

PM4Onco – Tools und Daten für Molekulare Tumorboards

Chancen einer gemeinsamen Strategie

Prof. Dr. Dr. Melanie Börries

Institut für Medizinische Bioinformatik und Systemmedizin (IBSM)
Universität und Universitätsklinikum Freiburg

Entstehung und beteiligte Stakeholder

- Zunehmender Bedarf an Personalisierter Medizin (2023: >7000 MTB-Fälle an den CCC-Standorten)
- u.a. Task von Use-Cases der Medizininformatik-Initiative (MII) – Phase 2
 - z.B. MIRACUM-Use Case 3 „IT-Support für MTBs“ mit Beteiligung des Freiburger MTB
 - Entwicklung von Analyse-Pipelines
 - Visualisierungs-Tools – Datenstruktur – cBioPortal
 - Roll-out via DIZ
 - z.T. im klinischen Alltag genutzt
- gleichzeitig, nicht nur in der Medizininformatik-Initiative, arbeiten weitere nationale Konsortien an der Aufgabenstellung
- in Phase 3 der MII erhielt das Verbundprojekt PM4Onco u.a. das Ziel, die Ergebnisse möglichst vieler (nationaler) Stakeholder zu **harmonisieren**



Das PM4Onco-Team:



Das PM4Onco-Team:



Weitere nationale Konsortien:

Schritt 2 und zweite Challenge:

Harmonisierung mit den weiteren nationalen Stakeholdern und Konsortien



3. Ebene:

Die föderale Struktur in Deutschland



3. Ebene:

Die föderale Struktur in Deutschland



Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs



PM4Onco-Standorte in Deutschland



Last but not least:

Die Bundesebene: BfArM, BMBF, BMG



Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs



PM4Onco-Standorte in Deutschland



Bundesministerium für Gesundheit



Bundesministerium für Bildung und Forschung



Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte



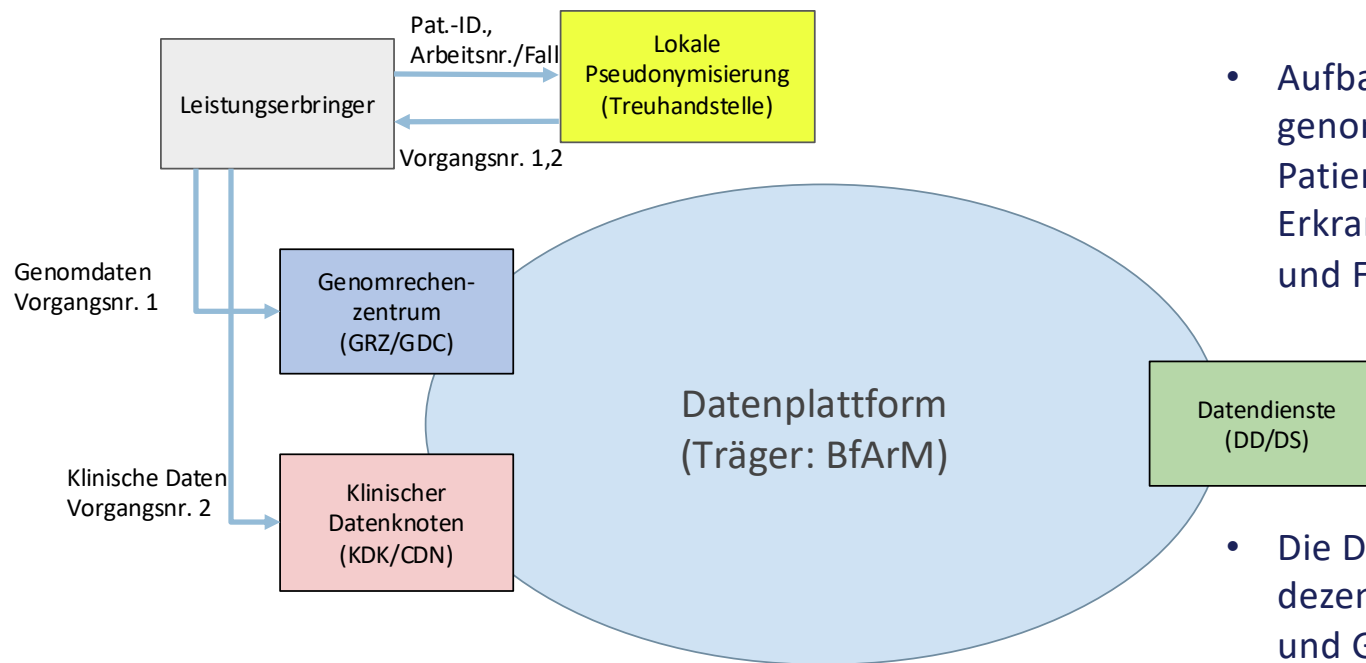
Modellvorhaben Genomsequenzierung

- Gesetz zur Weiterentwicklung der Gesundheitsversorgung (Gesundheitsversorgungsweiterentwicklungsgesetz – GVWG)
- Vom Bundestag am 11. Juli 2021 beschlossen: Artikel 1, Änderung des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V), §64e (neu):

