

**Kick-off Workshop der BMBF-Fördermaßnahme
„Modellhafte Register für die Versorgungsforschung“
Realisierungsphase**

**Donnerstag, 16.01.2020, 11:00 – 17:00 Uhr
Ort: Veranstaltungsraum, TMF e. V., Charlottenstr. 42, 10117 Berlin**

HerediCaRe

**Aufbau eines nationalen Registers zur Evaluation und
Verbesserung der risikoadjustierten Prävention für erblichen
Brust- und Eierstockkrebs**

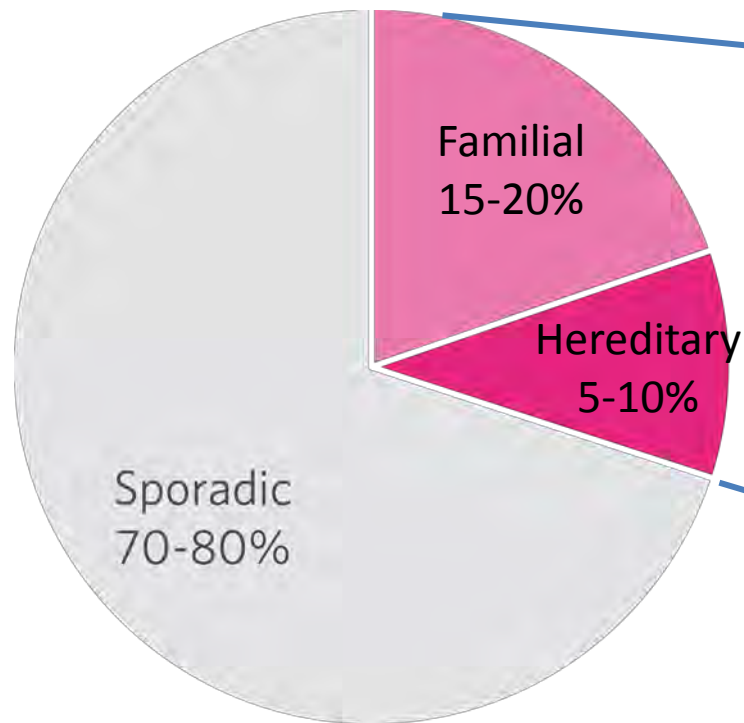
- Status quo in der Realisierungsphase -

C. Engel, A. Waha, K. Keupp, R. Schmutzler

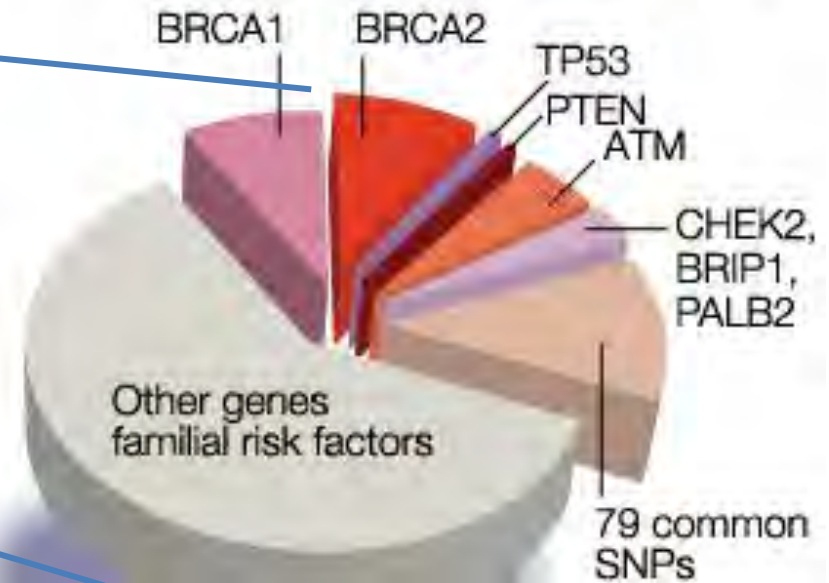
Brust- und Eierstockkrebs in der Allgemeinbevölkerung

	Mamma- karzinom	Ovarial- karzinom
Neuerkrankungen absolute Zahl pro Jahr	69.220	7.250
Lebenszeit-Erkrankungsrisiko	12,9 %	1,4 %
Mittleres Erkrankungsalter	64 Jahre	70 Jahre

