

Personalisierte Medizin - der Weg in die Versorgung

genomDE Symposium 2024

Prof. Dr. Nisar Malek

Medizinische Klinik 1

Universitätsklinikum Tübingen

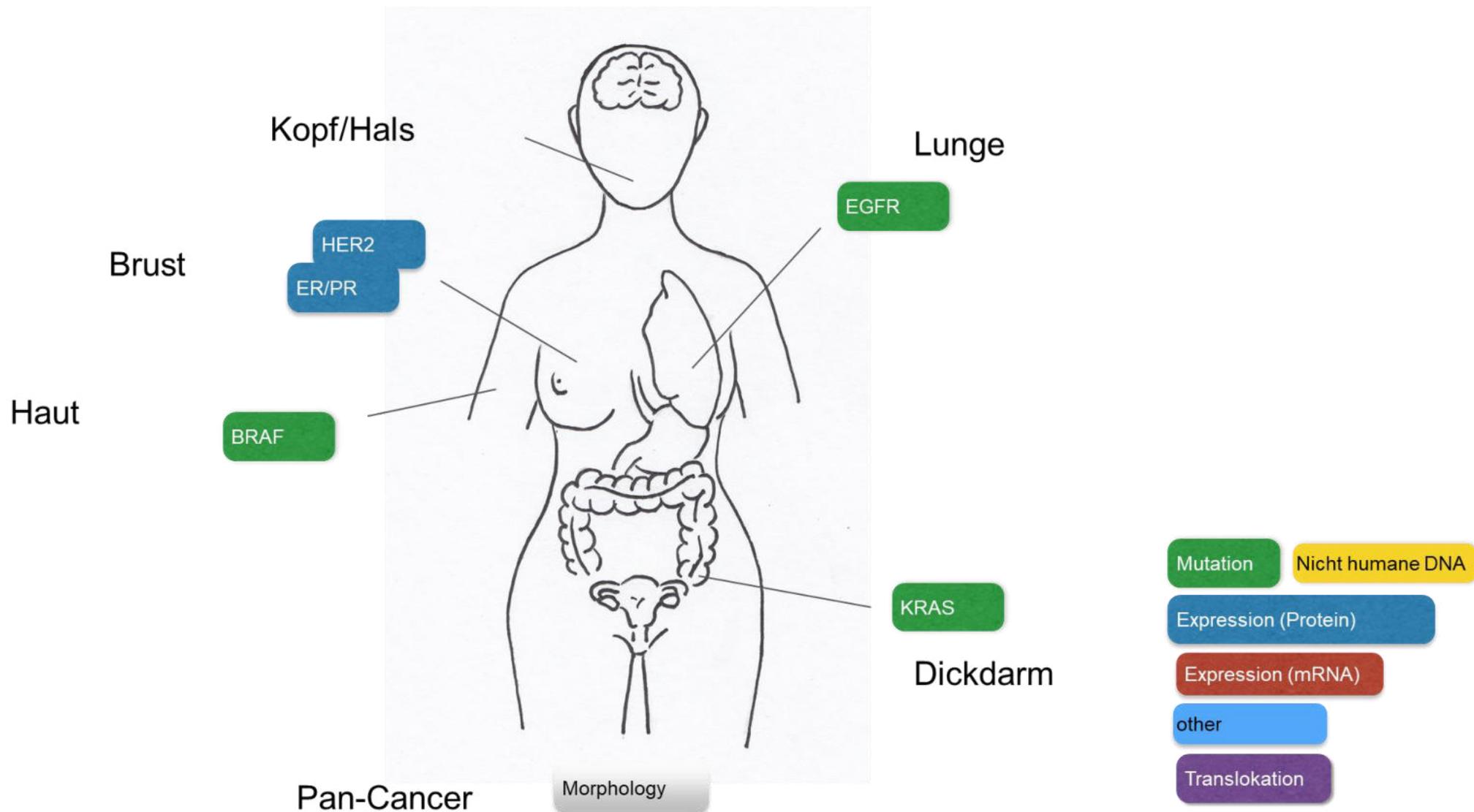


German Cancer Aid

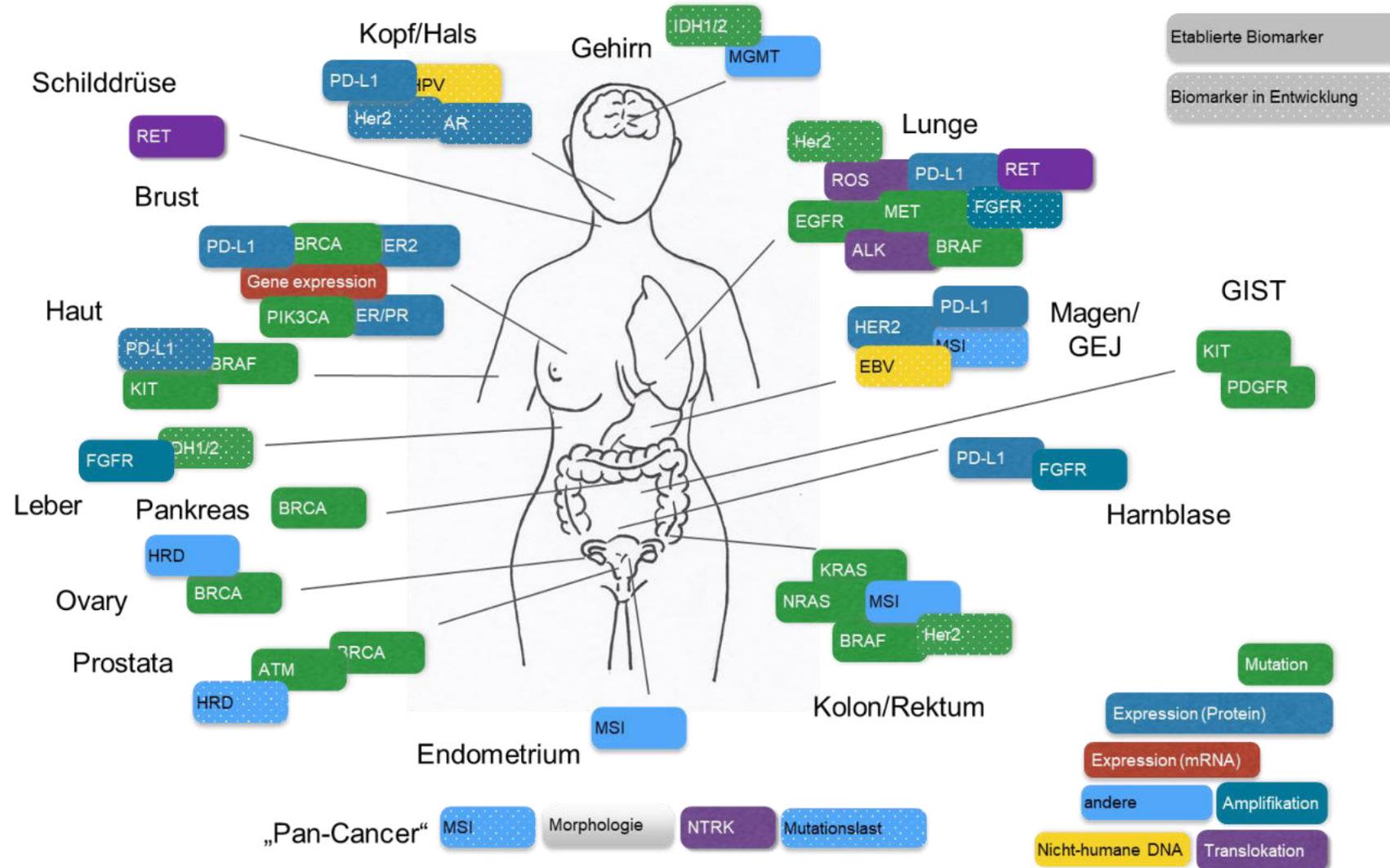
German Cancer Society

Molekulardiagnostik in der Onkologie vor 20 Jahren

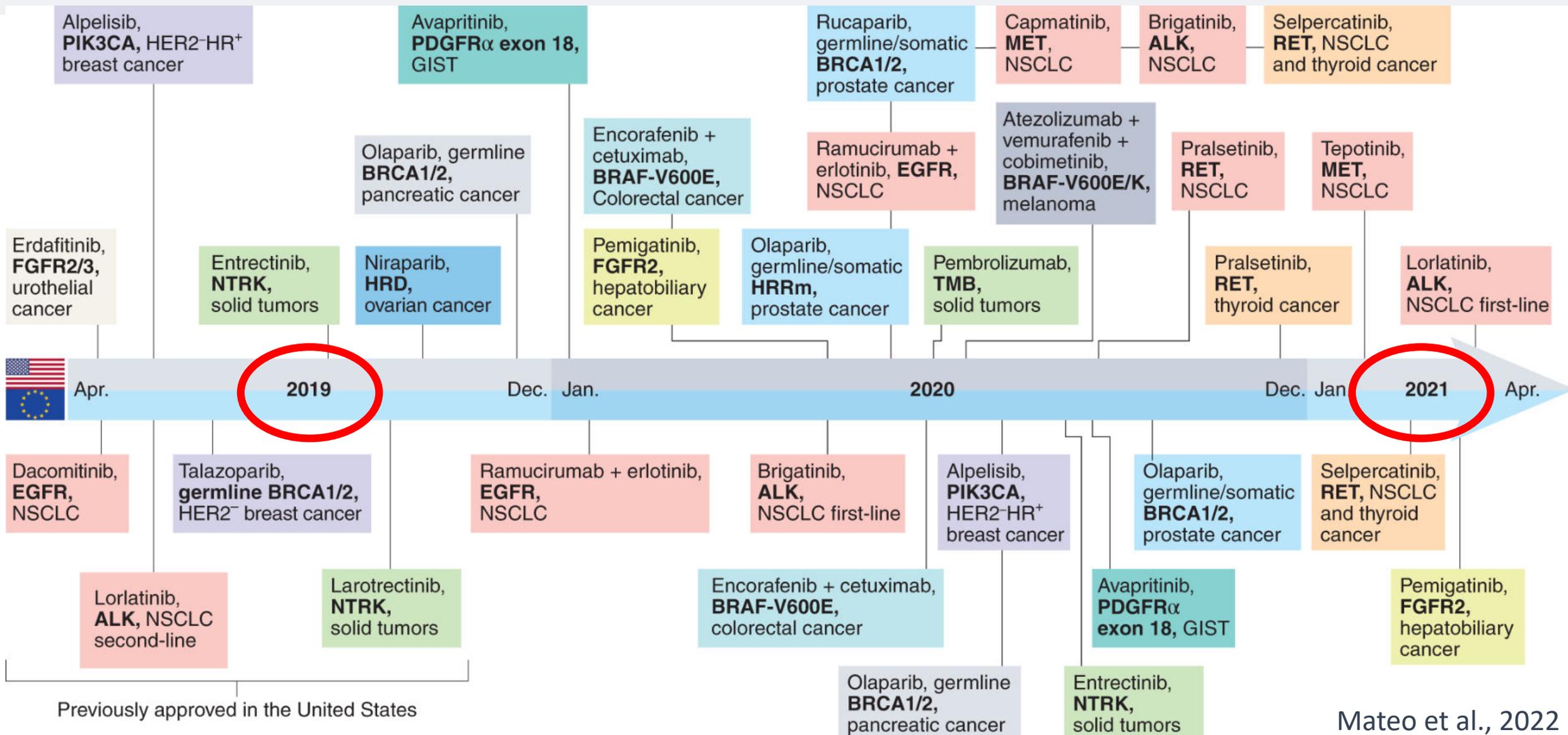
...



...und heute



Gleichzeitige Entwicklung von zielgerichteten Therapien



Das Molekulare Tumorboard

••• Personalisiertes Versorgungsangebot für Patient*innen

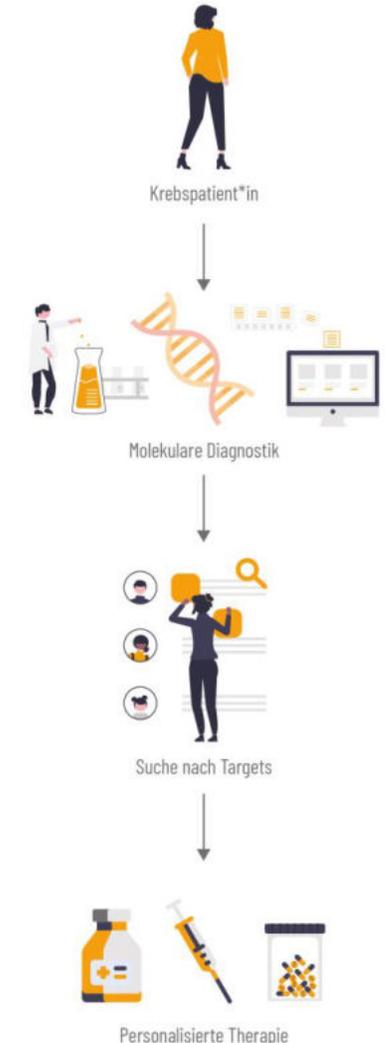
- mit definierter onkologischer Erkrankung
- **nach Ausschöpfung der leitliniengerechten Therapieoptionen**
- bei Fehlen einer Leitlinie / Vorliegen einer **seltenen Tumorerkrankung**
- mit Indikationsstellung für das MTB durch organspezifisches Tumorboard
