

**Institut für Pathologie**

**RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM**

[www.pathologie-bochum.de](http://www.pathologie-bochum.de)

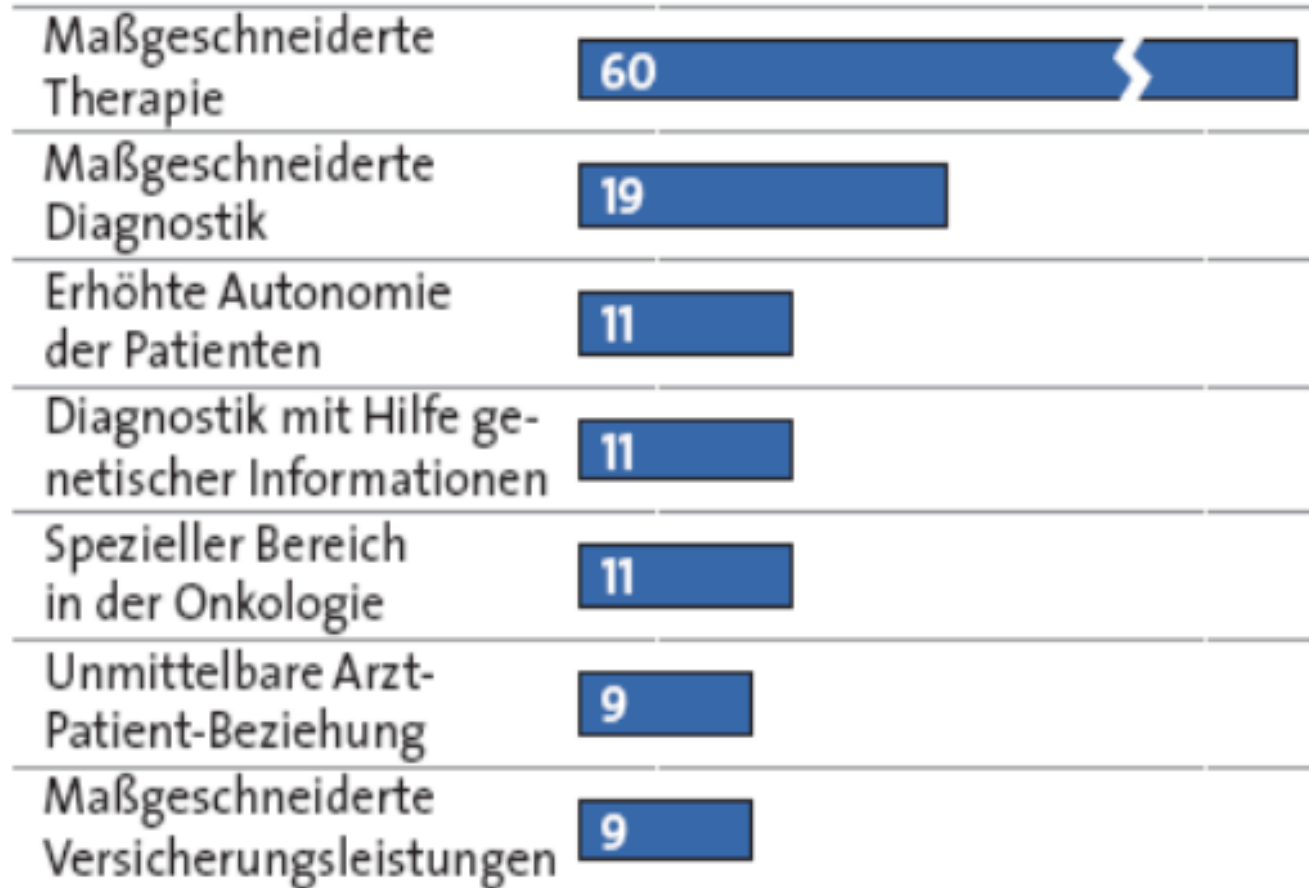
# Personalisierte Medizin



- **Definition: was ist personalisierte Medizin?**
- **Was geht personalisiert werden ?**
- **Was kostet es ?**
- **Bedeutung in der Onkologie**

# Was ist personalisierte Medizin ?

## Wir fragen die Ärzte



- individuell
- präzise
- speziell

Befragung von 152 Ärzten in D, GB und USA

# Wir fragen Dr. Google



## Personalisierte Medizin

---

In der **personalisierten Medizin** (englisch *personalised medicine*; auch **individualisierte Medizin** oder **Präzisionsmedizin**<sup>[1]</sup>) soll jeder **Patient** unter weitgehender Einbeziehung individueller Gegebenheiten, über die funktionale Krankheitsdiagnose hinaus, behandelt werden. Das schließt auch das fortlaufende Anpassen der Therapie an den Gesundungsfortschritt ein.

Liegt der Personalisierung einer Behandlung die diagnostische Analyse des genetischen Codes oder der proteomischen Struktur zugrunde, spricht man in diesem Fall auch von **molekular-gesteuerter Therapie**<sup>[2][3]</sup> (englisch *molecular-guided therapy*,<sup>[4][5]</sup> seltener: *gengesteuerte Therapie*<sup>[6]</sup>).

Im Bereich der Psychotherapie wird statt von Personalisierung eher von Individualisierung oder **Personenzentrierung** gesprochen.<sup>[7]</sup>

Der Begriff „Personalisierte Medizin“ wird seit einigen Jahren verwendet, um einen Paradigmenwandel in der Medizin zu beschreiben.

Durch **gezielte Prävention, systematische Diagnostik und den Einsatz maßgeschneiderter Therapien** und Wirkstoffe soll die Wirksamkeit und Qualität der Behandlung deutlich verbessert werden.

# Wir fragen die Politik



„Jeden Menschen individuell bestmöglich zu behandeln“  
...“Die personalisierte Medizin erfasst die biologischen und Lebensstilfaktoren des Einzelnen und leitet hieraus den Weg zu maßgeschneiderten Therapien ab.“

Bestmögliche Prävention, Diagnostik und Therapie –  
„maßgeschneidert“

# Massgeschneidert – Individuell - präzise

Voraussetzung: Krankheit muss „bekannt“, erforscht sein

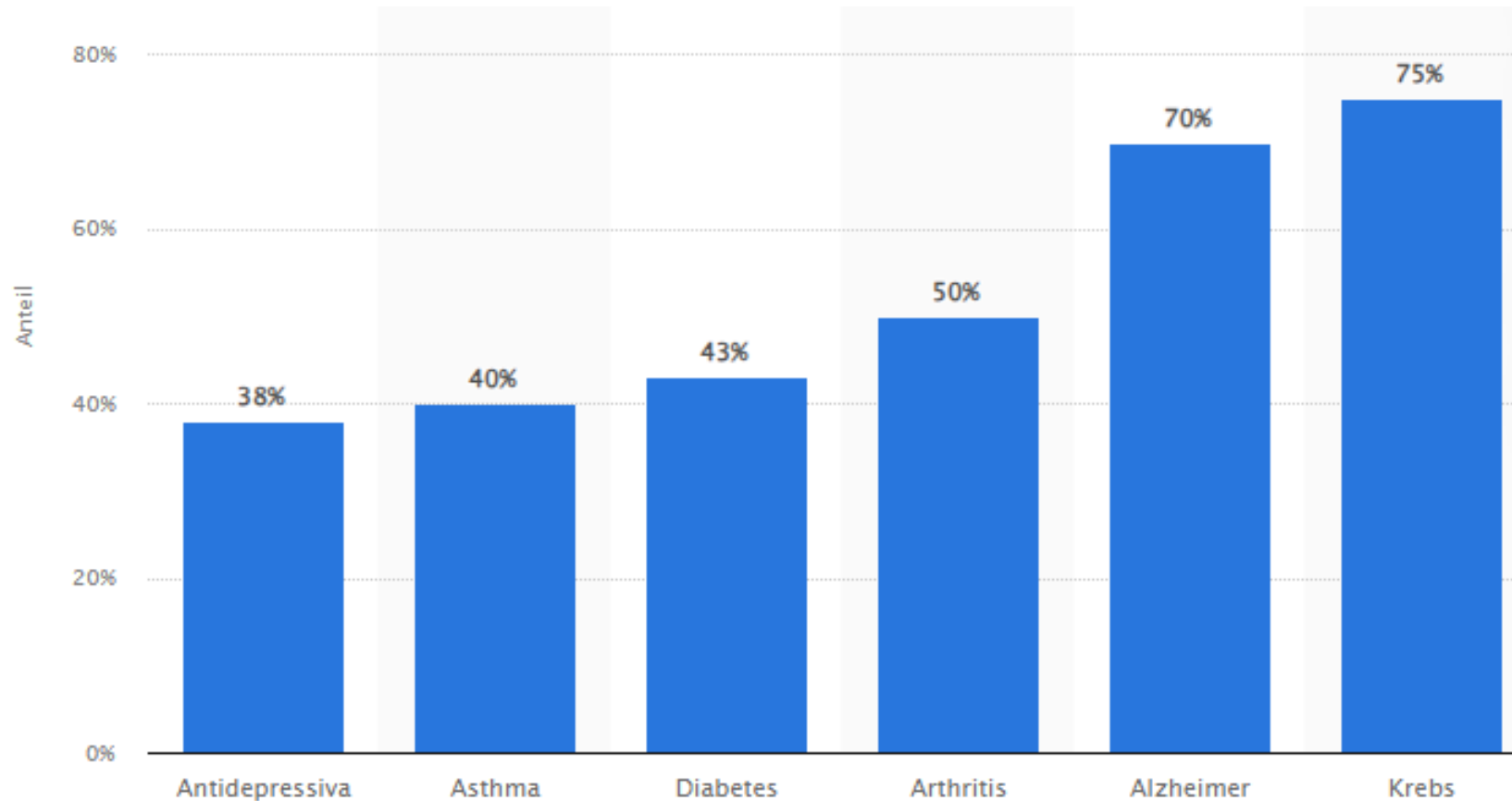
...nur was ich kenne, kann ich behandeln