Modellvorhaben zur umfassenden Diagnostik und Therapieempfehlung mittels Genomsequenzierung bei seltenen und bei onkologischen Erkrankungen

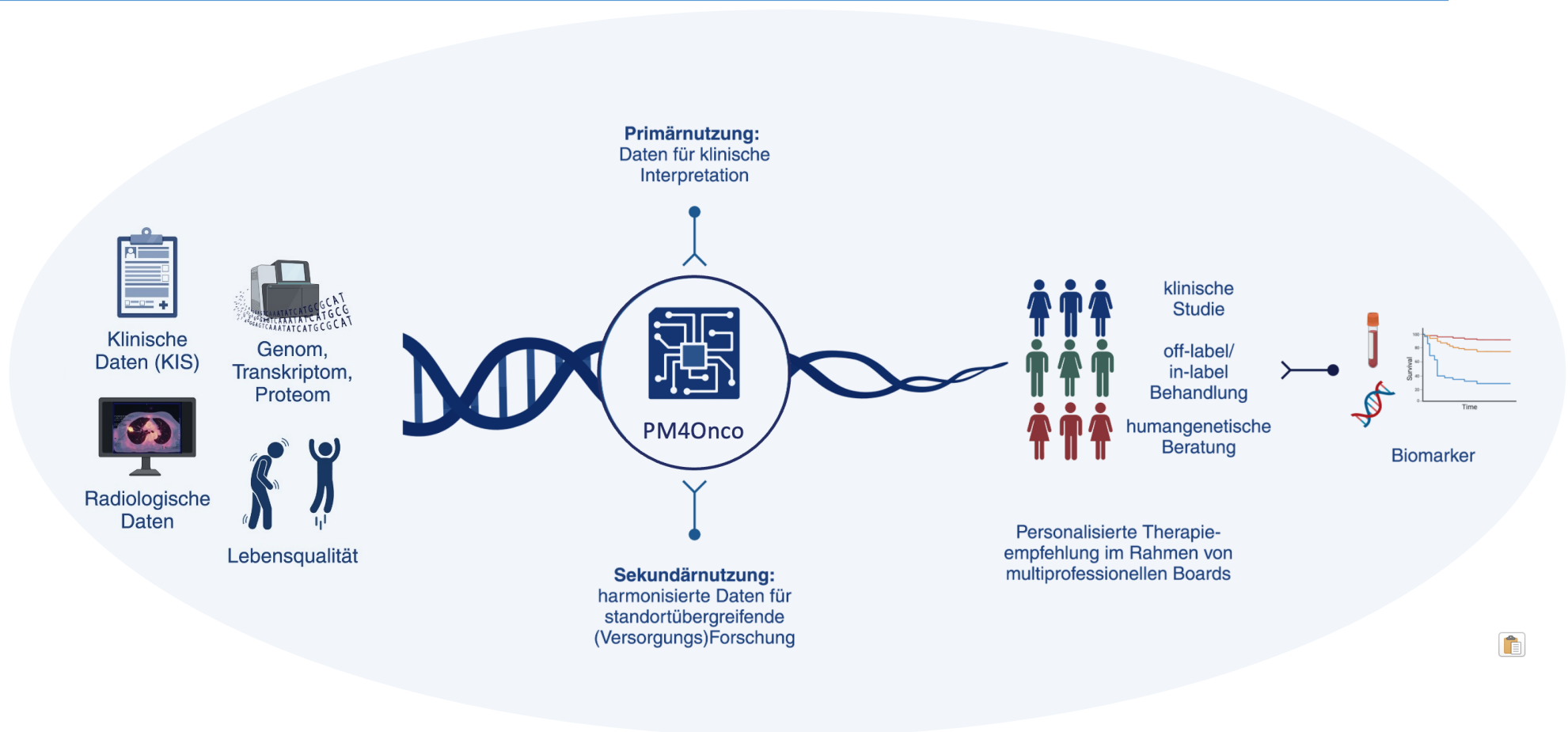
- GKV (GKV-Spitzenverband und Vertreter der Krankenkassenarten) schließt mit den Leistungserbringern (Berechtigung der Teilnahme nach Absatz 4 Satz 2) für die Krankenkassen einen einheitlichen Vertrag zur Durchführung des Modellvorhabens - Laufzeit: mind. 5 Jahre
- Die im Modellvorhaben gewonnenen Daten sollen zu folgenden Zwecken nutzbar gemacht werden (§ 64e SGB V, Abs. 11):
 - Verbesserung der Versorgung durch umfassende Diagnostik und Therapiefindung mittels einer Genomsequenzierung
 - Qualitätssicherung
 - Evaluation des Modellvorhabens
 - wissenschaftliche Forschung

Modellvorhaben Genomsequenzierung:



- Aufbau und Betrieb einer Plattform, in der genomische und klinische Daten von Patient:innen mit onkologischen und seltenen Erkrankungen gespeichert und für Versorgung und Forschung nutzbar gemacht werden sollen
- Die Datenhaltung in der Plattform erfolgt dezentral in klinischen Datenknoten (KDK) und Genomrechenzentren (GRZ).

