



# Anforderungen an die DNPM- und ZPM-Datensätze und die ZPM-Zertifizierungskriterien von OnkoZert

Melanie Börries

31.01.2023

MIRACUM-DIFUTURE Kolloquium



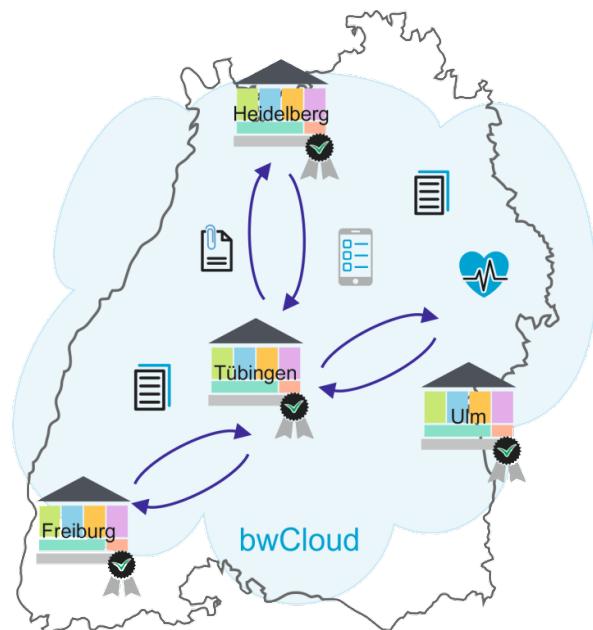
GEFÖRDERT VOM



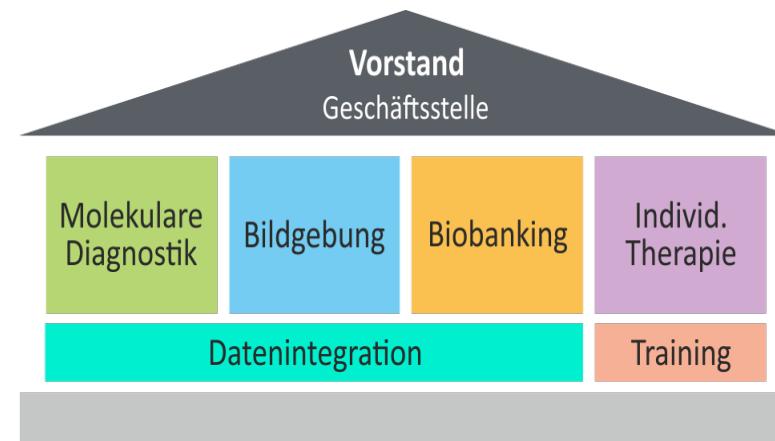
Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