- die **Therapiefähigkeit und Therapiewunsch** aufweisen

Leistung:

- **Erweiterte molekulare Diagnostik** (gr. Panel oder WES/WGS, IHC, Proteomik, ...)
- **Evidenzbasierte klinische Bewertung** durch MTB

Ziel:

- **Ermittlung molekular gerichteter Therapieoptionen**
>> *Studieneinschluss oder Off-Label-Use*
- **Evidenzgenerierung**
>> *MTBs sind als prospektive Registerstudien angemeldet*



Zentrale Rolle von Zentrumsstrukturen

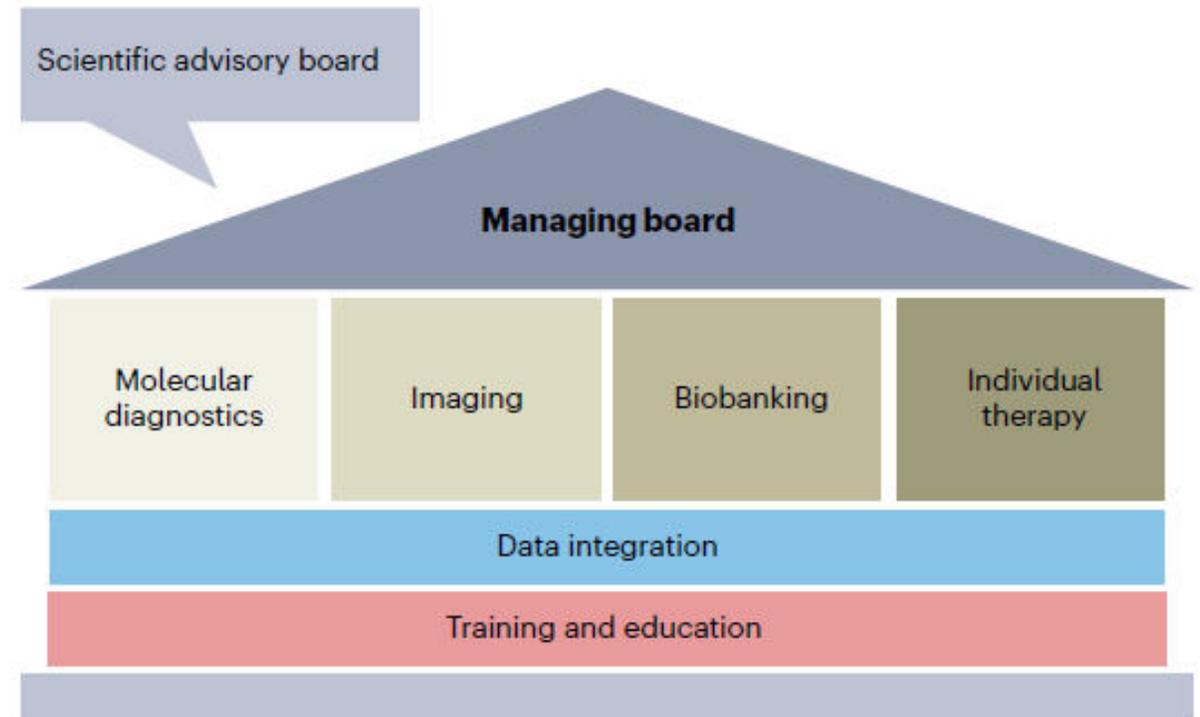
••• Aufgaben für die Einführung der Personalisierten Medizin

- klinische Interpretation und Nutzung von innovativen Technologien für die Behandlung

- Beschleunigung der Übertragung von Innovation in die Versorgung

- Speicherung und Verarbeitung der Daten im Rahmen einer wissensgenerierenden Versorgung

