

# Perspektiven der Präzisionstherapie

## Biomarker-basierte Präzisionsmedizin: Welchen Beitrag kann Big Data in der Onkologie leisten?

PROF. DR. WOLF-DIETER LUDWIG, ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT



**I**m letzten Jahrzehnt sind große Fortschritte in der molekulargenetischen Charakterisierung solider Tumore und hämatologischer Neoplasien durch die Anwendung innovativer Technologien erzielt worden. Sie haben zu einem besseren Verständnis der Pathogenese von Krebserkrankungen geführt. Gleichzeitig hat die Zahl zielgerichteter neuer Arzneimittel für die Behandlung von Krebserkrankungen deutlich zugenommen. An diese positiven Entwicklungen in der Forschung, Diagnostik und Therapie wurden Hoffnungen geknüpft, dass durch die Präzisionsmedizin individuellere, auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Behandlungen ermöglicht und Therapieergebnisse verbessert werden können. Ergebnisse der bisher vorliegenden klinischen Studien zeigen jedoch, dass nur ein sehr kleiner Prozentsatz der Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen derzeit für Therapien, die auf genomischen Analysen basieren, infrage kommen und davon profitieren. Der Artikel beschreibt den potenziellen Beitrag von Big Data für die Biomarker-basierte Präzisionstherapie und verdeutlicht anhand von drei Beispielen künftige Einsatzgebiete von Big Data in der Onkologie.

### 1. Einleitung

Fortschritte in der genomischen Charakterisierung von soliden Tumoren und hämatologischen Neoplasien haben in den letzten beiden Jahrzehnten wichtige Erkenntnisse zu den molekulargenetischen Veränderungen bei Krebserkrankungen erbracht, das Verständnis der Pathogenese von Krebserkrankungen wesentlich erweitert und die große genetische Heterogenität von Tumoren verdeutlicht.<sup>21,51</sup>

Diese Erkenntnisse ermöglichten die Entwicklung einer Vielzahl neuer Wirkstoffe, die spezifisch Signaltransduktionswege bzw. zelluläre Zielstrukturen in Tumorzellen inhibieren oder aber durch Aktivierung des Immunsystems Tumorerkrankungen bekämpfen sollen (z. B. monoklonale Antikörper, Checkpoint-Inhibitoren).

Gleichzeitig haben die Ergebnisse des „Human Genome Project“ die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten für die Vorhersage und Therapie von Krebserkrankungen beeinflusst – wenn auch weniger stark, als ursprünglich erhofft.<sup>3,7</sup> Aufgrund der Einführung neuer molekulargenetischer Methoden in die Diagnostik von Krebserkrankungen und Verfügbarkeit zahlreicher neuer Wirkstoffe zu deren Behandlung hat auch die Komplexität diagnostischer bzw. therapeutischer Entscheidungen deutlich zugenommen. Fast zeitgleich wurden Begriffe wie personalisierte Medizin, individualisierte Medizin und Präzisionsmedizin – meist synonym – eingeführt.

Der vorliegende Artikel verwendet die Bezeichnung Präzisionsmedizin, die 2014 in einer Stellungnahme der Leopoldina zu den Absichten der individualisierten Medizin wie folgt definiert wurde: „Individualisierte Medizin zielt darauf ab, durch gezielte Prävention, systematische

Diagnostik und den Einsatz maßgeschneiderter, auf die Bedürfnisse einzelner Patienten oder Patientengruppen ausgerichteter Therapieverfahren die Wirksamkeit und Qualität der Behandlung zu verbessern, dabei die Nebenwirkungen zu reduzieren und langfristig die Kosteneffektivität zu steigern“.<sup>11;44</sup>

Um diese Ziele jedoch zu erreichen, wird es heute immer wichtiger, die Evidenz für den Nutzen der Präzisionsmedizin in klinischen Studien zu belegen. Dies erfordert zunehmend den Umgang mit großen Datenmengen (Big Data). Hierfür müssen bestehende Datensilos aufgelöst und die vorhandenen Daten verknüpft werden mit qualitativ hochwertigen, longitudinalen, der Auswertung durch Computer zugänglichen genomischen, epidemiologischen und klinischen Informationen zu individuellen Patienten. Nur so wird es möglich sein, präzise Assoziationen zwischen Geno- und Phänotyp der Patienten zu identifizieren und den Nutzen im Krankheitsverlauf genau zu analysieren.<sup>6</sup>

## 2. Präzisionsmedizin und Big Data

### 2.1 Big Data

Big Data, maschinelles Lernen, künstliche Intelligenz und digitale Transformation sind Schlagworte, die derzeit sowohl in der Wirtschaft als auch in der Wissenschaft häufig verwendet werden.<sup>38</sup> Bezogen auf die Biomarkerbasierte Präzisionsmedizin in der Onkologie geht es hierbei um den Umgang mit großen Datenmengen, die vor allem resultieren aus (a) der Charakterisierung somatischer genetischer Veränderungen in Tumorzellen bzw. konstitutioneller Mutationen beim Patienten, (b) klinischen Studien

### Definition von „Big Data“

- „Big Data is high-volume, high-velocity and/or high-variety information assets that demand cost-effective, innovative forms of information processing that enable enhanced insight, decision making, and process automation“
- 3 bzw. 4 V-Charakteristika („volume“, „velocity“, „variety“, und ggf. „validity“) – Big-Data-Anwendung, wenn aufgrund der vorliegenden Charakteristika gängige informatische und/oder statistische Verfahren für die Analyse und Entscheidungsfindung nicht geeignet sind
- Nutzung von „Big-Data“ erfordert Datenharmonisierung und –zusammenführung sowie Qualitätskontrolle (vgl. NCI Genomic Data Commons/ ASCO-CancerLinQ-Verbund)<sup>29;46</sup>
- Techniken des maschinellen Lernens („Deep Learning“)



Quelle: Khozian S et al.,<sup>31</sup>

zu neuen onkologischen Arzneimitteln, (c) Befunden aus der Diagnostik (z. B. Pathologie, Radiologie) und Therapie (z. B. Ansprechen auf und Nebenwirkungen der Therapie, vom Patienten berichtete Symptome unter Therapie) sowie (d) Auswertung elektronischer Patientenakten („electronic health records“, EHR). Mit der Präzisionsmedizin und Nutzung von Big Data ist die Hoffnung verbunden, dass Forschung und Therapieergebnisse bei Krebserkrankungen künftig deutlich verbessert werden können.

