

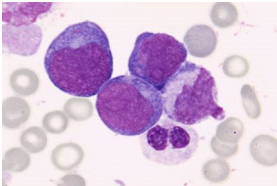
Genetische Tumordiagnostik und personalisierte Medizin aus der System-Perspektive

IQWiG-Herbst-Symposium 2022

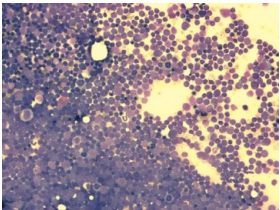
Dr. Gerhard Schillinger, AOK-Bundesverband

Personalisierte Medizin – nur eine weitere Differenzierung durch molekulare Marker?

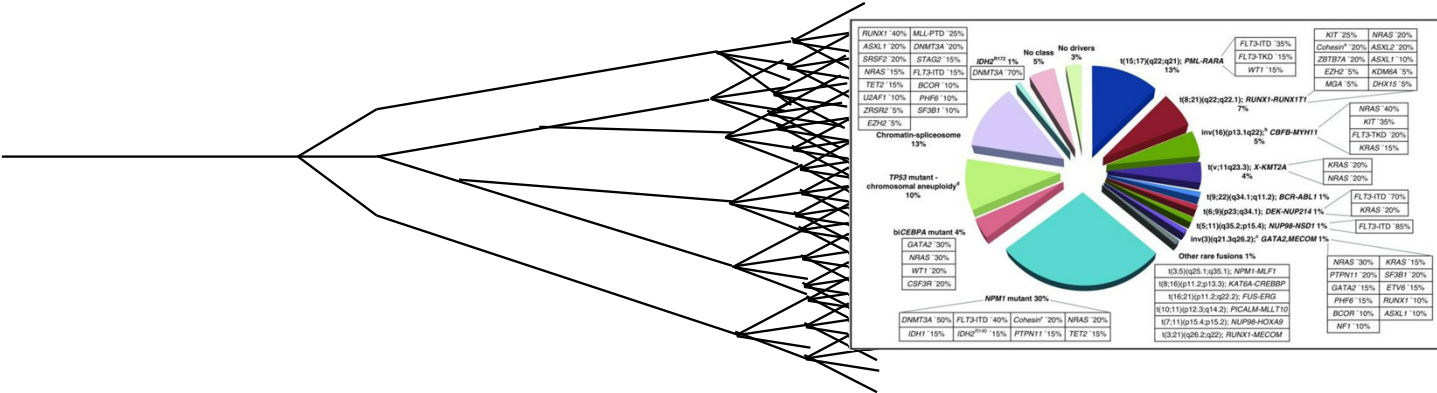
Leukämie
(Virchow)



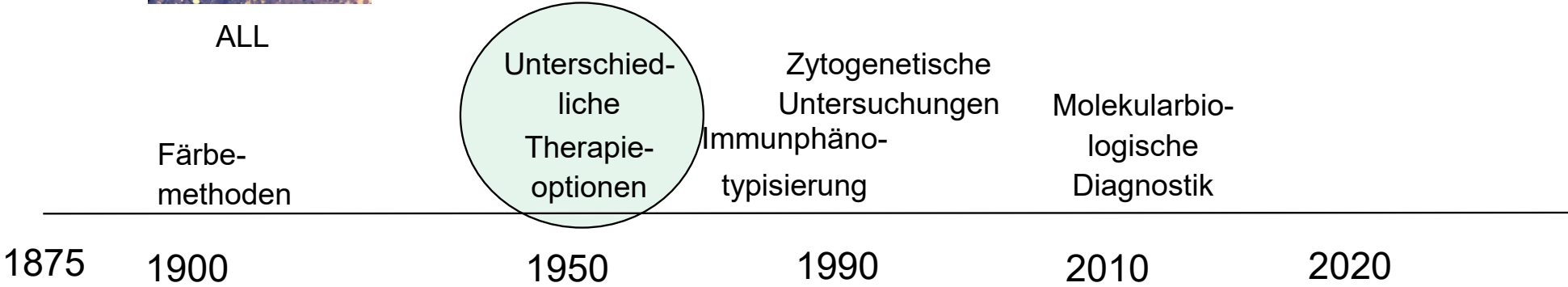
AML



ALL



Döhner et al., Blood 2017



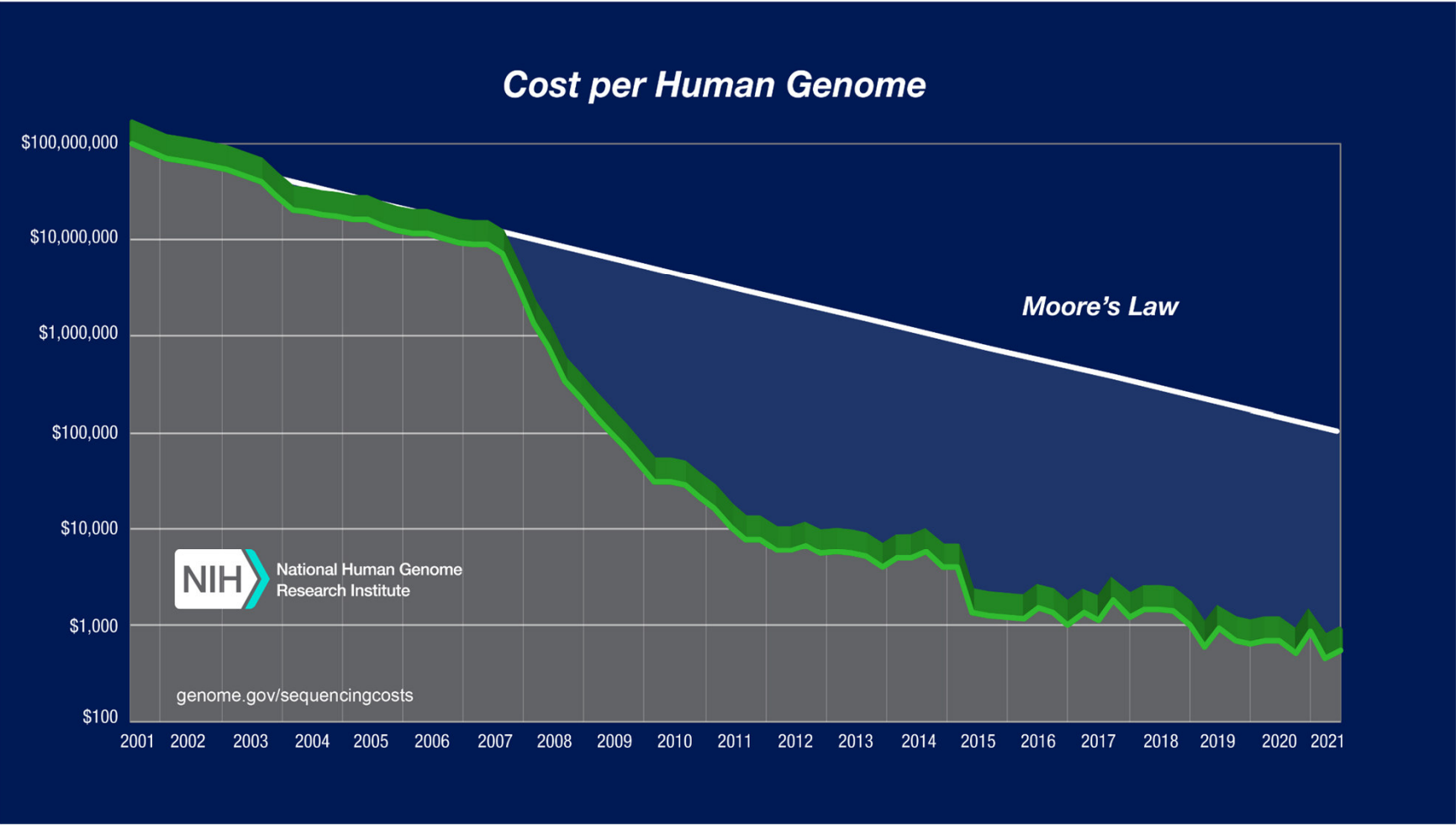
Genom

1 Gen = mehrere Exons und mehrere Introns. Der Mensch hat 23.000 Gene.

1 Exom = alle Exons (**233.785**) aller Gene. Also aller sinnvollen Texte des DNA-Codes und 1 % des Genoms = 30 Millionen Basenpaare

1 Genom = alle Exons und alle Introns = ca. 3 Mrd. Basenpaare, das sind 314.000 DIN A4-Seiten oder 1,4 GB Speicherplatz.

Genomsequenzierung Kosten



Was ist „genau“? Lesefehler des Next Generation Sequencing

Unter optimalen Bedingungen und Ausschluss besonders anfälliger repetitiver Sequenzen: 2,4 Fehler / 1000 bp¹

→ 7,68 Mio. Lesefehler bei 3,3 Mrd. Basenpaaren des Genoms

Mehrfache Sequenzierung (Abdeckung) notwendig

¹Pfeiffer, F., Gröber, C., Blank, M. *et al.* Systematic evaluation of error rates and causes in short samples in next-generation sequencing. *Sci Rep* **8**, 10950 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29325-6>

