

miracum

Medical Informatics in Research and Care in University Medicine

Use Case 3

From Knowledge to Action – **Support for Molecular Tumor Boards**

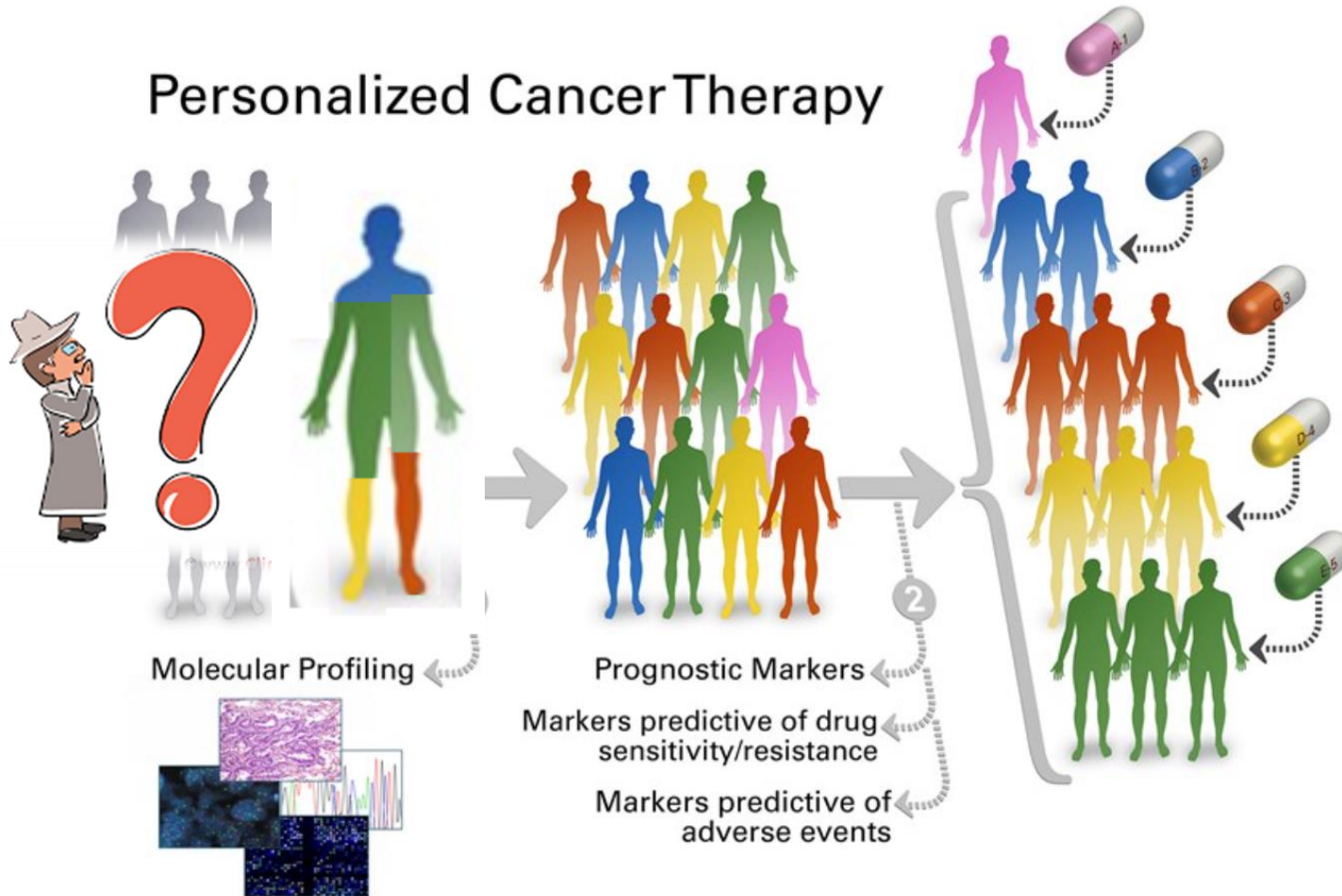
Geleitet durch: Dr. Dr. Melanie Börries

Vortragender: Jan Christoph für das UC3-Team