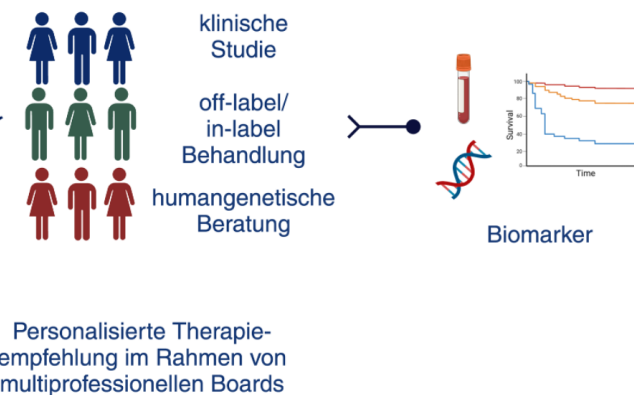
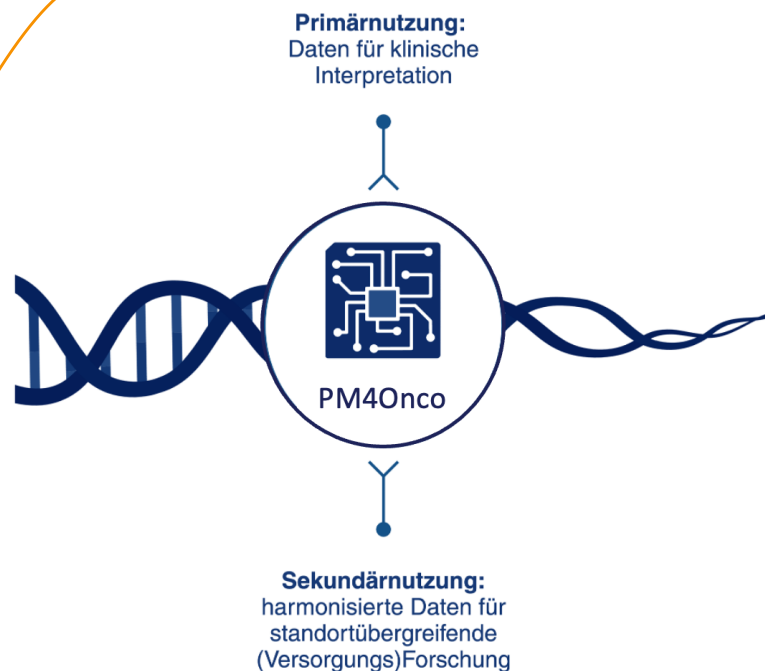
Datennutzung für die personalisierte Onkologie



Datennutzung für die personalisierte Onkologie

Standardisierte Kerndatensätze
(AP2)

Integration der Landeskrebsregister-Daten
(AP1)

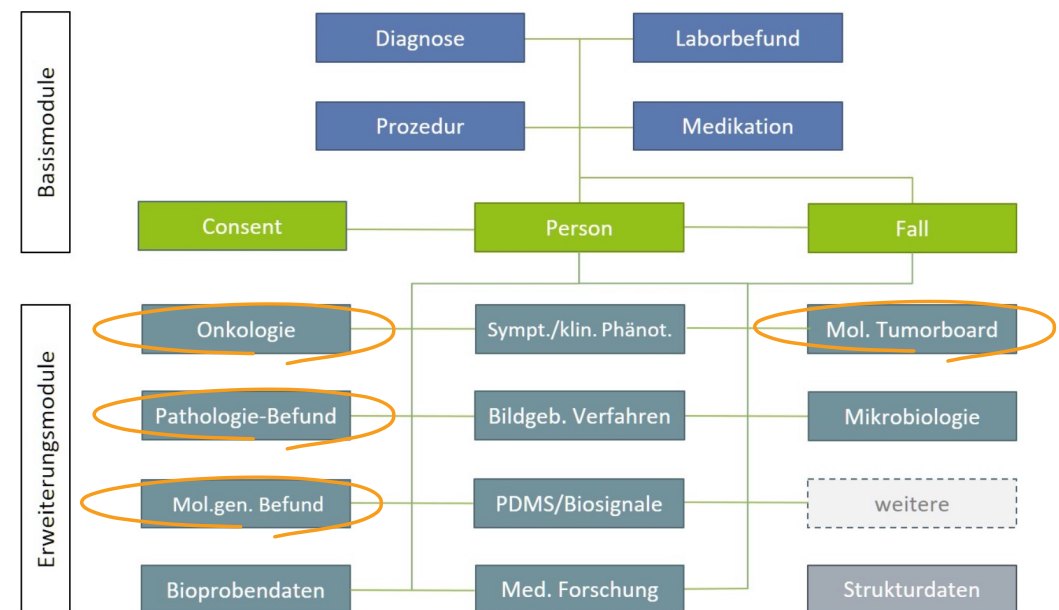


Integration von PROs (Patient Reported Outcomes)
(AP3)