Zentrum für Personalisierte Medizin an UKs



Zentral testen-dezentral behandeln

Beispiel NNGM



- Aufbau einer gemeinsamen Dokumentations- und Evaluationsstruktur
 - Bundesweit einheitliche molekulare Multiplex- Diagnostik und einheitliche Qualitätssicherung durch die Netzwerkzentren
 - Gemeinsame Entwicklung translationaler Forschungsprojekte
 - Aufbau einer regionalen Netzwerk-Struktur mit Zugang für alle Patienten.
- Kooperationen mit Netzwerkpartnern
- Zusammenarbeit mit Kostenträgern zur Entwicklung einer einheitlichen Erstattungssystematik
 - Einheitliche Therapieempfehlungen zu den erhobenen molekularen Befunden
 - Abstimmung bei der Durchführung klinischer Studien

DNPM

••• Zusammenschluss der ZPM im Deutschen Netzwerk für Personalisierte Medizin

ausgehend vom gBA Förderprojekt „DNPM“ im Rahmen des Innovationsfonds neue Versorgungsformen

Das Netzwerk

- Verbund aller 15 Comprehensive Cancer Centers und CCC-Verbünde mit insgesamt **26 Universitätskliniken**
- inkl. der 2022 neu ernannten CCC-Standorte als kooptierte Mitglieder und geplanter Aufnahme **weiterer zertifizierter ZPM-Standorte**
- Deutsche Krebshilfe und Deutsche Krebsgesellschaft

Bereits erreichte Ziele

- Aktuell **16 OnkoZert-zertifizierte Zentren**
- Gesicherte Finanzierung durch den Beginn des Modellvorhabens §64e ab dem 01.07.
- Molekulare Tumorboards nach gesicherten Qualitätsindikatoren dem Modell der ZPM
- **Dnpm:DIP als nationale Infrastruktur**



German Cancer Aid

German Cancer Society

DNPM

••• Aufgaben des DNPM

- Zugangskriterien und **Zugangswege** für onkologische PatientInnen aus der etablierten Regelversorgung
- Einheitliche **Evidenzkriterien** und Grundlage der Therapieempfehlung in den molekularen Tumorboards der ZPM
- **Einheitliche Diagnostik und Qualitätskriterien** zur Umsetzung von Exom-/Genomsequenzierung als Standard
- Standardisierte **Dokumentation entlang konsentierter Kerndatensätze zur Evidenzgewinnung**
- Harmonisierung der bioinformatischen Pipelines und **Datenstrukturen**



Modellvorhaben Genomsequenzierung

••• Leistungserbringer im MVGenom SGBV §64e

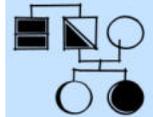
Klinische Netzwerke

Deutsches Konsortium
Familiärer Brust- und
Eierstockkrebs
(DK-FBREK)



Deutsches Konsortium
Familiärer Brust-
und Eierstockkrebs
Etabliert durch die Deutsche Krebshilfe

Deutsches Konsortium für
Familiären Darmkrebs
(DK-FDK)



Deutsches Konsortium
Familiärer Darmkrebs

Deutsches Netzwerk
Personalisierte Medizin
(DNPM)



Molecularly Aided
Stratification for Tumor
Eradication Research |
Nationales Centrum für
Tumorerkrankungen &
Deutsches Krebskonsortium
(NCT/DKTK MASTER)



Nationales Netzwerk
Genomische Medizin
(nNGM)



nNGM | Nationales Netzwerk
Genomische Medizin
Lungenkrebs

Netzwerk Erbliche
Tumorerkrankungen
(GfH-NET)



Netzwerk für Seltene
Erkrankungen
(NSE)

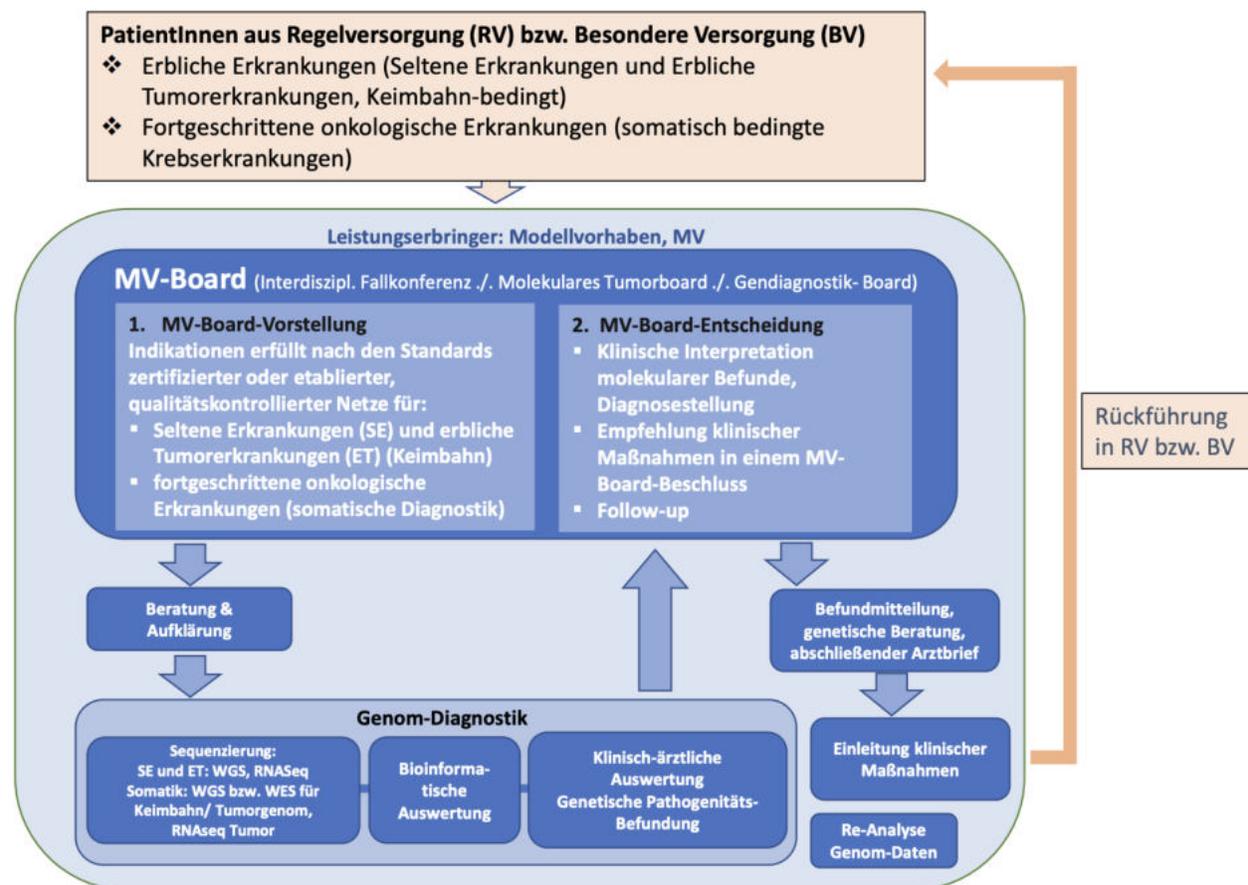


Nationales Aktionsbündnis für Menschen
mit Seltene Erkrankungen

DNPM-Zugangswege

••• Strukturierter Zugang zum Versorgungssystem im Modellversuch §64E

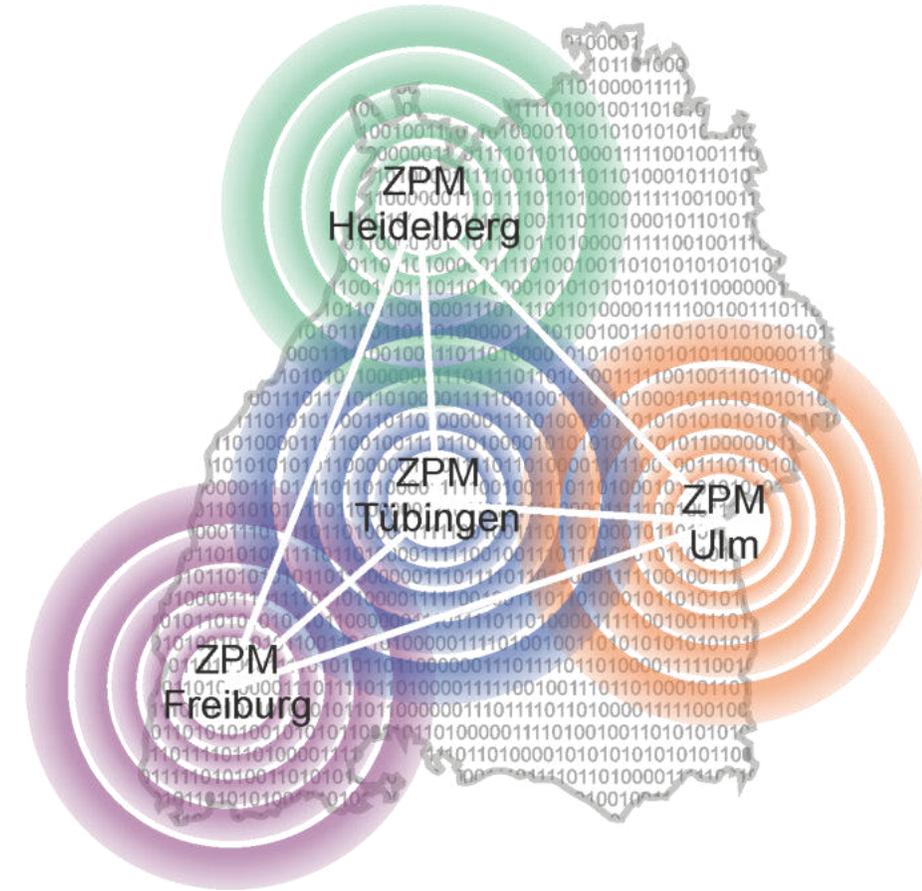
- Teilnahme von Universitätsklinika, die die Zugangskriterien erfüllen
- Finanzierung von MTB, Panel, Exom und WGS über 5 Jahre
- Entscheidung über Teilnahme am MV durch Expertengremien
- Behandlung im regulären Versorgungssystem