Dabei geht es nicht nur um Big Data, sondern auch um die Auswertung unterschiedlicher Datentypen (in der Onkologie häufig molekulargenetische Analysen), die mit weiteren diagnostischen Befunden der Patienten (z. B. aus aktuellen bildgebenden Verfahren, pathologischen und klinischen Untersuchungen) verknüpft und analysiert werden müssen. Dabei entstehen bereits heute nicht selten

Datenmengen von hunderten Terabyte allein aus der Versorgung.<sup>2</sup> Da die Analysen der Big Data mit traditionellen Instrumenten der Informatik und Statistik nicht mehr zu bewältigen sind, werden spezielle informationstechnologische Verfahren benötigt.<sup>2,12</sup> Wesentlich ist, dass diese Daten qualitätsgesichert erhoben und standardisiert verarbeitet werden, sodass unabhängig davon, wer die Analyse durchführt, immer dasselbe Ergebnis herauskommt. Darüber hinaus kann ein großer Datensatz, zu dem bereits viele andere ähnliche Vergleichsdatensätze vorliegen, mit Methoden der künstlichen Intelligenz nach Mustern oder Korrelationen untersucht werden – dies bedeutet, das Programm lernt aus den Vergleichsdaten, mit denen man es „füttert“, Vorhersagen zu treffen, beispielsweise über Erfolg oder Misserfolg einer medikamentösen Therapie.<sup>14</sup>

Angesichts der zunehmenden Bedeutung von genomischen Daten als Motor der Präzisionsmedizin in der Onkologie<sup>29</sup> sei an einige der bereits 2010 von Francis Collins genannten Forderungen erinnert, die heute für eine erfolgreiche Nutzung der Genomforschung im Rahmen der Präzisionsmedizin unverzichtbar sind:<sup>7</sup>

- freier und offener Zugang zu Genomdaten
- technologische Entwicklungen für Sequenzierung und funktionelle genomische Charakterisierung
- kontinuierliche, exakte Identifizierung von Risikofaktoren (z. B. Genetik, Umwelt)
- neue Modelle der öffentlichen-privaten Partnerschaften, um angesichts der Vielzahl neuer Zielstrukturen für Arzneimittel, die aus genomischen Analysen häufiger und seltener Krankheiten resultieren, rasch für Patienten sinnvolle diagnostische und therapeutische Strategien abzuleiten.

Auch die Vielzahl neuer Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen erzeugt große Datenmengen (z. B. aus klinischen Studien vor und Beobachtungsstudien bzw. Registern nach der Zulassung) und erhöht deutlich die Komplexität in Entscheidungsprozessen für rationale diagnostische Untersuchungen bzw. Therapiestrategien. Zwischen 2014 und 2018 wurden in den USA bzw. in Europa 57 neue Arzneimittel für insgesamt 23 onkologische Indikationen zugelassen, in erster Linie für solide Tumoren, aber auch viele Arzneimittel für die Behandlung hämatologischer Neoplasien.<sup>27</sup>

Verschiedene Publikationen haben sich intensiv mit den Stärken, Schwächen, Chancen und Risiken von Big Data in

unserem Gesundheitssystem beschäftigt.<sup>2,8,12,22,30,42</sup> Erinnert wird in diesen Publikationen vor allem an die Notwendigkeit, eine translationale Forschungsagenda zu Big Data zu etablieren. Betont werden aber auch die besonderen Herausforderungen für die Auswertung von Big Data in der medizinischen Forschung, die sich aus der Zusammenführung von Daten ergeben, die von mehreren Institutionen in oft unterschiedlichen Kontexten erhoben wurden. Kritisiert wurde vor allem, dass sich Forschungsinitiativen bisher nur selten der Validierung, Auswertung, Implementierung, Kommunikation und Ergebnissen in der „Real World“-Situation von Big Data gewidmet haben.<sup>30</sup>

Auf rechtliche und ethische Vorgaben im Zusammenhang mit Big Data wird an anderer Stelle ausführlich eingegangen.<sup>10,12</sup> Besondere Bedeutung kommt dem Datenschutz zu, auch um zu verhindern, dass Patienten aus Sorge um die korrekte Geheimhaltung ihrer Daten diese nicht zur Verfügung stellen und somit Validierung und Vertrauen in Big Data gefährden.<sup>42</sup>

### 3. Anforderungen an Biomarker und Präzisionsmedizin in der Onkologie

Von wesentlicher Bedeutung für die Biomarker-basierte Präzisionsmedizin in der Onkologie sind methodisch und klinisch validierte molekulare Biomarker, die für zielgerichtete Therapien infrage kommende Patienten exakt identifizieren. Dies setzt u.a. voraus, dass die Entwicklung molekularer Biomarker parallel verläuft zur Entwicklung neuer onkologischer Wirkstoffe. Die Überprüfung ihrer Validität hinsichtlich der Vorhersage der für spezielle Therapien geeigneten Patienten sollte bereits im Rahmen der Zulassung onkologischer Arzneimittel durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) oder US-amerikanische Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) erfolgen.

#### Definition von Biomarker

„Merkmale, die objektiv gemessen werden können zur Bewertung von normalen biologischen Prozessen, von pathologischen Prozessen, von pharmakologischen Reaktionen auf eine therapeutische Intervention oder von Reaktionen auf präventive oder andere Gesundheitsinterventionen“.

Quelle: Zukunftsreport 2009  
„Individualisierte Medizin und Gesundheitssystem“



Unter Mitwirkung von Experten europäischer und US-amerikanischer Fachgesellschaften sowie der EMA wurden anlässlich eines Kongresses 2016 zum Thema „Innovation und Biomarker in der Entwicklung von Krebsmedikamenten“ wichtige Anforderungen an die künftige Entwicklung von molekularen Biomarkern im Rahmen der Präzisionsmedizin in der Onkologie festgelegt.<sup>43</sup> Kritisiert wurde in diesem Zusammenhang, dass entsprechende Assays und Technologien in klinischen Studien bzw. im klinischen Alltag zu früh – meist ohne ausreichende analytische Validierung – verwendet werden. Für die Validierung der Biomarker sei auch eine Standardisierung des Vorgehens bei der Gewinnung von Tumormaterial unverzichtbar.