# ZPM – Zentrum Personalisierte Medizin

## Initiation und Beteiligte

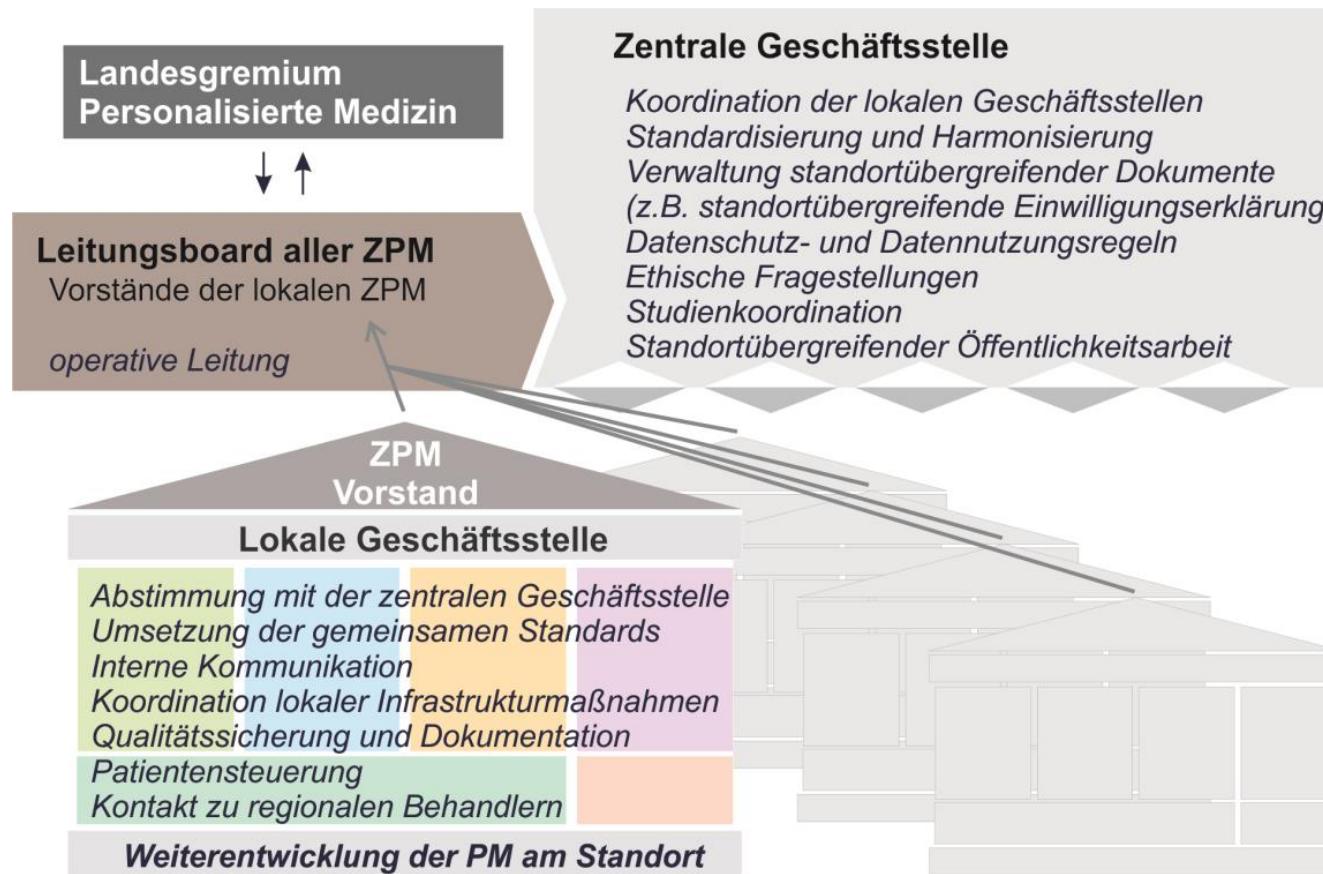


## Struktur der ZPM



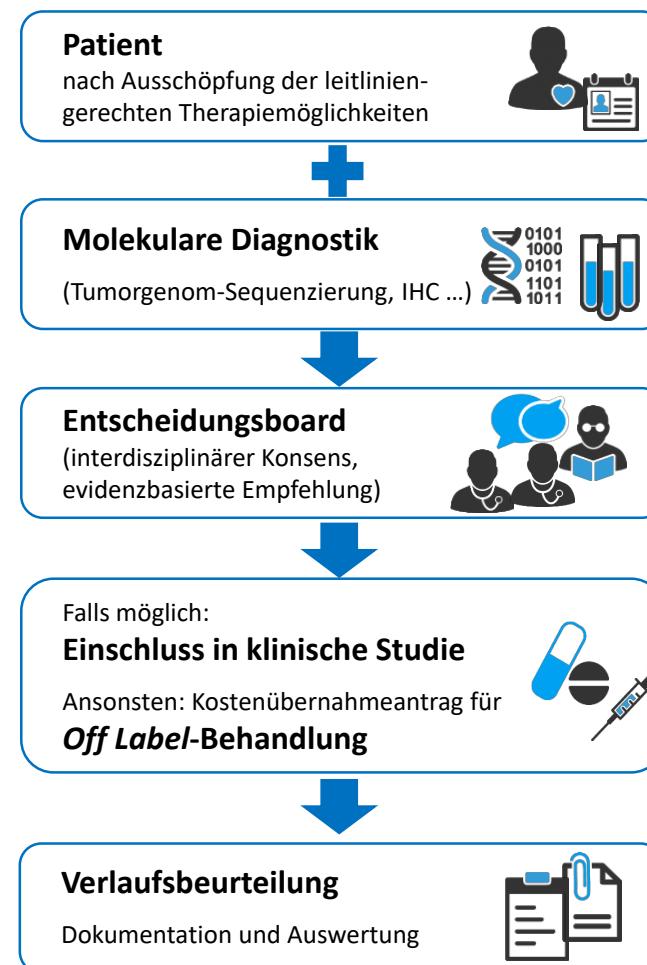
Personalisierte Entscheidung über Therapie für Patienten in letzter Linie der Therapie / seltene Erkrankungen - Vernetzung von vorhandenen Strukturen