DNPM-Zugangswege

••• Zugang ausserhalb der UKs durch Aufbau regionaler Versorgungsstrukturen

- Aufbau regionaler Netzwerke mit Onkologischen Schwerpunkten (OSPen)
- Zugangsmöglichkeiten zur Personalisierten Medizin für alle Patienten im Land
- Vertragliche Regelung der Zusammenarbeit zw. ZPM und Tumorzentren
- Zugang zum sog. fast track Verfahren mit der GKV für Kostenübernahmen



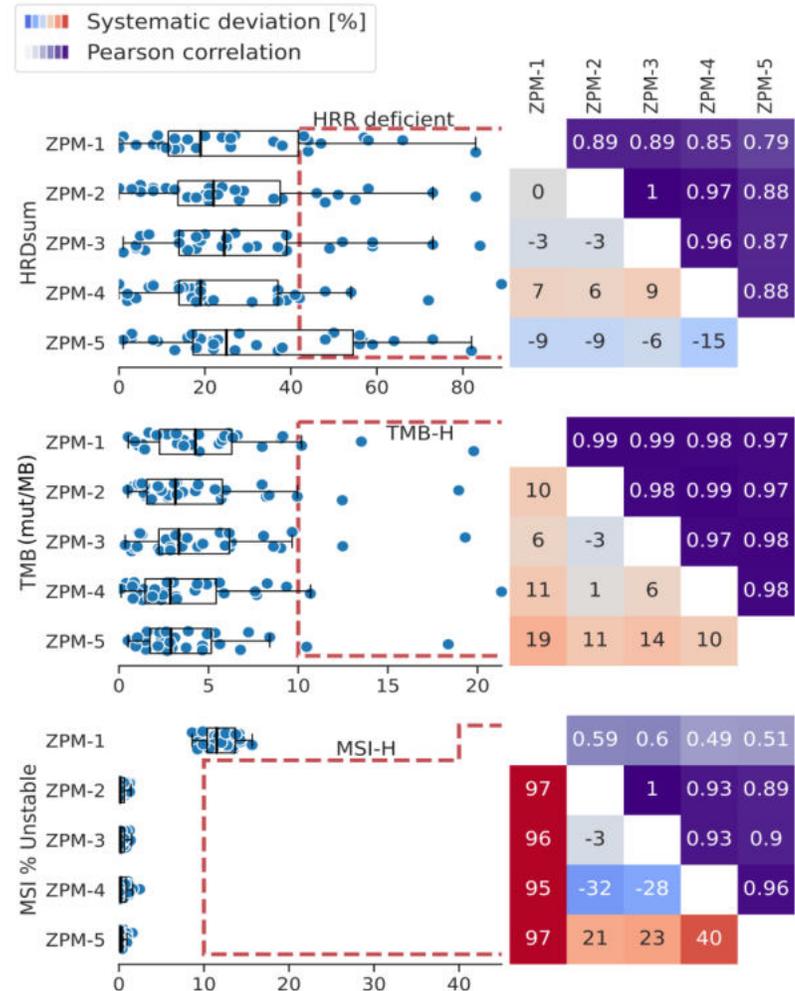
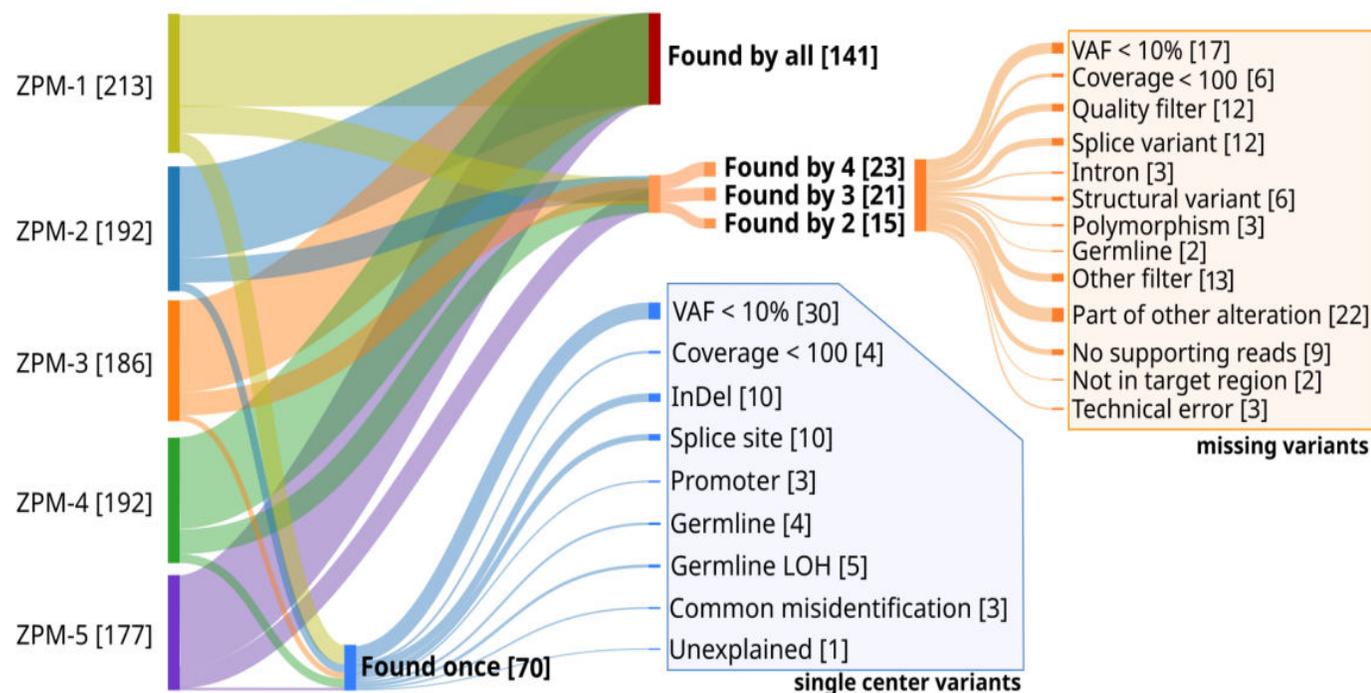
DNPM

••• Einheitliche Evidenzkriterien durch molekulare Evidenzreports

entity	molecular target(s)	literature [PMID] (search results should include at least)	study design	molecular target(s): alteration	therapeutic strategy	basket [drug]	level of evidence [DNPM/NCT evidence scale]	comment	Festgelegt zur Recherche
Biliary Tract Cancer (Gallbladder Cancer + CCA)	BRAF	PMID: 32818466	phase 2 trial	BRAF [missense variant V600E]	combination therapy	BRAF inhibitor [Dabrafenib] + MEK inhibitor [Trametinib]	m1A	Recherche erweitern auf BRAF alteration (aktivierend & inaktivierend)	19.02.2024
	CDKN2A	PMID: 35100714	phase 2 trial	CDKN2A [loss or mutation]	monotherapy	CDK4/6 inhibitor [Palbociclib]	m1A	> neg. outcome? "All 10 patients experienced progression at or before 10 weeks. On the basis of these findings, the cohort was closed as a result of futility. The median PFS was 7.3 weeks (90% CI, 3.9 to 7.9 weeks), and median OS was 11.1 weeks" >> Recherche für neg. outcome!	19.02.2024
	HER2/neu	PMID: 34339623	phase 2a basket trial	HER2/neu [amplifikation and/or overexpression based on IHC (3+)]	combination therapy	HER2 inhibitor [Trastuzumab] + HER2 inhibitor [Pertuzumab]	m1A		19.02.2024
		PMID: 36746967	phase 2 basket trial	HER2/neu [mutation]	monotherapy	pan HER2 inhibitor [Neratinib]	m1A		
	KRAS	PMID: 37099736	case series	KRAS [mutation G12C]	monotherapy	KRAS-G12C inhibitor [Adagrasib]	m1C	Recherche erweitern auf Wirkstoff Sotorasib	19.02.2024