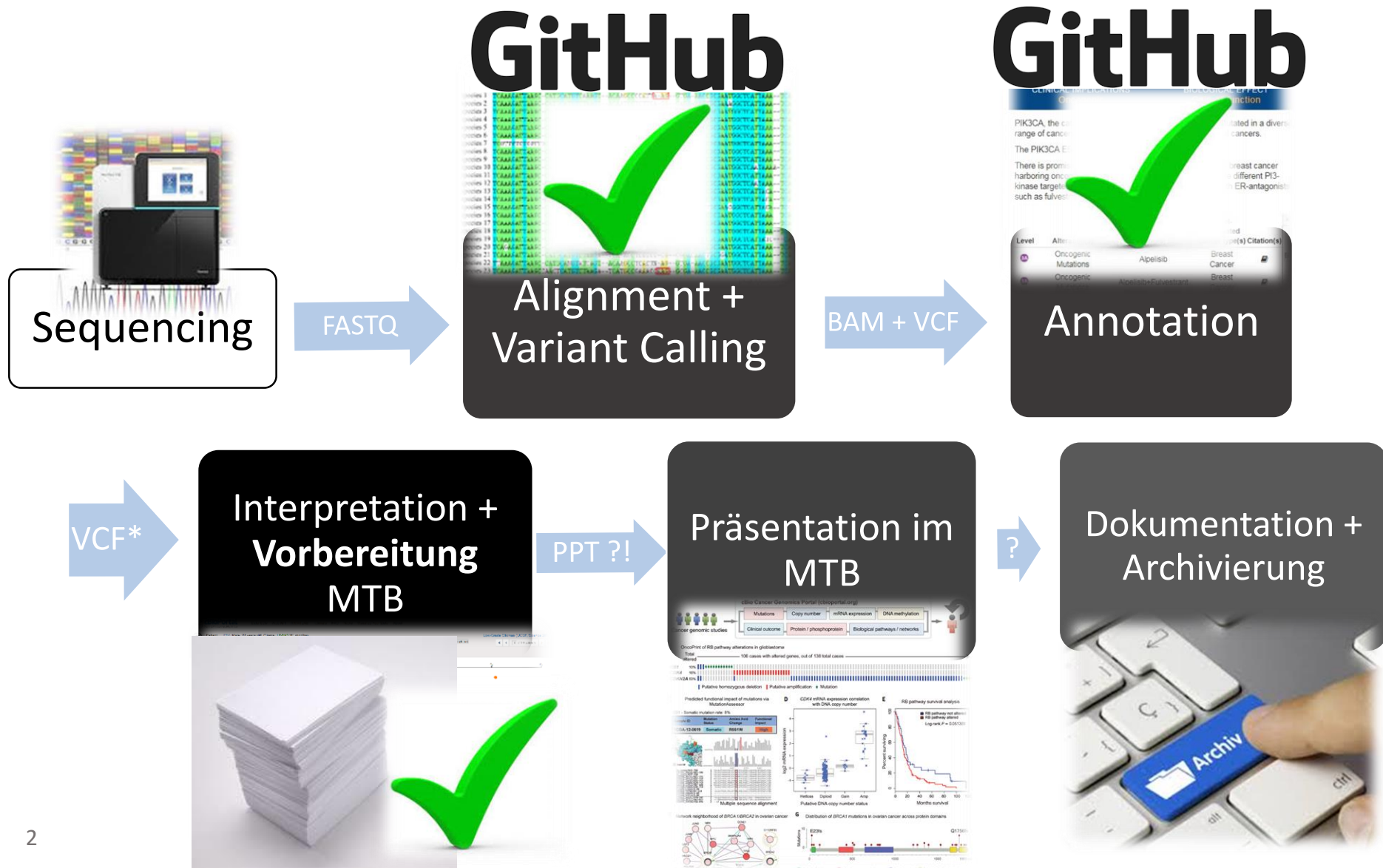
29.03.2019

MIRACUM Symposium in Mainz

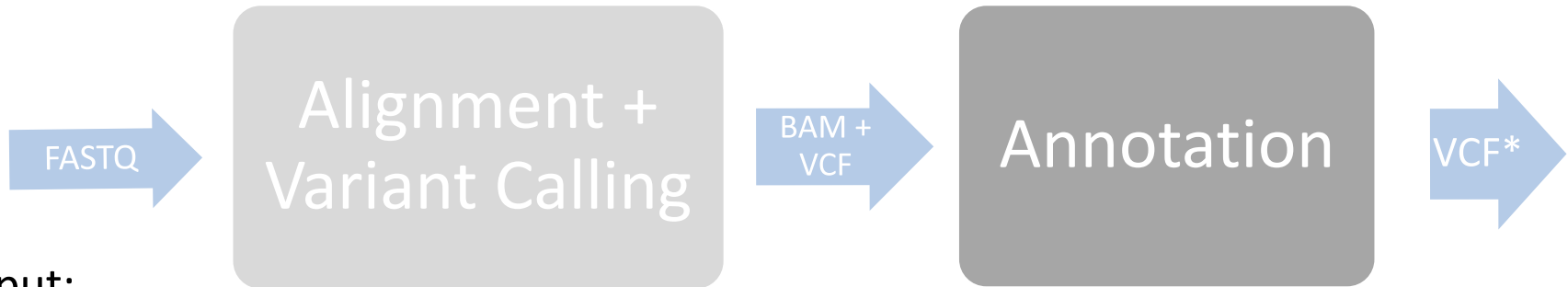
Personalized Cancer Therapy



Prozesse des Molekularen Tumorboards aus Sicht von UC3



MIRACUM-Pipe: Modulares Konzept

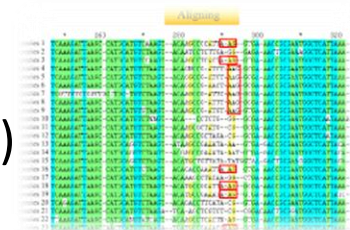


Input:

- FASTQ-Dateien aus WES (aktuell) bzw. Panels (als nächstes geplant) sowie später RNASeq & Methylierungsdaten

Intermediärer Output/Input:

- Alignment mit erkannten Varianten (VCF-Dateien)



Finaler Output

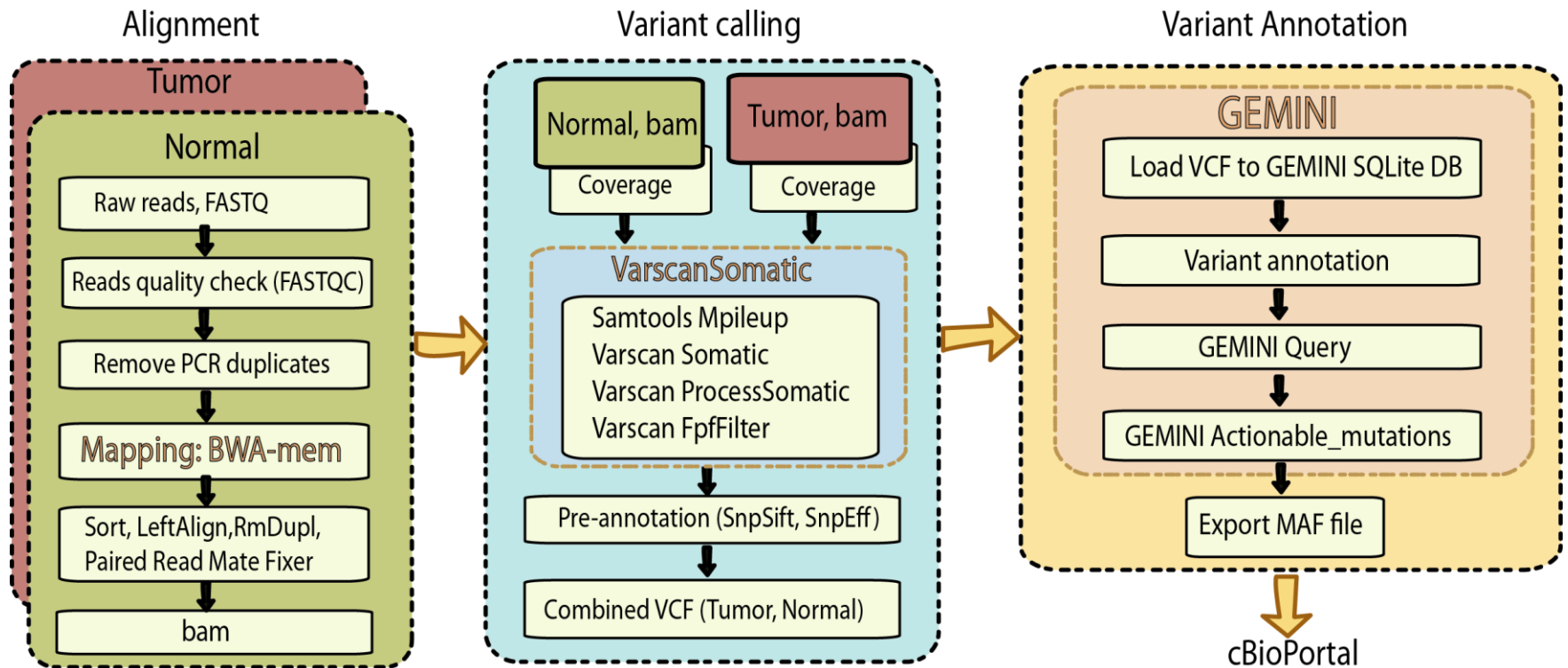
- Annotation der Varianten mit klinisch relevanten Details aus Datenbanken z.B. ClinVar, COSMIC, ExAC, OncoKB (annotierte VCF*/CSV/MAF-Dateien)
- PDF-Report



A screenshot of a clinical report for the PIK3CA E545A mutation. The report is divided into two main sections: 'CLINICAL IMPLICATIONS' and 'BIOLOGICAL EFFECT'. The 'CLINICAL IMPLICATIONS' section includes a table with columns for 'Level', 'Alteration(s)', 'Drug(s)', and 'Level-associated cancer-specific clinical trial(s)'. The 'BIOLOGICAL EFFECT' section provides a detailed description of the mutation and its potential impact on cancer treatment.