# Übergeordnete und lokale Leitungsstrukturen des ZPM-Verbunds BW



# ZPM – Zentrum Personalisierte Medizin

- Patientenkollektiv
- Molekulare Diagnostik
- Interdisziplinäres Expertengremium:
  - (Onkologen, Radiologen, Humangenetikern, Molekularpathologen, Bioinformatikern /Systemmedizinern, Molekularbiologen
- Erweiterte Molekulare Diagnostik
- Ziel: Empfehlung für einen weiterführenden, personalisierten Therapieansatz
  - => zunächst Überprüfung Studieneinschluss
  - => falls keine geeignete klinische Studie
  - => Kostenübernahmeantrag für eine *Off Label* Behandlung an die GKV
- Dokumentation der durchgeführten Therapien
  - => Verlaufskontrolle zur Evidenzgenerierung

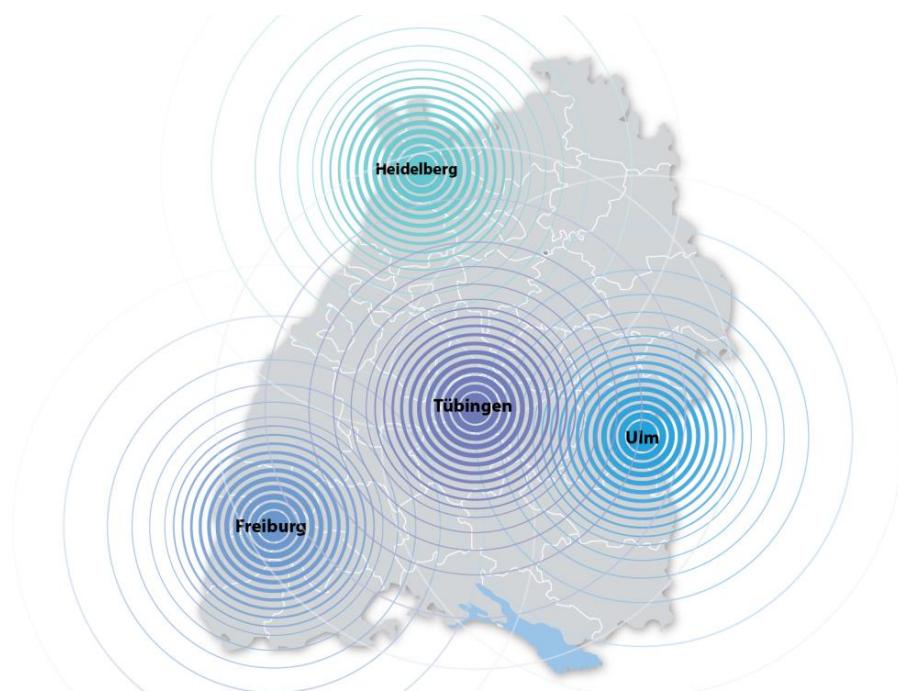


# ZPM – Zentrum Personalisierte Medizin



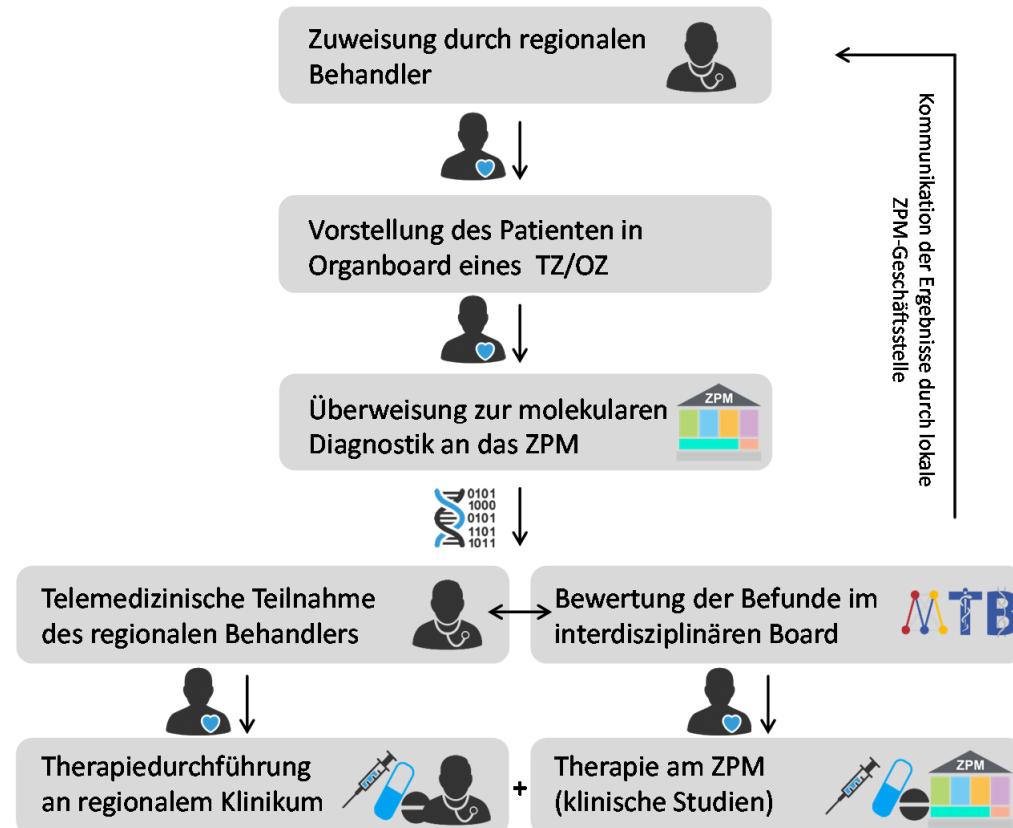
Für Krebspatienten erfolgt der Zugang zu den ZPMs über langjährig etablierte, bestehende Strukturen in Form der organspezifischen Tumorboards der Tumorzentren und Onkologischen Schwerpunkte.