Was ist normal? Ca. 8 Millionen Varianten des menschl. Genoms



Sicher pathologische Befunde



Varianzen unklarer
Signifikanz (VUS)



Normvarianten

Was ist normal? Varianz des Genoms

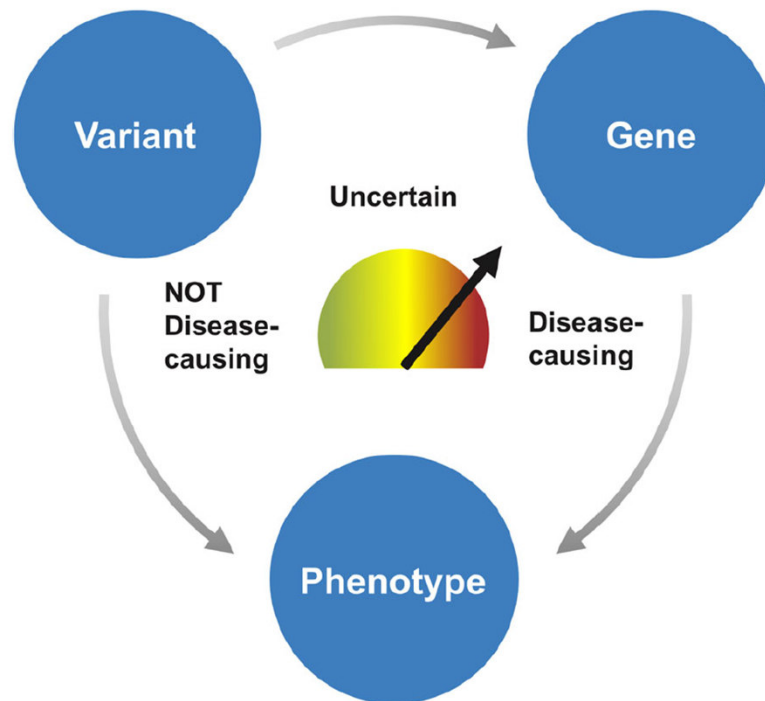


Fig. 3 Triage review decision-making process. Variant, gene, and phenotype information must be simultaneously integrated to determine which variants should be nominated as potentially reportable.

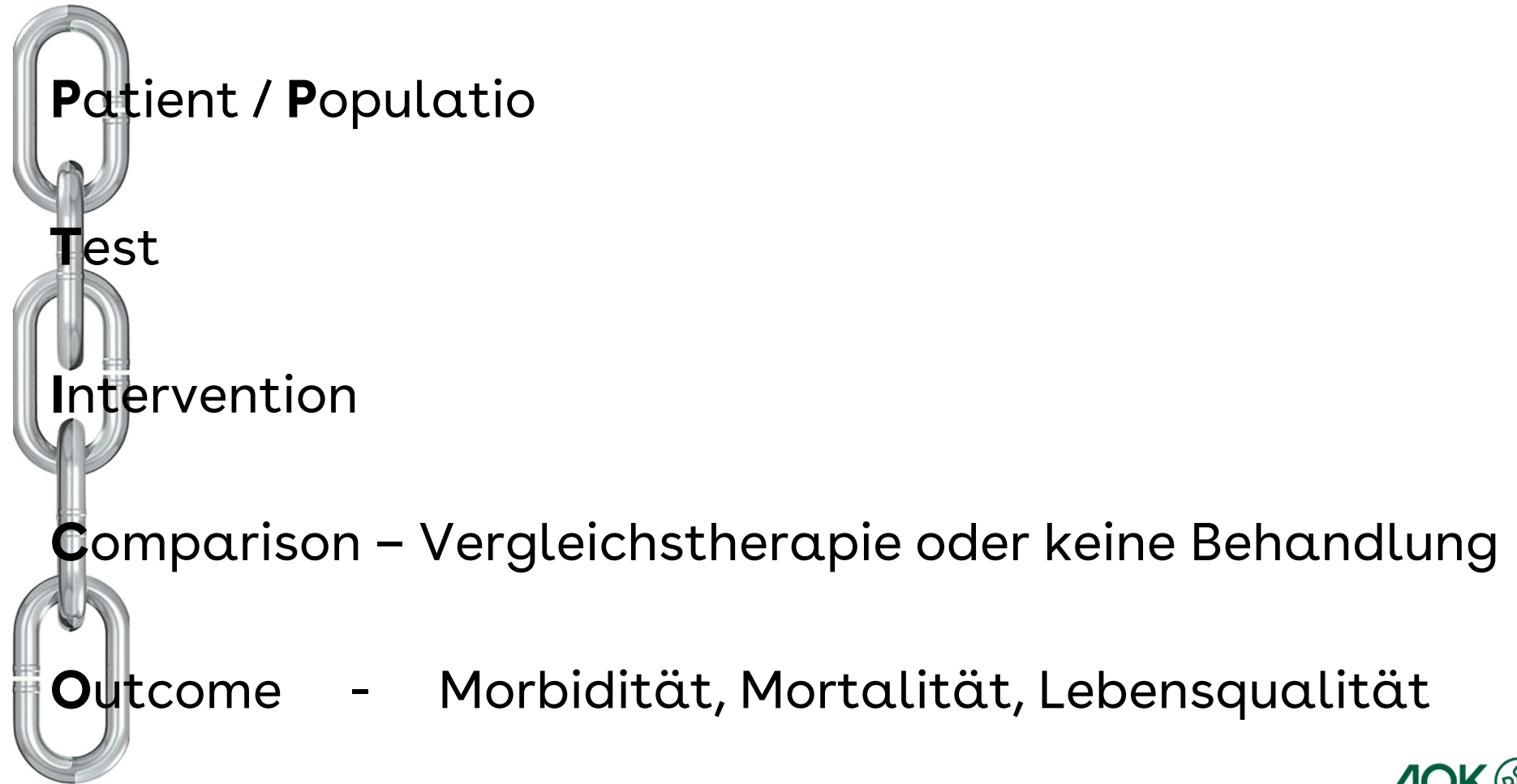
Klassifizierung der DNA-Varianten
Empfehlungen ACMG (American
College of Medical Genetics)
Klasse 1-5

- (1) Benigne
- (2) Wahrscheinlich benigne
- (3) Variante unklarer Signifikanz
- (4) Wahrscheinlich pathogen
- (5) pathogen

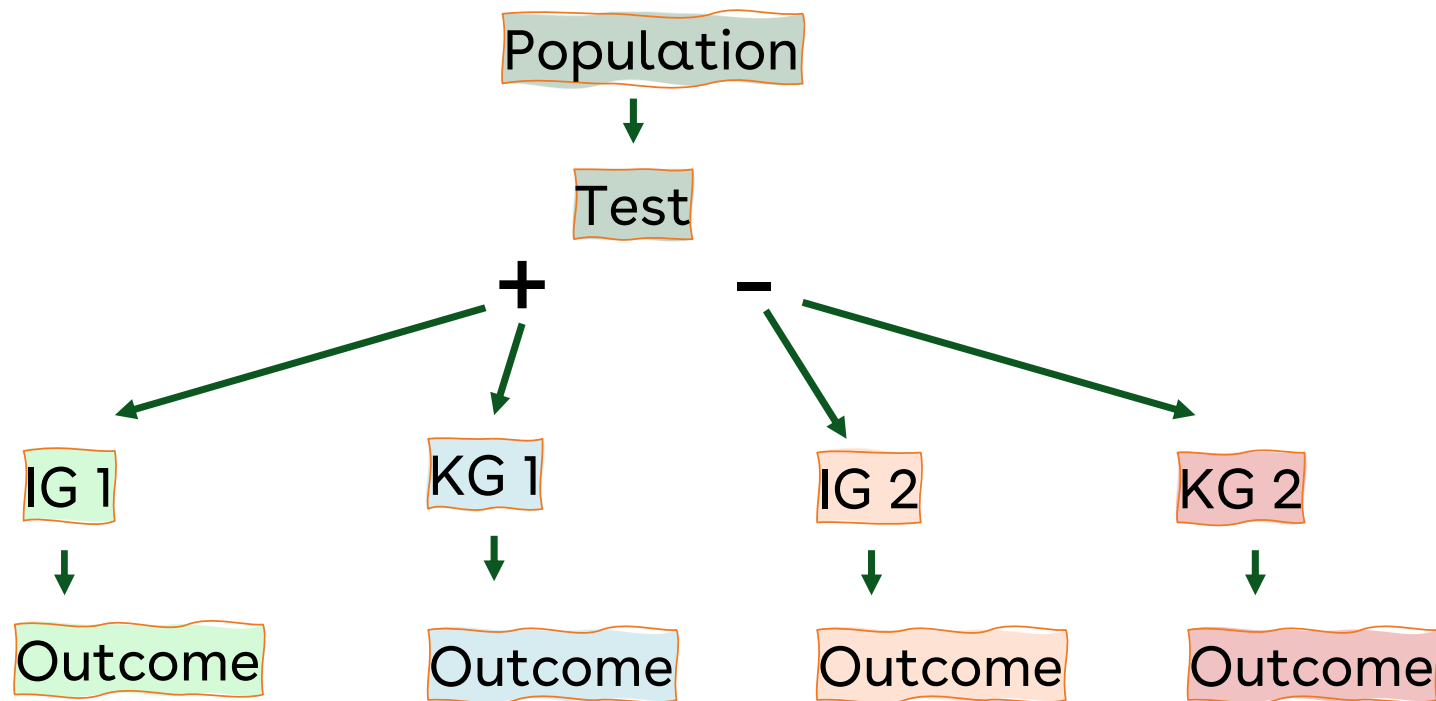
Was ist „genau“?