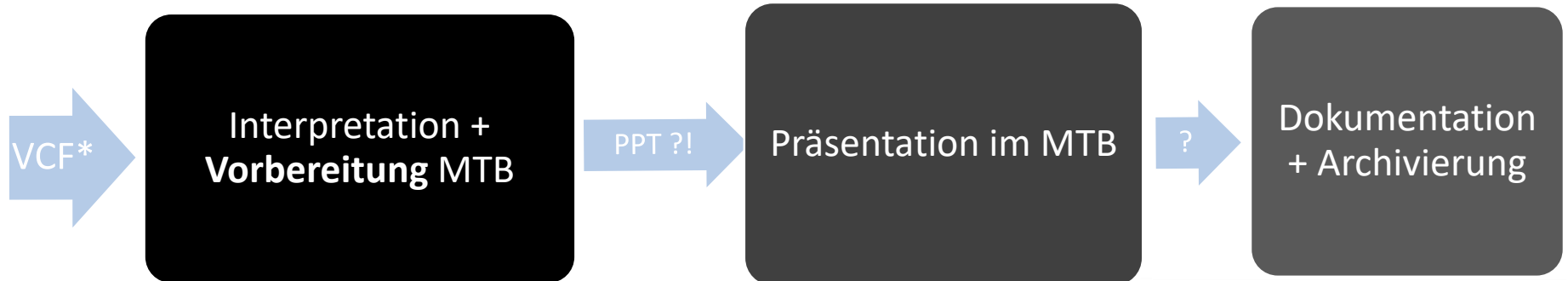
Level	Alteration(s)	Drug(s)	Level-associated cancer-specific clinical trial(s)
OncoPrint	OncoPrint	OncoPrint	OncoPrint

MIRACUM-Pipe: auf GitHub verfügbar!



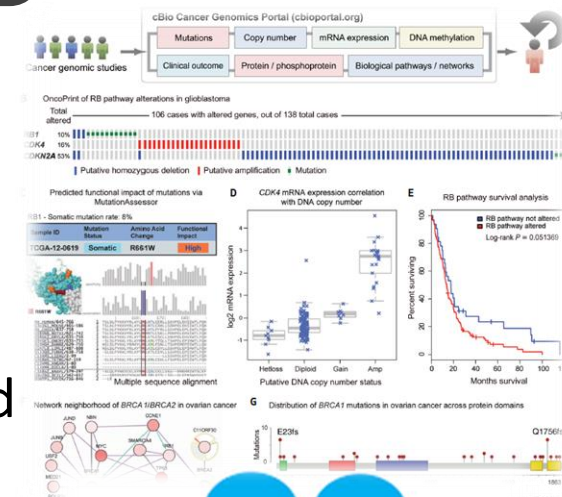
<https://github.com/AG-Boerries/MIRACUM-Pipe>

Stakeholder-Analyse für User-centered Design Process



Unterstützung bei der Interpretation der Varianten (geliefert durch die MIRACUM-Pipe), Vorbereitung & Durchführung des MTB:

- **cBioPortal** + zu entwickelnde Anpassungen und Visualisierungen



Wer sind die Anwender, was wollen & brauchen sie?



Bereitstellung der annotierten Ergebnisse in lokalem cBioPortal an jedem Standort



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



Patient: P04, Male, 22 years old, Glioma, LIVING(61 months)

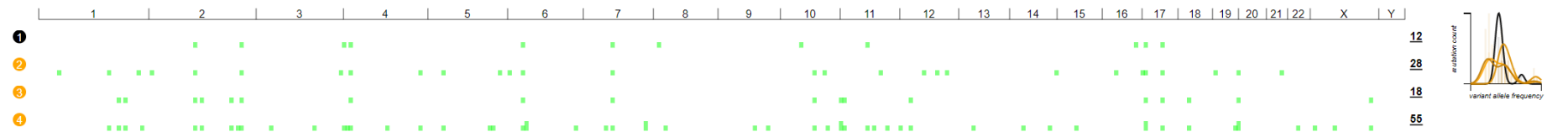
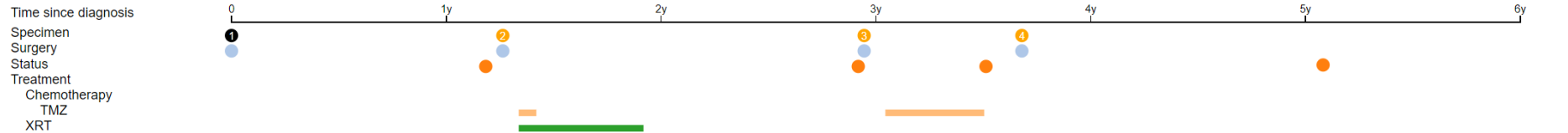
Low-Grade Gliomas (UCSF, Science 2014).