Vor dem Einsatz von Biomarkern im klinischen Alltag sollte jeder neue Biomarker nach abgeschlossener Validierung auch in kontrollierten Studien seinen klinischen Nutzen gezeigt haben. Wichtig sei darüber hinaus, dass Ärzte die Ergebnisse genomischer Analysen richtig interpretieren,<sup>46</sup> „actionable genes“ (d.h. Gene, deren Mutation gezielte therapeutische oder präventive Maßnahmen nach sich ziehen)<sup>17</sup> erkennen und Patienten adäquat hierüber informieren. Ein verbesserter Dialog zwischen Ärzten und Patienten mit dem Ziel einer partizipativen Entscheidungsfindung ist erforderlich, um den potenziellen Nutzen der Biomarker-basierten Präzisionsmedizin verständlich zu erklären, dabei aber auch auf die heute meist noch begrenzten Kenntnisse zu den in der Präzisionsmedizin verwendeten diagnostischen Maßnahmen und eingesetzten Therapiestrategien hinzuweisen.

An den verstärkten Einsatz molekularer Diagnostik, speziell der Verwendung des leistungsstarken Next-Generation-Sequencing (NGS) und von digitalen Technologien in der Behandlung von Krebserkrankungen, wird die Hoffnung geknüpft, eine immer individuellere, auf den einzelnen Krebspatienten zugeschnittene Tumorthherapie zu ermöglichen.<sup>15;17;39</sup> Die rasche Entwicklung in diesem Bereich verdeutlicht der 2019 von der FDA als erste umfassende Analyse des Genoms mittels NGS für Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen (FoundationOne® CDx) zugelassene Test.<sup>19</sup> Analysiert werden in diesem Test insgesamt 324 Gene, wobei vorausgegangene Untersuchungen nach Aussagen des Herstellers Übereinstimmung mit sieben im Markt befindlichen „companion diagnostics“ und anderen NGS-Methoden ergeben haben. Dieser Test wird in den USA beworben mit der Aussage, dass genomische Daten in „Real-Life“-Ergebnisse überführt und dadurch verbesserte

Ergebnisse in der klinischen Praxis erzielt werden. Derartige Aussagen sind jedoch problematisch, da sie möglicherweise unrealistische Erwartungen wecken – lange bevor die diagnostische und prognostische Bedeutung dieser Analysen durch geeignete klinische Studien belegt wurde.

Angesichts der zunehmenden Bedeutung, die heute molekulare Untersuchungsmethoden für Diagnostik und Therapie in der Onkologie besitzen, ist die Auswahl validierter Biomarker zum Nachweis von Treibermutationen und Qualitätssicherung der Analytik besonders wichtig<sup>25;26;34;48</sup> – nicht nur hinsichtlich der eingesetzten Methoden sondern auch in Bezug auf Indikationsstellung, Interpretation der Ergebnisse und Nutzung der Daten für Grundlagen- und Versorgungsforschung. Ein kürzlich von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) in Kooperation mit weiteren wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften erarbeitetes Positionspapier widmet sich sowohl Indikationen und Durchführung molekulargenetischer Verfahren als auch den künftigen gesundheitspolitischen Erfordernissen, wie beispielsweise Sicherung der zeitnahen, qualitätsgesicherten Durchführung molekularer Diagnostik, Bereitstellung kontinuier-

### DGHO-Positionspapier zur qualitätsgesicherten Molekulardiagnostik in der Onkologie

- Die Indikation zur Anforderung von Molekulardiagnostik ist zielgerichtet. Ziele sind Maßnahmen zur Prävention, zum Screening, zur Diagnosesicherung und/oder zur Therapie.
  - Molekulardiagnostische Verfahren in der Therapie sind indiziert, wenn das Ergebnis einen Einfluss auf das weitere Vorgehen hat, in Übereinstimmung mit aktuellen Leitlinien.
  - Die Durchführung der molekularbiologischen Analysen muss in die weiteren Schritte der Diagnostik nach der histologischen und zytologischen Untersuchung integriert sein. Maßnahmen der Qualitätssicherung sind Ringversuche und Akkreditierung.
  - Daten müssen geschützt sein und in anonymisierter oder pseudonymisierter Form für Grundlagen- und Versorgungsforschung zur Verfügung stehen.
- flächendeckende Verfügbarkeit
  - qualitätsgesicherte Durchführung
  - ärztliche Fort- und Weiterbildung
  - umfassende Patienteninformation
  - Kostenerstattung
  - Umgang mit Angeboten zentralisierter, kommerzieller Anbieter
  - Wissen-generierende Versorgung.

Quelle: DGHO,<sup>13</sup>



licher ärztlicher Fortbildung in der Molekulardiagnostik sowie Analyse der Kosten bzw. der Vergütungsstrukturen für molekulare Diagnostik.<sup>13</sup>

#### 4. Einsatzgebiete von „Big Data“ bzw. digitaler Medizin in der Onkologie

An drei Beispielen sollen im Folgenden kurz Chancen und Herausforderungen neuartiger Informationstechnologien dargestellt werden, um Erkenntnisse zur Qualitätssicherung von Therapiemaßnahmen zu erhalten, präzise Therapieentscheidungen zu treffen und die Klassifikation von sowie die Vorhersage relevanter Mutationen in pathologischen Präparaten zu verbessern.

##### 4.1 „Simulated Treatment Learning“ (STL): Klassifikationsverfahren zum Erkennen wirksamer Therapien beim Multiplen Myelom (MM)

Wissenschaftler aus den Niederlanden haben versucht, anhand der Ergebnisse von drei Phase-III-Studien bei Patienten mit MM mithilfe des STL Parameter zu identifizieren, die eine gute Wirksamkeit zugelassener Arzneimittel für die Behandlung des MM vorhersagen.<sup>50</sup> Die insgesamt 910 Patienten erhielten entweder den Proteasom-Inhibitor Bortezomib oder eine andere Therapie. Für jeden Patienten wurden Genexpressionsprofile an isolierten Myelomzellen analysiert. Der Vergleich der beiden Therapiearme ergab eine Hazard Ratio (HR) von 0.75 zugunsten der mit Bortezomib behandelten Patienten und sprach somit für einen signifikanten Vorteil dieses Arzneimittels. Nicht erkennbar war jedoch, ob es sich hierbei um einen kleinen Effekt für alle Patienten im Bortezomib-Arm handelt oder ob nur eine Subgruppe der Patienten einen deutlichen Nutzen von der Behandlung mit Bortezomib hatte. Anhand des STL konnten Genexpressionsmarker identifiziert werden, die bereits zum Zeitpunkt der Diagnose die am besten wirksame Behandlung für Patienten mit MM anzeigten.