Sporadischer / familiärer / hereditärer Brust- und Eierstockkrebs

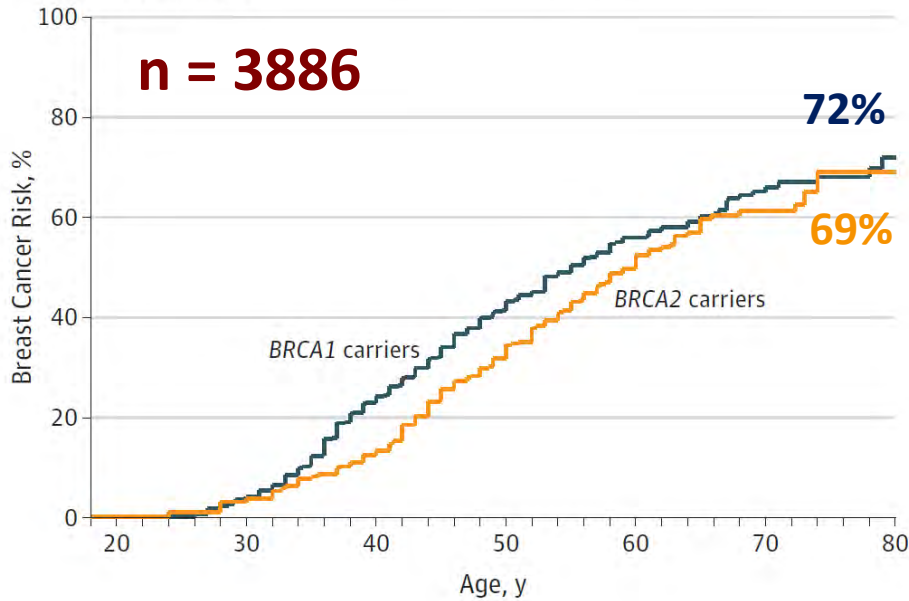


Contribution of known genes to familial aggregation of breast cancer

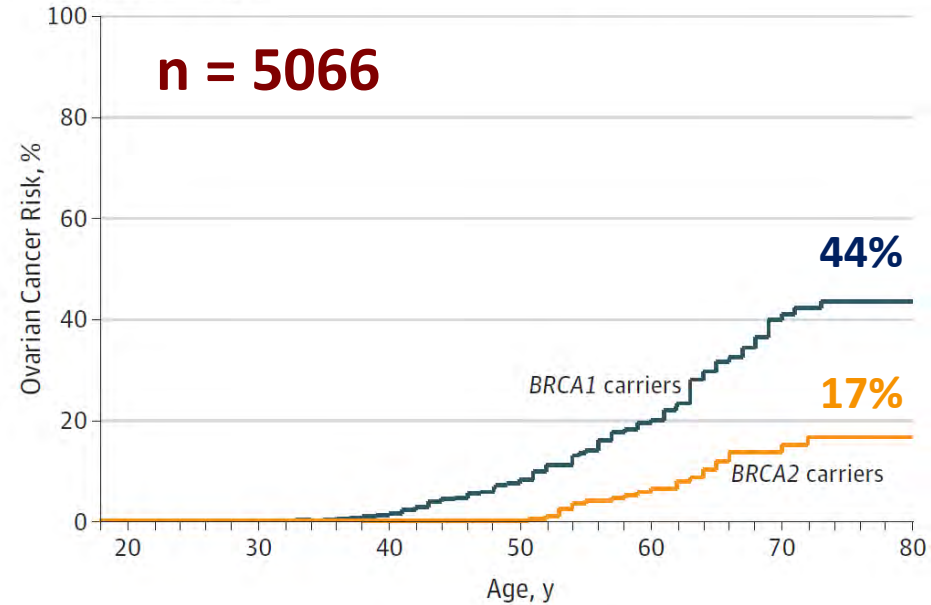


Brustkrebsrisiko bei BRCA1/2-Anlageträgerinnen

Mammakarzinom (Ersterkrankung)