DNPM

••• Einheitliche Diagnostik-Qualitätssicherung (WES-nationale Ringversuche)



Menzel et al, Nat. Precision Oncology 2023

Zertifizierung der ZPM/DNPM durch die DKG

- Erste Zertifizierung im November 2022
- 16 der 28 ZPM-Standorte des DNPM sind bereits erfolgreich zertifiziert
- Bis Mitte 2024 sollen die restlichen 12 folgen

Erste Kennzahlen (n=8)

- Ø 380 Pat./Zentrum pro Jahr (Range 260-790)
- Ø 30% externe Pat. (Range 5%-65%)
- Ø 50% Empfehlung einer off-label Therapie (Range 17% -90%)
- Ø 20% Empfehlung einer Studienoption (Range 5% - 55%)



<https://oncomap.de/>

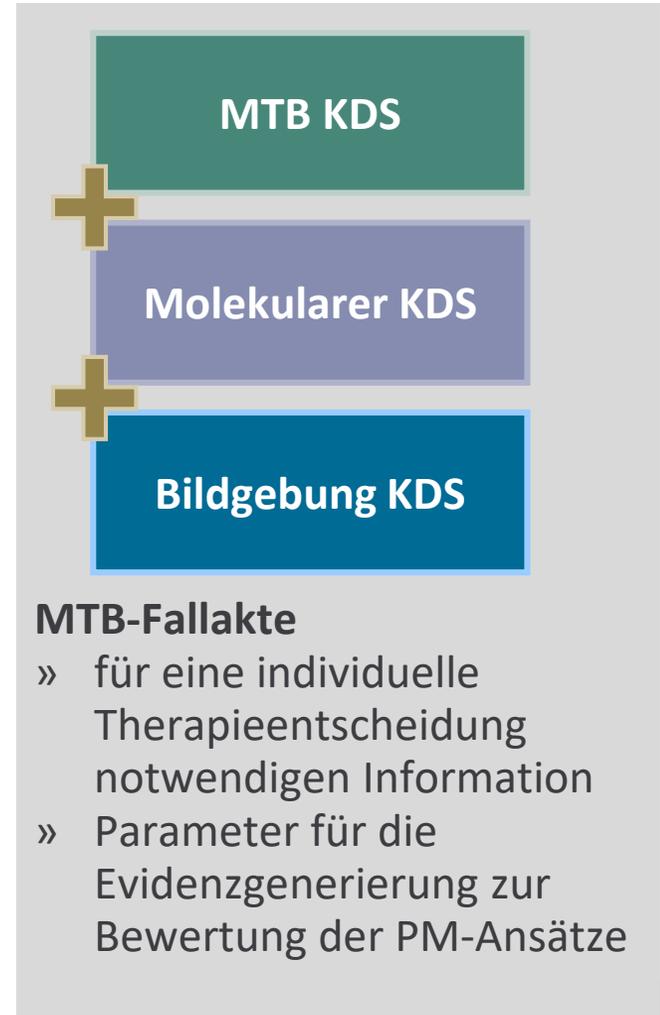
DNPM-Dokumentation

••• Harmonisierte Datensammlung-Grundlage der individuellen Entscheidungsfindung

Kerndatensätze der ZPM (> 150 standardisierte Parameter)

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

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



MTB-Fallakte

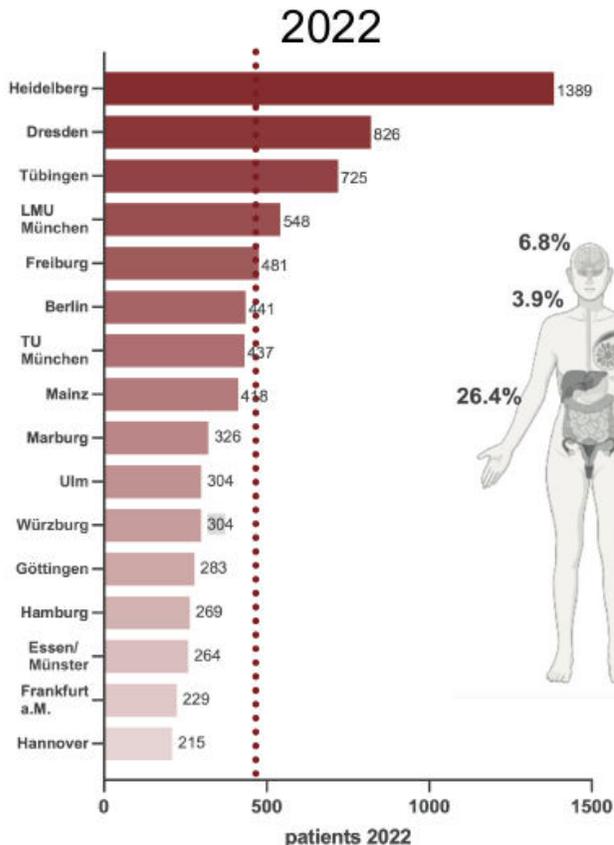
- » für eine individuelle Therapieentscheidung notwendigen Information
- » Parameter für die Evidenzgenerierung zur Bewertung der PM-Ansätze

Harmonisierung der Molekularen Tumorboards

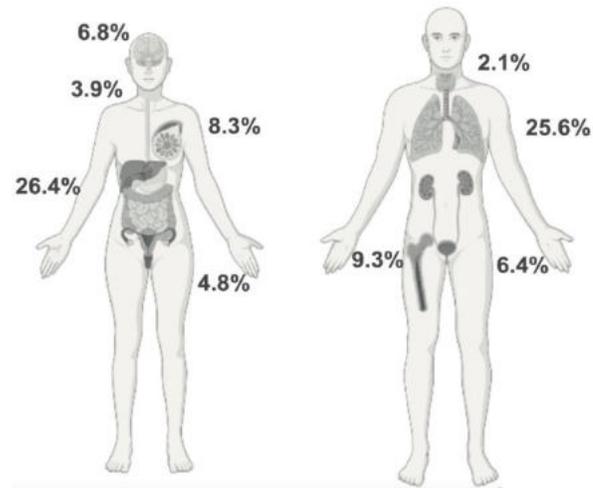
••• MTB Landscape NCTs/ CCCs Germany 2021/2022