Das in dieser Studie verwendete Klassifikationsverfahren wurde erfolgreich getestet an verschiedenen Genexpressionsplattformen, unterschiedlichen Behandlungen und verschiedenen Studientypen, sodass die Hoffnung besteht, dass es generell und nicht nur zur Analyse eines speziellen Datensatzes verwendet werden kann. Möglicherweise ist dieses Verfahren künftig auch geeignet, um Post-hoc-Analysen von Phase-III-Studien durchzuführen, in denen primäre Endpunkte nicht erreicht wurden, jedoch eine Subgruppe

von Patienten identifiziert werden kann, die von neuartigen onkologischen Therapien profitieren.

##### 4.2 „Deep Learning“-Modelle zur Klassifikation des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms

Auch in der pathologischen Diagnostik von Tumorerkrankungen werden Big Data zunehmend analysiert, um beispielsweise beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) Untersuchungen zum Stadium der Erkrankung sowie zur Art und dem Subtyp des Lungenkarzinoms zu komplettieren. Mithilfe von „Deep Learning“-Modellen konnte gezeigt werden, dass diese Verfahren gut geeignet sind, Pathologen in der Klassifikation von histologischen Präparaten von Patienten mit NSCLC zu unterstützen. Mithilfe unabhängiger Datensätze, die an Gefrierschnitten, Formalin-fixierten und in Paraffin eingebetteten Geweben bzw. Biopsien von NSCLC validiert wurden, konnten insgesamt sechs Mutationen identifiziert werden, die eine zuverlässige Unterscheidung zwischen Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen ermöglichte und dadurch auch therapeutische Entscheidungen beeinflusste.

Die Autoren erhoffen sich von ihrem Modell einen künftigen Einsatz sowohl in der Routinediagnostik als auch bei diagnostisch schwierigen Fällen. Dies würde für Pathologen eine erhebliche Arbeitserleichterung bedeuten und die Möglichkeit bieten, sich auf andere Aufgaben zu konzentrieren, wie etwa die Zusammenführung von histologischen, molekularen und klinischen Informationen, um für individuelle Patienten geeignete Therapieentscheidungen zu treffen.<sup>9</sup>

##### 4.3 Nutzung administrativer Big Data zur Identifizierung qualitätsverbessernder Maßnahmen in der Therapie des Brustkrebses

Zu etwa 98 Prozent der in der kanadischen Provinz Ontario (13 Millionen Einwohner) auftretenden Fälle von Krebserkrankungen wurden diagnostische und demographische Informationen im Ontario-Krebsregister erfasst. Verschiedene administrative Datenbasen wurden genutzt, um bei insgesamt 28427 Frauen mit einem frühen Stadium des Brustkrebses die Qualität der verabreichten systemischen Therapie zu analysieren.<sup>18;22</sup> Von den insgesamt 28427 Patientinnen, die zwischen 2006 und 2010 in Ontario diagnostiziert wurden, erhielten 41 Prozent eine adjuvante Chemotherapie. Als Indikatoren für die Qualität der verab-

reichten Therapien wurden u.a. ausgewertet: der Zugang zur systemischen Chemo- bzw. Hormontherapie, die Verabreichung der Therapie (z. B. Dosis, Schema, Dosisintensität, Verzögerungen in der Behandlung und Adhärenz), die Toxizität (z. B. Aufsuchen von Notfallambulanzen, Auftreten schwerer febriler Neutropenie bzw. Tod innerhalb von < 60 Tagen nach Behandlung), Sicherheitsaspekte wie etwa geeignete supportive Behandlungen (z. B. Medikamente zur Verhinderung der Leukopenie und von Übelkeit/Erbrechen) und die Nutzung von „computerized prescriber order entry“ (CPOE) für systemische Therapien.

Als wichtigste qualitätssichernde Maßnahme erwies sich die Nutzung von CPOE, die zu einer signifikanten Verbesserung der Qualität der durchgeführten Therapie führte. Weitere qualitätsverbessernde Maßnahmen waren die rechtzeitige Verabreichung der Chemotherapie, Aufsuchen von Notfallambulanzen bzw. stationäre Aufnahme während der Chemotherapie aufgrund von Komplikationen.

Bereits 2012 hatte die American Society of Oncology (ASCO) ihre Vision für die künftige Nutzung von „Big Data“ in der Onkologie publiziert.<sup>1</sup> Sie antizipiert unter anderem: die Analyse und gemeinsame Nutzung von Daten zu jedem Patient mit Krebserkrankung, die Nutzung von Beobachtungsdaten, um daraus Rückschlüsse auf sinnvolle, die tägliche Praxis verändernde Maßnahmen zu ziehen und die Verbesserung klinischer Leitlinien sowie der Qualitätsmaßnahmen anhand von Auswertungen der Therapieergebnisse. Im September 2013 hatte daraufhin das Institute of Medicine (IOM) einen Bericht veröffentlicht, der sechs wichtige Faktoren einer qualitativ hochwertigen Behandlung von Krebspatienten beschrieb:<sup>20</sup>

- engagierte Patienten und patientenzentrierte Kommunikation
- interprofessionelle onkologische Behandlungsteams, die eng mit anderen, an der Pflege und medizinischen Behandlung beteiligten Teams zusammenarbeiten
- auf Ergebnisse klinischer kontrollierter Studien sich stützende evidenzbasierte Behandlung
- ein lernendes System für die Gesundheitsinformationen
- die Umsetzung vorhandener Evidenz in der klinischen Praxis, qualitätssichernde Maßnahmen
- für alle Patienten erschwingliche Behandlung.