Samples: 1 P04_Pri, Primary (Astrocytoma) 2 P04_Rec1, Recurrence (Anaplastic Astrocytoma) 3 P04_Rec2, Recurrence (Anaplastic Astrocytoma) 4 P04_Rec3, Recurrence (Anaplastic Astrocytoma)

< > 3 of 23 patients > >

Summary

Clinical Data



80 Mutations (page 1 of 8)

Tumors	Gene	Protein Change	Annotation ▼	Functional Impact	Mutation Type	Allele Freq	Cohort	Locally used as Biomarker	COSMIC
1 2 3 4	IDH1	R132C			Missense		100.0%	<input checked="" type="checkbox"/>	4964
1 2 3 4	TP53	R248Q			Missense		90.2%	<input type="checkbox"/>	1298
2	TDG	I98Nfs*6			FS ins		1.6%	<input checked="" type="checkbox"/>	5
4	MUC5B						4.9%	<input type="checkbox"/>	4
2	ZBED8						1.6%	<input type="checkbox"/>	
2	DEFB126						6.6%	<input type="checkbox"/>	1
3 4	GULP1						4.9%	<input type="checkbox"/>	1
4	FIGNL1						1.6%	<input type="checkbox"/>	4
4	MBD4						1.6%	<input type="checkbox"/>	
4	RFC3						1.6%	<input type="checkbox"/>	

Stakeholder Analyse in drei Runden:

Vorarbeit - Übersicht zum Stand der Wissenschaft&Technik



- Übersichtserstellung | Plattformen

Annotationtools/Dat

• Analyse tools:

- HLA-Typisierung
 - z.B. Op
- RNA-S
- Immune cell
 - z.B. EP
- bulk ge
- eine Ü
- (PubM
- Tumor conte
- z.B. AC

in tumor genomes")

❗ SOPHiA GENETICS

- SOPHiA Genetics stellt eine Online Plattform zur Analyse von Hochdurchsatzsequenzierdaten und zur klinischen Interpretation von interpretierten Varianten zur Verfügung. Dabei besteht auch die Möglichkeit die Bewertung von Varianten mit anderen Institutionen zu teilen.
- Informationen zu SOPHiA GENETICS
 - Vorstellung der Plattform als Video (<https://www.youtube.com/channel/UCI5E7IH3GVZhfrgQoIKjvOQ>)
 - Screenshots aus diesem Vorstellungsvideo: [Screenshots SOPHiA GENETICS](#)
 - Inklusive einem OncoPortal für Gen-Drug-Interactions

❗ Clarivate Analytics: Visualisierung von Mutationen und Genexpressionen in Pathways

- YouTube-Video (ab 29:15 wird der "Key Pathway Advisor" und ab 47:30 der "Drug Research Advisor" verwendet und gezeigt)
- Screenshots "Key Pathway Advisor": ["Homescreen"](#) und ["Workflow"](#)
- Für Miracum zusammengestellte Folien zu MetaCore und Key Pathway Advisor: [Clarivate-Analytics - MetaCore and KPA overview.ppt](#)
- TelKo mit Clarivate-Vertriebler bezüglich Testzugang o.ä. am 17.05.2018 (@ Jan Christoph & @ Marc Hinderer)
- Demonstration durch Firma am 20.06.2018 2018-06-20_MIRACUM-

Stakeholder Analyse in drei Runden: I – grundlegende Anforderungen

- Webkonferenzen mit allen Standorten: Demonstration cBioPortal + Kernfunktionalitäten anderer Tools/Plattformen
- Ergebnisse:
 - [Konsolidierung in langer Tabelle](#) (ca. 20 DIN-A4-Seiten, Stand 30.09.2018)