PM4Onco AP2 – Standardisierte Kerndatensätze

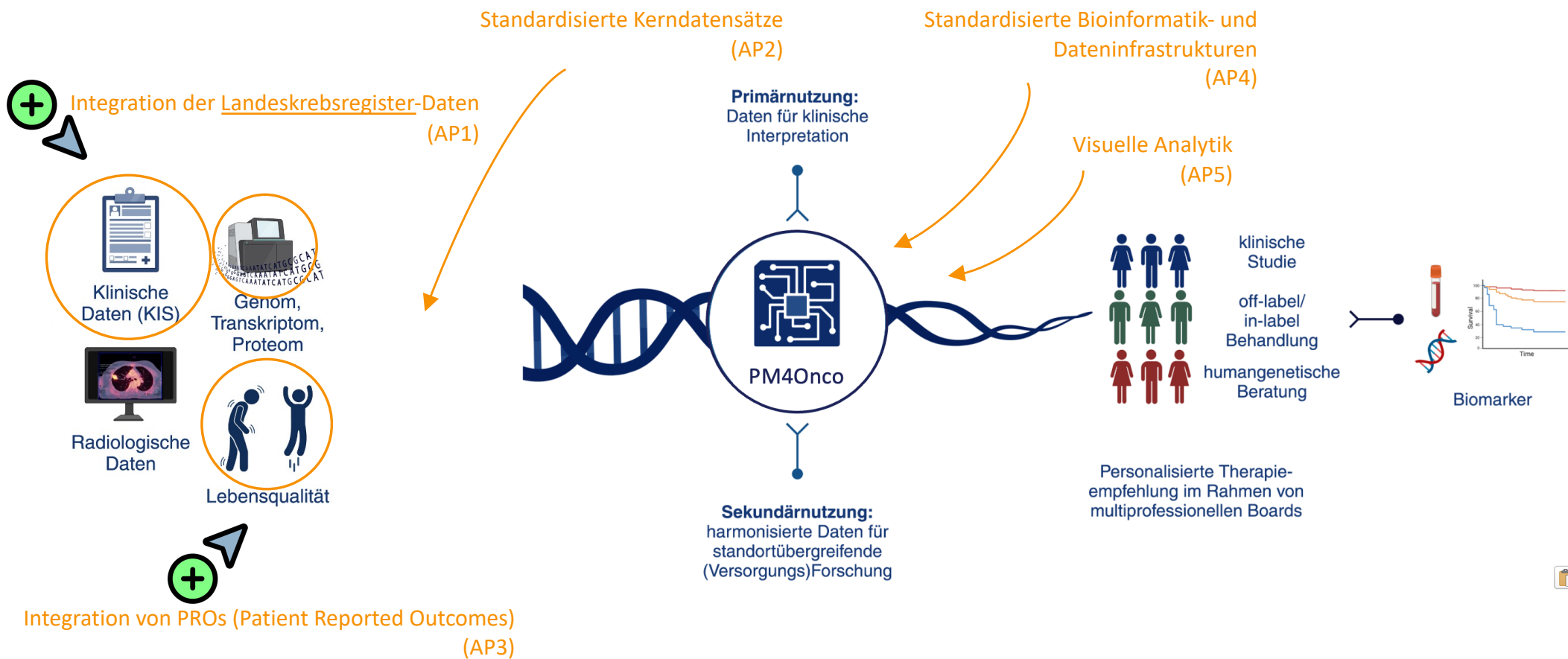
Ziel: Vollständige Informationen für MTBs

- Anwendungsprofil „**PersOnco**“ (Personalisierte Onkologie) im Rahmen des MII-Kerndatensatzes
 - Onkologie (=/= oBDS)
 - Molekulares Tumorboard (PM4Onco)
 - Molekulargenetischer Befundbericht
 - Pathologie-Befund
- weitere Informationen (zB bildgebende Daten) sind über weitere Erweiterungsmodule abrufbar



Quelle: www.medizininformatik-initiative.de/de/der-kerndatensatz-der-mii

Datennutzung für die personalisierte Onkologie

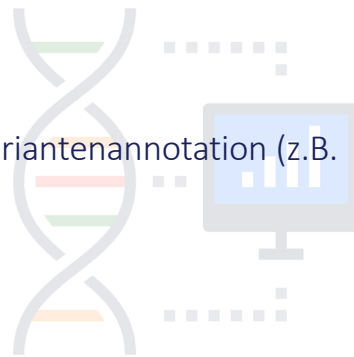


PM4Onco AP4 & AP5

Standardisierte Bioinformatik- und Dateninfrastrukturen

Ziel: standardisierte, reproduzierbare bioinformatische Pipelines & Definition entsprechender Dateninfrastrukturen

- Implementierung einer Referenzpipeline
- Darstellung der Ergebnisse als Kerndatenelemente
- Schnittstelle zum GHGA
- Erstellung von Referenzdatensätzen
- Integration mit Datenbanken zur Variantenannotation (z.B. ClinVar)



Visuelle Analytik

Ziel: Darstellung komplexer molekularer Informationen zur Unterstützung bei der Entscheidungsfindung