Darauf aufbauend wurde innerhalb des Cancer LinQ-Programms<sup>46</sup> der ASCO ein lernendes Gesundheitsinformationssystem – basierend auf Daten aus EHR zu einer großen

Anzahl an Tumorpatienten – für Onkologen und Patienten entwickelt. Ziel dieses Programms ist es, die klinische Versorgung zu verbessern, Therapieergebnisse bei Patienten zu optimieren, Erkenntnisse für die Weiterentwicklung der ASCO-Therapieleitlinien zu nutzen und Systeme zur Unterstützung in der Entscheidungsfindung für praktizierende Onkologen bereitzustellen.

Darüber hinaus sollen molekulare und genetische Analysen im Rahmen der Präzisionsmedizin initiiert und relevante Sicherheitssignale neuer onkologischer Arzneimittel in der Phase nach der Zulassung identifiziert werden. Ein wichtiges Prinzip von Cancer LinQ ist die interaktive Visualisierung von Patientendaten, damit Onkologen individuelle Patienten identifizieren können, die von präventiven oder therapeutischen („actionable“) Maßnahmen profitieren. Außerdem soll das Programm durch longitudinale Verfolgung individueller Patienten oder einer Population von Patienten klinisch relevante Trends in der Diagnose und Therapie sowie Qualität der Versorgung erkennen.

Die Schwierigkeiten in der Entwicklung derartiger Systeme verdeutlicht ein von IBM („Watson for Oncology“) entwickeltes System zur Entscheidungsfindung, das unstrukturierte patientenbezogene Daten mithilfe von Algorithmen für Spracherkennung und maschinelles Lernen auswertet, bisher jedoch keine überzeugenden und klinisch relevanten Ergebnisse generieren konnte.<sup>45</sup>

## 5. Nutzen genomischer Analysen im Rahmen klinischer Studien bei Patienten mit Krebserkrankungen

### 5.1 SHIVA-Studie

Im Rahmen dieser prospektiven kontrollierten Phase-II-Studie wurden an acht französischen Universitätskliniken erwachsene Patienten mit metastasierten soliden Tumoren eingeschlossen, die gegenüber der medikamentösen Standardtherapie refraktär waren.<sup>32;33</sup> Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie waren ein guter Allgemeinzustand, die Möglichkeit anhand von Biopsie oder Resektion des soliden Tumors Genomanalysen durchzuführen und der Nachweis von zumindest einer messbaren Manifestation der Krebserkrankung als Verlaufsparemeter. Eingeschlossen wurden nur Patienten, bei denen genetische Veränderungen im Hormonrezeptor oder in zwei Signalwegen (PI3K/mTOR, RAF/MEK) nachgewiesen wurden, für die insgesamt elf zielgerichtete medikamentöse Therapien zur Verfügung

standen. Alle Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder eine an der molekularen Veränderung ausgerichtete Therapie (experimentelle Gruppe) oder eine Behandlung entsprechend der Entscheidung des Arztes (Kontrollgruppe), die sich nicht an den Ergebnissen der Genomuntersuchung orientierte. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS) in der „intention-to-treat“ Population.

Von 741 gescreenten Patienten hatten 293 (40 Prozent) zumindest eine für die medikamentöse Therapie geeignete molekulare Veränderung, von denen schließlich 99 in der experimentellen Gruppe und 92 in der Kontrollgruppe behandelt wurden. Das PFS unterschied sich nach einer medianen Nachbeobachtung von 11,3 Monaten nicht signifikant (experimentelle Gruppe: 2,3 Monate versus Kontrollgruppe: 2,0 Monate). Unerwünschte Ereignisse (Grad 3-4) traten in der experimentellen Gruppe (43 Prozent) etwas häufiger auf als in der Kontrollgruppe (35 Prozent). Die Ergebnisse zeigen, wie wichtig es ist, die klinische Relevanz molekularer Biomarker zunächst in kontrollierten klinischen Studien zu überprüfen.

## 5.2 NCI-MATCH

In der sog. „MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice)-Studie des National Cancer Institute (NCI) in den USA wurde zunächst die Zahl der Patienten mit Krebserkrankungen analysiert, bei denen anhand genomischer Untersuchungen die Entscheidung für eine zielgerichtete Therapie getroffen werden kann.<sup>37</sup> In einer Zwischenanalyse im Jahr 2016 erfolgte eine komplette genomische Testung in 87 Prozent der insgesamt 739 untersuchten Proben.<sup>33</sup> Nur in neun Prozent fand sich eine Mutation, die zielgerichtet behandelt werden konnte – in einem von zunächst insgesamt zehn Therapiearmen. Die basierend auf der Genomanalyse geeignete Therapie erhielten jedoch nur 2,5 Prozent der Patienten, da ein schlechter Allgemeinzustand, pathologische Laborwerte, der Beginn einer anderen Therapie oder aber Progress der Krebserkrankung bzw. Tod sie verhinderte.

Die genetischen Analysen im NCI-MATCH wurden daraufhin modifiziert und „Multiplex-Plattformen“ zur Untersuchung von 11, 46 oder 50 Genen verwendet.<sup>33;37</sup> Der Prozentsatz an potenziell „actionable“ Mutationen (in 39 Prozent der untersuchten Tumore) wurde dadurch zwar erhöht, weiterhin aber nur ein sehr kleiner Prozentsatz (4,2 Prozent) in den an der genetischen Veränderung aus-

gerichteten Therapiearmen behandelt. Ergebnisse zum klinischen Ansprechen der Tumore liegen bislang nicht vor. Ziel dieser Studie mit inzwischen etwa 40 verschiedenen Behandlungsarmen, an der mehr als 1100 Behandlungszentren in den USA und Puerto Rico beteiligt sind, ist es anhand von NGS Signale für die Wirksamkeit einzelner Arzneimittel bei genau charakterisierten molekularen Veränderungen zu generieren und künftig den Nutzen dieser Wirkstoffe außerhalb von NCI-MATCH in kontrollierten klinischen Studien weiter zu untersuchen.