Illert et al., unpublished data

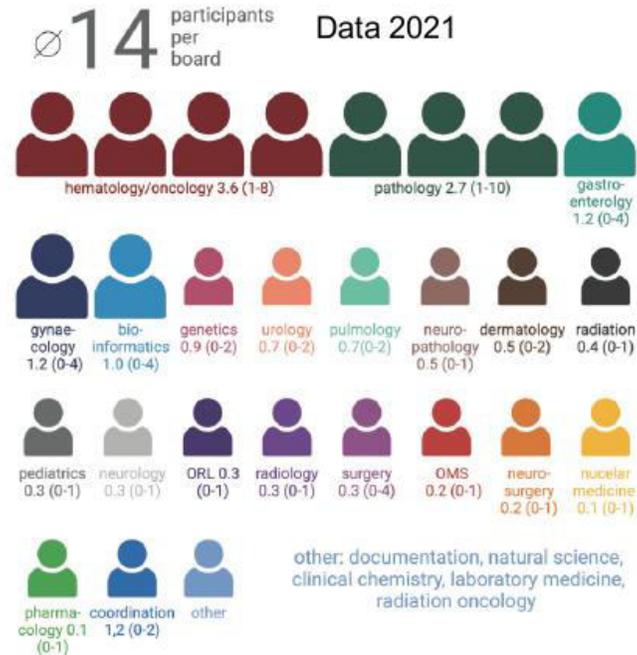
MTB Fallzahlen



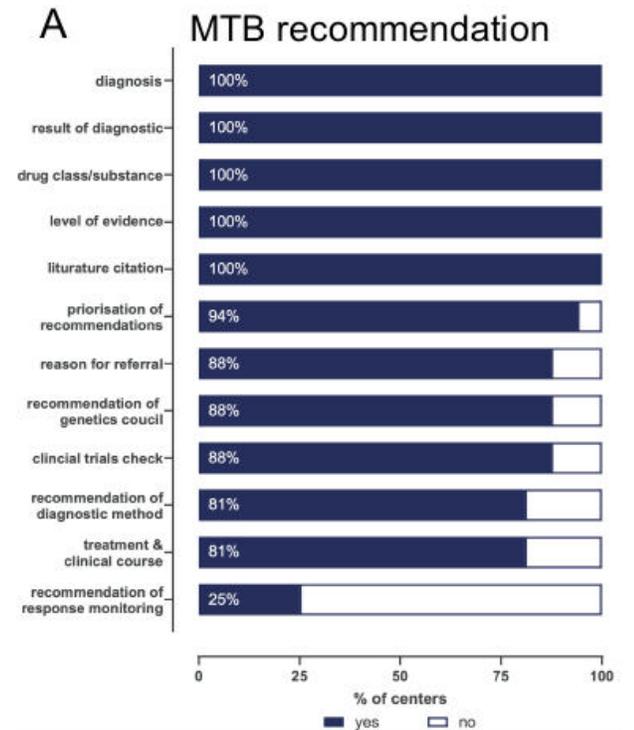
Entitätenverteilung



MTB Zusammensetzung



Grade of harmonization



DNPM-Datenstruktur

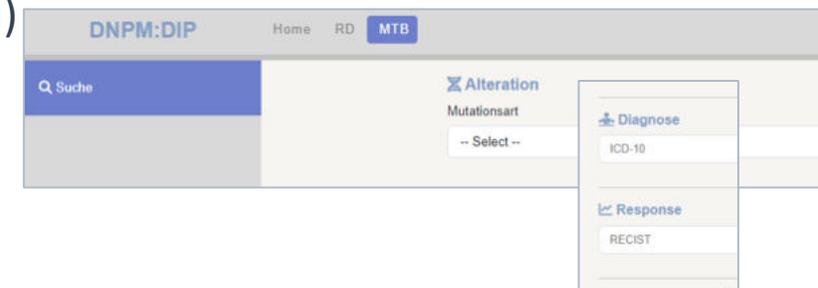
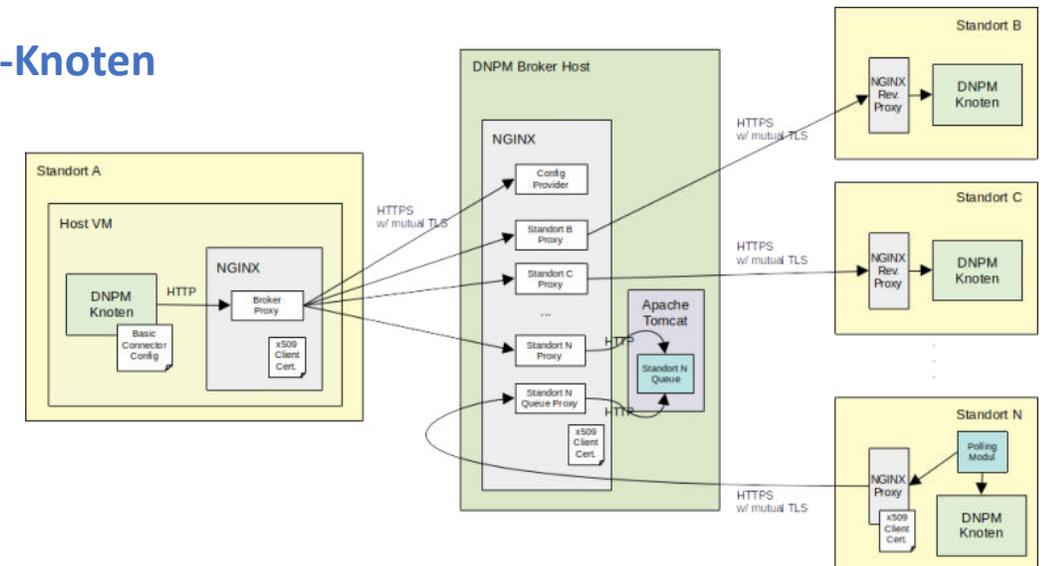
••• Evidenzgenerierung im DNPM durch eine gemeinsame Datenstruktur

dnpm:DIP Datenintegrationsplattform des DNPM

- **dezentrale** und **pseudonymisierte** Aggregation und Bereitstellung der MTB-Fallakte im zeitlichen Verlauf
- Netzwerkarchitektur aus **zentralem Broker** und **lokalen DNPM-Knoten** (sichere Speicherung der Daten innerhalb des Uniklinikums)

Grundlagen der dnpm:DIP

- gemeinsames **Datenschutzkonzept** und Ethikprüfung
- Breite Patienteneinwilligung als rechtliche Grundlage (**MI-I Broad Consent**)
- Nutzung bestehender IT-Lösungen der Standorte (ETL Prozesse aus z.B. lokaler Tumorboard-Dokumentationssoftware, Nutzung vorhandener Brückenköpfe und Datenintegrationszentren)
- Nutzerfreundliches **Front-End**



Mutationsart

-- Select --

Diagnose

ICD-10

Response

RECIST

Medikament

Empfohlen? Verabre

Name

...

Suchmodus

Föderiert

Abfrage

Abfrage

Abfrage

Überblick Patienten Anpassen

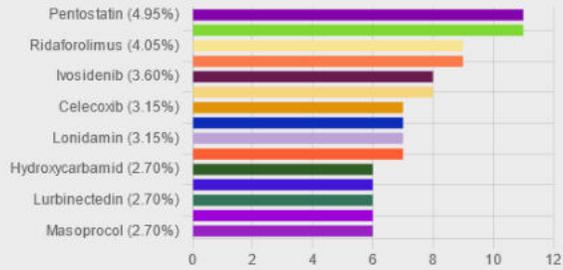
Demographie

Diagnose

Medikation

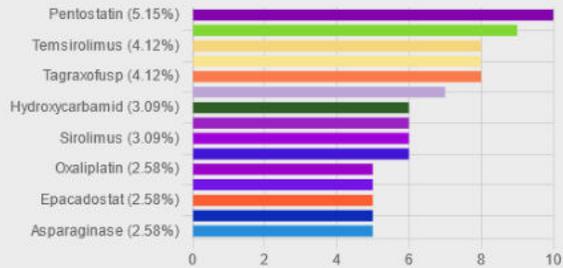
Empfehlungen

Gesamtverteilung (222)



Therapien

Gesamtverteilung (194)



Verteilung nach Variante

Variante

- Select --
- Select --
 - CNV ABL1 High-level-gain
 - CNV ABL1 Loss
 - CNV ABL1,AKT1 High-level-gain
 - CNV ABL1,AKT1,FGFR3 Low-level-gain
 - CNV ABL1,FGFR2,AKT1 Low-level-gain
 - CNV ABL1,FGFR3 Low-level-gain
 - CNV ABL1,HRAS Loss
 - CNV ABL1,MDM2 High-level-gain
 - CNV ABL1,MDM2,FGFR2 High-level-gain
 - CNV ABL1,MDM2,KRAS High-level-gain
 - CNV ABL1,TP53 Loss
 - CNV ABL1,TP53,BRCA1 Low-level-gain
 - CNV ABL1,TP53,FGFR2 Low-level-gain
 - CNV AKT1 High-level-gain
 - CNV AKT1,BRCA1 Loss
 - CNV AKT1,FGFR2,TP53 High-level-gain
 - CNV AKT1,FGFR3 High-level-gain
 - CNV AKT1,FGFR3,KRAS High-level-gain