B) Je Fachdisziplin

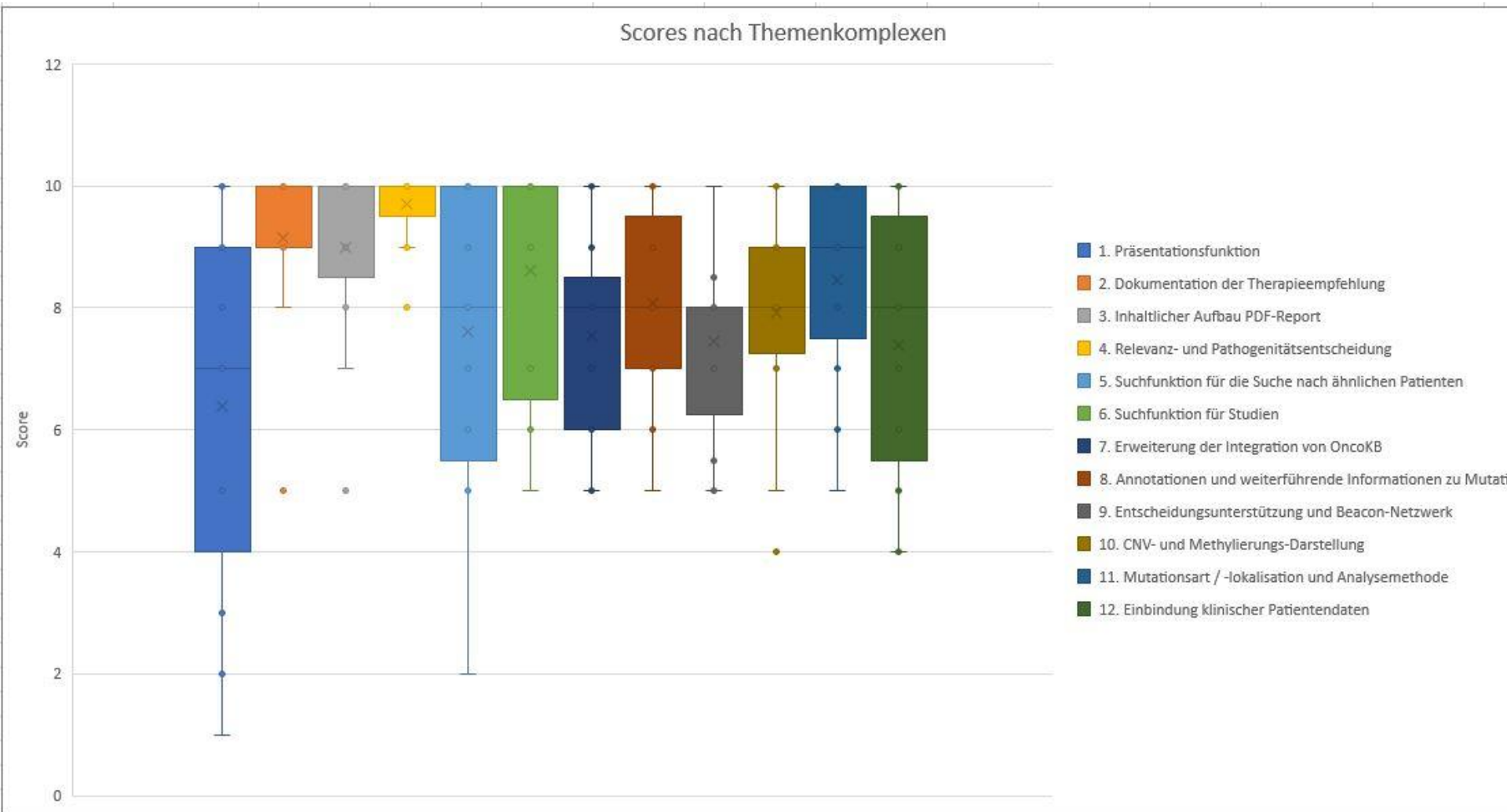
Vertretene Fachdisziplinen	Anzahl
Pathologie	3
Onkologie	9
Labor Onkologie	2
Systemmedizin / Systembiologie	3
Bioinformatik	1
Humangenetik	1

T2-A5	Suchfunktion für die Suche nach früheren Patienten/alten Fällen, mit folgendem Fokus	um manuell nach "vergleichbaren" Patienten suchen zu können (die jeweilige Definition "Vergleichbar" obliegt dabei der subjektiven Definition des jeweils suchenden / agierenden Arztes/Ärztin); um z.B. eine Therapieempfehlung für ein vergleichbares Mutationsmuster nachschauen zu können o.ä.		(Neuer) Reiter "Suche"
T2-A5-V1	• Variante 1: gleiche Mutation	um nach der gleichen (z.B. der vom Kliniker als "Hauptmutation" / "Treibermutation" interpretierte Mutation) Mutation suchen zu können	ja (Ausgangsbasis ist die unter ex-Biomarker-Spalte)	(Neuer) Reiter "Suche"
T2-A5-V2	• Variante 2: gleiches Mutationsmuster	um nach einem vergleichbaren Mutationsmuster suchen zu können, d.h. nach einem vom Kliniker als relevante Biomarker ausgewählten Gene-Muster	ja (Ausgangsbasis wäre eigene Spalte zusätzlich zur ex-Biomarker-Spalte)	(Neuer) Reiter "Suche"
T2-A5-V3	• Variante 2a: Deckungsgrad 100%	d.h. die vom Kliniker als relevant ausgewählten Gene sind alle auch bei den früheren Patienten ausgewählt worden/ oder existent ?		(Neuer) Reiter "Suche"
T2-A5-V4	• Variante 2b: Deckungsgrad <100%	hier gilt es einen Schwellenwert zu definieren	ja	(Neuer) Reiter "Suche"
T2-A5-V5	• Variante 2: gleiches Gen	um z.B. auch zwei oder mehr unterschiedliche Mutationen im selben Gen - welche jedoch alle mit einer gleichen Krankheit assoziiert sind - übergeordnet betrachten zu können. Diese	ja	(Neuer) Reiter "Suche"