## 5.3 Genomsequenzierung bei NSCLC

Auch in einer 2018 publizierten retrospektiven Kohortenstudie, die Patienten in onkologischen Praxen mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIb/IV) oder nicht resezierbarem NSCLC (ausgenommen Plattenepithelkarzinome) einschloss, führte eine breite Genomsequenzierung nicht zu einer wesentlichen Beeinflussung der Therapieentscheidung oder Prognose der Erkrankung.<sup>41</sup>

Unter insgesamt 5688 Patienten mit NSCLC erhielten 875 (15,4 Prozent) eine umfassende Genomsequenzierung und 4813 (84,6 Prozent) eine Routinetestung der bekannten genetischen („actionable“) Mutationen. In Abhängigkeit der genetischen Untersuchungsergebnisse wurden 4,5 Prozent der Patienten mit zielgerichteten Arzneimitteln behandelt, 9,8 Prozent erhielten gegen EGFR-/ALK-Mutationen gerichtete und 85,1 Prozent keine zielgerichteten Wirkstoffe. Signifikante Assoziationen zwischen den unterschiedlichen Therapiestrategien und dem Überleben der Patienten fanden sich nicht.

Diese Studie konnte aufgrund ihres Designs keine Aussage über die prognostische Bedeutung der NGS-basierten Diagnostik treffen, lieferte aber interessante Informationen darüber, in welchem Umfang die Möglichkeiten der Präzisionsmedizin in der Onkologie derzeit außerhalb akademischer Institutionen eingesetzt werden.<sup>5;41</sup>

## 5.4 Therapieergebnisse bei „genome-targeted/-informed“ Therapien

Eine aktuelle retrospektive Studie aus den USA hat anhand von öffentlich zugänglichen Querschnittsdaten untersucht, wie hoch der Prozentsatz der Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten Krebserkrankungen ist, die von einer medikamentösen Therapie profitieren, die durch Ergebnisse (molekular-)genetischer Analysen gesteuert wurde.<sup>35</sup> Berücksichtigt in dieser Studie wurden insgesamt

31 von der FDA zwischen 2006 und 2018 zugelassene Arzneimittel zur Behandlung solider Tumoren bzw. hämatologischer Neoplasien sowie bereits früher zugelassene Wirkstoffe (z. B. Trastuzumab, Imatinib, Gefinitib, Erlotinib, Cetuximab), deren Anwendung ebenfalls genetische Analysen voraussetzt. Die Autoren unterschieden in ihrer Untersuchung zwischen<sup>1</sup> „genome-targeted“ Therapien, die entsprechend Zulassung vor ihrer Anwendung die Durchführung eines genetischen Tests verlangten, und<sup>2</sup> „genome-informed“ Therapien, die neben den unter<sup>1</sup> genannten Arzneimitteln auch solche berücksichtigten, die nicht nur gegen spezielle genetische Mutationen gerichtet waren, sondern auch über andere potenzielle Wirkmechanismen verfügten. Es wurden nur Patienten für diese Therapien ausgewählt, deren Tumorarten und genetischen Veränderungen in den Anwendungsgebieten des jeweiligen Arzneimittels genannt waren. Von einem Nutzen für die Patienten wurde ausgegangen, wenn ein Ansprechen der Krebserkrankung dokumentiert werden konnte.

Die Ergebnisse dieser Analyse sind insgesamt ermutigend, zeigen jedoch kleine Fortschritte im Vergleich zu 2006: Während 2006 nur 5,1 Prozent (28 729 von 564 830 Patienten) für eine „genome-targeted“ Therapie in Frage kamen und 0,7 Prozent hiervon profitierten, waren dies 2018 immerhin 8,3 Prozent (50 811 von 609 640 Patienten) und 4,9 Prozent profitierten. Etwas mehr als die Hälfte (Median: 54 Prozent) zeigten ein Ansprechen auf die „genome-informed“ Therapien und die Dauer des Ansprechens betrug im Median 29,5 Monate. Die Autoren erhoffen sich von einem breiteren Einsatz der NGS bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren eine weitere Zunahme der für „genome-informed“ Therapien geeigneten Patienten.

Erste Ergebnisse aus einer Studie bei Patienten mit fortgeschrittenen und nur schwer zu behandelnden Krebserkrankungen sind jedoch ebenfalls eher enttäuschend, da nach einer umfassenden genomischen Analyse mittels NGS auch nur 19 Prozent der insgesamt 1035 Patienten für eine derartige Therapie in Betracht kamen und nur 22 Patienten (2,1 Prozent) von ihr profitierten.<sup>36</sup>

## 6. Big Data und Präzisionsmedizin in der Onkologie: Quo vadis?

Angesichts der in den letzten Jahren rasch zunehmenden Zahl neuer zielgerichteter Arzneimittel für die Behandlung

von Krebserkrankungen, der Verfügbarkeit von innovativen Technologien (z. B. NGS) für eine präzisere molekulare Diagnostik und dem daraus resultierenden Umgang mit großen Datenmengen wird die Auswertung von Big Data künftig sicher einen hohen Stellenwert bekommen – sowohl für die biomedizinische Forschung als auch für die Versorgung onkologischer Patienten. Um die Chancen von Big Data (z. B. bessere Stratifizierung von genetisch und prognostisch sehr unterschiedlichen Krebserkrankungen, gezielter Einsatz besser wirksamer und mit weniger Nebenwirkungen verbundener Therapien) zu nutzen, müssen jedoch zunächst die Standards zur Erfassung, Annotation und Qualitätssicherung von Big Data klar festgelegt werden, ebenso wie Regeln für die Sammlung und Auswertung gesundheitsbezogener Daten.

Der Nutzen von Big Data im Rahmen der Präzisionsmedizin hinsichtlich Verbesserung von Diagnostik und Therapie bei Krebserkrankungen konnte bisher nur in wenigen klinischen Studien überzeugend gezeigt werden. Dies gilt auch für die Präzisionsmedizin generell, die zwar zahlreiche neue diagnostische Methoden zum besseren Verständnis der Pathogenese und Klassifikation von Krebserkrankungen und daraus abgeleitet zielgerichtete Therapien erbracht hat, aber den Beweis einer deutlichen Verbesserung der Prognose oder gar Heilung fortgeschrittener Tumore bisher meist schuldig geblieben ist.