Sektorübergreifende Versorgung





# Interaktion der ZPM mit Kooperationspartnern



# Arbeitsgruppen (AG)

- AG MTB- Harmonisierung
- AG Diagnostik
- AG Humangenetik
- AG Bildgebung
- AG Medizininformatik
- AG Bioinformatik
- AG Molekulare Therapien

# ZPM – Kerndatensätze – Klinischer Kerndatensatz

Kategorie	Benennung des Eingabefelds	Art des Eingabefelds	Ausprägungen
<b>Klinische Parameter / Anamnese</b>			
Geburtsdatum des Patienten	Datumsfeld		
Geschlecht des Patienten	Auswahlfeld	Männlich	
		Weiblich	
		nicht festgelegt/unbestimmt	
		unbekannt	
IK-Kennzeichen der Krankenkasse	Zahlenfeld		
Anmeldedatum für das MTB	Datumsfeld		
<b>Diagnose</b>			
ICD-03-Morphologie Code	Auswahlfeld		
Histologie (bei Diagnosestellung)	Freitextfeld		
ICD-10-Code	Auswahlfeld		
WHO-Grad	Auswahlfeld		
Datum der Erstdiagnose	Datumsfeld		
Stadium bei Erstvorstellung im MTB	Auswahlfeld	lokal	
		metastasiert	
		tumorfrei	
		unbekannt	
Aktuelle Krankheitsausdehnung	Auswahlfeld	lokal	
		metastasiert	
		tumorfrei	
		unbekannt	
ECOG-Status	Zahlenfeld		
<b>Molekulärpathologische Vorbefunde</b>			
Befundnummer	Freitextfeld		
Institut	Freitextfeld		
Ergebnisse	Freitextfeld		
<b>Vortherapien</b>			
Progress unter Leitliniengerechter Therapie	Auswahlfeld	Ja	
		Nein	
Leitliniengerechte Therapie durchlaufen	Auswahlfeld	Ja	
		Nein	
		Leitlinientherapie nicht möglich	
		Keine Leitlinien vorhanden oder unbekannt	
<b>Therapieanleitung</b>	Zahlenfeld		
Nummer der Therapielinie	Zahlenfeld		
Wirkstoff[e]	Auswahlfelder + Freitextfeld	(zu definieren)	
Basket	Auswahlfeld	(zu definieren)	
<b>Letzte Therapielinie</b>			
Basket	Auswahlfeld	(zu definieren)	
Wirkstoff[e]	Auswahlfelder + Freitextfeld	(zu definieren)	
Therapiebeginn	Datumsfeld	Tag/Monat/Jahr oder Monat/Jahr	
Therapieende	Datumsfeld	Tag/Monat/Jahr oder Monat/Jahr	
Ansprechen auf letzte Therapielinie	Auswahlfelder	CR	
		PR	
		MR	
		SD	
		PD	
		unbekannt	
Datum der Progression	Datumsfeld		
Grund für Therapieende	Auswahlfeld	Toxizität	
		Progression	
		Zustandsverschlechterung	
		auf Wunsch des Patienten	
		anhaltende Remission	
		Sonstige Gründe	
		unbekannt	