- Probenvorbereitung. Bei Tumoren: Mindestanteil Tumorzellen
- Mehrfache Sequenzierung zur Vermeidung von Lesefehlern
- Bioinformatische Auswertung – bislang in erheblichem Umfang Handarbeit
- Biologische Auswertung und Interpretation - in erheblichem Umfang interdisziplinäre wissenschaftliche Arbeit
- Therapieentscheidung auf dem Boden der aktuellen Evidenz

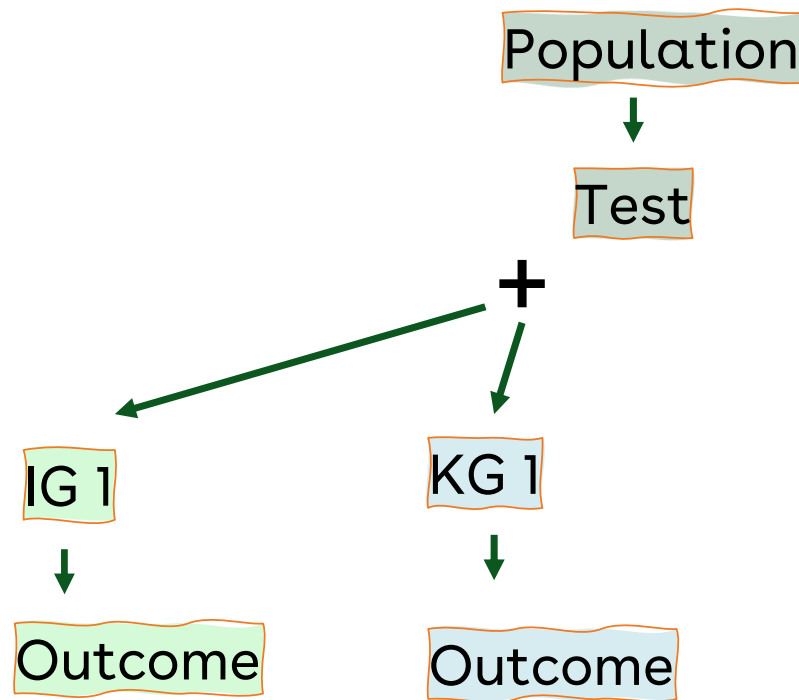
Indikation für molekulare Tumordiagnostik – PICO Präzisionsmedizin



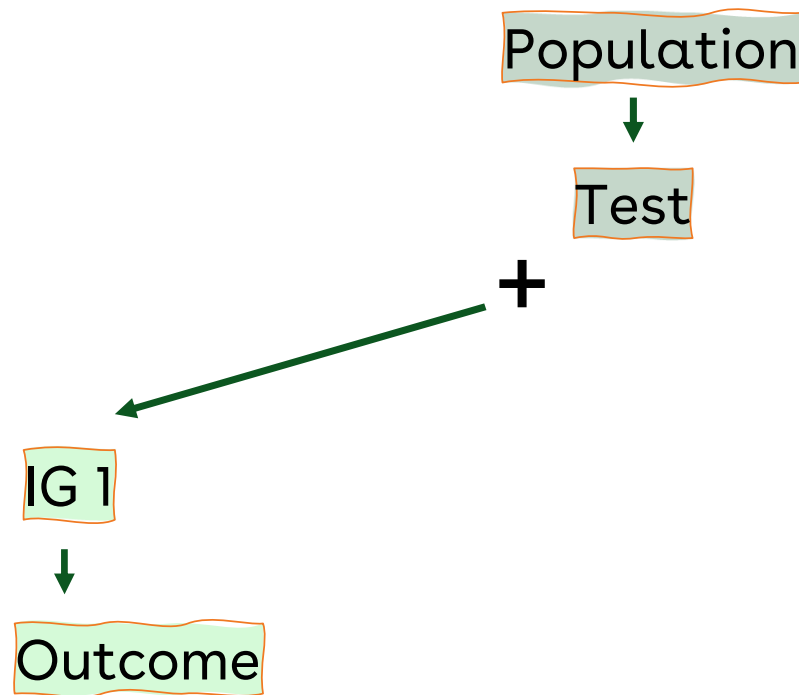
Indikation für Genomsequenzierung – PICO Präzisionsmedizin



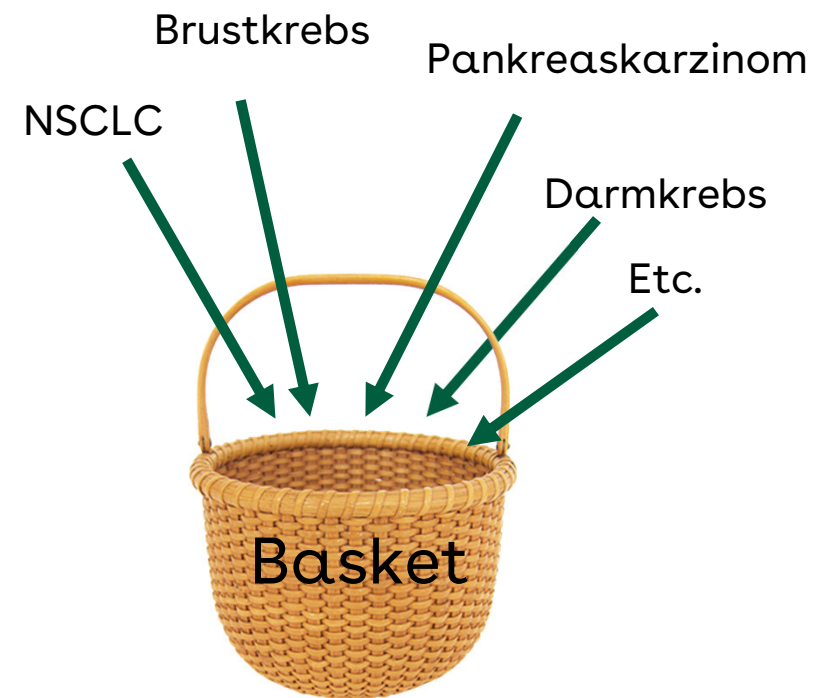
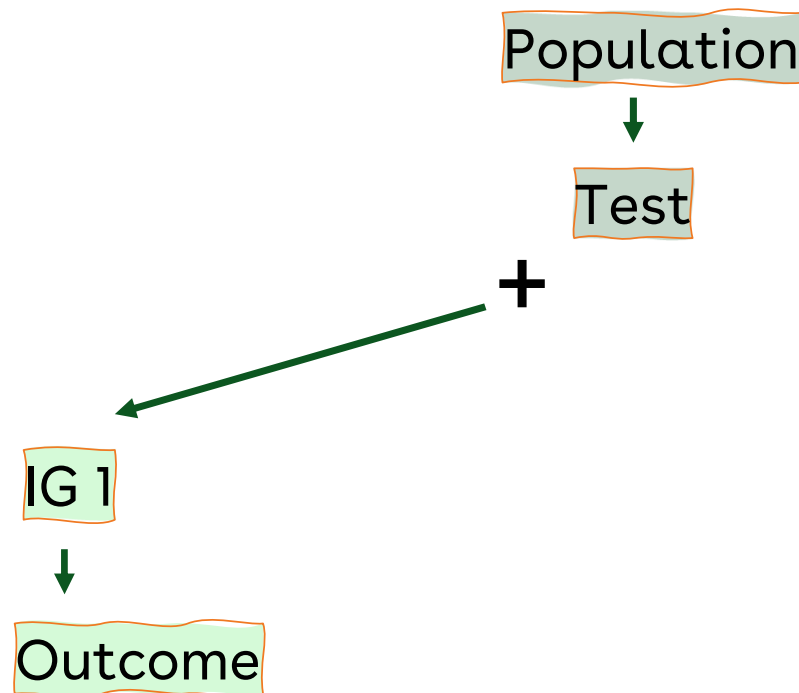
Indikation für Genomsequenzierung – PICO Präzisionsmedizin Realität



Indikation für Genomsequenzierung – PICO Präzisionsmedizin Realität



Indikation für Genomsequenzierung – PICO Präzisionsmedizin Realität



Zugelassene personalisierte Medikamente

Medien Patienten vfa-bio.de Englisch inline

vfa. Die forschenden
Pharma-Unternehmen

Arzneimittel & Forschung

Wirtschaft & Politik

Verband & Mitglieder



vfa. Die forschenden Pharma-Unternehmen > Arzneimittel & Forschung > Datenbanken zu Arzneimitteln

> In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die Personalisierte Medizin

23. September 2022

Teilen

Drucken

In Deutschland zugelassene Arzneimittel für die Personalisierte Medizin

Bei der Personalisierten Medizin stützt sich die Wahl einer bestimmten medikamentösen Therapie nicht nur auf eine genaue Krankheitsdiagnose, sondern zusätzlich auf Charakteristika des Patienten, die die Wirksamkeit, Verträglichkeit oder optimale Dosierung des in Betracht kommenden Medikaments beeinflussen können.