**Individuelle Prävention**    z.B. bei Erbkrankheiten (BRCA-Mutation, Lynch-Syndrom)

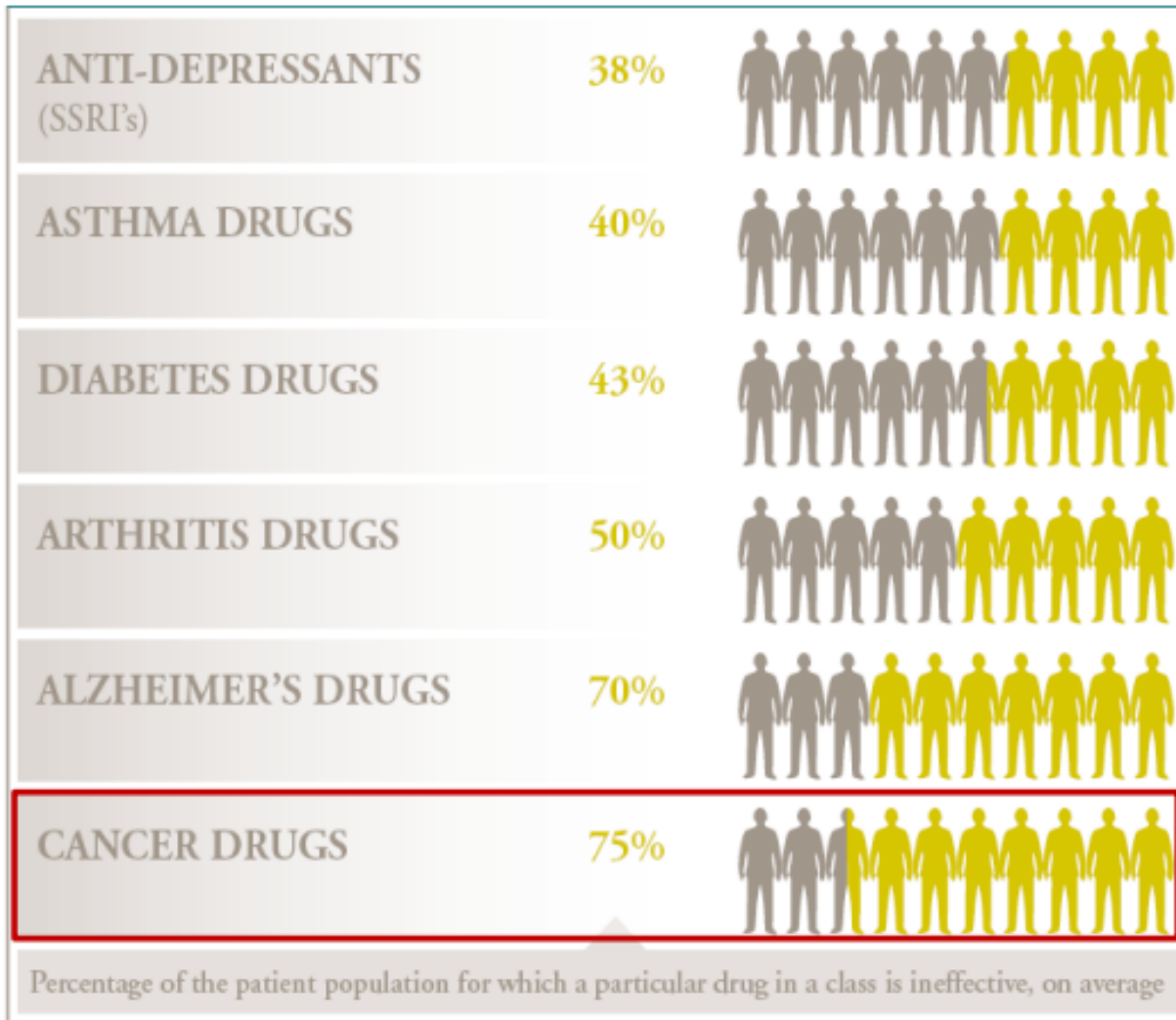
**Individuelle Diagnostik**    präzise Diagnostik, Gen-/Proteinanalysen

**Individuelle Therapie**    auf dem Boden der präzisen Diagnostik

# Benötigen wir das überhaupt?



**Durchschnittlicher Anteil Patienten, für die ein bestimmtes Medikament ineffektiv ist, nach Indikation**



**Das Risiko einer ineffizienten Behandlung ist am häufigsten bei onkologischen Patienten**

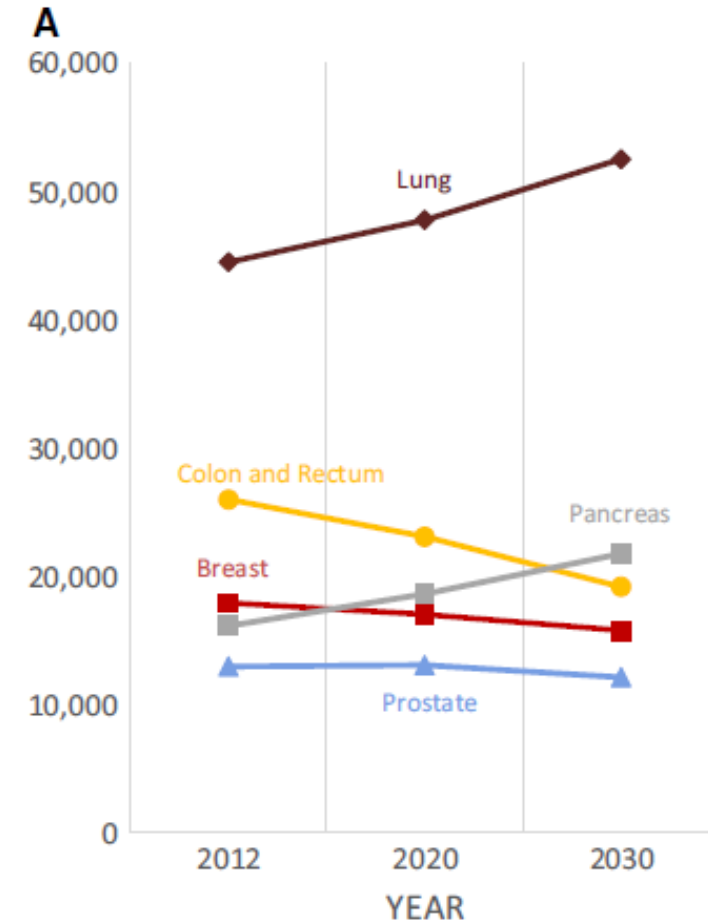
**Nebenwirkungen Therapie erfolglos**

Source: Ernst & Young, Personalized Medicine Coalition, Mai 2009; McKinsey Quaterly, Februar 2010

# Personalisierte Onkologie – am Beispiel des Pankreaskarzinoms

2022

|  | Frauen | Männer |
|--|--------|--------|
| Neuerkrankungen                              | 9.337  | 9.401  |
| standardisierte Erkrankungsrate <sup>1</sup> | 10,5   | 13,5   |
| Sterbefälle                                  | 9.585  | 9.619  |
| standardisierte Sterberate <sup>1</sup>      | 9,9    | 13,2   |
| 5-Jahres-Prävalenz                           | 11.600 | 11.500 |
| 10-Jahres-Prävalenz                          | 15.100 | 15.700 |
| relative 5-Jahres-Überlebensrate*            | 11 %   | 11 %   |
| relative 10-Jahres-Überlebensrate*           | 9 %    | 9 %    |



# Personalisierte Onkologie – am Beispiel des Pankreaskarzinoms

**Voraussetzung: Krankheit muss „bekannt“, erforscht sein**

**Individuelle Prävention**      z.B. bei Erbkrankheiten (BRCA-Mutation, Lynch-Syndrom)

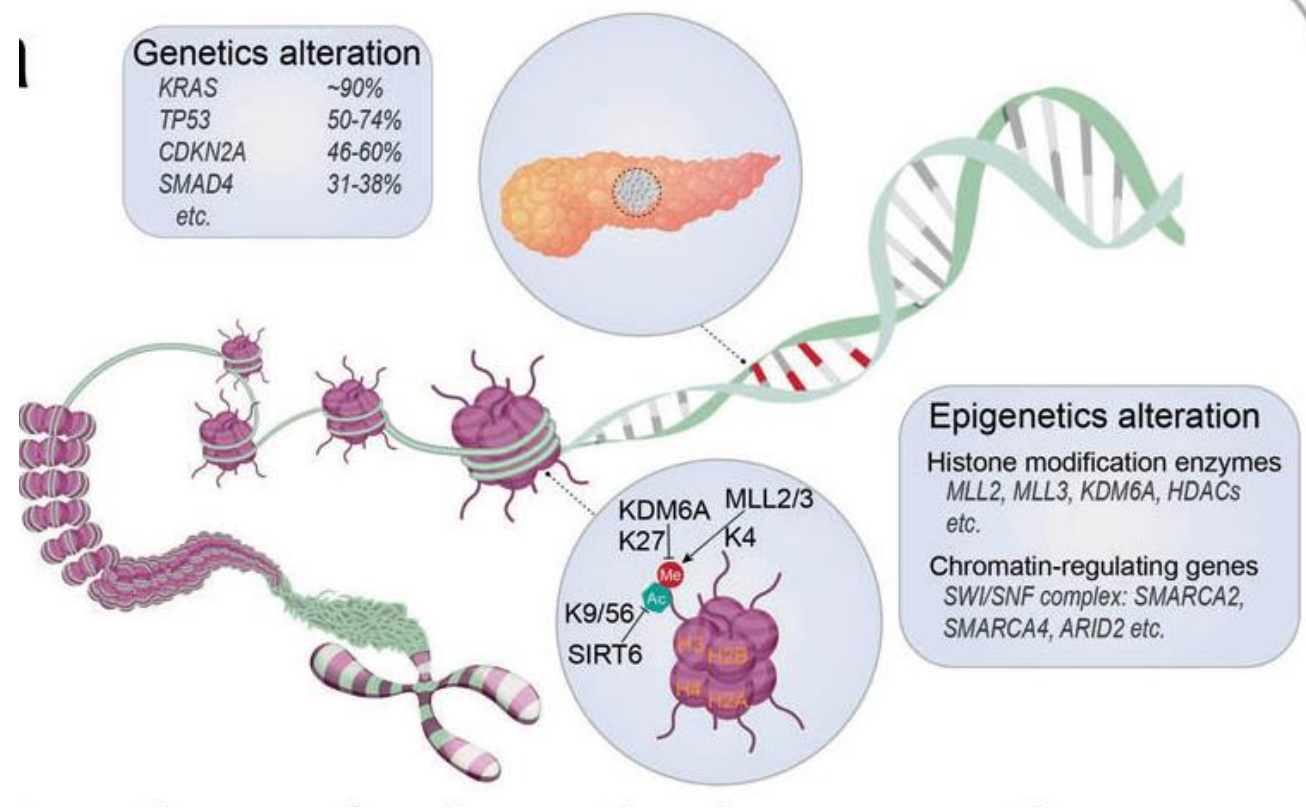
**Individuelle Diagnostik**      präzise Diagnostik, Gen-/Proteinanalysen