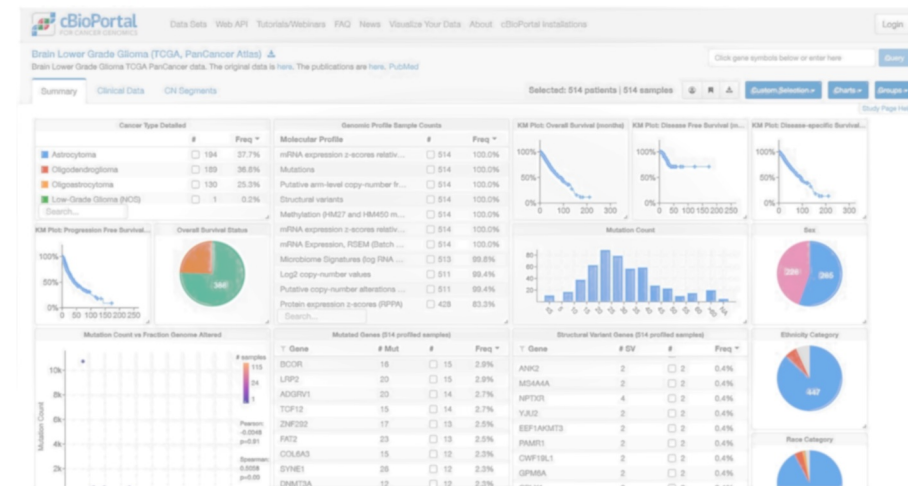


Abb.: adaptiert nach H. Busch et al.

Visualisierung – cBioPortal



Data Sets Web API R/MATLAB Tutorials/Webinars FAQ News Visualize Your Data About

Willkommen auf der cBioPortal-Instanz des [Molekularen Tumorboards \(MTB\) der Uniklinik Freiburg](#). Sie finden hier die Ergebnisse der bioinformatischen Auswertung der Sequenzierungsergebnisse aus Tumorproben des aktuellen MTB. Die Daten wurden durch das [Institut fuer Medizinische Bioinformatik und Systemmedizin \(IBSM\)](#) mit der [miracum-pipe](#) analysiert.

Bei Fragen und Anmerkungen zu cBioPortal kontaktieren Sie bitte [Thomas Pauli](#).

Bei Fragen und Antworten zu unserer Auswertung kontaktieren Sie bitte unsere [Team Mailbox](#).

Query Quick Search **Beta!** Download

Please cite: Cerami et al., 2012 & Gao et al., 2013

Select Studies for Visualization & Analysis: 0 studies selected (0 samples) Search...

Other 6

☐ Select all listed studies (6) [Help](#)

Other

☐ molecular_tumor_board 15.03.2023 23 samples

☐ molecular_tumor_board ATLEP 19 samples

☐ molecular_tumor_board CNS Cohort 35 samples

☐ molecular_tumor_board OnkoZert 27.11.2022 74 samples

☐ molecular_tumor_board archive 1124 samples

☐ molecular_tumor_board demo 3 samples

0 studies selected (0 samples)

Query By Gene

OR

Explore Selected Studies

What's New

- New data and features released
- New tools released

Sign up for low-volume email news alerts:

Or follow us [@cbioportal](#) on Twitter

Example Queries

- Primary vs. metastatic prostate cancer
- RAS/RAF alterations in colorectal cancer
- BRCA1 and BRCA2 mutations in ovarian cancer
- POLE hotspot mutations in endometrial cancer
- TP53 and MDM2/4 alterations in GBM
- PTEN mutations in GBM in text format
- Patient view of an endometrial cancer case
- All TCGA Pan-Cancer
- MSK-IMPACT clinical cohort, Zehir et al. 2017
- Histone mutations across cancer types