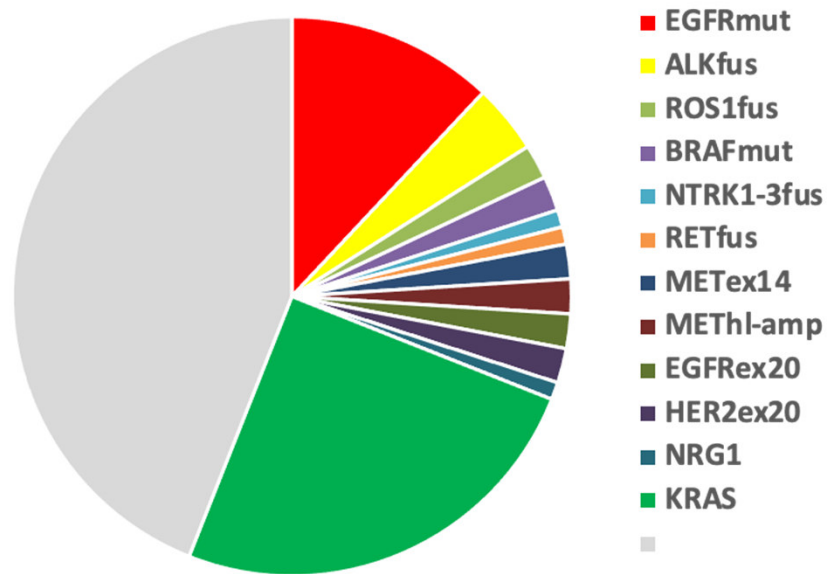
Mithilfe der modernen Diagnostik werden (ergänzend zu von jeher berücksichtigten Parametern wie Körpergewicht oder möglicher Schwangerschaft) genetische, molekulare und zelluläre Besonderheiten

Diese Seite ist dauerhaft auch über die Kurz-Adresse vfa.de/personalisiert erreichbar.



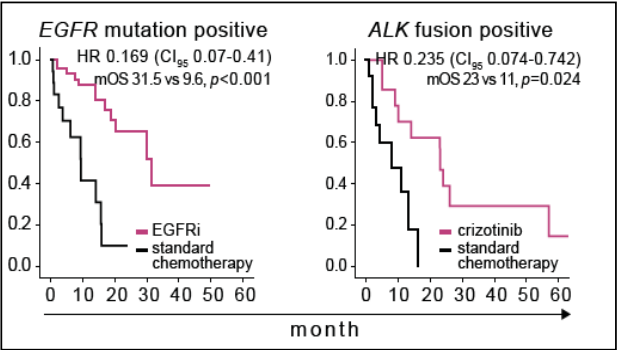
Teilweise erhebliche Effekte auf das Überleben – Beispiel molekular gesteuerte Behandlung bei NSCLC

**Therapierbare Treibermutationen beim Lungenkarzinom
(Zulassung, off-label, klinische Studien)**



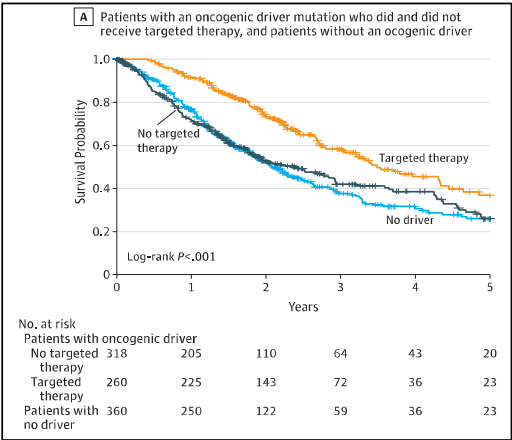
Teilweise erhebliche Effekte auf das Überleben – Beispiel NSCLC

Deutschland:
Netzwerk Genomische Medizin



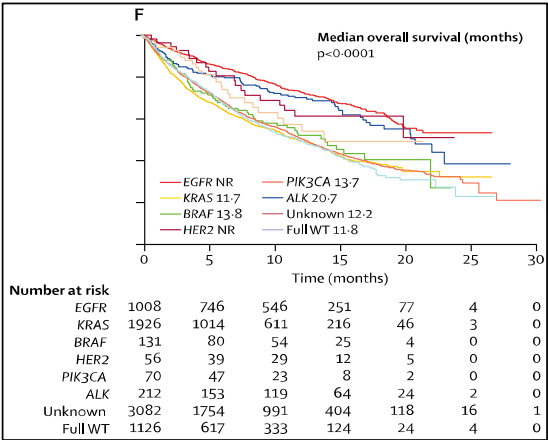
The Clinical Lung Cancer Genome Project and Network Genomic Medicine. Sci Transl Med 2013;5:209ra153

USA:
Lung Cancer Mutational Consortium



Kris et al. JAMA 2014;311:1998-2006

France:
INCA cohort



Barlesi et al. Lancet 2016;387:1415-26



Problem knowledge-transfer: time lag zwischen Evidenz und Patientenversorgung

- 22.000 inzidente Fälle mit fortgeschr. NSCLC 2017 (AOK)
- 9.000 inzidente Fälle mit fortgeschr. NSCLC mit systemischer Therapie

	Patienten	erwartet
EGF-R (Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Osimertinib)	344 (3.8%)	5.5% - 15%
ALK, ROS (Crizotinib, Ceritinib)	107 (1.2%)	2 - 5.5%
Pembrolizumab (PD1)	895 (9.6%)	20 - 25% in 2017**
Nivolumab (PD1)*	748 (8.3%)	Off-label-use

Zu viele Patienten mit Treibermutationen mit therapeutischer Relevanz bekommen nicht die adäquate Therapie

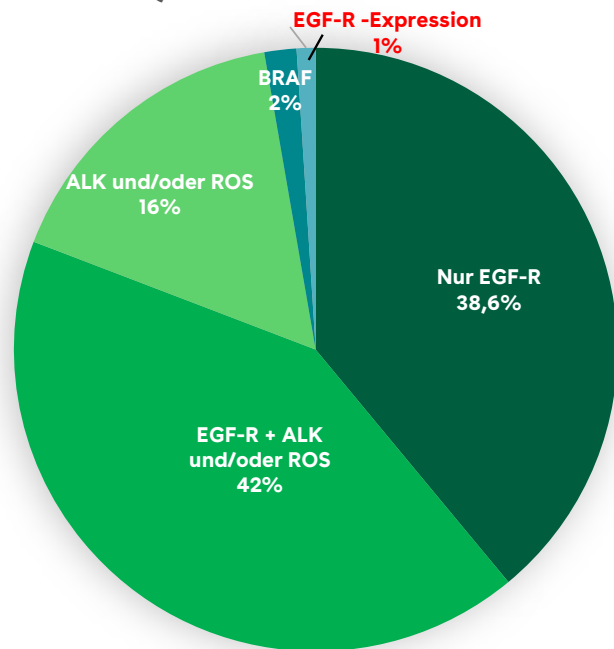
Bis zu 60 Millionen € für off-label-use ohne Nutzen

* Kein Nutzen in POF und OAS im Vergleich zur Chemotherapie. Checkmate026 (Veröffentlicht 8/2016, ESMO 09.10.2016; Carbone et al., 2017, N Engl J Med 2017; 376:2415-2426)

** 9/2018 EMA-Zulassung first-line therapy (+CT) unabhängig vom PDL1-Status

Knowledge-transfer: Companiondiagnostik in der vertragsärztlichen Versorgung überwiegend unvollständig

Vertragsärztliche Abrechnung Companion-diagnostik Lungenkrebs 2. Quartal 2018



Für zugelassene Medikamente ist bei NSCLC die Testung auf obligate Tests notwendig und möglich:

- EGF-Rezeptor-Mutation
- EGFR-Expression
- ALK-Fusion
- ROS1-Mutation
- BRAF V600 Mutation
- PD-L1 (hier nicht betrachtet)

Vollständige Untersuchung in 0,5%. Die häufigen Mutationen werden nur in 42% der Fälle vollständig untersucht.

Limitationen: Obligate Angaben in Abrechnungsdaten unvollständig, daher oft nur indirekte Rückschlüsse auf die untersuchten Gene. Ob Untersuchungen bereits stationär erfolgt sind, ist unbekannt.