Stakeholder Analyse in drei Runden: II

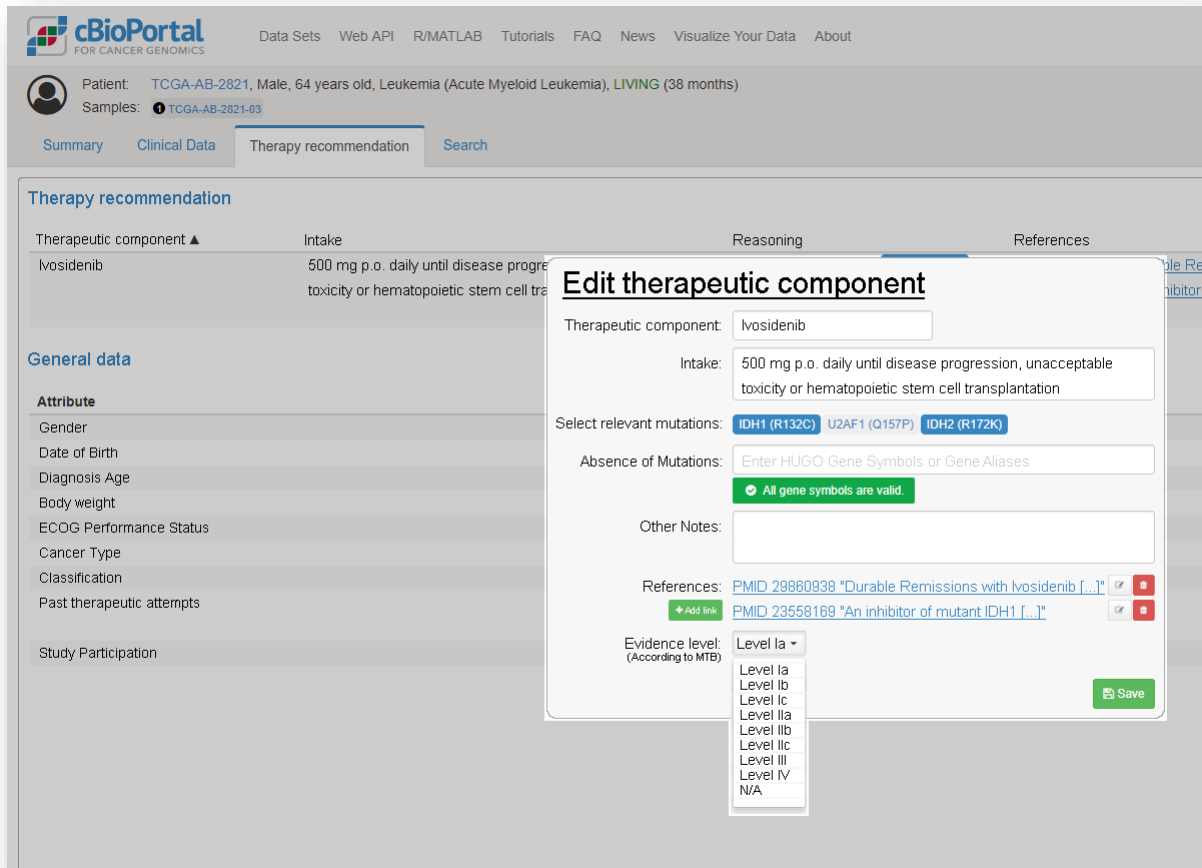
- Priorisierung

- Per [Umfrage im Confluence](#):



Stakeholder Analyse in drei Runden: Konsolidierung inkl. Mockups

- Wieder per Webkonferenz [mit allen Standorten](#):
- Erstellen von über 60 high-fidelity Mockups aller wichtiger Funktionen & Varianten, z.B.:



cBioPortal
FOR CANCER GENOMICS

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

Patient: TCGA-AB-2821, Male, 64 years old, Leukemia (Acute Myeloid Leukemia), LIVING (38 months)
Samples: TCGA-AB-2821-03

Summary Clinical Data Therapy recommendation Search

Therapy recommendation

Therapeutic component ▲ Intake Reasoning References

Ivosidenib 500 mg p.o. daily until disease progression, unacceptable toxicity or hematopoietic stem cell transplantation

Edit therapeutic component

Therapeutic component: Ivosidenib

Intake: 500 mg p.o. daily until disease progression, unacceptable toxicity or hematopoietic stem cell transplantation

Select relevant mutations: IDH1 (R132C) U2AF1 (Q157P) IDH2 (R172K)

Absence of Mutations: Enter HUGO Gene Symbols or Gene Aliases
All gene symbols are valid.