**Individuelle Therapie**      auf dem Boden der präzisen Diagnostik

# Molekulare Alterationen sind bekannt....

|                             |                     |
|-----------------------------|---------------------|
| p16                         | 98%                 |
| K-ras/BRAF                  | 95% (5%)            |
| p53                         | 70%                 |
| DPC4/SMAD4                  | 55%                 |
| <b>BRCA2</b>                | <b>7-10%</b>        |
| Mismatch Repair Genes       | 4%                  |
| STK11 (Peutz-Jeghers)       | 5%                  |
| AKT2, AIB1, c-myc,<br>c-MYB | <b>amplifiziert</b> |

**KRAS und p53 Mutation:**  
 Reprogrammierung:  
 Steigerung Glukose Metabolismus  
 und Glutamin Metabolismus  
 Aminosäurestoffwechsel:  
 BCAT2-vermittelter BCAA Katabolismus



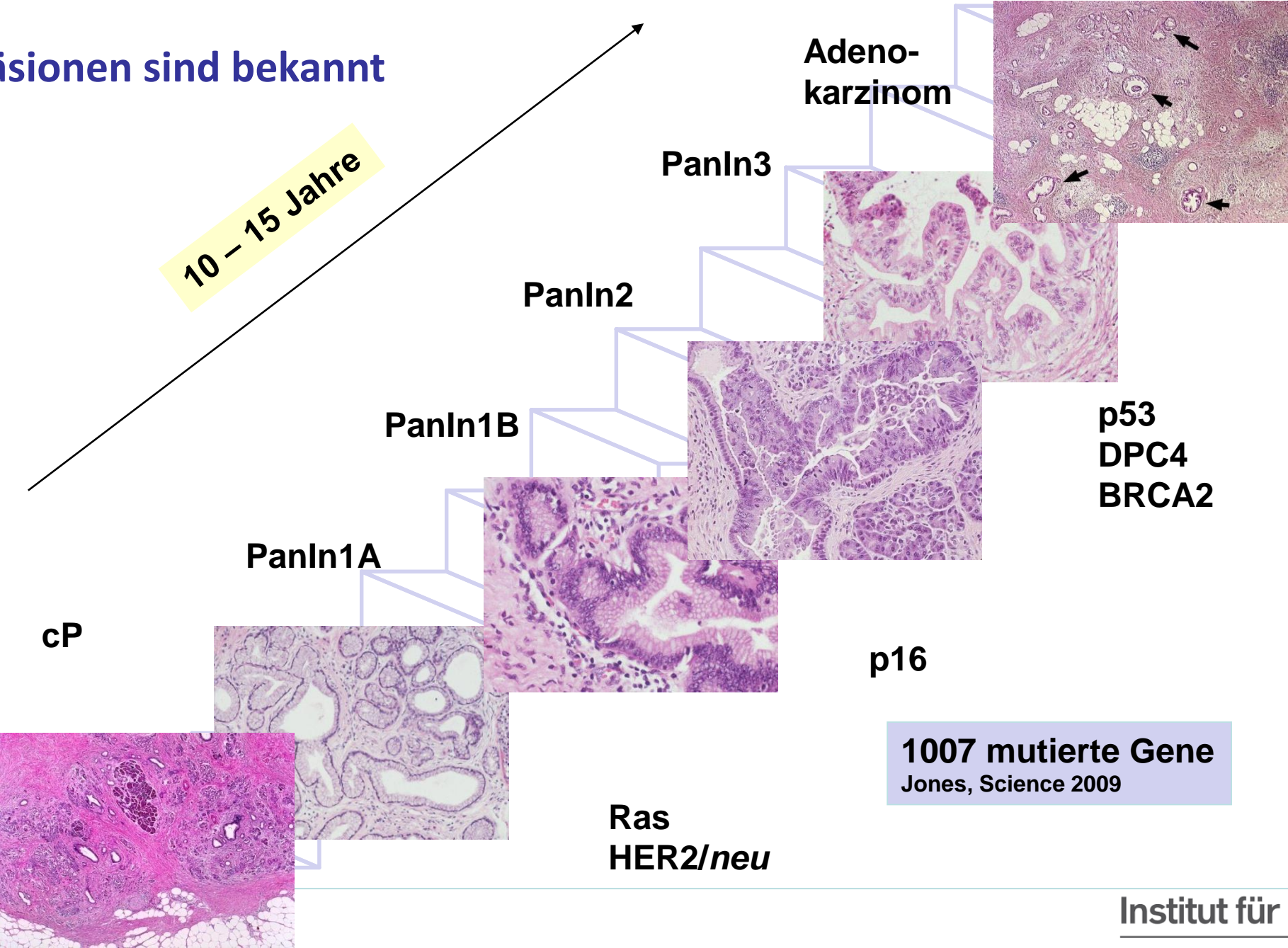
# Risikofaktoren sind (fast alle) bekannt...

- Keimbahnmutationen (BRCA, Lynch)
- Nikotinabusus
  - auch Passivrauchen
- Adipositas
- chronische Pankreatitis
  - hereditäre cP
- Diabetes mellitus
- Verwandte 1.Grades