Ovarialkarzinom

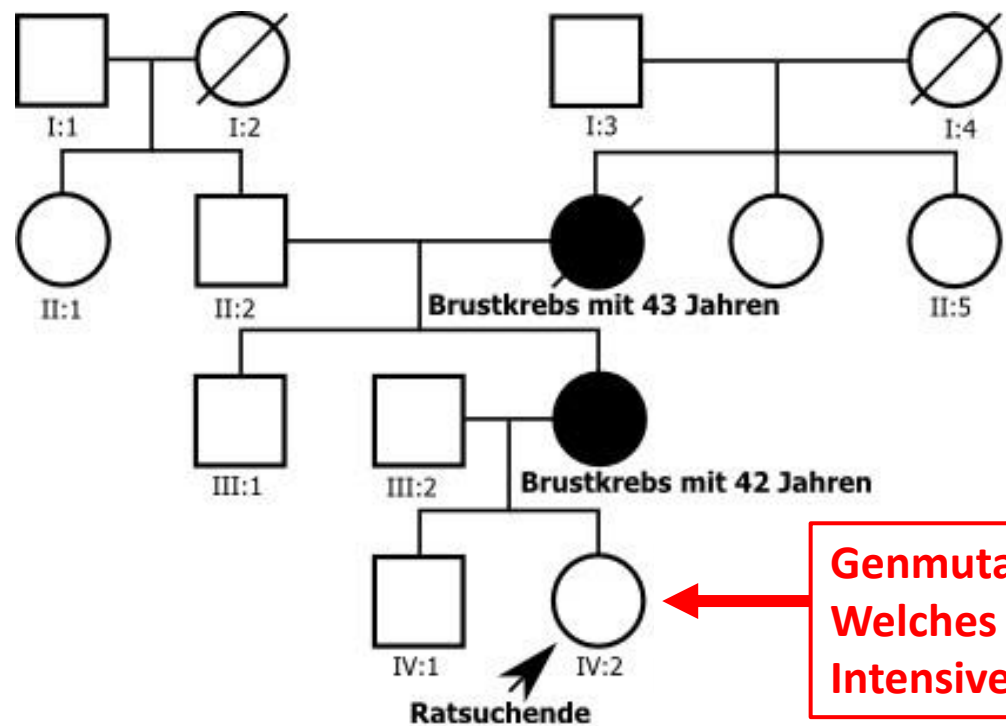


No. at risk

BRCA1	53	340	404	273	138	41	13
BRCA2	30	160	267	204	110	35	21

53	420	544	243	131	54	23
30	190	371	230	157	59	28

Klinische Situation: Verdacht auf erblichen Brustkrebs

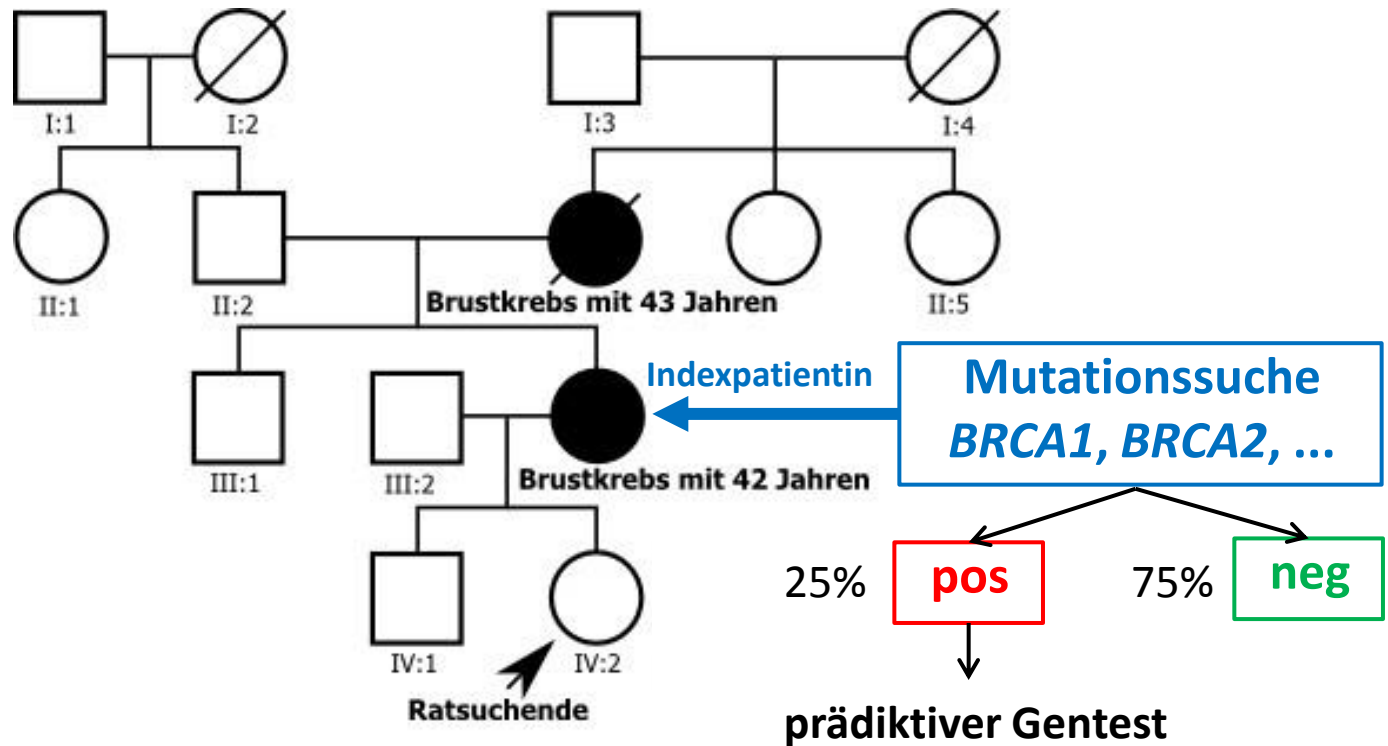


→ Risikofeststellung erforderlich

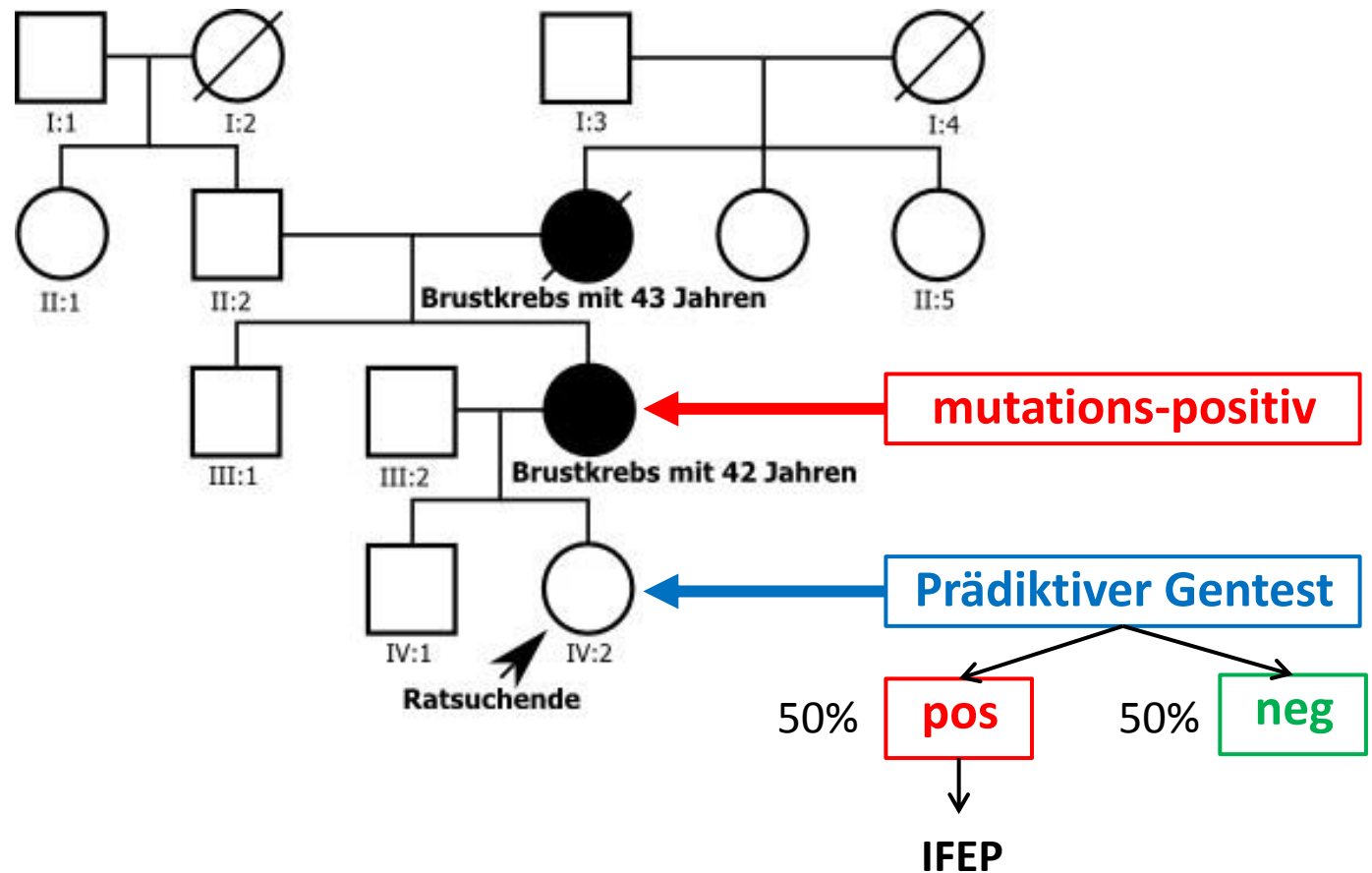
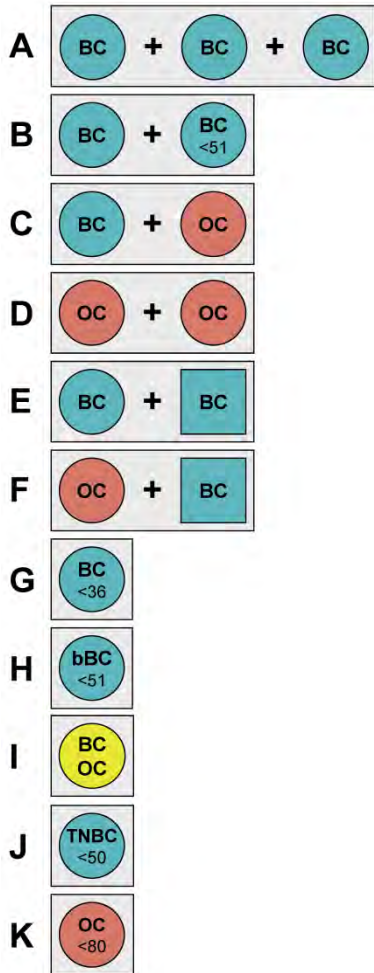