Molekulare Diagnostik MTB	Tumorprobe für mol. Diagnostik (Lokalisation; aktuellste Probe)	Auswahlfeld (ICD-O-Code) + ggf. Freitext	
Intern: Befundnummer	Freitextfeld		
Intern: Institut	Freitextfeld		
Lokalisation Tumorprobe	Auswahlfeld	Primärtumor	
		Metastase	
		unbekannt	
Gewinnung der Tumorprobe	Auswahlfeld	Biopsie	
		Resektat	
		unbekannt	
Art der Tumorprobe	Auswahlfeld	Frischgewebe	
		Cryo-frozen	
		FFPE	
		unbekannt	
Gewebeentnahme	Datumsfeld		
Tumorgehalt (pathologisch, Anteil kernhaltiger Zellen)	Zahlenfeld (in Prozent)		
Art der Diagnostik	Auswahlfeld	Tumorpanel-Sequenzierung	
		Genom-Sequenzierung	
		Exom-Sequenzierung	
		Transkriptom-Analyse	
		In situ-Diagnostik	
Institution	Auswahlfeld	weitere	
Befunddatum	Datumsfeld	(zu definieren)	
Ergebnis der Diagnostik	(Datenschema/format?)		
Methode zur Validierung	Auswahlfeld	Immunhistochemie	
		FISH	
		Einzelnen-Sequenzierung	
		Sonstige	
Ergebnis der Validierung	Freitext		
Therapieempfehlung	Datum des Tumorboards	Datumsfeld	
	Protokollauszug Tumorboard	Freitextfeld	
<b>n Therapieempfehlungen mit jeweils folgenden Angaben:</b>			
Wirkstoffe[e]	Auswahlfelder + ggf. Freitext	(zu definieren)	
Baskets	Auswahlfelder + ggf. Freitext	(zu definieren)	
Evidenzlevel	Auswahlfeld	(s. abgestimmte Evidenzgraduierung)	
Priorisierung	Zahlenfeld		
Stützende molekulare Alteration	Freitext		
Eingeschränkte Probenqualität/ Rebiopsie empfohlen	Auswahlfeld	ja	
		nein	
Reevalution der Histologie / Diagnosestellung empfohlen	Auswahlfeld	ja	
		nein	
Humangenetische Beratung empfohlen	Auswahlfeld	ja	
		nein	
Einschluss in Studie empfohlen	Freitextfeld	NCT Nummer	
		Ort der Studie	

# ZPM – Kerndatensätze – Klinischer Kerndatensatz

<b>Follow-Up</b>	Datum des Follow-Ups	Datumsfeld	
	Datum der Antragsstellung zur Kostenübernahme	Datumsfeld	
	Datum Rückmeldung zur Kostenübernahme	Datumsfeld	
	Status der Kostenübernahme	Auswahlfeld	Zusage Absage
	Grund für Ablehnung der Kostenübernahme	Auswahlfeld	nicht ausreichende Evidenz Standardtherapie nicht ausgeschöpft weitere Gründe
	Datum des Widerspruchverfahrens	Datumsfeld	
	Datum Rückmeldung zum Widerspruchverfahren	Datumsfeld	
	Status des Widerspruchverfahrens	Auswahlfeld	Angenommen Abgelehnt
	Bei Ablehnung Widerspruchverfahren: Begründung	Freitextfeld	
	Grund für nicht umgesetzte Therapie	Auswahlfelder	keine Kostenübernahme klinisch keine Indikation medizinische Gründe Therapie durch Patient abgelehnt Tod Wahl einer anderen Therapie durch Behandler Weiterbehandlung extern lost to FU Weitere Gründe unbekannt
	<b>Umgesetzte Therapieempfehlung</b>		
	Wirkstoff[e]	Auswahlfelder + ggf. Freitext	(zu definieren)
	Baskets	Auswahlfeld + ggf. Freitext	(zu definieren)
	Therapieempfehlung wurde umgesetzt (umgesetzt gilt ab erster Gabe des empfohlenen Wirkstoffs)	Auswahlfeld	ja nein unbekannt
	Falls nein: Ergänzendes Bemerkungsfeld		
	Start der Therapie	Datumsfeld	Tag/Monat/Jahr oder Monat/Jahr
	Ende der Therapie	Datumsfeld	Tag/Monat/Jahr oder Monat/Jahr
	Dosisdichte (Zeit und Medikamentendosis)	Auswahlfeld	<50% ≥50%
	Ergänzendes Bemerkungsfeld zur Therapieumsetzung	Freitextfeld	
	Datum der Progression	Datumsfeld	Tag/Monat/Jahr
	Todeszeitpunkt	Datumsfeld	
	Grund für Therapieabbruch		anhaltende Remission auf Wunsch des Patienten Ende der Kostenübernahme medizinische Gründe Progression Tod Toxizität Wahl einer anderen Therapie durch Behandler Weiterbehandlung extern Zustandsverschlechterung weitere Gründe unbekannt
	Best Response	Auswahlfelder	Complete Response (CR) Partial Resone (PR) Mixed Response (MR) Stable Disease (SD) Progressive Disease (PD) Bewertung nicht möglich Bewertung noch nicht möglich
	Ergänzendes Bemerkungsfeld zur Bewertung bzw. falls Bewertung noch nicht möglich	Freitextfeld	
	Datum des letzten Follow-ups	Datumsfeld	
	PFS unter Vortherapie (PFS1)		Zeitdauer (in Wochen oder Monaten)
	PFS unter empfohlener Therapie (PFS2)		Zeitdauer (in Wochen oder Monaten)
	Quotient PFS2/PFS1	Zahlenfeld	
	Overall survival (OS) (ab dem Start der Therapie)		Zeitdauer (in Wochen oder Monaten)