Other Notes:

References: PMID 29860938 "Durable Remissions with Ivosidenib [...]"
PMID 23558169 "An inhibitor of mutant IDH1 [...]"

Evidence level: Level Ia (According to MTB)
Level Ia
Level Ib
Level Ic
Level IIa
Level IIb
Level IIc
Level III
Level IV
N/A

Save

General data

Attribute

Gender
Date of Birth
Diagnosis Age
Body weight
ECOG Performance Status
Cancer Type
Classification
Past therapeutic attempts
Study Participation

	N	Anteil (gerundet)
Bioinformatik	1	6%
Humangenetik	1	6%
Onkologie	8	50%
Pathologie	3	19%
Systemmedizin / Systembiologie	2	13%
Urologie	1	6%
Gesamt	16	100%

Stakeholder Analyse in drei Runden:

Finales Ergebnis

- Ergebnisse:
 - [Mockups](#) für fast alle diskutierten Funktionen
 - Über alle Standorte und Funktionen [abschließend diskutierte Liste an Anforderungen](#) => Schreiben eines Papers ([Entwurfsprozess](#))
 - Grundsätzlich gewünschte Features:
 - Wenige zusätzliche klinische Merkmale
 - Weiterer Annotationen & Einordnungen zu einzelnen Mutationen
 - Suchfunktion für ähnliche Patienten
 - Austausch über mehrere Standorte hinweg
 - (Unterstützung zur) Dokumentation Therapie-Empfehlung

Übernahme der Stakeholder-Ergebnisse in Implementationsprozess

- Ergebnisse:
 - Grobe [Aufwandsabschätzung](#)
 - [Rahmenkonzept für Implementierung](#) (noch im Klärungsprozess)
- **Nachhaltige** Übernahme der Implementierungen in cBioPortal
 - [Absprache \(Besuche, Webkonferenzen\) mit dem MSKCC](#)

[in New York](#)

From : JJ Gao

Dear Melanie,

Thanks for the update! **This looks like a great list. Many of them overlap with our development plan and some are already in our plan (e.g. similar patients, and minor allele frequency).**

I think it would be good to have a call to discuss this list. Maybe we can find a time in the next two weeks?

 thehyve

RFC45: Gene panel information in Patient View

Title:	Gene panel information in Patient View
Proposed by:	Pieter Lukasse, Sjoerd van Hagen
RFC Type:	Exploratory
Date Proposed:	May 3, 2018; updated May 7 2018

1. What central problem does this RFC address?

Gene panel information is missing in patient view.

- [Koordinierung mit bereits existierenden Erweiterungsplänen](#)

Nächste Schritte...

- Rechtliches:
 - Klärung, ob die MIRACUM-Pipe & cBioPortal Medizinprodukte sind
 - Klärung der langfristigen Lizenzfrage (für Forschung frei, kommerzielle Nutzung ggf. kostenpflichtig)
- Bereitstellung der MIRACUM-Pipes als Docker-Container
- Beginn der Qualitätskontrollen: Vergleiche der MIRACUM-Pipe Ergebnisse aller teilnehmenden Standorte
- Beginn der Implementierungen für cBioPortal



Diese Ergebnisse und Erfolge waren nur möglich durch das ganze UC3-Team



Erlangen	@ Jan Christoph	@ Philipp Unberath , @ Christian Knell , @ Philipp Büchner	Magdeburg	@ Johannes Haybäck	@ Denny Schanze ; @ Rüdiger Lehmann; @ Christian Bruns, @ Tim Herrmann (IT-
Frankfurt	@ Sebastian Wagner	@ Dennis Kadioglu , @ Désirée Walther	Mainz	@ Thomas Kindler	@ Michael Kloth ; @ Nils Hartmann ; @ Christoph Ritzel @ Claudia Paret
Freiburg	@ Melanie Börries	@ Patrick Metzger ; @ Victor Zharavin , @ Björn Grüning ; @ Wolfgang Maier	Mannheim	@ Michael Neumaier	@ Fabian Siegel , @ Mate Maros , @ Frederik Trinkmann @ Daniel Nowak
Gießen	@ Till Acker	@ Hildegard Dohmen ; @ Attila Nemeth @ Daniel Amsel	Marburg	Prof. Neubauer Direktor der Klinik für Hämatologie und Onkologie	@ Martin Middeke , @ Elisabeth Mack