Risikofeststellung Teil 1: Mutationssuche in der Familie

Familiäre Erkrankungskonstellationen
mit Indikation für Gendiagnostik
im Deutschen Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs

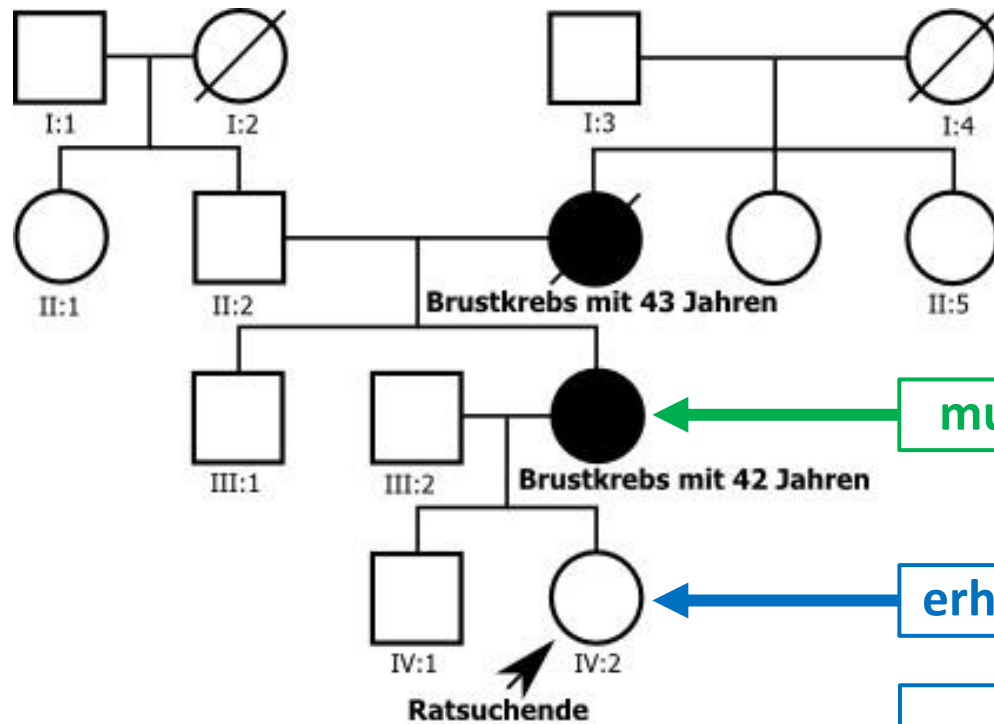
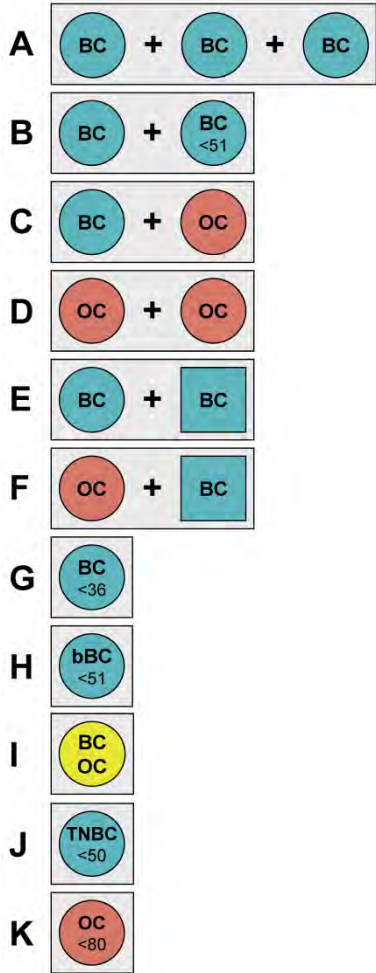
- A BC + BC + BC
- B BC + BC <51
- C BC + OC
- D OC + OC
- E BC + BC
- F OC + BC
- G BC <36
- H bBC <51
- I BC OC
- J TNBC <50
- K OC <80