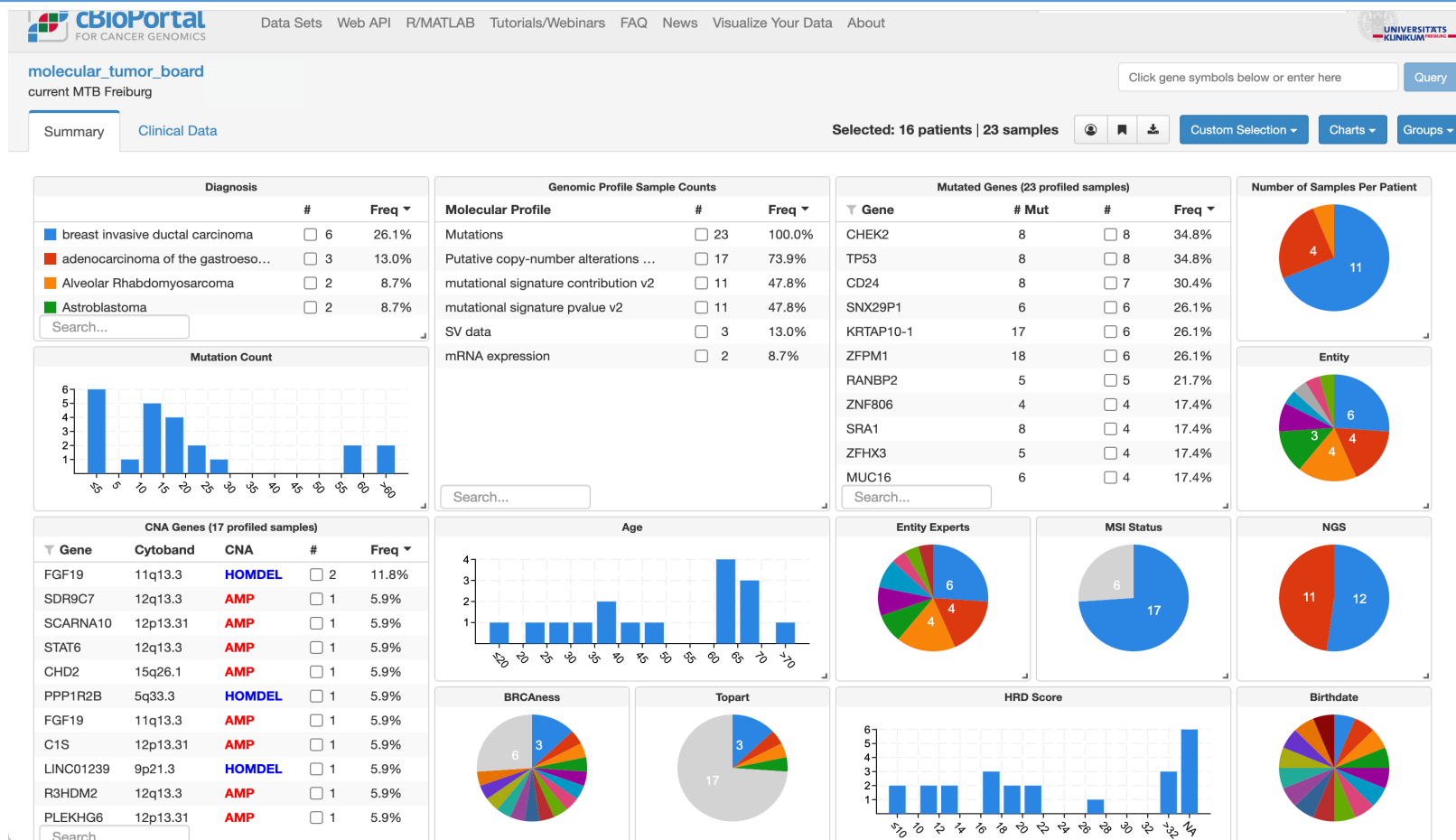
Testimonials

"Whenever bench scientists ask me how they can look at TCGA data, I've never had a good answer for them. Now I do. The cBio Portal meets a critical need—it is the interface that the cancer research community needs to access the wealth of TCGA. Even as a computational biologist, I use it to follow-up on genes of interest. It makes querying the data much less painful."

--Postdoctoral Fellow, Oregon Health & Science University

[View All](#)

Visualisierung – cBioPortal



Visualisierung – cBioPortal

cBioPortal FOR CANCER GENOMICS

Data Sets Web API R/MATLAB Tutorials/Webinars FAQ News Visualize Your Data About

Patient:
 Samples: 2 MTB_460_Somatic Show all 2

Summary Pathways Clinical Data

1 2 3

65 Mutations (page 1 of 7)

Samples	Gene	Protein Change	Annotation
2	PIK3CA	H1047R	
2	TP53	E154_N156del	
2	POLE	E18K	
2	ZMYM3	A1330P	
2	PRPF8	I1092T	
2	CUX1	E877K	
2	SHH	R61S	
2	MUC4	P3440S	
2	OR2M5	D191N	
2	PCGF6	T17S	

0 Structural Variants (page 1 of 1)

Gene 1 Gene 2 Annotation Variant Class Event Info Connection Type

PIK3CA H1047R

Oncogenic Gain-of-function

PIK3CA, the catalytic subunit of PI3-kinase, is frequently mutated in a diverse range of cancers including breast, endometrial and cervical cancers.

The PIK3CA H1047R mutation is known to be oncogenic.

Biological Effect Therapeutic Implications

Level	Alteration(s)	Drug(s)	Level-associated cancer type(s)
1	H1047R and 10 other alterations	Alpelisib € Fulvestrant €	Breast Cancer
4	H1047R	LOXO-783 €	All Solid Tumors
4	H1047R	LOXO-783 € Fulvestrant €	Breast Cancer
4	Oncogenic Mutations	RLY-2608 €	All Solid Tumors
4	Oncogenic Mutations	RLY-2608 € Fulvestrant €	Breast Cancer
4	H1047R	LOXO-783 € Fulvestrant €	Breast Cancer

The information above is intended for research purposes only and should not be used as a substitute for professional diagnosis and treatment.