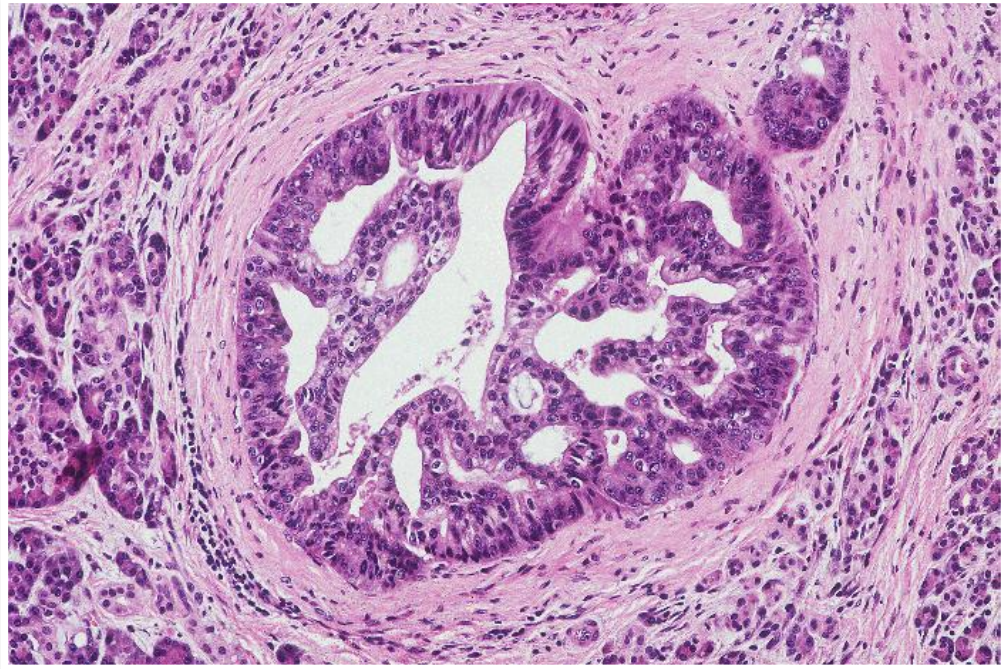
individuelle Prävention möglich

Vorläuferläsionen sind bekannt

10 – 15 Jahre

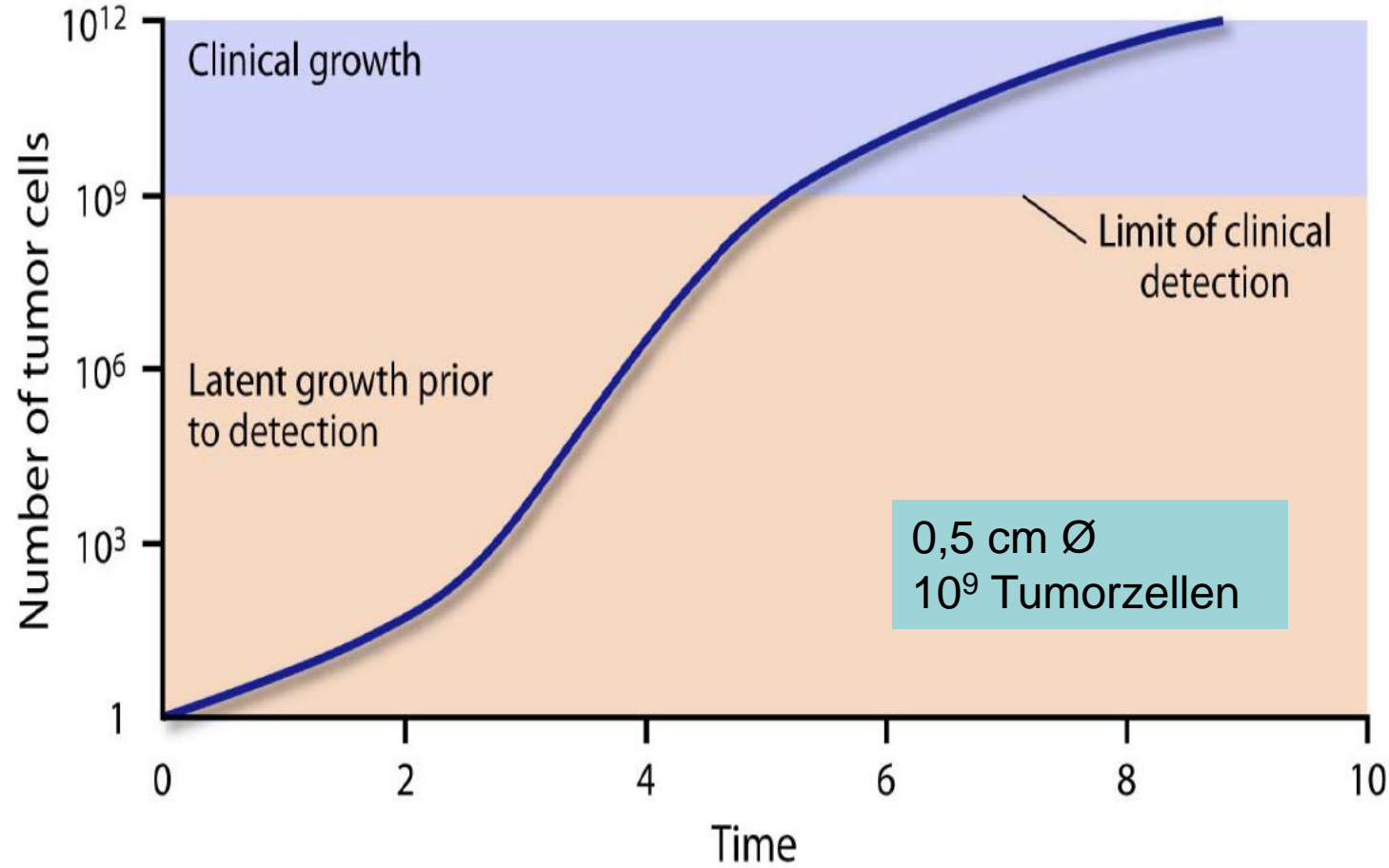


# Aber: Frühdiagnose nicht möglich, trotz der Zeit...



PanIN 3

**0,1 cm**

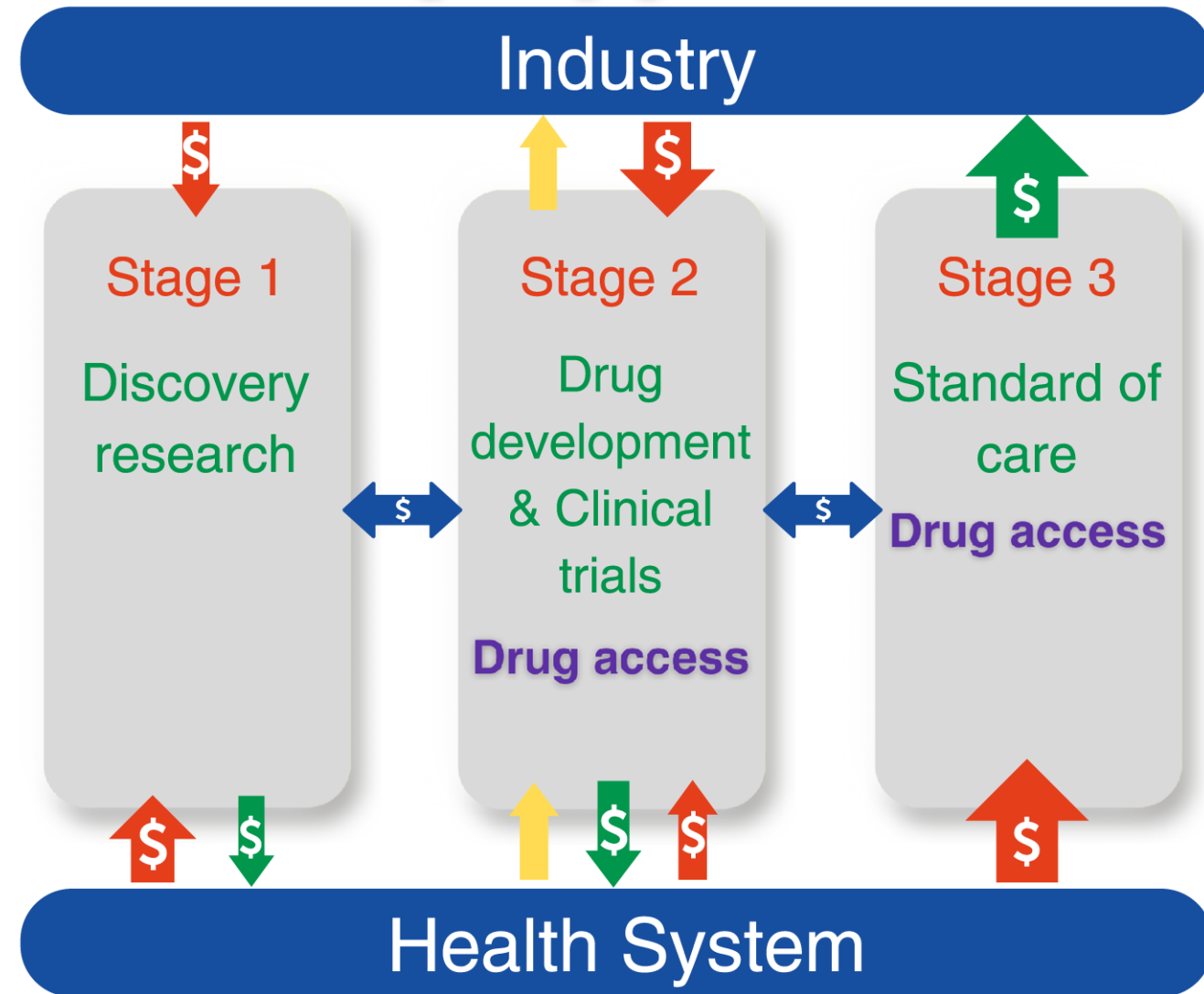


# Zielgerichtete Medikamente ?

p16  
 K-ras/BRAF  
 p53  
 DPC4/SMAD4  
**BRCA2**  
 Mismatch Repair Genes  
 STK11 (Peutz-Jeghers)  
 AKT2, AIB1, c-myc,  
 c-MYB

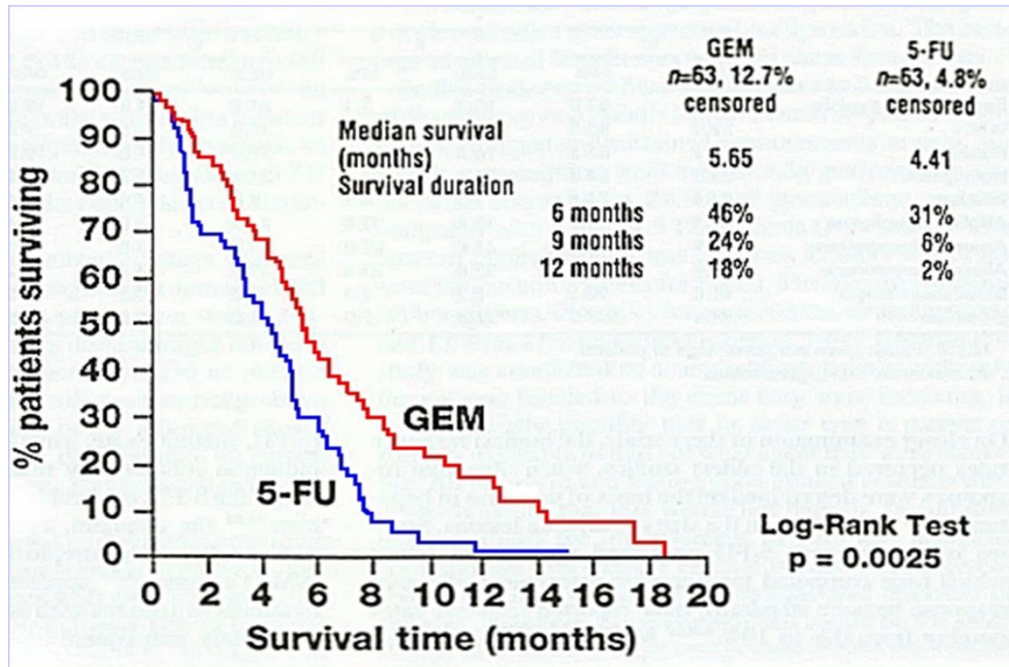
98%  
 95% (5%)  
 70%  
 55%  
 7-10%  
 4%  
 5%  
 amplifiziert