# ZPM – Kerndatensätze – Genetisehr Kerndatensatz



## Metadaten

Parameter	Datentyp	Ausprägung	Bereich	Bemerkung
Sequenzierungsart	Enum	Targeted NGS, WES, WGS		
Kit-Art	Enum	Agilent ExomV6		
Kit-Hersteller	Enum	Agilent		
Sequenziengerät	Enum	Hersteller		
Referenzgenome	Object	Klasse: HG19, HG38		
Pipeline	DOI			Version
Tumorzellgehalt (Purity)	Float		0-1	berechnet; nicht histologisch
Sequenzierung Normalgewebe	Boolean			
TMB pro Mb	Float	Tumor samples obersavation Klasse: MSI	unsigned	noch zu klären
Protokoll-ID	DOI	SOP		

## Copy Number Variations (CNVs)

Parametername	Werte-Menge
Chromosome	{chr1, ..., chrX, chrY}
Start	n
Start Intervall	[n,m]
End	n
End Intervall	[n,m]
total CN	n
relative CN	n
CNA	
CNB	
reported affected Genes	{Liste von Genen}
reported focality	
Type	{Low level Gain, High level gain, loss}
Copy Number neutral LoH	{Liste von Genen}

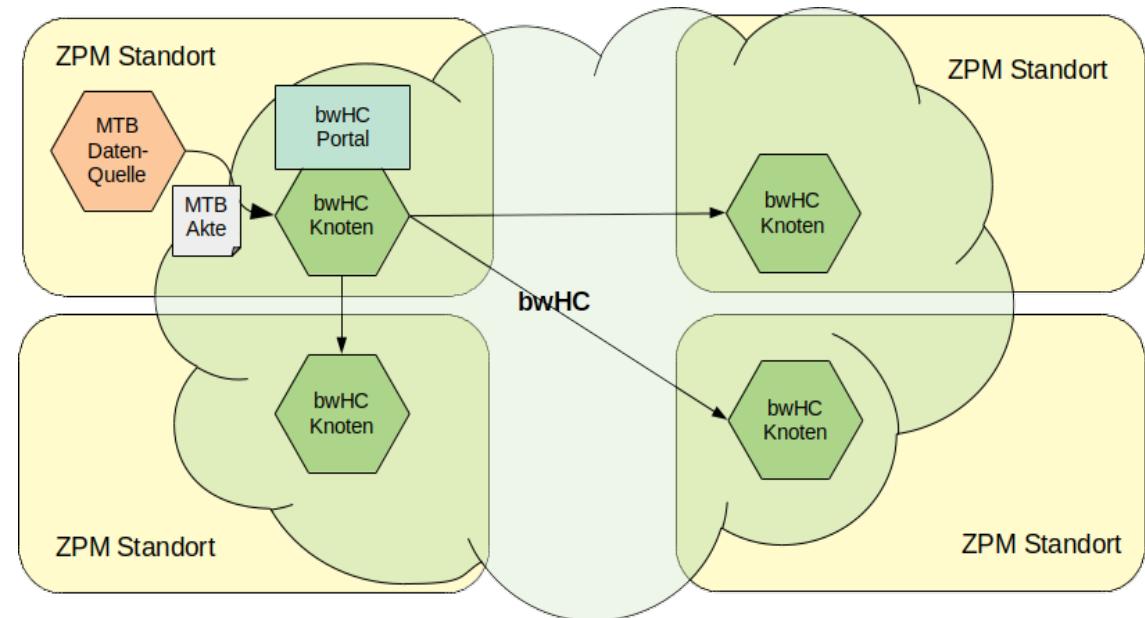
## Einfache Varianten (SNVs)