Patient

Geschlecht

- Männlich
- Weiblich
- Divers

Vital Status

- Verstorben
- Lebend

Standort

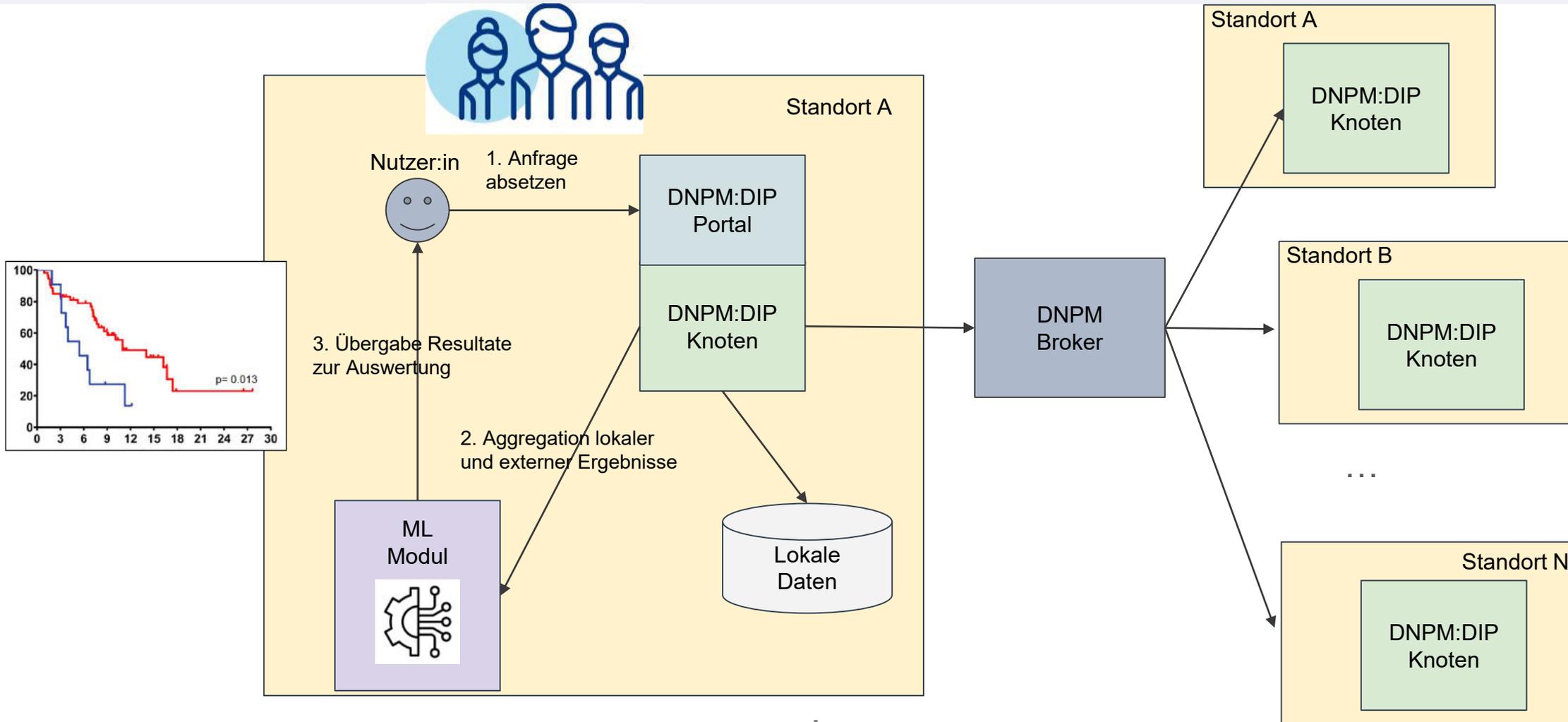
- Musterlingen
- Beispielhausen
- Berchingen

Alter (14 - 70)

Slider control for age range (14 - 70) with 'Anwenden' and 'Zurücksetzen' buttons.

Dnpm:DIP

- dnpm:DIP soll die Vorhersage des Ansprechens durch ML ermöglichen



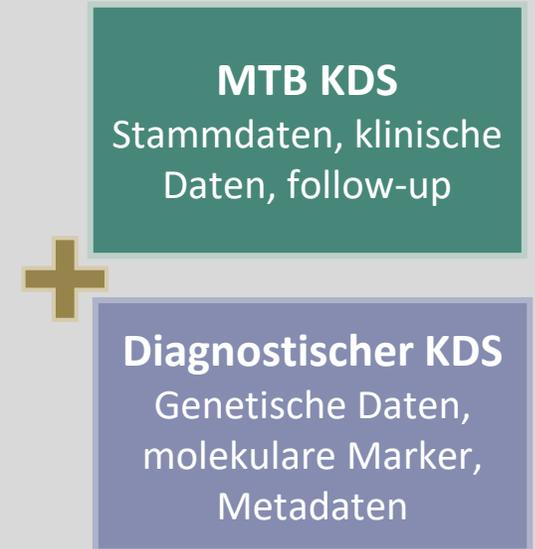
DNPM

••• Nutzung des DNPM und seiner Dateninfrastruktur

1) Individuelle Entscheidungsfindung beim einzelnen Patienten
(*Nutzung der Daten jedes Einzelnen zur Behandlung aller*)

2) Identifikation von „signs of hope“
Nutzung des aggregierten Datensatzes zur Identifikation von potentiell nützlichen Therapieansätzen. (*gemeinschaftliche wissenschaftliche Nutzung des Datensatzes im Verbund*)

3) Datengrundlage für klinische Studien
Rasche Rekrutierung von Patienten in molekular stratifizierten Studien. (*Einschluss möglichst vieler Patienten in Phase 1 und 2 Studien*)



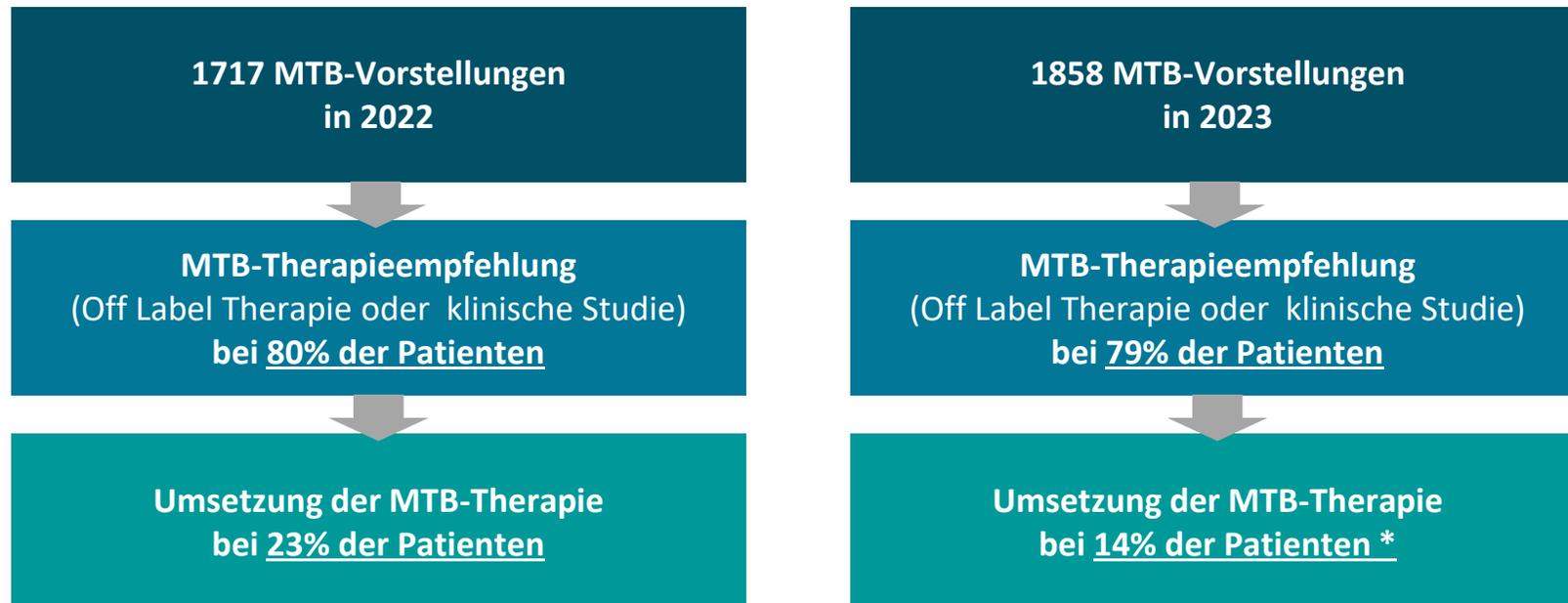
MTB-Fallakte

- » für eine individuelle Therapieentscheidung notwendigen Information
- » Parameter für Evidenzgenerierung

Molekulare Tumorboards

- Individuelle Entscheidungsfindung zum Nutzen des Patienten

MTB Outcome



* Vorläufige Zahl, mit weiteren Therapieumsetzungen ist zu rechnen

35% der Patienten profitieren von der MTB-Therapie
(PFS2/PFS1-Ratio > 1.3)

Vergleich mit großen Studien

MOSCATO Trial: **33% PFS-Ratio > 1,3**; PMID: 28365644
WINTHER Trial: **22,4% PFS-Ratio > 1,3**; PMID: 31011205
MASTER Studie: **35,7% PFS-Ratio > 1,3**; PMID: 34112699

Dnpm:DIP

••• Evidenzerzeugung durch Aggregation der Ergebnisse im Netzwerk

- **Data Governance** und Antragsprozedere basierend auf MII-Broad Consent und **DUAC-Verfahren**
- Einrichtung von lokalen und verbundweiten **Scientific Boards**
- Identifizierung von Studienkollektiven, neuen Biomarkern und Ansätzen für „Reverse Translation“