Pharma-Industrie  
 Klinische Studien  
 Testen  
 Kosten für die Therapie



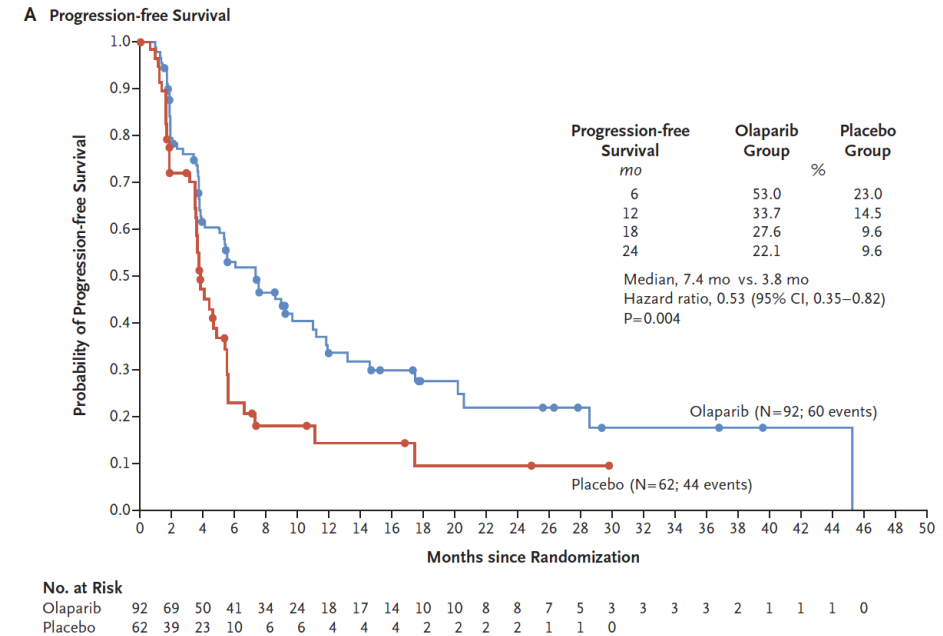
# Zielgerichtete Medikamente ? BRCA-Mutation

## Standard-Chemotherapie



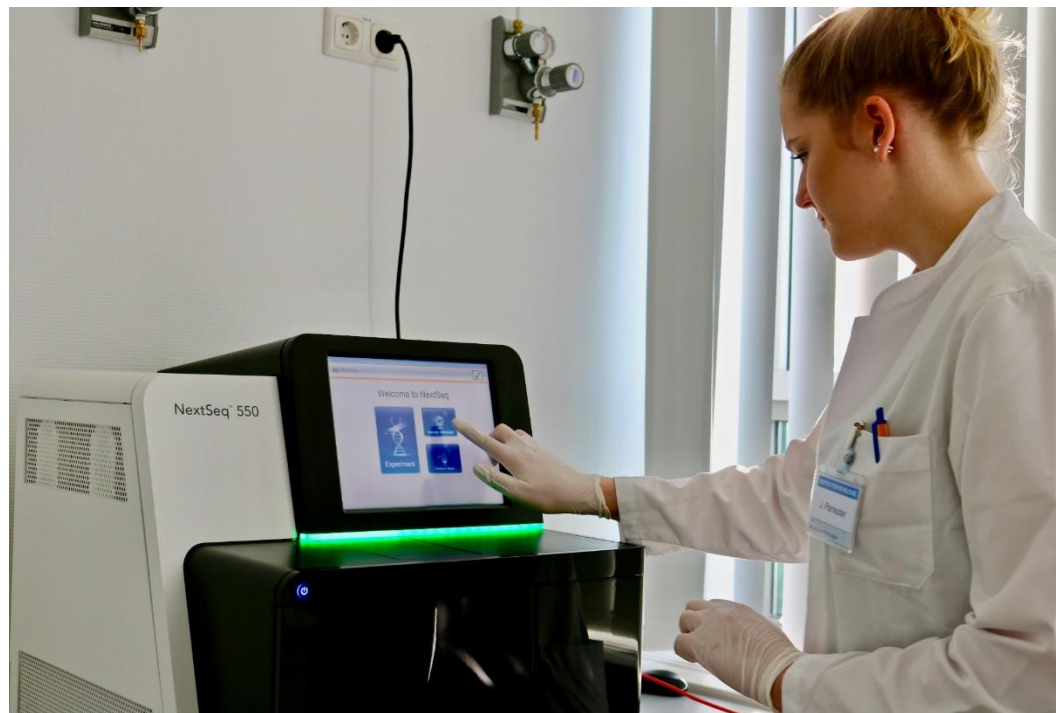
4,6% der Patienten mit BRCA-Mutation

## BRCA-mutiertes Pankreaskarzinom



- RR: 23% Olaparib vs. 12% Placebo
- Sekundäres PFS: 13,2 mo Olaparib vs. 9,2 mo Placebo

# Analyse: Gewebe und Blut



**Technik-getrieben  
Investitionen (auch in Automatisierung)**

# Pankreaspanel

|               |              |               |              |
|---------------|--------------|---------------|--------------|
| ACVR1B        | CTNNB1       | MIER3         | SCG5         |
| AKT1          | DCC          | MLH1          | SLC9A9       |
| APC           | DMD          | MLH3          | SMAD2        |
| <b>ATM</b>    | <b>EGFR</b>  | MSH2          | <b>SMAD4</b> |
| ATP6V0D2      | ENG          | MSH3          | SRC          |
| AXIN2         | EP300        | MSH6          | STK11        |
| BAX           | EPCAM        | MUTYH         | TCERG1       |
| BLM           | <b>ERBB2</b> | MYO1B         | TCF7L2       |
| BMPR1A        | FBXW7        | <b>NRAS</b>   | TGFBR2       |
| <b>BRAF</b>   | FGFR3        | <b>PALB2</b>  | <b>TP53</b>  |
| <b>BRCA1</b>  | FLCN         | <b>PIK3CA</b> | WBSCR17      |
| <b>BRCA2</b>  | FZD3         | PIK3R1        |              |
| <b>BUB1B</b>  | GALNT12      | PMS1          |              |
| CASP8         | GPC6         | PMS2          |              |
| CDC27         | GREM1        | POLD1         |              |
| CDH1          | <b>KIT</b>   | POLE          |              |
| CDK4          | <b>KRAS</b>  | <b>PTEN</b>   |              |
| <b>CDKN2A</b> | MAP2K4       | PTPN12        |              |
| <b>CHEK2</b>  | MAP7         | RET           |              |
| <b>CTNNA1</b> | <b>MET</b>   | RPS20         |              |



Institut für Pathologie - Ruhr-Universität Bochum  
BG Universitätsklinikum Bergmannsheil · Postfach 100220 · 44702 Bochum

**Institut für Pathologie**  
Ruhr-Universität Bochum  
am Berufsgenossenschaftlichen  
Universitätsklinikum Bergmannsheil

**Prof. Dr. med. Andrea Tannapfel**  
- Direktorin -

Telefon / Befundauskunft 0234 / 302-4800  
0234 / 302-4809  
Fax patho-bnl@rub.de  
E-Mail www.pathologie-bochum.de



Station/ID: stat. 17 KAR  
4306872

E068669-16



Befunddatum: 23.08.2016 TA/US

Vorbefunde: E032348-15 E066613-13 L004281-11

**Nachbericht:**

Wunschgemäß haben wir aus der Nummer E68669-16 Block 1 eine NGS-Analytik durchgeführt.

**NGS Befund**

Am vorliegenden Material wurden ergänzende molekularpathologische Untersuchungen zur Detektion von Mutationen unter Einsatz der Parallelsequenzierung (NGS) durchgeführt. Im vorliegenden Fall wurde folgender Genotyp für die analysierten Exone detektiert:

| Gen          | Exon                        | Accession                    | Mutationsstatus                                 | Allel-frequenz   | Interpretation           |
|--------------|-----------------------------|------------------------------|---|------------------|--------------------------|
| AKT1         | 4                           | NM_001014432<br>NP_001014432 | Wildtyp   |                  |                          |
| ALK          | 23; 25                      | NM_004304<br>NP_004295       | Wildtyp   |                  |                          |
| BRAF         | 11; 15                      | NM_004333<br>NP_004324       | Wildtyp   |                  |                          |
| CTNNB1       | 3                           | NM_001904<br>NP_001895       | Wildtyp   |                  |                          |
| EGFR         | 3; 7; 15; 18;<br>19; 20; 21 | NM_005228<br>NP_005219       | Wildtyp   |                  |                          |
| ERBB2 (Her2) | 19; 20; 21                  | NM_004448<br>NP_004439       | Wildtyp   |                  |                          |
| GNAS         | 8                           | NM_080425<br>NP_538350       | Wildtyp   |                  |                          |
| KRAS         | 2; 3; 4                     | NM_004985<br>NP_004976       | Exon2: c.34G>T p.G12C                           | 44,93%           | aktivierend              |
| MET          | 2; 14; 16; 19               | NM_001127500<br>NP_001120972 | Wildtyp   |                  |                          |
| NRAS         | 2; 3                        | NM_002524<br>NP_002515       | Wildtyp   |                  |                          |
| PIK3CA       | 1; 4; 7; 9; 13;<br>20       | NM_006218<br>NP_006209       | Wildtyp   |                  |                          |
| PTEN         | 1; 3; 6-8                   | NM_000314<br>NP_000305       | Wildtyp   |                  |                          |
| TP53         | 2; 4; 5; 7; 8;<br>10        | NM_000546<br>NP_000537       | Exon4: c.215C>G p.P72R; Exon7: c.718A>G p.S240G | 28,57%<br>47,30% | neutral<br>inaktivierend |

**Archivkopie**

Direktorin des Instituts für Pathologie  
Prof. Dr. med. Andrea Tannapfel

Besucheranschrift  
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1  
44789 Bochum