Beschreibung	Beispiel
Chromosome	chr12
Start Position	25398284
End Position	25398284
Reference Allele	C
Alternativ Allele	A
genomic function	exonic
HUGO Symbol	KRAS
ENSEMBL ID	ENSG00000133703
Gene Name	KRAS proto-oncogene, GTPase
Variant Classification	Missense_Mutation
HGVSc	c.35G>T
HGVSp	p.G12V
dbSNP	rs121913529
Population Frequency	4,01E-06
Variant_Allele_Frequency	0,26
Read Depth (Ref; Alt)	100; 36
COSMIC ID	COSV55497419
CLINSIG Interpretation	pathogenic

# ZPM – bwHealthCloud: Digitale Vernetzung der 4 ZPMs in BW

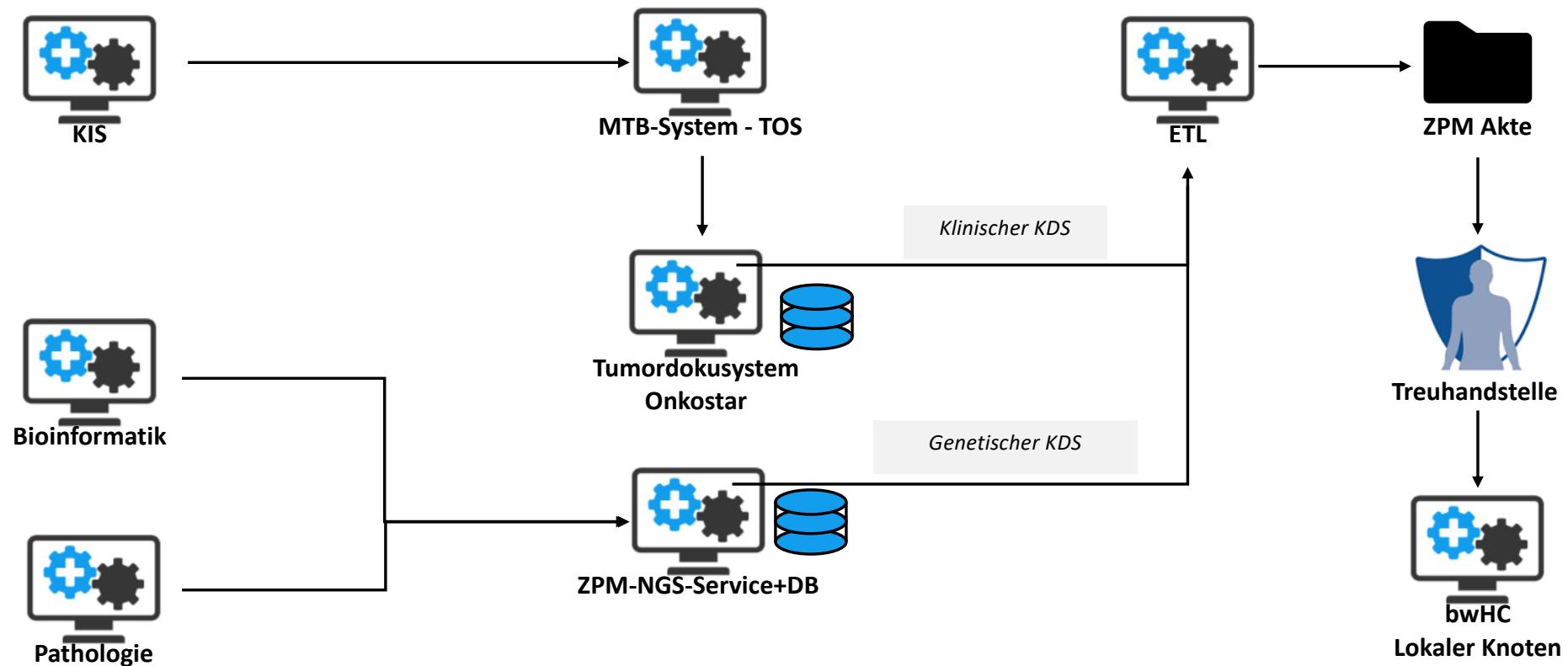
## Ziel

- dezentrale und sichere Speicherung innerhalb des Uniklinikums
- pseudonymisierte Aggregation und Bereitstellung der Versorgungsdaten
- Interoperabilität der Dokumentationssysteme inklusive Qualitätssicherung der Daten
- Erleichterung der versorgungsnahen Forschung (Mustererkennung, KI etc.)
- Weiterentwicklung der Versorgung durch Schaffung einer Evidenzgrundlage bei neuen Therapien