Therapieentscheidungen aufgrund unreifer Evidenz

Beispiel: Tumor Mutational Burden (TMB)

Rationale:

Mutationslast



Zahl Tumorantigene



Wirksamkeit
Checkpointinhibitoren

Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types

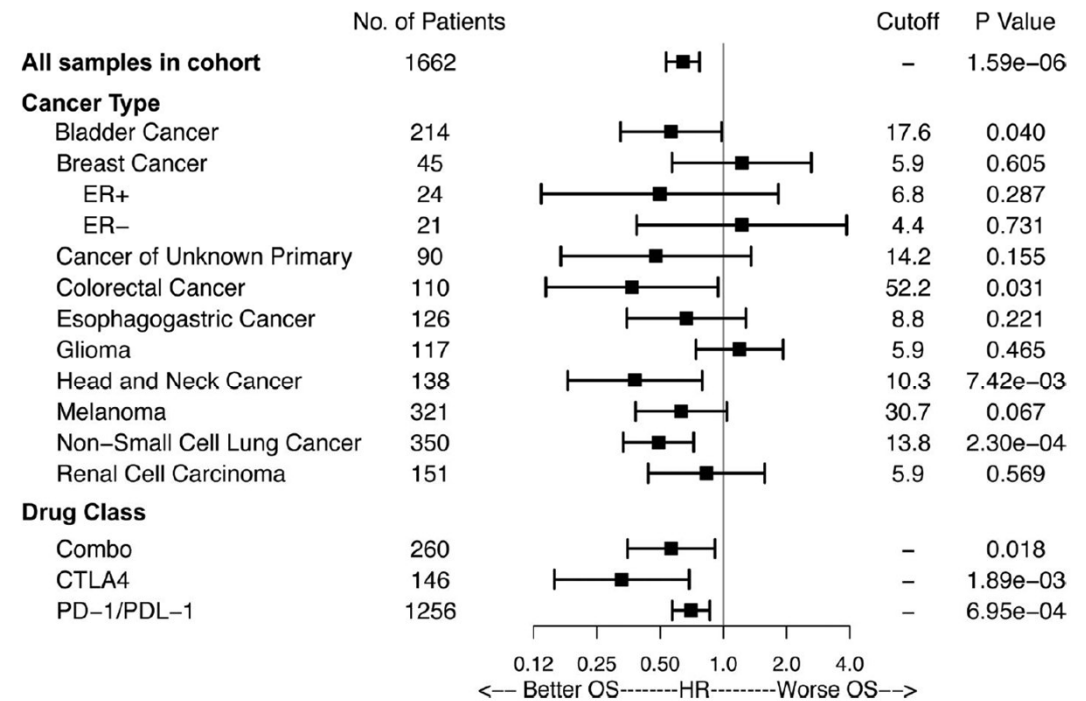


Figure 2: Effect of Non-synonymous Mutational Load on Overall Survival after ICI Treatment by Cancer Subtype and Drug Class.

Samstein *et al. Nat Genet* 2019; **51**, 202–206

Beispiel: Tumor Mutational Burden (TMB)

RCTs und Phase-III-Studien:

- TMB ist ein vielversprechender Marker
- Harmonisierung unterschiedlicher Verfahren zur TMB-Bestimmung notwendig
- Es konnte in RCTs und Phase III-Studien kein Schwellenwert gefunden werden, der konsistent ein verbessertes progressionsfreies Überleben oder Gesamtüberleben unter Immun-Checkpoint-Inhibitoren vorhersagen kann

Immunotherapy Agent	Study/Trial	TMB Assay Used	Type of Benefit
Nivolumab			
NSCLC (1L)	CheckMate 026 ³¹	WES	ORR, PFS
NSCLC	Flatiron Health ²⁰	Foundation CGP panel	OS
Nivolumab and ipilimumab combination			
NSCLC (1L)	CheckMate 012 ⁴⁹	WES	ORR, DCB, PFS
NSCLC (1L)	CheckMate 227 ³³	FoundationOne CDx	ORR, PFS
NSCLC (1L)	CheckMate 568 ²¹	FoundationOne CDx	ORR
SCLC (2L)	CheckMate 032 ²²	WES	ORR, OS, PFS
Pembrolizumab			
NSCLC (1L)	Keynote-001 ³⁰	WES	ORR, DCB, PFS
Atezolizumab			
NSCLC (2L)	POPULAR/OAK ^{23,38}	Foundation bTMB	OS, PFS
NSCLC (2L)	POPULAR/FIR/BIRCH ²⁴	FoundationOne	ORR, OS, PFS
NSCLC (1L)	BFAST and B-FIRST ²⁵⁻²⁷	Foundation bTMB	DOR, ORR, PFS, OS
NSCLC (1L)	Rizvi et al., 2018 ⁶¹	WES	DCB, ORR, PFS
Durvalumab			
NSCLC (1L)	MYSTIC ^{28,37}	FoundationOne CDx	OS
Durvalumab and tremelimumab combination			
NSCLC (1L)	MYSTIC ^{28,37}	FoundationOne CDx	OS
NSCLC (1L)	MYSTIC ^{28,37}	Guardant OMNI bTMB	OS
Multiple Agents			
NSCLC	Rozenblum et al., 2017 ²⁹	FoundationOne Guardant 360	ORR
NSCLC	Samstein et al., 2019 ¹⁵	MSK-IMPACT	OS

Adapted from Büttner et al.¹⁹

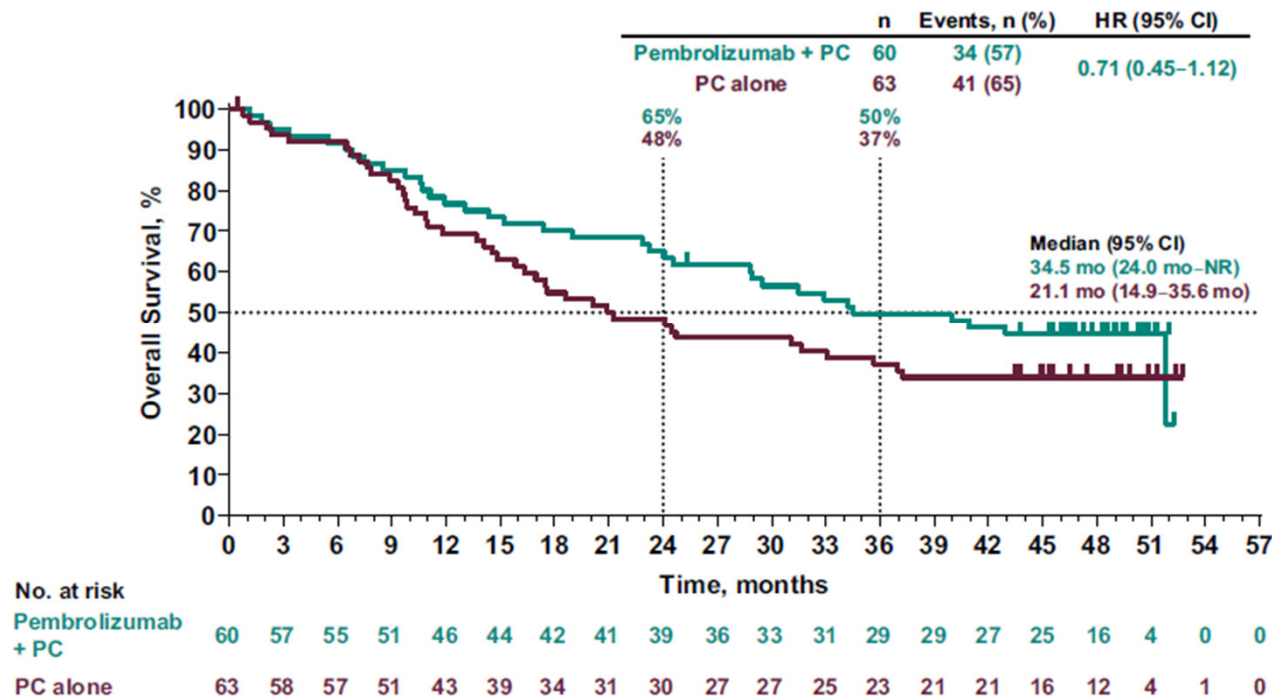
BFAST, Blood First Assay Screening Trial; B-FIRST, Blood First Line Ready Screening Tool; bTMB, blood tumor mutational burden; CGP, comprehensive genomic profiling; DCB, durable clinical benefit; DOR, duration of response; MSK-IMPACT, Memorial Sloan Kettering-Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TMB, tumor mutational burden; WES, whole-exome sequencing.

Sholl et al. J Thorac Oncol. 2020; 15(9):1409-1424

Beispiel: Tumor Mutational Burden (TMB)

Wirksamkeit Pembrolizumab unabhängig von Biomarkern bei NSCLC
(ohne EGF-R bzw. ALK-Mutation)

B



KEYNOTE-021. Journal of Thoracic Oncology 2021;16 (1): 162–8

Weitere Beispiele:

BRAFV600E-Mutation

- Beim Melanom TKI hoch effektiv
- Beim Kolonkarzinom nur wirksam in Kombination mit EGFR-Antikörper (BEACOP-Trial, Kombination Encorafenib mit Cetuximab oder Panitumumab) ^{1,2}

EGF-Rezeptor-Mutationen

- TKI bei NSCLC mit EGF-R-Mutationen hoch effektiv
- 43 % der Glioblastome tragen EGF-R-Mutationen. In Studien Behandlung mit TKI keine Wirksamkeit. ^{3,4}

¹ Prahallad et al. Nature. 2012 26;483(7387)

² Kopetz et al.: *J Clin Oncol* 2020; 38(4 Suppl):8

³ Kim und Ko. *Arch Pharm Res.* 2020;43(4):385-394

⁴ Gao et al. *Cancers (Basel).* 2018; 10(12):489

Indikation für molekulare Diagnostik zu Lasten der GKV außerhalb zugelassener Behandlungen

§2 Abs. 1a SGB V:

- Versicherte mit einer **lebensbedrohlichen** oder regelmäßig tödlichen **Erkrankung** oder mit einer zumindest wertungsmäßig vergleichbaren Erkrankung, für die eine allgemein anerkannte, dem medizinischen **Standard** entsprechende Leistung **nicht zur Verfügung** steht, können auch eine von Absatz 1 Satz 3 abweichende Leistung beanspruchen, wenn eine **nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung** oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht.