Postanschrift  
Postfach 100220  
44702 Bochum



# Wie sieht der Befund aus ?

| NGS_HCCP Befund  |                                       |                                 |                            |                                      |
|--|---------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| Am vorliegenden Material wurden ergänzende molekularpathologische Untersuchungen zur Detektion von Mutationen unter Einsatz der Parallelsequenzierung (NGS) durchgeführt. Im vorliegenden Fall wurde folgender Genotyp für die analysierten Exone und 10bp Intron/Exon-Übergänge detektiert: |                                       |                                 |                            |                                      |
| Identifizierte Mutationen  |                                       |                                 |                            |                                      |
| Gen  | Austausch (Protein)                   | Mutation (cDNA)                 | Allelfrequenz (%)          | Interpretation                       |
| APC  | NP_001120982.1:p.Arg213*              | NM_001127510.2:c.637C>T         | 36,78                      | 5 = deletär                          |
| CTNNA1   | NP_001310911.1:p.Lys533*              | NM_001323982.1:c.1597A>T        | 18,52                      | 5 = deletär                          |
| TP53   | NP_001119586.1:p.Pro34fs*10           | NM_001126114.2:c.100_101insGGAC | 35,31                      | 5 = deletär                          |
| BRAF   | NP_004334.2:p.Pro708Ala               | NM_004333.4:c.2122C>G           | 7,44                       | 4 = wahrscheinlich deletär           |
| PIK3CA   | NP_006209.2:p.Lys337Asn               | NM_006218.3:c.1011A>T           | 7,12                       | 3 = Variante unbekannter Signifikanz |
| PTPN12   |                                       | NM_002835.3:c.553-4G>A          | 55,70                      | 3 = Variante unbekannter Signifikanz |
| Gene mit möglichen Koplenzahlvariationen   |                                       |                                 |                            |                                      |
| Gen  | Region                                | CNV Typ                         | Interpretation             |                                      |
| FOXP2  | Chr7:55221699..55273315               | Low-Level Amplifikation         | 4 = wahrscheinlich deletär |                                      |
| nicht-pathogene genetische Varianten   |                                       |                                 |                            |                                      |
| Gen  | Austausch (Protein)                   | Variante (cDNA)                 | Allelfrequenz (%)          | Interpretation                       |
| APC  | NP_001120982.1:p.Val1822Asp           | NM_001127510.2:c.5465T>A        | 94,48                      | 1 = neutral                          |
| ATM  | C11orf66 NP_000042.3:p.Asn1983Ser     | NM_000051.3:c.5948A>G           | 100,00                     | 1 = neutral                          |
| BRCA1  | NP_009231.2:p.Ser1533Ile              | NM_007300.3:c.4598G>T           | 59,25                      | 1 = neutral                          |
| BRCA1  | NP_009231.2:p.Gln356Arg               | NM_007300.3:c.1067A>G           | 54,36                      | 1 = neutral                          |
| BRCA2  | NP_000050.2:p.Asn372His               | NM_000059.3:c.1114A>C           | 65,67                      | 1 = neutral                          |
| BRCA2  | NP_000050.2:p.Thr191Met               | NM_000059.3:c.5744C>T           | 25,02                      | 1 = neutral                          |
| BRCA2  | NP_000050.2:p.Val2465Ala              | NM_000059.3:c.7397T>C           | 99,88                      | 1 = neutral                          |
| BUB1B  | NP_001202.4:p.Arg349Gln               | NM_001211.5:c.1046G>A           | 99,41                      | 1 = neutral                          |
| CASP8  | NP_001073554.1:p.Lys14Arg             | NM_001080125.1:c.41A>G          | 99,72                      | 1 = neutral                          |
| CASP8  | NP_001073554.1:p.Asp344His            | NM_001080125.1:c.1030G>C        | 99,73                      | 1 = neutral                          |
| DCC  | NP_005206.2:p.Phe23Leu                | NM_005215.3:c.677T>C            | 100,00                     | 1 = neutral                          |
| DHFR_MSH3  | NP_002430.3:p.Ala60Pro                | NM_002439.4:c.178G>C            | 32,16                      | 1 = neutral                          |
| DHFR_MSH3  | NP_002430.3:p.Ile79Val                | NM_002439.4:c.235A>G            | 66,78                      | 1 = neutral                          |
| DHFR_MSH3  | NP_002430.3:p.Pro68_Ala70insProAlaPro | NM_002439.4:c.195_203dup        | 68,72                      | 2 = wahrscheinlich neutral           |
| DMD  | NP_004001.1:p.Arg2814Gln              | NM_004010.3:c.8441G>A           | 90,74                      | 1 = neutral                          |
| ERBB2  | NP_001276865.1:p.Pro1155Ala           | NM_001289936.1:c.3463C>G        | 55,03                      | 1 = neutral                          |
| GPC6   | NP_005699.1:p.Leu86Phe                | NM_005708.4:c.256C>T            | 42,23                      | 2 = wahrscheinlich neutral           |
| GPC6   | NP_005699.1:p.Val412Met               | NM_005708.4:c.1234G>A           | 56,36                      | 1 = neutral                          |
| JARID7   | NP_003971.1:p.Arg258Tyr               | NM_003980.4:c.1672C>T           | 99,11                      | 1 = neutral                          |
| JARID7   | NP_003971.1:p.Val36Ile                | NM_003980.4:c.1081G>A           | 75,70                      | 1 = neutral                          |
| MLH1   | NP_002340.1:p.Ile219Val               | NM_002349.3:c.655A>G            | 72,79                      | 1 = neutral                          |
| MLH1   | NP_001035197.1:p.Ser966Pro            | NM_001040108.1:c.2896T>C        | 46,43                      | 1 = neutral                          |
| MLH1   | NP_001035197.1:p.Asn526Asp            | NM_001040108.1:c.2476A>G        | 97,28                      | 1 = neutral                          |
| MSH3   | NP_002430.3:p.Gln949Arg               | NM_002439.4:c.2846A>G           | 100,00                     | 1 = neutral                          |
| MSH3   | NP_002430.3:p.Ala1045Thr              | NM_002439.4:c.3133G>A           | 99,79                      | 1 = neutral                          |

Geht an wenigen Zellen  
TAT: zehn tage  
Kosten: 3200,00 €

| TMB Befund   |   |
|--|---|
| Am vorliegenden Material wurden ergänzende molekularpathologische Untersuchungen zur Bestimmung der Tumormutationslast („tumor mutational burden“, TMB) unter Einsatz der QIaseq TMB Panel durchgeführt. Im vorliegenden Fall wurden folgende Werte ermittelt: |   |
| Attribute  | Werte   |
| Abgedeckte Bereich (Mb)  | 1,14  |
| Alle Varianten / Mb  | 273,88  |
| Somatische Varianten / Mb  | 1,76  |
| Intergene Varianten / Mb   | 0   |
| Synonyme Varianten / Mb  | 0,88  |
| nicht-synonyme Varianten / Mb (TMB Wert)   | 0,88  |
| Der TMB-Wert:  | <input checked="" type="checkbox"/> NIEDRIG <input type="checkbox"/> HOCH |
| niedrig = < 10 nicht-synonyme Mutationen pro 1 Mb; hoch = > 10 nicht-synonyme Mutationen pro 1 Mb  |   |
| <input type="checkbox"/> Wegen geringer Menge an DNA war es nicht möglich eine NGS Sequenzierung durchzuführen.  |   |
| <input type="checkbox"/> Aufgrund nicht ausreichende Abdeckung kann ein zweifelstreier Befund nicht gestellt werden.   |   |

Was kostet die Therapie ?  
4.635,00 €  
pro 28-Tage-Zyklus

# Liquid Biopsy geht auch...

## Kleineres Panel, tiefere Sequenzierung

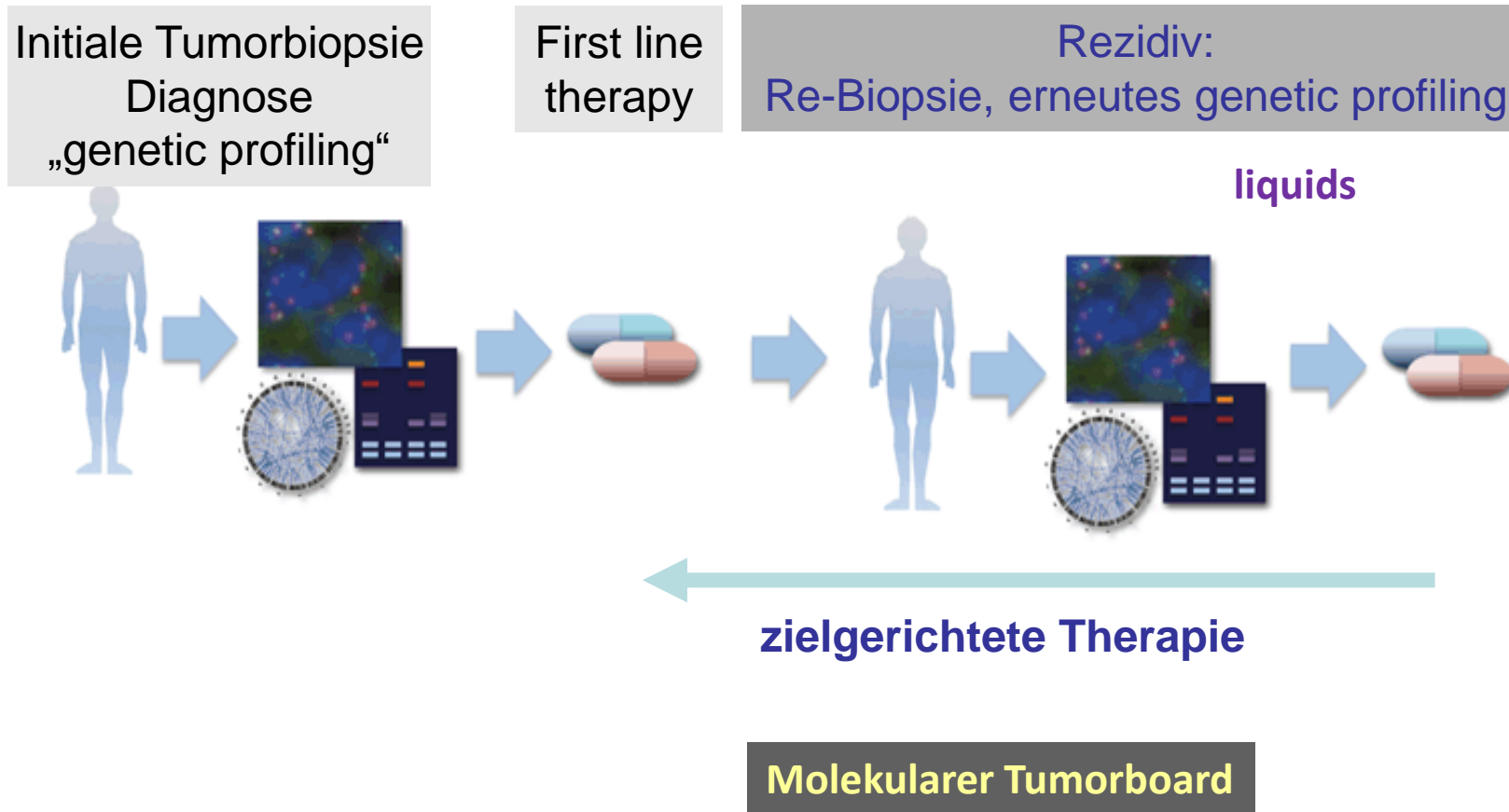
### 22 untersuchte Gene

Folgende Gene wurden mittels Parallelsequenzierung (Next Generation Sequencing) auf Basensubstitutionen, Indels (kleine Insertionen und Deletionen) und Gen-Kopienzahlvariationen (Amplifikationen, Deletionen) untersucht:

*Exons: BRAF, DPYP, PDGFRA, EGFR, KRAS, NRAS, KIT, POLE; Hotspots: AKT1, ALK, CTNNB1, ERBB3, ESR1, FOXL2, GNA11, GNAQ, IDH1, IDH2, MET, RAF1, RET; Whole Coding Region: ERBB2, PIK3CA, TP53*



# Wie sieht die Zukunft aus?



# Kosten – Nutzen Berechnung

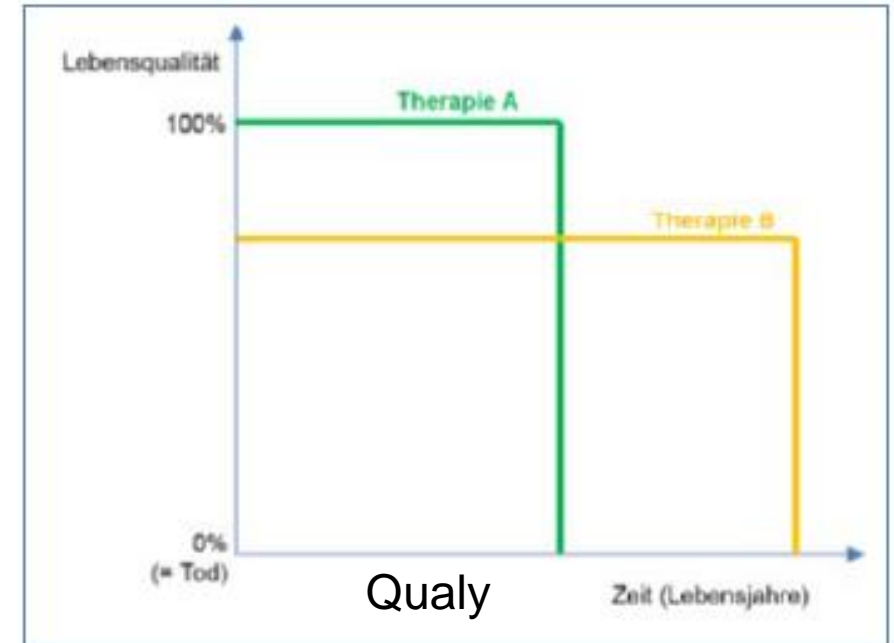
**Qaly-Berechnung für jede Therapie:  
Berechnung der gewonnenen Lebensjahre  
mit der entsprechenden Lebensqualität  
Bspl.: Therapie führt zu drei zusätzlichen Lebensjahren  
mit einer Lebensqualität von 0,9; Qaly-Wert: 2,7**

**Kosten der Therapie (direkt und indirekt)**

**Kosten-Qualy-Verhältnis: ICER: incremental cost effectiveness ratio**

**ICER =  $\frac{\text{Kosten Therapie B} - \text{Kosten der Therapie A}}{\text{Qualy Therapie B} - \text{Qualy Therapie A}}$**

**Willingness to pay (festgelegter Schwellenwert)**





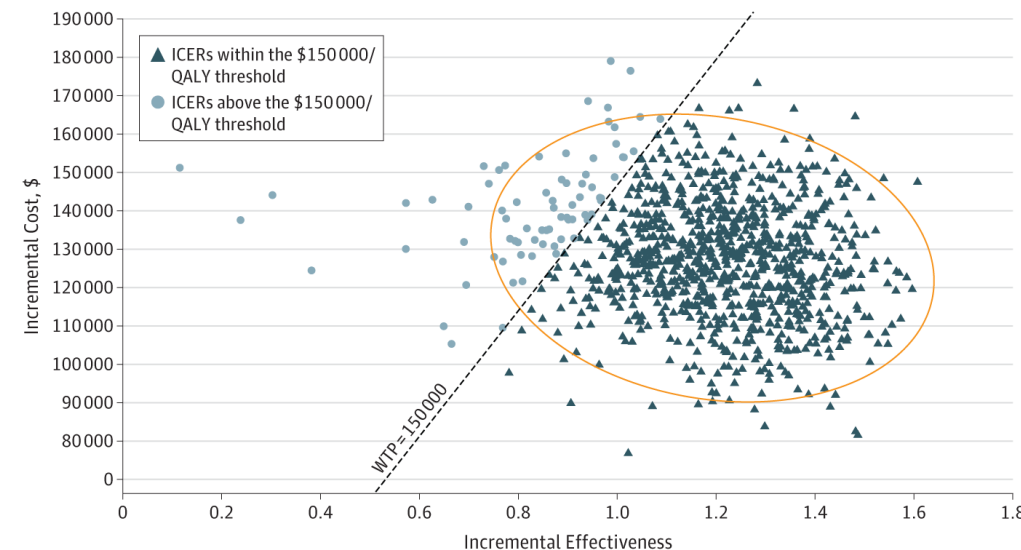
Original Investigation | Oncology

# Cost-Effectiveness of Adjuvant Olaparib for Patients With Breast Cancer and Germline *BRCA1/2* Mutations

Christina M. Zettler, MPH; Dilanka L. De Silva, MD; Victoria S. Blinder, MD; Mark E. Robson, MD; Elena B. Elkin, PhD, MPA

| Outcome                 | Olaparib | No olaparib | Incremental |
|-------------------------|----------|-------------|-------------|
| Life-years              | 17.94    | 16.69       | 1.25        |
| QALYs                   | 17.40    | 16.20       | 1.20        |
| Cost, \$                | 314 789  | 181 655     | 133 133     |
| \$ per Life-year gained | NA       | NA          | 106 506     |
| \$ per QALY gained      | NA       | NA          | 110 962     |

Willingness to pay: 150.000 \$



**Orlaparib ist effektiv (Annahme: kein Tumorrezidiv)**

# Willingness to pay: gesellschaftliche Akzeptanz

## Wie viel darf ein gerettetes Lebensjahr kosten? 80 000 Franken, sagt eine Studie

Für ihre Wundermedikamente verlangen die Hersteller astronomische Summen. Ohne Gegenmassnahmen drohen die Kosten der Krankenversicherung zu explodieren.

---

Simon Hehli

30.03.2023, 06.00 Uhr ⌚ 5 min



Merken



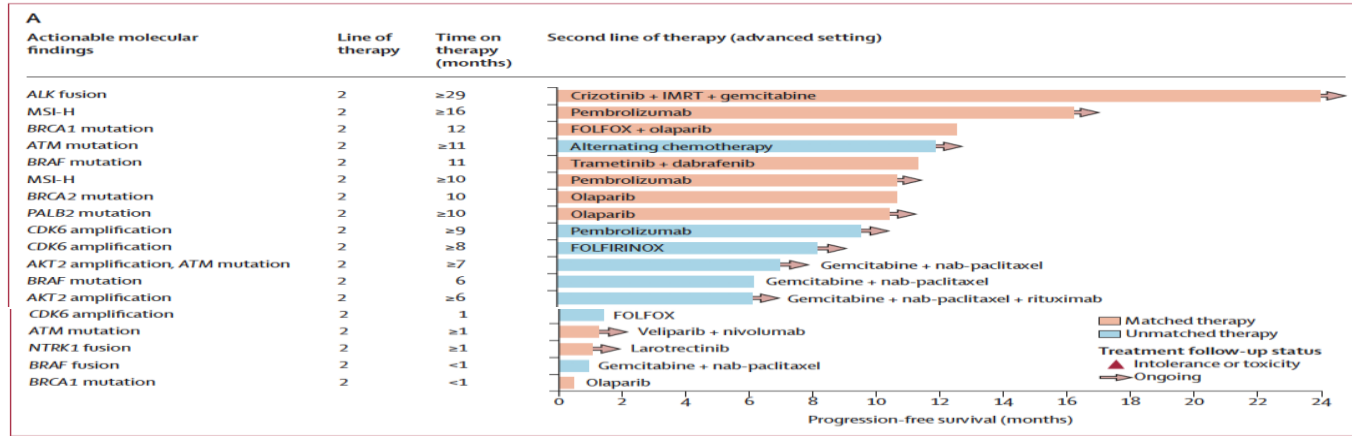
Drucken



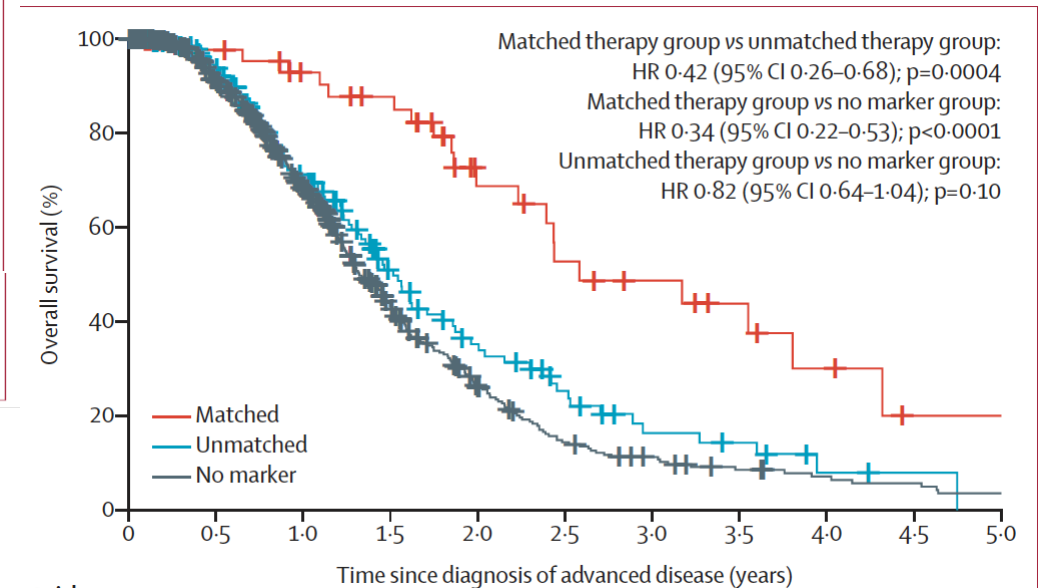
Teilen

**Wert eines statistischen Lebensjahres: 158.448 Euro**

# Pankreaskarzinom: Lohnt sich die Testung ?



BRCA1 BRCA2 CHK2 BRIP1 ATM NBN PALB2 RAD51 BARD1 MRE11A  
RAD50 RAD51D



n = 1082 Patienten mit Pankreaskarzinom Identifikation von 282 Biomarkern, die zielgerichtete Therapien ermöglichten

Pishvaian, Lancet Oncol 2020

Institut für Pathologie

RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

RUB

Wer zahlt die Diagnostik ?

