symposium Cutting-Edge Implementation of Precision Medicine in Europe, arranged in Stockholm 22-23 of September 2022.

This symposium focuses on how precision medicine will change and improve diagnostics, treatment and prevention, as well as the potential for research and innovation within the precision medicine framework. Focus areas for the conference are cancer, rare diseases and complex diseases. Best practice examples showcasing how precision medicine has been implemented in Europe will be presented as well as discussions on ethical, legal and technical implications of precision medicine.

Internationales Konsortium für Personalisierte Medizin (ICPerMed)

- ZPM in Board und Arbeitsgruppen vertreten
- ZPM ist ICPerMed Erfolgsmodell (Best Practice Example)

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

ZPM-Vorsitzende Baden-Württemberg

ZPM Freiburg: J. Duyster, R. Thimme

ZPM Heidelberg: P. Schirmacher

ZPM Tübingen: N. Malek

ZPM Ulm: T. Seufferlein