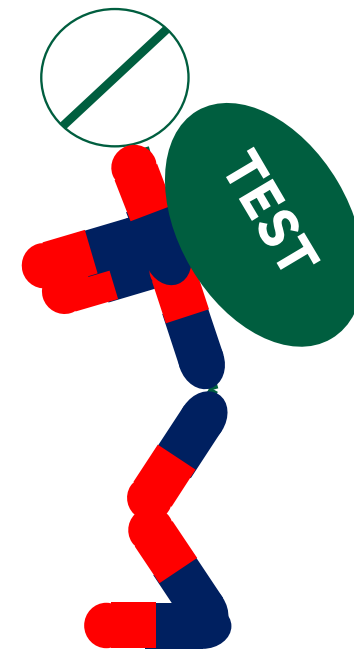


Indikation für molekulare Diagnostik zu Lasten der GKV

Companiendiagnostik

- Arzneimittel in Deutschland mit der Zulassung erstattungsfähig
- Bei obligatem Test laut Fachinformation muss dieser erstattet werden:

§ 87 (5b) SGB V:Der einheitliche Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen ist zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 anzupassen, **sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht**, die eine Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen erforderlich macht.



Wo stehen wir? Vernetzte Versorgung im Nationalen Netzwerk Genomische Medizin (nNGM)

- **Behandlung** der Patienten durch Netzwerkpartner **heimatnah**
 - Qualitativ **hochwertige molekulare Diagnostik** der Tumorproben in **Netzwerkzentren, Therapieberatung** durch Experten der Netzwerkzentren
 - **Direkter knowledge-transfer:** Patienten bekommen die bestmögliche Behandlung gemäß aktueller Studienlage
 - **off-label-use nur in Studien** oder unter Erfassung der klinischen Daten
 - **Es funktioniert!**
 - **Nachgewiesener Überlebensvorteil** durch zielgerichtete Therapie
 - Kassenartenübergreifende Verträge: **80 % der GKV-Versicherten** haben Zugang. 50 % der in Frage kommenden Patienten im nNGM-Verbund behandelt!
 - Evaluationsergebnisse im 4. Quartal 2022
- **Heimatnahe interdisziplinäre Krebstherapie in der höchsten Qualität überall in Deutschland – in der Stadt und auf dem Land**

*zentral diagnostizieren +
beraten + evaluieren*

heimatnah behandeln



Wo stehen wir? Konsortium erblicher Brust- und Eierstockkrebs



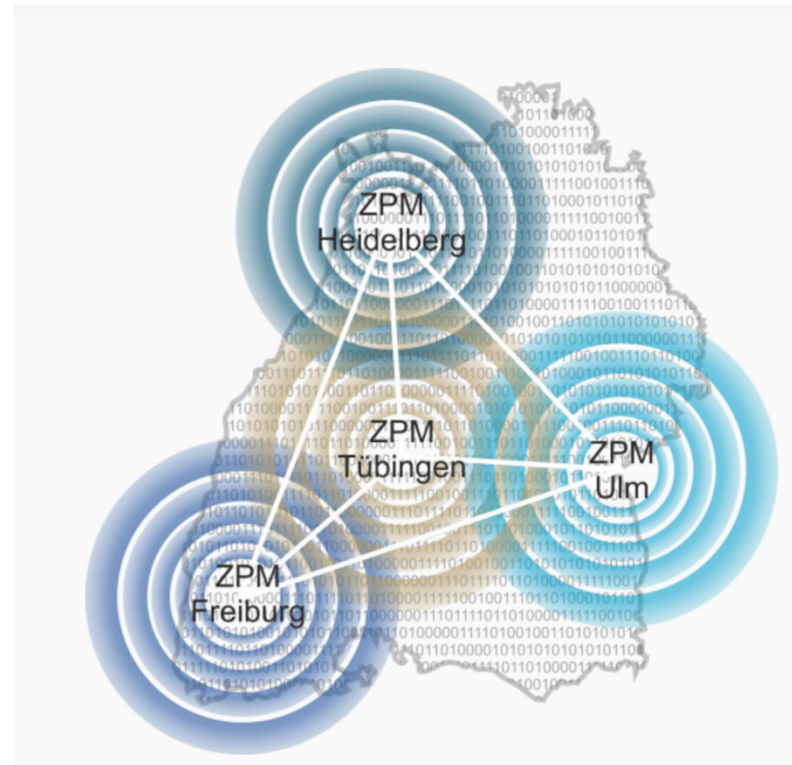
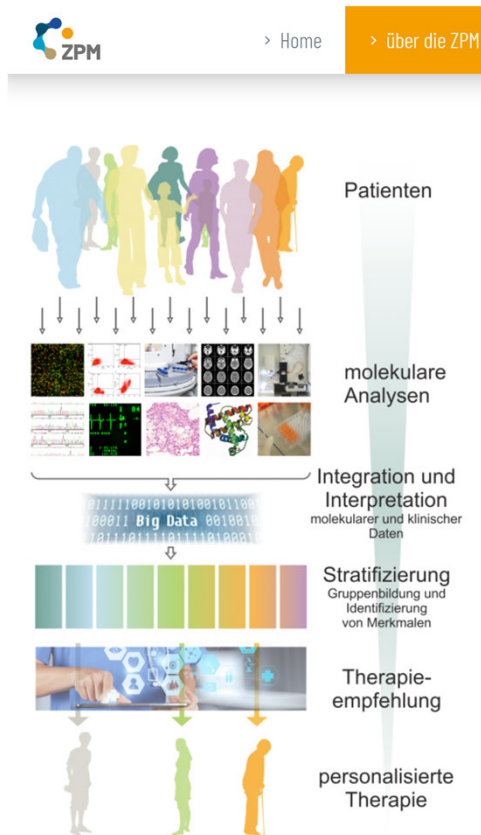
Patientenversorgung

- Beratung
- Molekulare Diagnostik
- Prävention

Wissenschaftl. Studien
Register HerediCaRe
Publikationen

Konsensusempfehlungen

Wo stehen wir? ZPM in Baden-Württemberg: Zentren durch Krankenhausplanung benannt Finanzierung durch die GKV gemeinsam und einheitlich



DNPM - Bundesweiter Rollout der ZPM-Strukturen im Innovationsfondsprojekt DNPM



Gemeinsamer
Bundesausschuss
Innovationsausschuss

Service | Zur Website des G-BA | Hoher

C

Innovationsausschuss Förderbekanntmachungen > Förderprojekte Be

Startseite // Förderprojekte // Neue Versorgungsformen // DNPM – Deutsches Netzwerk für Personalisierte Medizin

DNPM – Deutsches Netzwerk für Personalisierte Medizin

Projektbeschreibung

Jeden Menschen individuell bestmöglich zu behandeln – das ist das Ziel der Personalisierten Medizin. Dazu nutzt sie sowohl in der klinischen Analytik als auch in der molekularen Labordiagnostik und der Bildgebung modernste Technologien und stützt sich auf Innovationen in der Datenverarbeitung bis hin zur Künstlichen Intelligenz. Insbesondere im Bereich der Onkologie kann die Personalisierte Medizin bei komplexen oder fortgeschrittenen Krankheitsverläufen neue Behandlungsansätze eröffnen und Therapien kontinuierlich verbessern.