Risikofeststellung Teil 2a: Prädiktiver Gentest



Risikofeststellung Teil 2b: Modellbasierte Risikoberechnung



mutations-negativ

erhöhtes BC-Risiko?

modellbasierte Risikoschätzung

IFEP

Ziele

Aufbau eines bundesweiten patientenbezogenen Registers zur Erfassung versorgungsbezogener Daten von Patienten mit Verdacht auf erblichen Brust- und Eierstockkrebs zur Evaluation des klinischen Nutzens von risiko-adjustierten Präventionskonzepten auf der Basis der Gen-Panel-Diagnostik

- Bestimmung von altersspezifischen Inzidenzraten und des Krankheitsverlaufs genetisch definierter Tumorsubtypen (Abgleich mit Krebsregistern)
 - Bestimmung der Wirksamkeit risikoadjustierter Präventionsmaßnahmen
 - Messung der Versorgungs- und Lebensqualität
 - Dissemination der Ergebnisse im Rahmen eines kontinuierlichen Ausbildungsprogramms zur Verbesserung der Risikobewertungskompetenz von Ärzten, genetische Beratern und Patienten (in Kooperation mit DKG)
 - Verbesserung der Gesundheitskompetenz der Ratsuchenden (Patienten-Entscheidungshilfen)
- ➔ **Paradigma für die Implementierung weiterer strukturierter und qualitätskontrollierter onkologischer Programme, z.B. Darm- und Prostatakrebs-erkrankungen**



**DEUTSCHES
KONSORTIUM**
für familiären Brust-
und Eierstockkrebs



**BRCA
Netzwerk e.V.**
Hilfe bei familiärem
Brust- und Eierstockkrebs

HerediCaRe

Koordination: Prof. Dr. Rita Schmutzer, Köln

- Klinisches Zentrum
- Zentrale Dokumentation und Biometrie (Leipzig)
- Zentrale Biobank (Köln)



Centre name	Name of local coordinator
Berlin	Prof. Dr. Ulrich Bick
Dresden	Dr. Karin Kast
Düsseldorf	Dr. Dieter Niederacher
Frankfurt	Prof. Dr. Sven Becker
Göttingen	Prof. Dr. Günter Emons
Greifswald	Prof. Dr. Ute Felbor
Hamburg	PD Dr. Isabell Witzel
Hannover	Prof. Dr. Brigitte Schlegelberger
Heidelberg	Prof. Dr. Claus R. Bartram
Kiel	Prof. Dr. Norbert Arnold
Köln	Prof. Dr. Rita Schmutzler; PD Dr. Kerstin Rhiem
Leipzig	Dr. Susanne Briest
München	Profs. Drs. Marion Kiechle/ Anne Quante/ Nina Ditsch
Münster	Prof. Dr. Peter Wieacker
Regensburg	Prof. Dr. Bernhard Weber
Tübingen	Prof. Dr. Olaf Riess
Ulm	Prof. Dr. Wolfgang Janni
Würzburg	Prof. Dr. Thomas Haaf

- Dokuzentrale PD Dr. Christoph Engel (Leipzig)
- Biobank PD Dr. Eric Hahnen (Köln)

- **Realisierungsphase: 5 Jahre (3/2019 - 2/2024)**
- **TMF-Mitgliedschaft**

Zeitplan und Meilensteine

- Y1-M1 (03/2019): Kick-off
- Y1-M3 (05/2019): Doku-Konzept (Merkmalsliste) finalisiert
- Y1-M8 (10/2019): DS-Konzept finalisiert
- Y1-M8 (10/2019): Erste Schulung Dokumentare (danach jährlich)
- Y1-M10 (12/2019): RDE betriebsbereit
- Y1-M12 (02/2020): Datentreuhänder implementiert
- Y1-M12 (02/2020): QM implementiert
- Y2-M6 (08/2020): LIMS Schnittstelle implementiert
- Y3-M1 (03/2021): Record-Linkage harmonisiert
- Y3-M9 (11/2021): Educational-Training-Konzept entwickelt (halbjährliche Schulung Ärzte)
- ab Y3 (03/2021): jährliche Datenanalysen gemäß Zielsetzungen