Levels of Evidence

Onc@KB Feedback

molecular_tumor_board demo

13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 X Y

65

COSMIC gnomAD ClinVar dbSNP REVEL Score

COSMIC	gnomAD	ClinVar	dbSNP	REVEL Score
1983		Pathogenic		0.455
		Uncertain_significance		0.029
				0.111
				0.697
			rs1795487910	0.092
		Likely_benign		0.677
0			rs202065387	0.037
2	0.000040		rs139290187	0.038
	0.00026		rs571651624	0.087

Visualisierung – cBioPortal

cBioPortal FOR CANCER GENOMICS

Data Sets Web API R/MATLAB Tutorials/Webinars FAQ News Visualize Your Data About

UNIVERSITÄT
KLINIKUM
FREIBURG

Patient:
Samples: 2 MTB_460_Somatic Show all 2 samples

molecular_tumor_board demo

Summary Pathways Clinical Data Files & Links MTB ClinicalTrialsGov PDF Report QC Report Slide

PDF Report

MTB 460 - Report

1 / 31 | 100% + | [Icons]

MTB 460 - Report

AG Börries

Analyse-Ergebnisse auf einen Blick

Tabelle 1: Schlüsselergebnisse der Analyse

Eigenschaften	Wert (VAF > 10%)	Wert (VAF > 5%)	Einordnung
Mutationslast	1.32/Mb	1.75/Mb	-
Mittlere TMB der Entität	BRCA	2.63 (0.2-290.8)	-
Anzahl somatischer Mutationen	34	41	-
BRCAness	29.95 %	-	++
HRD-Score (LoH LST TAI)	46 (10 17 19)	-	++
Anzahl CNV-Regionen	189 Regionen	-	+
Anzahl seltener Keimbahnmutationen	102	109	-
Studiencheck	Soraträm: negativ JDQ443A: negativ	TopArt: BRCA positiv.	TopArt-Score (FR): 5 (P1)
Tumorzellgehalt (Ploidität)	0.79	(3.2)	+

Visualisierung – cBioPortal

Data Sets Web API R/MATLAB Tutorials/Webinars FAQ News Visualize Your Data About

Patient:

Samples: 2 MTB_460_Somatic Show all 2 samples

molecular_tumor_board demo

Summary

Pathways

Clinical Data

Files & Links

MTB

ClinicalTrialsGov

PDF Report ✕

QC Report ✕

Slide ✕

Patient



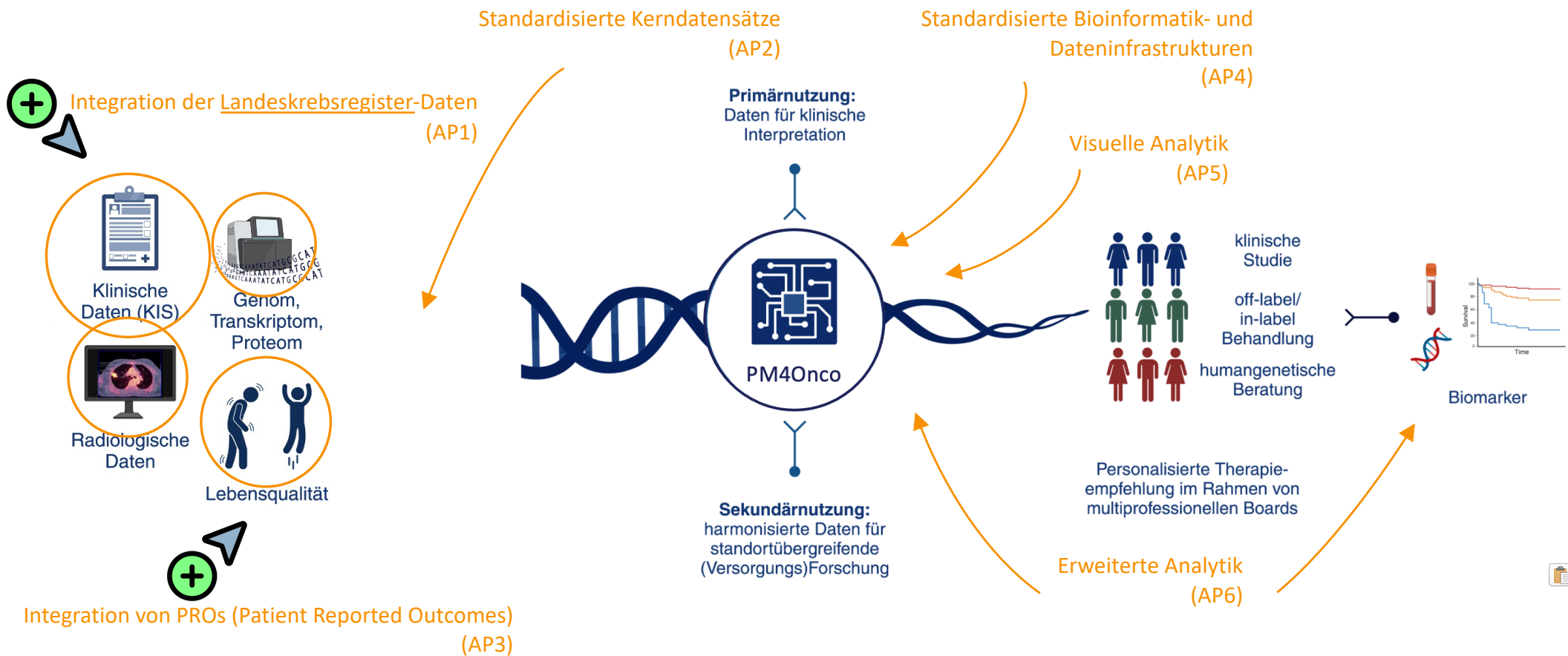
Attribute	Value
Age	43
Number of Samples Per Patient	2