In Baden-Württemberg sind bereits vier Zentren für Personalisierte Medizin etabliert. Ziel des Projekts ist es, gemeinsam mit den nationalen universitären Krebszentren, den Comprehensive Cancer Centers (CCCs), bundesweit an weiteren neun Standorten entsprechende Zentren für Personalisierte Medizin einzurichten und die Kompetenzen in einem Deutschen Netzwerk für Personalisierte Medizin (DNPM) zu bündeln. Die Projektpartner werden insbesondere gemeinsame Standards entwickeln und so

Themenfeld:

Digitale Transformation: Lösungen zur Weiterentwicklung der Versorgung

Bundesländer:

Baden-Württemberg, Bayern, Berlin, Brandenburg, Hamburg, Hessen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Sachsen

Status:

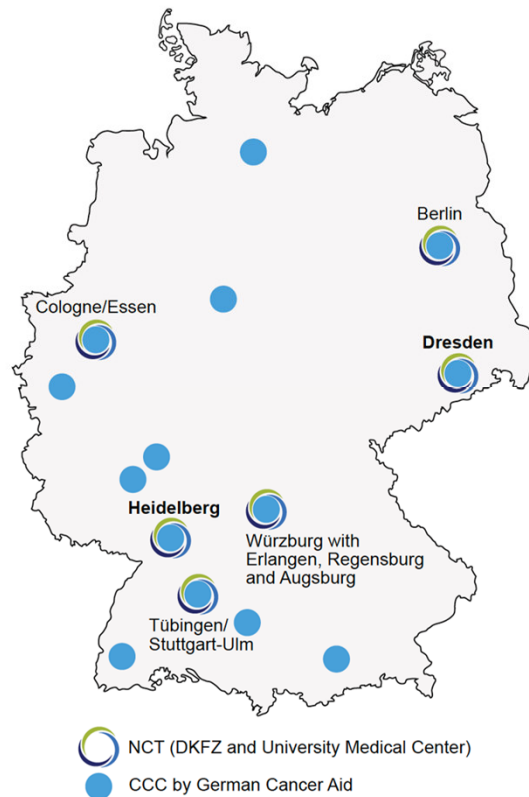
laufend

Kontakt

Prof. Dr. Nisar Malek
Universitätsklinikum Tübingen
Zentrum für Personalisierte Medizin
Frondsbergstraße 23
72076 Tübingen



Wo stehen wir? NCT – DKTK



Molekulare Präzisionsonkologie im Netzwerk des NCT und des DKTK

Informationsebenen

- | | |
|---------------------|---------|
| • Exom | 06/2013 |
| • Transkriptom | 10/2013 |
| • Keimbahnvarianten | 10/2015 |
| • Genom | 10/2016 |
| • DNA-Methylierung | 06/2018 |

Modellvorhaben Genomsequenzierung § 64e SGB V – Ausgestaltung bis 31.12.2023

Sozialgesetzbuch (SGB V)
Fünftes Buch
Gesetzliche Krankenversicherung

Stand: Zuletzt geändert durch Art. 2 G v. 16.9.2022 I 1454

§ 64e SGB V Modellvorhaben zur umfassenden Diagnostik und Therapiefindung mittels Genomsequenzierung bei seltenen und bei onkologischen Erkrankungen, Verordnungsermächtigung

(1) Der Spitzenverband Bund der Krankenkassen schließt bis zum 1. Januar 2023 mit den Leistungserbringern, deren Berechtigung zur Teilnahme am Modellvorhaben nach Absatz 4 Satz 2 festgestellt worden ist, mit bindender Wirkung für die Krankenkassen einen einheitlichen Vertrag zur Durchführung eines Modellvorhabens zur umfassenden Diagnostik und Therapiefindung mittels einer Genomsequenzierung bei seltenen und bei onkologischen Erkrankungen. Die Laufzeit des Modellvorhabens beträgt abweichend von § 63 Absatz 5 mindestens fünf Jahre. Vor Abschluss des Vertrages ist der Deutschen Krankenhausgesellschaft Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Der Verband der Privaten Krankenversicherung kann dem Vertrag durch Mitteilung an den Spitzenverband Bund der Krankenkassen und an die Leistungserbringer nach Satz 1 beitreten. Eine Kündigung des Vertrages durch den Verband der Privaten Krankenversicherung muss gegenüber dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und den Leistungserbringern nach Satz 1 erklärt werden. Eine Kündigung des Vertrages durch einen Leistungserbringer muss gegenüber dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und dem Verband der Privaten Krankenversicherung, sofern dieser dem Vertrag beigetreten ist, erfolgen. Die Kündigung nach den Sätzen 5 oder 6 berührt die Wirksamkeit des Vertrages für die übrigen Vertragspartner nicht. Leistungserbringer, deren Berechtigung zur Teilnahme am Modellvorhaben nach Absatz 4 Satz 2 nach Abschluss des Vertrages nach Satz 1 festgestellt worden ist, können dem Vertrag beitreten, indem sie ihren Beitritt gegenüber dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen erklären.

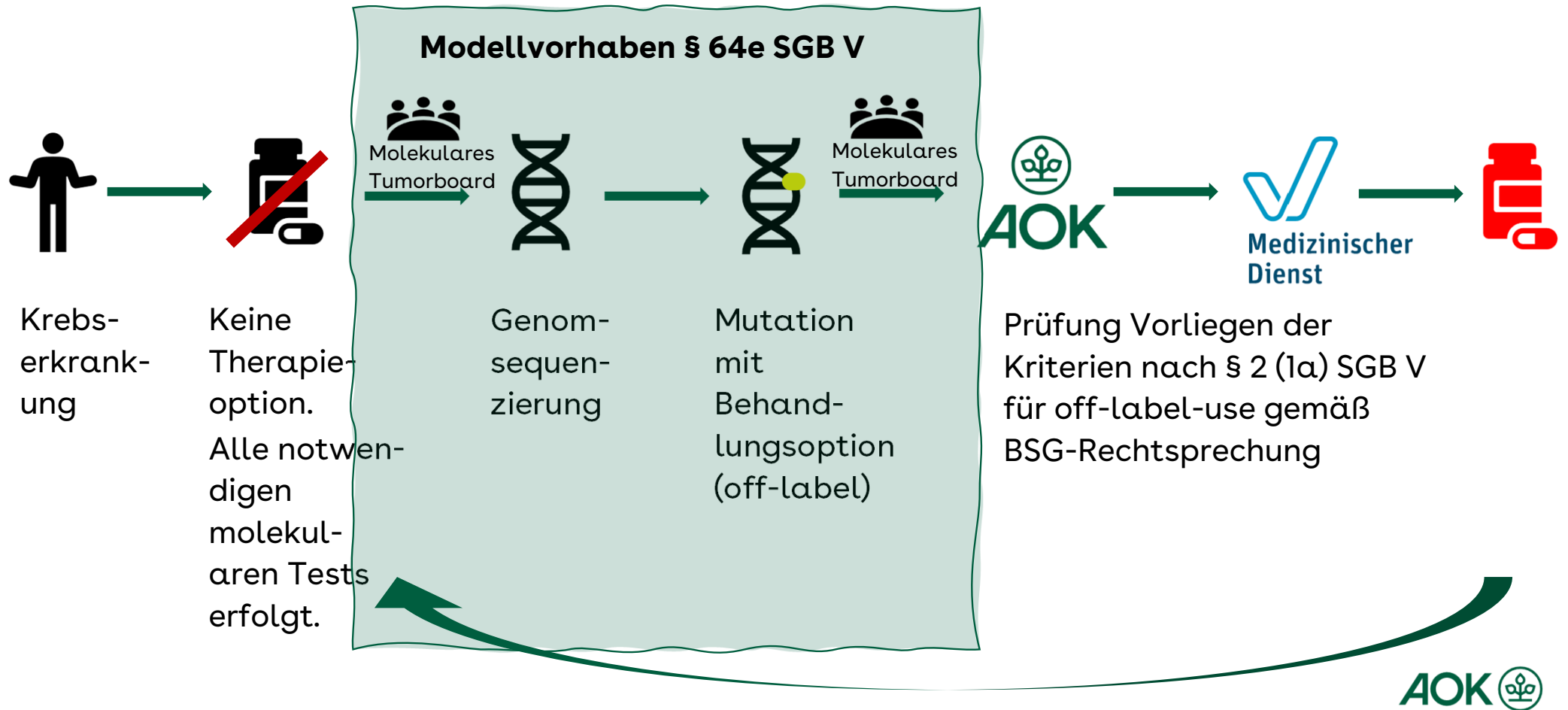
(2) Das Modellvorhaben umfasst eine einheitliche, qualitätsgesicherte und standardisierte und nach dem Stand von Wissenschaft und Technik zu erbringende Diagnostik und eine personalisierte Therapiefindung mittels einer Genomsequenzierung bei dem Versicherten, der nach Absatz 5 an dem Modellvorhaben teilnimmt, bei seltenen oder bei onkologischen Erkrankungen. Die Leistung ist unter Beachtung des Gendiagnostikgesetzes und datenschutzrechtlicher Vorgaben zu erbringen und umfasst insbesondere

1. die sachgerechte und soweit möglich an evidenzbasierten Leitlinien orientierte Prüfung der Indikationsstellung für die Genomsequenzierung und Erwägung anderer diagnostischer oder therapeutischer Möglichkeiten in multidisziplinären Fallkonferenzen, bei der alle für den jeweiligen Fall relevanten medizinischen Fachgebiete vertreten sind,
2. die standardisierte Phänotypisierung,
3. die Sequenzierung, die auch parallele Untersuchungen aller kodierenden Abschnitte umfassen kann,
4. die bioinformatische Auswertung,
5. die klinische Interpretation,
6. die Befundmitteilung nach Durchführung der Sequenzierung sowie
7. die Durchführung einheitlicher Reevaluationszyklen.