Datenschutzkonzept

- finalisiert 07/2019
- Grundlage für Beantragung des Ethik-Votums
- Grundlage für Beratung in AG Datenschutz der TMF (nach pos. Ethik-Votum)
- unabhängige zentrale Treuhandstelle für IDAT (ZKS Leipzig)
- "Gemeinsam Verantwortliche" gemäß Artikel 26 DSGVO (Joint Controller Agreement derzeit in Vorbereitung)
- zentrale Biobank in Köln
- Record-Linkage mit Krebsregistern

Ethik

- Einholung eines "Erst-Votums" am Standort der Projektleitung (EK Köln)
- Nachfolgend Einholung der EK-Voten an den klinischen Standorten
- Dokumente fertiggestellt 07/2019 (ICF, Pat-Info, Register-Protokoll, DS-Konzept)
- Beantragung bei EK-Köln erfolgt 12.7.2019
- Nachreichung zusätzlicher Unterlagen / Erläuterungen 7.8.2019
- Sitzung der EK-Köln mit persönlicher Stellungnahme: 29.8.2019
- Nachforderungen / Auflagen: 17.9.2019
- Beantwortung: 15.10.2019
- Votum ausstehend, derzeit Nachfrage nach dem Stand

Merkmalskatalog / CRF

- AG Dokumentation
- harmonisiert mit ADT-Datensatz und DKG-Zertifizierungsanforderungen
- finalisiert 08/2019
- Grundlage für DB- und eCRF-Programmierung (derzeit in Arbeit)

Raum für interne Vermerke		Modul PAT
Studienpatient(in) Seite 1		
Patienten-ID: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		Bogen-Nr.: <input type="text"/>
Art der Zuweisung an das Konsortialzentrum <input type="radio"/> Erstberatung <input type="radio"/> Überweisung durch Kooperationspartner <input type="radio"/> Zweitmeinung <input type="radio"/> unbek.		
Einschlusskriterien bei Erstberatung (mindestens ein Einschlusskriterium muss zum Einschlussdatum erfüllt sein)		
1 Klinische Einschlusskriterien sind erfüllt <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbek.		
2 Es liegt eine bereits bekannte pathogene Keimbahnvariante in der Familie vor <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbek.		
Angaben zur Gendiagnostik		
Gendiagnostik durchgeführt? (falls ja, bitte MGU-Bogen ausfüllen) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbek.		
falls ja: Indikation für Gendiagnostik <input type="checkbox"/> Therapieindikation (z.B. PARPi) <input type="checkbox"/> familiäres Risiko <input type="checkbox"/> unbek.		
falls Patient derzeit in einem anderen Zentrum betreut wird: Welches <input type="text"/> (Zentrums-Nr.) <input type="radio"/> unbek.		
Einwilligung in die Registeraufnahme		
Unterschiedene Einwilligungserklärung liegt vor? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
Datum der Einwilligung <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
Ich willige ein, dass meine Bioproben, wie in der Patienteninformation beschrieben, gewonnen und aufbewahrt werden und für die genannten medizinischen Forschungszwecke verwendet werden. Hierfür stimme ich der eigentumsrechtlichen Übertragung meiner Bioproben an die genannte aufbewahrende Einrichtung zu. <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
Ich willige ein, dass ich evtl. zu einem späteren Zeitpunkt erneut kontaktiert werde zum Zweck:		
- der Gewinnung weiterer Daten und Biomaterialien <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
- einer Erweiterung meiner Einwilligung <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
- der Rückmeldung wichtiger gesundheitsrelevanter Ergebnisse in folgenden Fällen:		
▪ wenn spezielle Vorsorgeuntersuchungen oder Therapien angeboten werden können <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
▪ auch wenn spezielle Vorsorgeuntersuchungen oder Therapien nicht zur Verfügung stehen <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
▪ wenn das Ergebnis auf Anlageerbkrankheit hinweist, die für meine Nachkommen bedeutsam sein könnte <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
Datenschutzrechtliche Einwilligung		
Darüber hinaus stimme ich der Weitergabe meiner Bioproben und Daten in Länder außerhalb der EU auch in den Fällen zu, in denen kein Angemessenheitsbeschluss vorliegt. <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
Des Weiteren ermächtige ich Krebsregister und Krankenkassen meine Daten an das Konsortium zu übermitteln. <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
Rücknahme der Einwilligung in die Registeraufnahme		
Bitte geben Sie in der folgenden Tabelle alle Einwilligungsrücknahmen im Detail an.		
Lfd-Nr.	Datum	Welche Einwilligung wurde zurückgenommen?
1	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	(Ausgewählte Einwilligungen)
2	...	
weiter mit "Studienpatient(in), Seite 2!"		