Übersicht der bwHC als Netzwerk der bwHC-Knoten und beteiligten ZPM-Standorte

# ZPM – Lokale ZPM-IT und Integration ZPM-IT - Freiburg



# DNPM – Deutsches Netzwerk Personalisierte Medizin



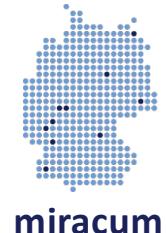
- |  |   |
|--|---|
| UK Tübingen (CCC/ZPM Tübingen)         | UK Münster (WTZ Essen-Münster)                    |
| UK Eppendorf (UCC Hamburg)             | Klinikum LMU München (CCC München)                |
| Charité- Berlin (CCC Berlin)           | Klinikum r.d. Isar ( CCC München)                 |
| TU Dresden (NCT/UCC Dresden)           | MH Hannover (CCC Niedersachsen)                   |
| UK Würzburg (CCC Mainfranken Würzburg) | UM Göttingen (CCC Niedersachsen)                  |
| UK Freiburg (CCC/ZPM Freiburg)         | Technische Universität München (ökon. Evaluation) |
| UK Heidelberg (NCT/ZPM Heidelberg)     |   |
| UK Ulm (CCC/ZPM Ulm)                   |   |
| UK Aachen (CIO-ABCD Aachen)            | Stiftung Deutsche Krebshilfe (Koop.partner)       |
| UK Bonn (CIO-ABCD Bonn)                | Deutsche Krebsgesellschaft (Koop.partner)         |
| UK Köln (CIO-ABCD Köln)                |   |
| UK Düsseldorf (CIO-ABCD Düsseldorf)    |   |
| UK Frankfurt (UCT Frankfurt-Marburg)   |   |
| UK Marburg (UCT Frankfurt-Marburg)     |   |
| UM (UCT Mainz)                         |   |
| UK Essen (WTZ Essen-Münster)           |   |

**Konsortium:** 14 CCCs (21 UK) + TU München + Kooperationspartner DKH und DKG

**Projektlaufzeit:** 01.08.2021 - 31.12.2024

(41 Monate; Verlängerung um 7 Monate geplant)

# DNPM – Projektübersicht: zentrale Ziele und Meilensteine



- Aufbau der Infrastruktur (ZPM als Organisationseinheit, molekulare Diagnostik, Mo
  - Har » Ein bundesweit **einheitliches Versorgungskonzept** für zu d B,
  - Um ZPN von
- Evaluat
- » Ein bundesweit **einheitliches Versorgungskonzept** für die Entwicklung der personalisierten Medizin aus der Onkologie in weitere Entitäten, das die wesentlichen Kriterien für eine Zertifizierung und Finanzierung erreicht

  - Änderung der Therapieempfehlung nach Standardisierung
  - Häufigkeit der Therapieumsetzung vor/nach Standardisierung
  - Sekundäre patientenorientierte und medizinische Endpunkte

# ZPM-Zertifizierungskriterien

- Erhebungsbogen für Zentren für Personalisierte Medizin
- Mindestanzahl von 250 im MTB besprochenen Fällen im Auditjahr oder einem der beiden Vorjahre
  - 1. Allgemeine Angaben zum Zentrum für Personalisierte Medizin
    - 1.1 Struktur des Netzwerks
      - B 1.1 Zentrales Leitungsgremium und Zentrale Geschäftsstelle
      - 1.2 Interdisziplinäre Zusammenarbeit (Molekulares Tumorboard)
      - 1.3 Kooperation mit externen zertifizierten Zentren
      - 1.4 Information und Aufklärung der Patientinnen und Patienten
      - 1.5 Studien
  - 2. Diagnostik
    - 2.1 Molekulare Diagnostik - Pathologie
    - 2.2 Molekulare Diagnostik – Humangenetik
  - 3. Bioinformatik
  - 4. Biobank
  - 5. Radiologie und Nuklearmedizin
  - 6. Personalisierte Therapie – Einheit für frühe klinische Studien (ECTU)
  - 7. Dokumentation

# ZPM-Zertifizierungskriterien

- Audit: 24/25.11.2022 vor Ort
  - Vorstellungen:
    - Ablauf MTB
    - Humangenetik
    - Radiologie und Nuklearmedizin
    - Aufklärung von Patienten:innen
    - Studien
  - Vor Ort Begutachtung – Begehung
    - Pathologie
    - Radiologie und Nuklearmedizin
    - Bioinformatik (IBSM)
  - Akteneinsicht
  - Abschlußgespräch

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!**



**Danksagung:**  
ZPM und DNPM Team



@miracum\_de



GEFÖRDERT VOM