Samples



Attribute	MTB_460_Somatic
Mutation Count	65
Entity	Breast
Entity Experts	Graessel/Jung, (Illert)
MSI Status	Non-MSI-H
NGS	WES
BRCAness	29.9 (6;53.4)
Diagnosis	Mamma-Ca
HRD Score	46
TMB	1.32
Topart	5 (P1: 2 P2: 2 G1: 1 G2: 0)

Datennutzung für die personalisierte Onkologie



PM4Onco AP7 & AP8

AP7: Roll-Out

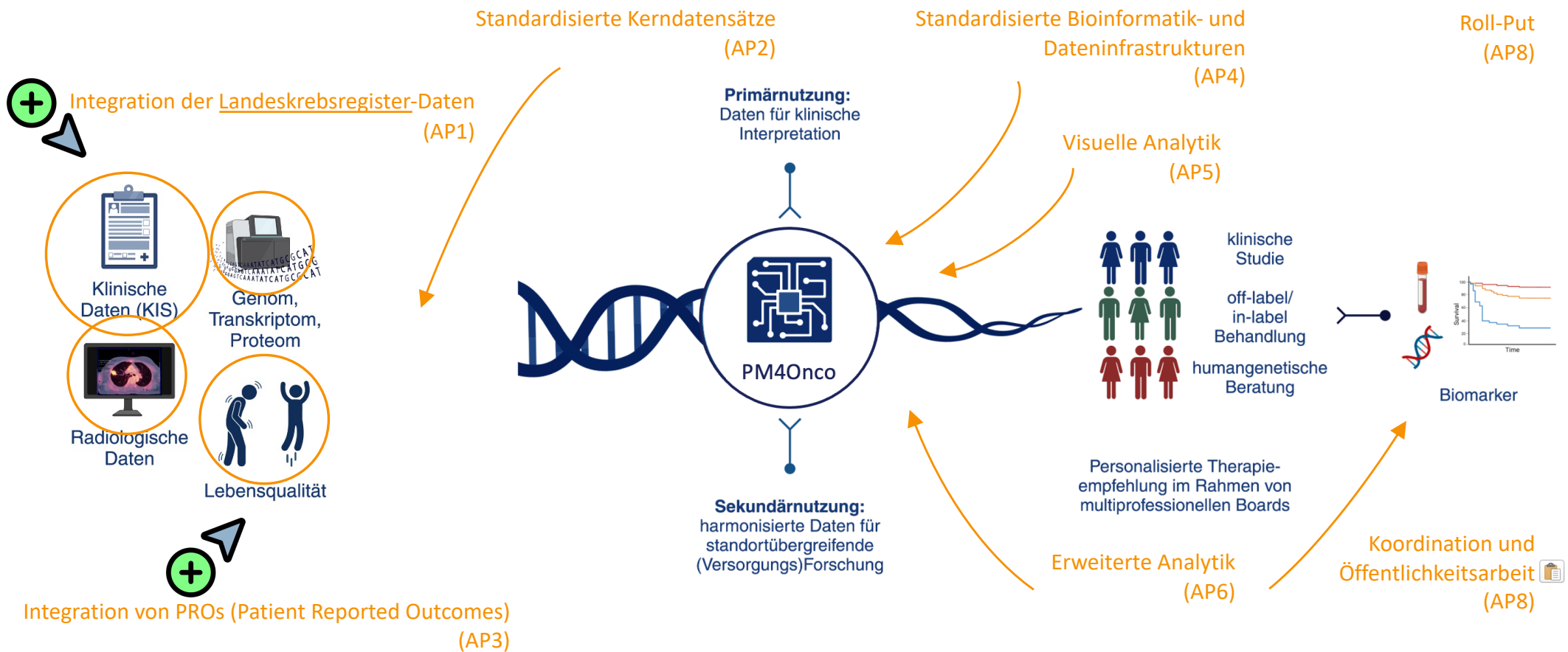
Ziel: Roll-Out der entwickelten Software-Lösungen
bzw. einzelner Lösungskomponenten
an 22 DIZ der beteiligten Standorte

AP 8: Koordination und Öffentlichkeitsarbeit

- ... Patientenvertretung
- ... Projekt-Website pm4onco.de || Social Media
- ... Workshops:
- ... PM4Onco Veröffentlichungen
- ... Vorträge



Datennutzung für die personalisierte Onkologie



Herzlichen Dank



... an das gesamte PM4Onco-Team

... mit den Patientenvertretern
Rainer Göbel und Werner Kubitza

... mit den Mitgliedern des Scientific Advisory Boards
Katrin Crameri (Schweiz)
Elaine Mardis (USA)
Hans-Ulrich Prokosch (Deutschland)
Valtteri Wirta (Schweden)

... an alle Mitstreiter:innen der
beteiligten Konsortien

... sowie an alle MTBs der CCCs in
Deutschland