JIM Review-Symposium

doi: 10.1111/joim.13709

Precision cancer medicine: Concepts, current practice, and future developments

Anders Edsjö^{1,2,3}, Louise Holmquist^{1,3}, Birgit Geoerger^{4,5}, Frédérique Nowak⁶, Georgy Gomon^{7,8}, Catherine Alix-Panabières^{9,10}, Johan Staaf¹¹, Carolin Ploeger^{12,13}, Ulrik Lassen¹⁴, Andreas von Deimling^{20,21}, Rodrigo Dienstmann³⁰

Clinical outcome of biomarker-guided therapies in adult patients with tumors of the nervous system

Mirjam Renovanz,[†] Sylvia C. Kurz,[†] Johannes Rieger,[†] Bianca Walter,[†] Hannes Becker,[†] Hanni Hille,[†] Paula Bombach, David Rieger, Lucia Grosse, Lara Häusser, Marco Skardelly, Daniel J. Merk, Frank Paulsen, Elgin Hoffmann, Cihan Gani, Manuela Neumann, Rudi Beschoner, Olaf Rieß,

Next-Generation Sequencing of Advanced GI Tumors Reveals Individual Treatment Options

Michael Bitzer, MD^{1,2,3}; Leonie Ostermann¹; Marius Horgner, MD²; Saskia Biskup, MD, PhD²; Martin Schulze, DSc⁴; Kristina Ruhm, MSc⁵; Franz Hilke, MSc⁶; Ozgur Oner, MS⁷; Falko Fend, MD^{2,8}; Daniel Zips, MD⁹; Janina Beha, PhD⁹; and Nisar P. M.

The German Network for Personalized Medicine to enhance patient care and translational research

Homogenous TP53mut-associated tumor biology across mutation and cancer types revealed by transcriptome analysis

Eva Romanovsky¹, Klaus Kluck¹, Petros Christopoulos², Peter Sch

Präzisionsmedizin: Bildgebung im molekularen Tumorboard

Verena I. Gaidzik¹, Ambros J. Beer², Wolfgang Thaiss^{2,3}
¹Klinik für Innere Medizin III, Uniklinikum Ulm, Ulm, Deutschland
²Nuklearmedizin, Uniklinikum Ulm, Ulm, Deutschland
³Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Uniklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

Beck¹, Markus¹ and Jan Budczik⁴

Transitioning the Molecular Tumor Board from Proof of Concept to Clinical Routine: A German Single-Center A

Rouven Hoefflin^{1,2}, Adriana Lazarou^{1,2,†}, Maria Elena Hess^{2,3,†}, Meike Reiser^{2,4}, Julius Wehrle^{1,2}, Patrick Metzger³, Anna Verena Frey^{2,4}, Heiko Becker^{1,2}, Konrad Aumann^{2,4}, Kai Berner^{2,6}, Martin Boecker^{2,7}, Nico Buettner^{2,8}, Christine Dierks^{1,2}, Jesus Duque-Afonso^{1,2}, Michel Eisenblatter

nature communications

Article

<https://doi.org/10.1038/s41467-024-45247-6>

The molecular interaction pattern of lenvatinib enables inhibition of wild-type or kinase-mutated FGFR2-driven cholangiocarcinoma

Received: 6 February 2023

Stephan Spahn^{1,13}, Fabian Kleinhenz^{1,13}, Ekaterina Shevchenko^{2,3}

ZPM / DNPM als Studien-Akzelerator

••• Kooperation der ZPM mit pharmazeutischen Unternehmen

ZPM-Pharma-Dialog

- **Regelmäßiger Austausch** mit pharmazeutischen Unternehmen in verschiedenen Formaten (Workshops, AGs, bilaterale Gespräche)
- Zugang zu **Fallzahlab-schätzungen und synthetischen Studienarmen im ZPM-Real-World-Register** für Industriepartner
- Etablierung eines „**One-Stop-Shopping**“ Modells für die Industrie
 - zentrale ZPM-Geschäftsstelle als zentrale Anlaufstelle bei Studienanfragen
 - Abstimmung von Studienrahmenverträgen, Abbau regulatorischer und administrativer Hürden (aktuelle Gesetzgebung)
- **Beschleunigte Akquise von Industriestudien** für MTB-Patienten unter **Nutzung der ZPM-Datensammlung**

AG Studien

AG Regulatorik

AG Daten



Wertschöpfung und Synergien aus dem DNPM

••• Innovationsnetzwerk für Patient*innen, Industrie und Forschung



- **Sektorenübergreifender Zugang** zu interdisziplinären Versorgungskonzepten
- Teilnahme an klinischen Studien
- Effizientere Therapien
- Bessere Lebensqualität



Pharmaindustrie

vfa. Die forschenden
Pharma-Unternehmen

- **Durchführung von klinischen Studien**
- Erprobung und Validierung von neuen Diagnostika
- Entwicklung von DiGAs (ZPM:patient App) und interoperablen Softwarelösungen



Digital Health Europe

- **Einführung von AI und ML in die Nutzung der klinischen Daten**
- Prospektive, nicht randomisierte klinische Studienkonzepte (DRUP)
- Nutzung von Real-World Daten als Schlüssel für eine effiziente Translation

Immunvermittelte Erkrankungen ZPM-Inflammation im Molekularen Entzündungsboard (MEB)

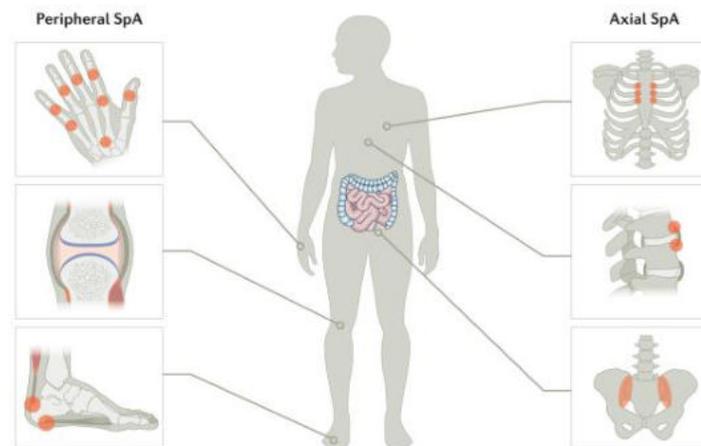
Dermatologie:

Psoriasis



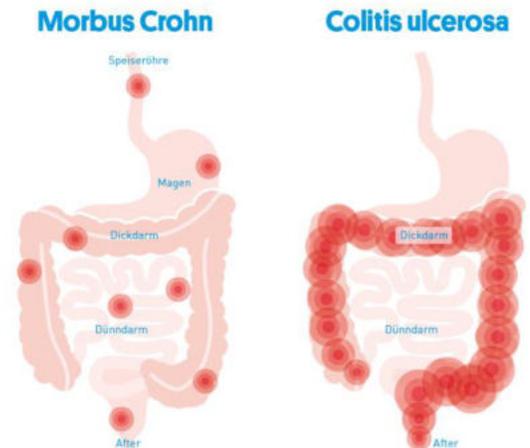
Rheumatologie:

Spondylarthritis



Gastroenterologie:

CED (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)



<https://www.verywellhealth.com/psoriasis-treatment-2328902>

Gracey et. al | Nature Reviews Rheumatology | 2020

<https://mein-leben-mit-ced.ch/krankheit/ced#gref>

Vielen Dank and alle Kolleg:innen in den Netzwerken und in genomDE



ZPM / DNPM
MALEK



nNGM
WOLF



DGP
SCHIRMACHER



Deutsches Konsortium
SCHMUTZLER



NCT (MASTER)
FRÖHLING

**Somatische & Erbliche
Tumorerkrankungen
& DGP**



ZSE
KRUDE



ZSE-ZKGD
NOETHEN



GfH
RIESS

**Seltene
Erkrankungen
& GfH**



DFG-NGS
SCHULTZE

**Bundesweite
Patientenvertreter-
Organisationen**



Fraunhofer IT
BERLAGE



GHGA
STEGLE



MI I (NSG)
KOHLBACHER

**IT, DB, Daten-
management,
Security, QM,
techn. DS**



TMF AG BioSysMed
KRAWCZAK



ACHSE
MUNDLOS



HKSH-BV
HAHNE

Wissenschaftliche & administrative Koordination
SEMLER, SIDDIQUI, v. KESSEL, FECHNER, SPLETT



**Autom. Analyse
Sequ-Standards
QM, Neue
Technologien
Regularien**



**Bundesministerium
für Gesundheit**