Raum für interne Vermerke		Modul TUM
Tumor Seite 1		
Patienten-ID: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		Bogen-Nr.: <input type="text"/>
Allgemeine Angaben zum Tumor (bitte für jeden Primärtumor ein TUM-Modul anlegen!)		
Datum der Diagnose <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="radio"/> unbek.		
Lokalisation (ICD-10) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="radio"/> unbek.		
Seite (bei paarigen Organen) <input type="radio"/> links <input type="radio"/> rechts <input type="radio"/> einseitig, Seite unbekannt <input type="radio"/> beidseitig synchron <input type="radio"/> einseitig kontralateral <input type="radio"/> unbek.		
Informationsquelle <input type="radio"/> fremdanamnestisch <input type="radio"/> Arztbrief <input type="radio"/> eigenanamnestisch <input type="radio"/> Pathologiebefund <input type="radio"/> unbek.		
Höchster Grad der Diagnosesicherung zum Diagnosezeitpunkt (nach ICD-O-3) <input type="radio"/> unbek. <input type="radio"/> 1 = klinisch ohne tumorspezifische Diagnostik <input type="radio"/> 2 = klinische Diagnose vor dem Sterbedatum durchgeführt <input type="radio"/> 4 = spezifische Tumormarker <input type="radio"/> 5 = zytologische Untersuchung von Zellen aus primären Lokalisationen <input type="radio"/> 6 = Histologie einer Metastase <input type="radio"/> 7 = Histologie des Primärtumors		
Angaben zur Tumorentdeckung		
Art der Entdeckung <input type="radio"/> Symptome <input type="radio"/> durch IFFEP des Konsortiums <input type="radio"/> Intervallkarzinom <input type="radio"/> sonstige Früherkennung <input type="radio"/> prophylaktische oder risikoreduzierende Operation <input type="radio"/> andere <input type="radio"/> unbek.		
falls andere Art der Entdeckung: Welche <input type="text"/> <input type="radio"/> unbek.		
falls Mamma-Ca/Ovarial-Ca (inkl. Tuben- und Peritoneal-Ca) mit Diagnosesicherung ≥ Arztbrief: nähere Angaben		
Tumorstaging gemäß TNM-Klassifikation		
Lfd-Nr.	Datum des Tumorstagings	TNM-Klassifikation (Ausgewählte „TNM“)
1	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/>
2	...	
weiter mit "Tumor, Seite 2!"		

Raum für interne Vermerke		Modul IFP
Intensiviertes Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm		
Patienten-ID: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		Bogen-Nr.: <input type="text"/>
Angaben zu Bildgebungsverfahren		
Mammografie durchgeführt? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbek.		
Mammasonografie durchgeführt? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbek.		
MRT der Mamma durchgeführt? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbek.		
Angaben zum Gesamtbefund		
Datum des Gesamtbefundes <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="radio"/> unbek.		
Gesamtbefund BI-RADS <input type="radio"/> BI-RADS 0 <input type="radio"/> BI-RADS IV <input type="radio"/> BI-RADS I <input type="radio"/> BI-RADS V <input type="radio"/> BI-RADS II <input type="radio"/> nicht durchgeführt <input type="radio"/> BI-RADS III <input type="radio"/> unklar <input type="radio"/> unbek.		
falls Mammografie durchgeführt: Angaben zur Beurteilbarkeit nach BI-RADS 2013 <input type="checkbox"/>		
Mammographie rechts: Brustzusammensetzung <input type="radio"/> a <input type="radio"/> b <input type="radio"/> c <input type="radio"/> d <input type="radio"/> nicht durchgeführt <input type="radio"/> unklar <input type="radio"/> unbek.		
Mammographie links: Brustzusammensetzung <input type="radio"/> a <input type="radio"/> b <input type="radio"/> c <input type="radio"/> d <input type="radio"/> nicht durchgeführt <input type="radio"/> unklar <input type="radio"/> unbek.		
Empfehlung nach Gesamtbefund		
Empfehlung nach Gesamtbefund <input type="radio"/> histologische Abklärung <input type="radio"/> unbek. <input type="radio"/> vorgezogene Kontrolle <input type="radio"/> nächste Früherkennungsuntersuchung wie geplant <input type="radio"/> Follow-up nach prophylaktischer Mastektomie <input type="radio"/> IFEP beenden		
falls histologische Abklärung empfohlen: weitere Angaben		
Historische Abklärung durchgeführt? <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein <input type="radio"/> unbek.		
falls nein: Grund für nicht durchgeführte historische Abklärung <input type="text"/> <input type="radio"/> unbek.		
falls ja: Ergebnis der histologischen Abklärung		
Ergebnis <input type="radio"/> benigne <input type="radio"/> unklar <input type="radio"/> unbek. <input type="radio"/> Malignom		
falls Malignom: zugehörige TUM-Bogen-Nummer(n) <input type="text"/>		
Bemerkungen: <input type="text"/>		
Datenerfassung (Datum, Mitarbeiter) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		

IT-Struktur

Besonderheiten / Sonderfunktionen

- konsortiale Datenbank für genetische Varianten
- Upload und Einlesen von spezifischen Stammbaumformaten (BOADICEA v3, v4, v5)
- Upload und Einlesen von molekulargenetischen Paneldaten (VCF)
- Schnittstellen zu LIMS in genetischen Labors
- Schnittstellen für (automatisierte) Varianten-Bewertung
- Möglichkeit der Übernahme von Patienten aus bisheriger DB (BRCA2006)
- Online-Query-Management
- QM-Berichte / Benchmarking