**ambulant / stationär**

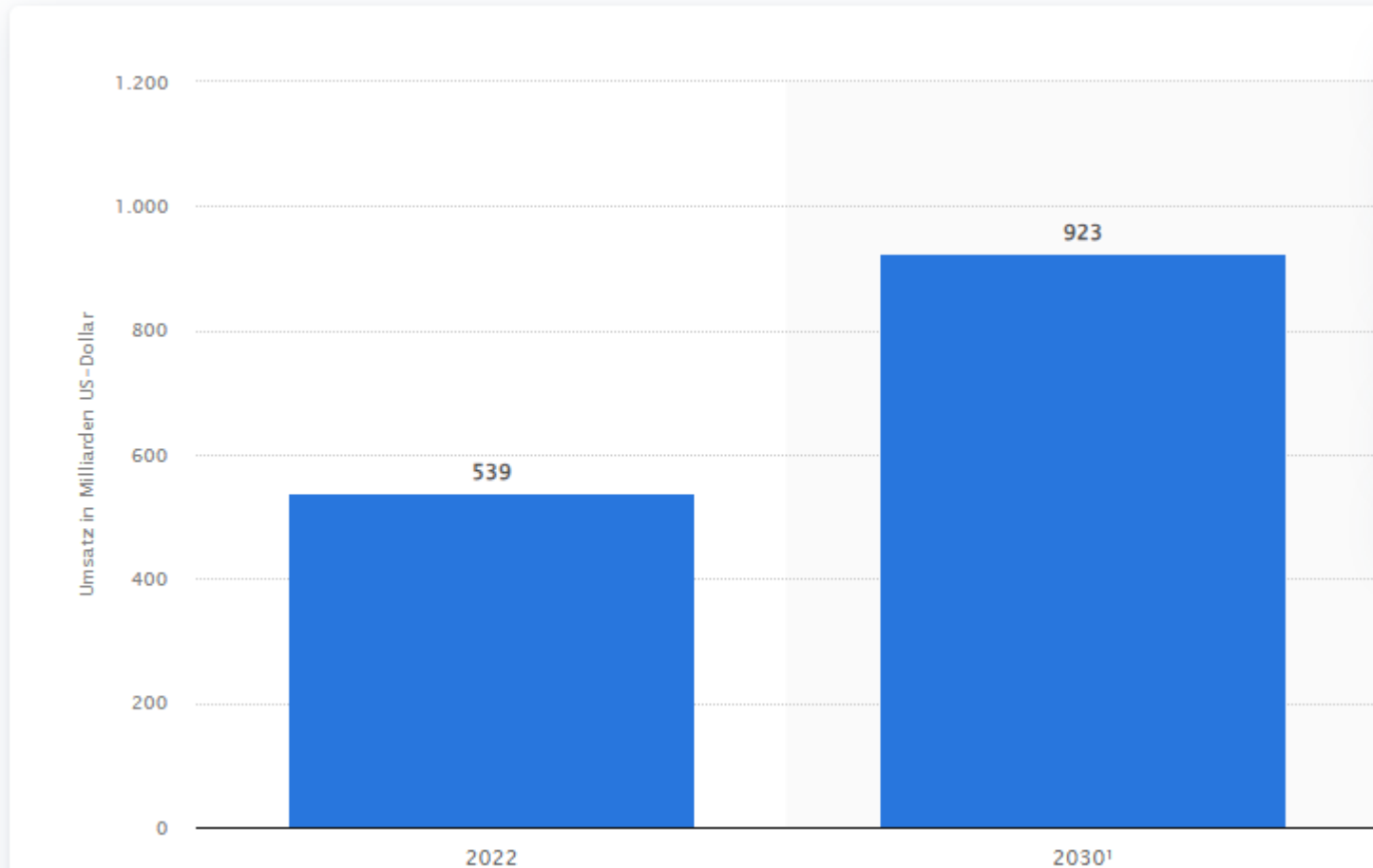
**KV**

**ASV**

**nNGM (Lunge)**

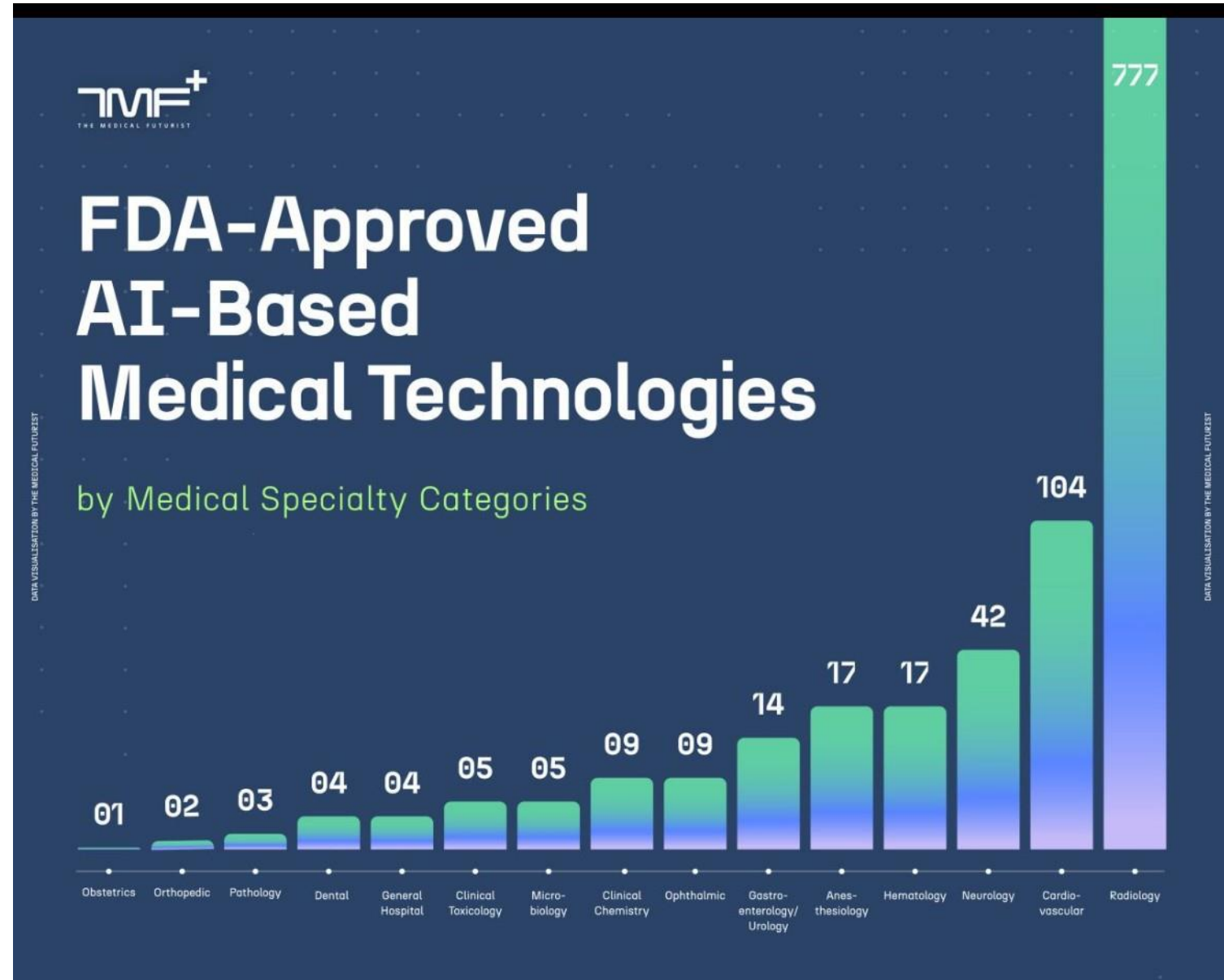


# Lohnt es sich ?



geschätztes Marktvolumen personalisierte Medizin 2022 und 2030  
(in Milliarden US-Dollar)

# Hilft KI?



# Massgeschneidert – Individuell – präzise – in der Onkologie

Voraussetzung: Krankheit muss „bekannt“, erforscht sein **erfüllt**

**Individuelle Prävention** z.B. bei Erbkrankheiten (BRCA-Mutation, Lynch-Syndrom)

**Individuelle Diagnostik** präzise Diagnostik, Gen-/Proteinanalysen **erfüllt**

**Individuelle Therapie** auf dem Boden der präzisen Diagnostik **beginnt - Medikamente**

Die Gesellschaft muss sich das leisten können – individuelle Entscheidung





Technological

Patient level

Financial

Regulatory

Infrastructure

Clinical

Societal