Wichtig ist deshalb, dass in der Ära von Big Data und Präzisionsmedizin bereits vor der Zulassung die deutlich größere Komplexität in der Diagnostik und den zur Verfügung stehenden Therapiestrategien bei regulatorischen Entscheidungen adäquat berücksichtigt wird. FDA und EMA haben inzwischen Initiativen gestartet, um Ihre Infrastruktur hinsichtlich der Gewinnung von Erkenntnissen aus unstrukturierten und strukturierten Daten bzw. Big Data zu erweitern. Von der FDA wurde eine multidisziplinäre Initiative („Information Exchange and Data Transformation“, INFORMED) gestartet mit dem Ziel, das Potenzial von Big Data und fortschrittlichen Analysemethoden für die Verbesserung der Therapieergebnisse in der Onkologie zu nutzen.<sup>31</sup> Diese Initiative beinhaltet auch eine Zusammenarbeit mit dem NCI, um neue Erkenntnisse zu gewinnen – vor allem zum Ansprechen individueller Patienten mit Krebserkrankungen auf zielgerichtete Therapien und den darunter auftretenden Nebenwirkungen. Geplant hierfür sind u.a. die Messung und Auswertung von Parametern wie Schmerzen, Lebensqualität, funktioneller Status und



kognitive Funktion mittels biometrischer Sensoren, computerunterstütztem Sehen und Spracherkennungstechnologien.

Auch die EMA hat kürzlich Empfehlungen ihrer HMA-EMA Joint Big Data Taskforce veröffentlicht, die sich in sechs Arbeitsgruppen mit dem aktuellen Datenbestand zu genomischen Analysen bzw. bioanalytischen „Omics“-Verfahren (vor allem Proteomik) beschäftigt haben. Künftige Einsatzgebiete von Big Data, wie beispielsweise klinische Studien (inkl. Beobachtungsstudien), Spontanmeldungen zu Nebenwirkungen von Arzneimitteln und die Verwendung von Daten aus sozialen Medien und m-Health werden diskutiert.<sup>23</sup> Durch eine vernünftige Nutzung sogenannter „Real-World Data“ (RWD) erhoffen sich Experten der EMA und andere Wissenschaftler, alle wichtigen Schritte in der Entwicklung und dem Einsatz von Arzneimitteln – von Forschung und Entwicklung über regulatorische Entscheidungsprozesse bis hin zur Zulassung, daran anschließenden HTA-Verfahren, Preisfindung und Erstattung – effektiver und auch rationeller gestalten zu können.<sup>16</sup>

Auch in Zukunft werden aber trotz aller Fortschritte in der Diagnostik und Therapie von Krebserkrankungen die Aufklärung des Patienten, Risikoeinschätzung und Prognose eine Domäne des Arztes sein und nicht der sicher häufiger zur Verfügung stehenden Algorithmen. Ob Big Data tatsächlich die Onkologie verändern wird, wie kommerzielle Anbieter von neuen Analysetechnologien suggerieren, werden wir auch erst in einigen Jahren wissen.

E-Mail-Kontakt: Wolf-Dieter.Ludwig@akdae.de

## Literatur

- American Society of Oncology (2012): Shaping the future of oncology: Envisioning cancer care in 2030. Outcomes of the ASCO Board of Directors Strategic Planning and Visioning Process, 2011-2012: <https://www.asco.org/sites/default/files/shapingfuture-lowres.pdf> (letzter Zugriff: 2. September 2019).
- Binder H, Blettner M (2015): Big data in medical science – a biostatistical view. *Dtsch Arztebl Int* 112: 137-142.
- Borden EC, Raghavan D (2010): Personalizing medicine for cancer: the next decade. *Nat Rev Drug Discov* 9: 343-344.
- Brusco LL, Wathoo C, Mills Shaw KR et al. (2018): Physician interpretation of genomic test results and treatment selection. *Cancer* 124: 966-972.
- Bunn PA, Jr., Aisner DL (2018): Broad-based molecular testing for lung cancer: precisely the time for precision. *JAMA* 320: 445-446.
- Clinical Cancer Genome Task Team of the Global Alliance for Genomics and Health, Lawler M et al. (2017): Sharing clinical and genomic data on cancer – the need for global solutions. *N Engl J Med* 376: 2006-2009.
- Collins F (2010): Has the revolution arrived? *Nature* 464: 674-675.
- Cook JA, Collins GS (2015): The rise of big clinical databases. *Br J Surg* 102: e93-e101.
- Coudray N, Ocampo PS, Sakellaropoulos T et al. (2018): Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning. *Nat Med* 24: 1559-1567.
- Damm R (2011): Personalisierte Medizin und Patientenrechte – Medizinische Optionen und medizinrechtliche Bewertung. *MedR* 29:7-17
- Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina e. V., acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften e. V., Union der deutschen Akademien der Wissenschaften e. V. (Hrsg.) (2014): Individualisierte Medizin – Voraussetzungen und Konsequenzen. Halle (Saale), 112 Seiten.
- Deutscher Ethikrat (Hrsg.) (2018): Big Data und Gesundheit – Datensouveränität als informationelle Freiheitsgestaltung. Stellungnahme. Berlin: Deutscher Ethikrat.
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (2019): Positionspapier: Qualitätsgesicherte Molekulardiagnostik in der Onkologie: <https://dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/molekulare-diagnostik/molekulare-diagnostik-positionspapier-2019-1.pdf> (letzter Zugriff: 2. September 2019).
- Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (2019): Digitale Onkologie: Viele Daten – große Chancen? *360° Onkologie*: Ausgabe 07.
- Ebert BL (2017): Introduction to a review series on precision hematology. *Blood* 130: 408-409.
- Eichler HG, Bloechl-Daum B, Broich K et al. (2019): Data rich, information poor: can we use electronic health records to create a learning healthcare system for pharmaceuticals? *Clin Pharmacol Ther* 105: 912-922.
- Elbracht M, Meyer R, Eggermann T, Kurth I (2018): Rationaler Einsatz genetischer Tests in der Inneren Medizin: Möglichkeiten und Limitationen der Next-generation-sequencing-Diagnostik. *Internist (Berl)* 59: 756-765.
- Enright KA, Taback N, Powis ML et al. (2017): Setting quality improvement priorities for women receiving systemic therapy for early-stage breast cancer by using population-level administrative data. *J Clin Oncol* 35: 3207-3214.
- Foundation Medicine (2019): FoundationOne® CDx: Molekulare Pan-Tumoranalyse für die Identifikation zielgerichteter Behandlungsoptionen bei Patienten mit soliden Tumoren: <https://www.foundationmedicine.de/> (letzter Zugriff: 2. September 2019)
- Ganz PA (2016): Improving the quality and value of cancer care: A work in progress – The 2016 Joseph V. Simone award and lecture. *J Oncol Pract* 12:876-879
- Hanahan D, Weinberg RA (2011): Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 144:646-674.
- Hassett MJ (2017): Quality improvement in the era of big data. *J Clin Oncol* 35: 3178-3180.
- Head of Medicines Agencies (2019): HMA-EMA Joint Big Data Taskforce – summary report: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/hma-ema-joint-task-force-big-data-summary-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/hma-ema-joint-task-force-big-data-summary-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 2. September 2019).
- Hunter DJ (2016): Uncertainty in the era of precision medicine. *N Engl J Med* 375: 711-713.
- Institute of Medicine (2016): Biomarker tests for molecularly targeted therapies: Key to unlocking precision medicine.
- <http://nationalacademies.org/hmd/-/media/Files/Report%20Files/2016/Biomarkers/Biomarkers-RiB.pdf> (letzter Zugriff: 2. September 2019).
- IQVIA Institute for Human Data Science (Hrsg.) (2019): Global Oncology Trends 2019. Parsippany: IQVIA.
- Jameson JL, Longo DL (2015): Precision medicine – personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med* 372: 2229-2234.
- Jensen MA, Ferretti V, Grossman RL, Staudt LM (2017): The NCI Genomic Data Commons as an engine for precision medicine. *Blood* 130: 453-459.
- Khoury MJ, Ioannidis JP (2014): Medicine. Big data meets public health. *Science* 346: 1054-1055.
- Khazin S, Pazdur R, Shah A (2018): INFORMED: an incubator at the US FDA for driving innovations in data science and agile technology. *Nat Rev Drug Discov* 17: 529-530.
- Le Tourneau C, Delord JP, Goncalves A et al. (2015): Molecularly targeted

- therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16: 1324-1334.
33. Letai A (2017): Functional precision cancer medicine-moving beyond pure genomics. *Nat Med* 23: 1028-1035.
  34. Lyman GH, Moses HL (2016): Biomarker tests for molecularly targeted therapies – The key to unlocking precision medicine. *N Engl J Med* 375:4-6.
  35. Marquart J, Chen EY, Prasad V (2018): Estimation of the percentage of US patients with cancer who benefit from genome-driven oncology. *JAMA Oncol* 4: 1093-1098.
  36. Massard C, Michiels S, Ferte C et al. (2017): High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: results of the MOSCATO 01 trial. *Cancer Discov* 7: 586-595.
  37. National Cancer Institute (2019): NCI-MATCH Trial (Molecular Analysis for Therapy Choice): <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/nci-supported/nci-match> (letzter Zugriff. 2. September 2019).
  38. Obermeyer Z, Emanuel EJ (2016): Predicting the future – big data, machine learning, and clinical medicine. *N Engl J Med* 375: 1216-1219.
  39. Pfarr N, Specht K, Weichert W (2017): Bestimmung molekularer Biomarker in der Behandlung solider Tumoren: Methodik und Verlässlichkeit. *FORUM* 32: 222-229.
  40. Prasad V (2016): Perspective: the precision-oncology illusion. *Nature* 537: S63.
  41. Presley CJ, Tang D, Soulos PR et al. (2018): Association of broad-based genomic sequencing with survival among patients with advanced non-small cell lung cancer in the community oncology setting. *JAMA* 320: 469-477.
  42. Price WN, 2nd, Cohen IG (2019): Privacy in the age of medical big data. *Nat Med* 25: 37-43.
  43. Salgado R, Moore H, Martens JWM et al. (2017): Societal challenges of precision medicine: Bringing order to chaos. *Eur J Cancer* 84: 325-334.
  44. Schleidgen S, Klingler C, Bertram T et al. (2013): What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review. *BMC Med Ethics* 14: 55.
  45. Schmidt C (2017): M. D. Anderson breaks with IBM Watson, raising questions about artificial intelligence in oncology. *J Natl Cancer Inst* 109:4-5.
  46. Shah A, Stewart AK, Kolacevski A et al. (2016): Building a rapid learning health care system for oncology: Why CancerLinQ collects identifiable health information to achieve its vision. *J Clin Oncol* 34:756-763.
  47. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ et al. (2016): Real-world evidence – what is it and what can it tell us? *N Engl J Med* 375: 2293-2297.
  48. Swanton C, Soria JC, Bardelli A et al. (2016): Consensus on precision medicine for metastatic cancers: a report from the MAP conference. *Ann Oncol* 27:1443-1448
  49. Tannock IF, Hickman JA (2016): Limits to personalized cancer medicine. *N Engl J Med* 375: 1289-1294.
  50. Ubels J, Sonneveld P, van Beers EH et al. (2018): Predicting treatment benefit in multiple myeloma through simulation of alternative treatment effects. *Nat Commun* 9: 2943.
  51. Vogelstein Papadopoulos N, Velculescu VE et al. (2013): Cancer genome landscapes. *Science* 339:1546-1558
  52. Visvanathan K, Levit LA, Raghavan D et al. (2017): Untapped potential of observational research to inform clinical decision making: American Society of Clinical Oncology research statement. *J Clin Oncol* 35: 1845-1854.

.....

**PROF. DR. MED. WOLF-DIETER LUDWIG**

.....



*Studium der Humanmedizin von 1972 bis 1979 in Louvain (Belgien), Innsbruck (Österreich) und Berlin. Von 1979 bis 1981 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Pharmakologischen Institut der Freien Universität (FU) Berlin. Von 1981 bis 1993 Fort- und Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin mit Zusatzbezeichnung Hämatologie/ internistische Onkologie und Transfusionsmedizin in der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Steglitz der FU Berlin. 1982 Promotion und 1991 Habilitation. Im Jahr 1994 Berufung auf C3-Professur für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Angewandte Molekularbiologie im Fachbereich Universitätsklinikum Rudolf-Virchow. Von 2001 bis 2017 Chefarzt der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Tumorimmunologie und Palliativmedizin, HELIOS Klinikum Berlin-Buch. Unter anderem seit 2006 Vorsitzender der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und Mitherausgeber des unabhängigen Informationsblattes „DER ARZNEI-MITTELBRIEF“. Seit 2013 Mitglied des Management Board der European Medicines Agency (EMA) als Vertreter der europäischen Ärzteschaft.*