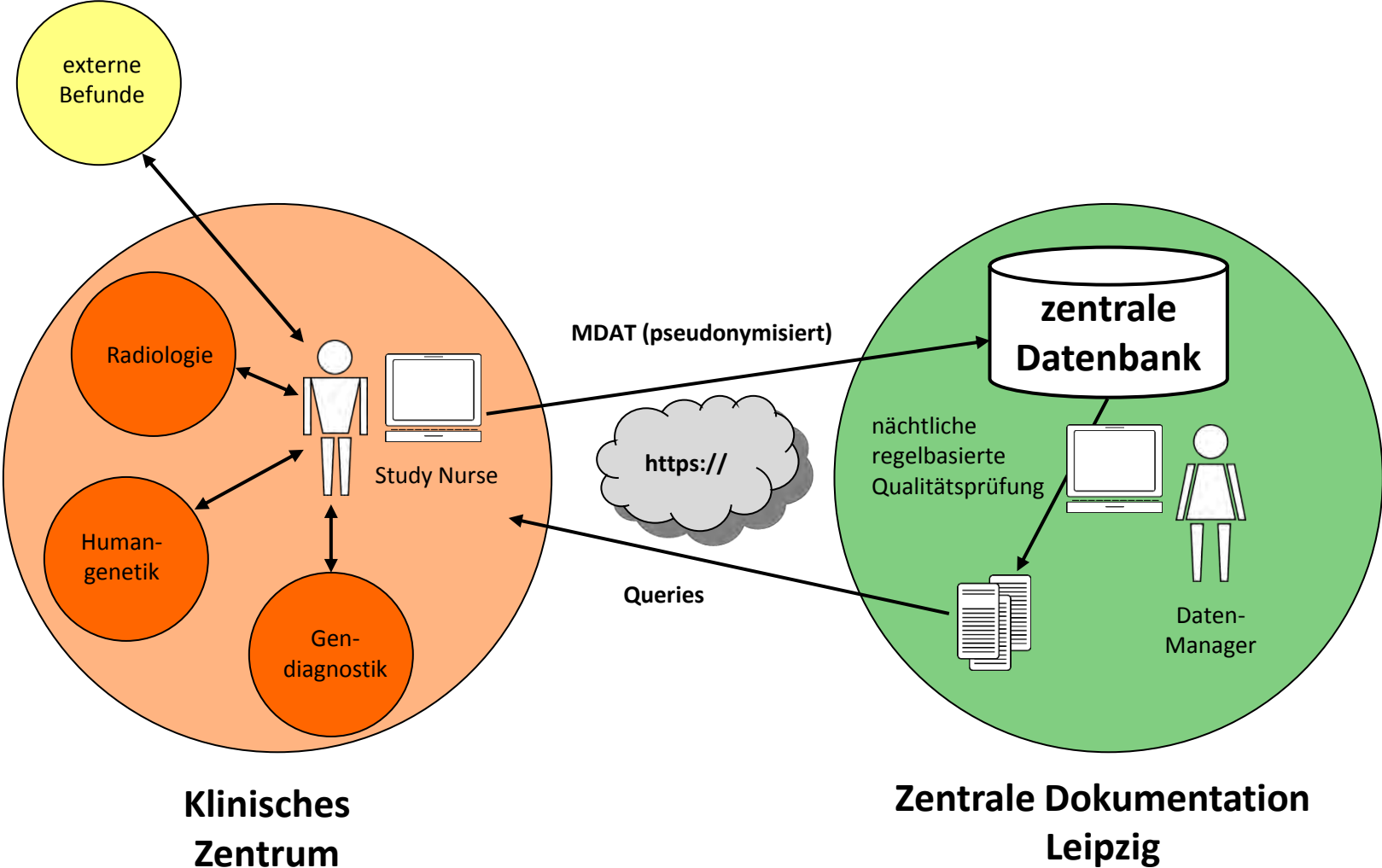
Konzept

- Eigenentwicklung von DB und eCRF
- Nutzung der existierenden IT-Infrastruktur am IMISE Leipzig
- Technologie: ORACLE / ORACLE Forms
- browser-basierte Dateneingabe
- basiert auf Anwendung aus Vorgängerprojekt
- pseudonymisiert (mit Anbindung an eine unabhängige Treuhandstelle für IDAT)
- leicht skalierbar (künftige Anbindung weiterer klinischer Zentren)

Status quo

- Datenmodell, Data dictionary, ORACLE DB erstellt
- eCRF werden derzeit programmiert (geplante Fertigstellung 03/2020)
- Prozeduren für Übernahme aus bisheriger DB werden derzeit programmiert

Datenqualitätsmanagement



QM Status quo

fertiggestellt:

- Abstimmung von QI für DKG-Zertifizierung

ongoing:

- Definition und Programmierung der automatisierten Prüfprozeduren (Vollständigkeit, Plausibilität, Konsistenz)
- Projektspezifische Festlegung und Abstimmung der registerübergreifenden QI mit Prof. Stausberg / S. Harkener
- Konfiguration des Query-Managements und Benchmark-Tools im Erfassungssystem

Fertigstellung geplant 4/2020

Unterstützung durch die TMF / Begleitprojekt

- Beratung und Prüfung des DS-Konzeptes
- Beratung bei der Erstellung von Datenschutzfolgeabschätzungen
- Konzepte für QM
- geeignete Rechtsformen des Registers
- Fortführung des gemeinsamen Erfahrungsaustauschs zwischen den Registern
 - IT-Technologie
 - Datenschutz
 - Ethik
 - Methoden zur Sicherung der Datenqualität