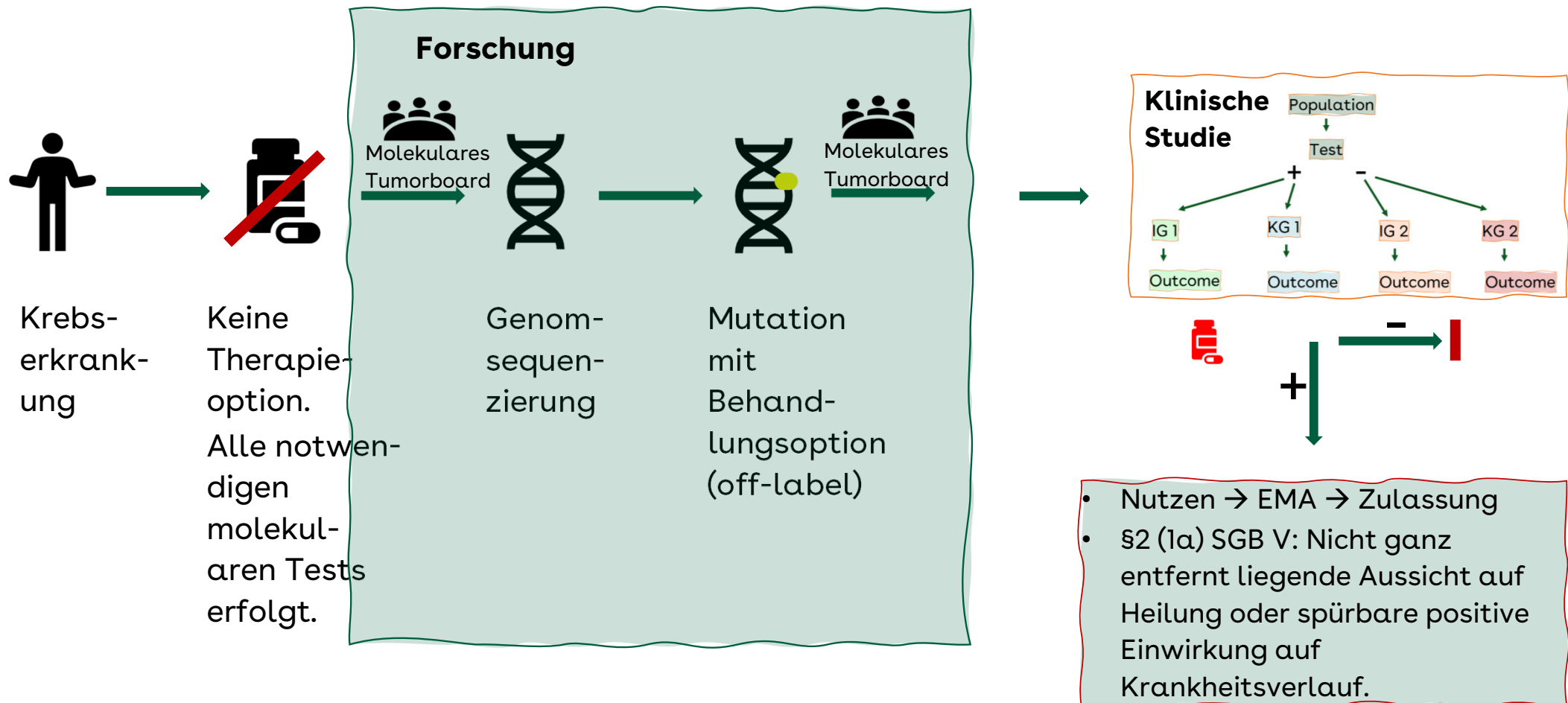
Zusätzlich zur Genomsequenzierung des Versicherten kann ein Teil der Diagnostik die Genomsequenzierung eines biologischen Elternteils oder beider biologischen Elternteile des Versicherten sein, wenn der biologische Elternteil oder beide biologische Elternteile darin einwilligen. Die Genomsequenzierung nach Satz 3 soll in einer multidisziplinären Fallkonferenz nach Satz 2 Nummer 1 beschlossen werden, wenn sie erforderlich ist, um



Patientenversorgung zu Lasten der GKV

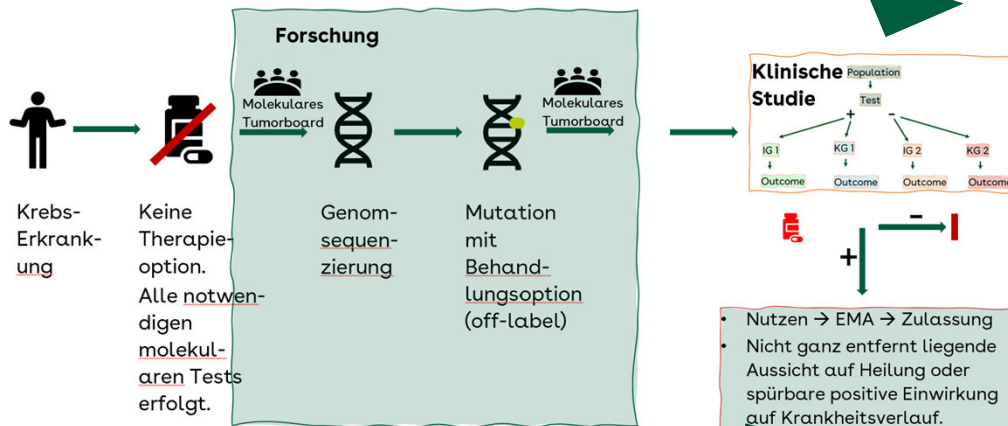


Forschung zu Lasten der öffentlichen Forschungsförderung



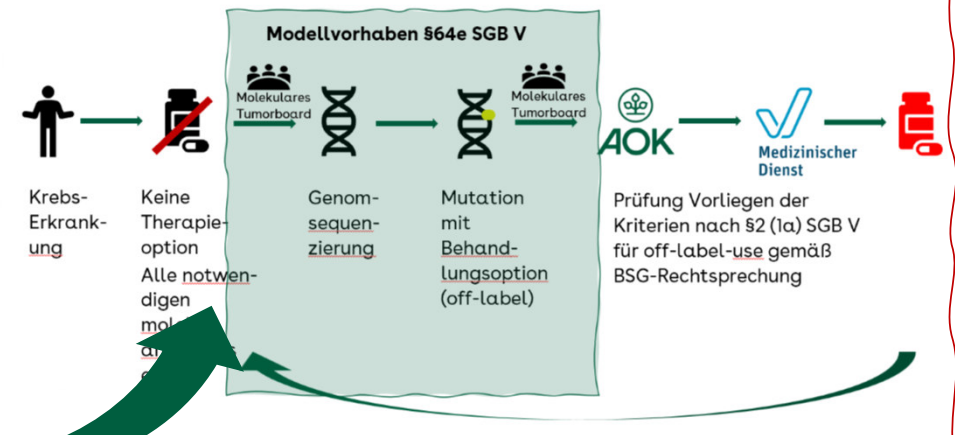
Verbindung von Patientenversorgung und Forschung

Forschung zu Lasten der öffentlichen Forschungsförderung



Daten

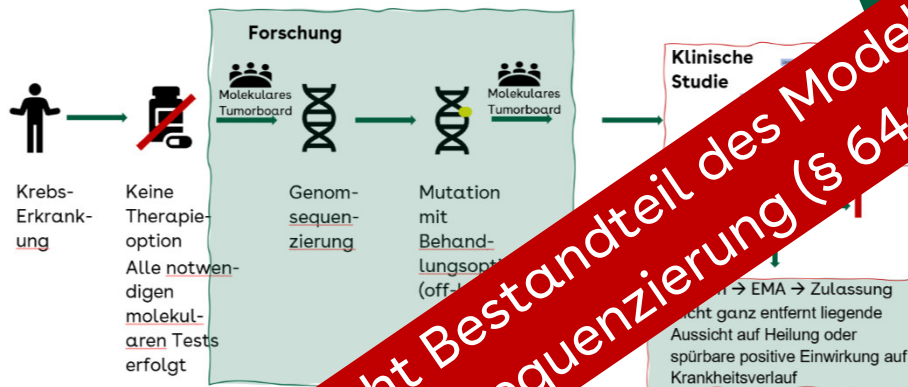
Patientenversorgung zu Lasten der GKV



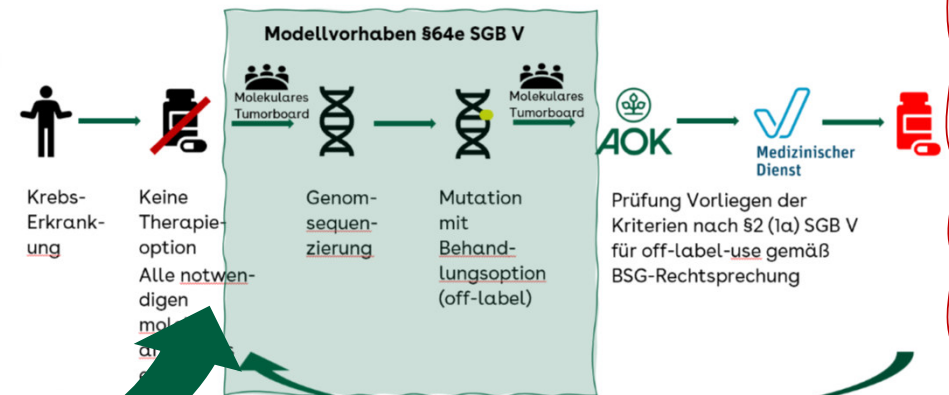
Evidenz

Genomsequenzierung in der Patientenversorgung und Forschung

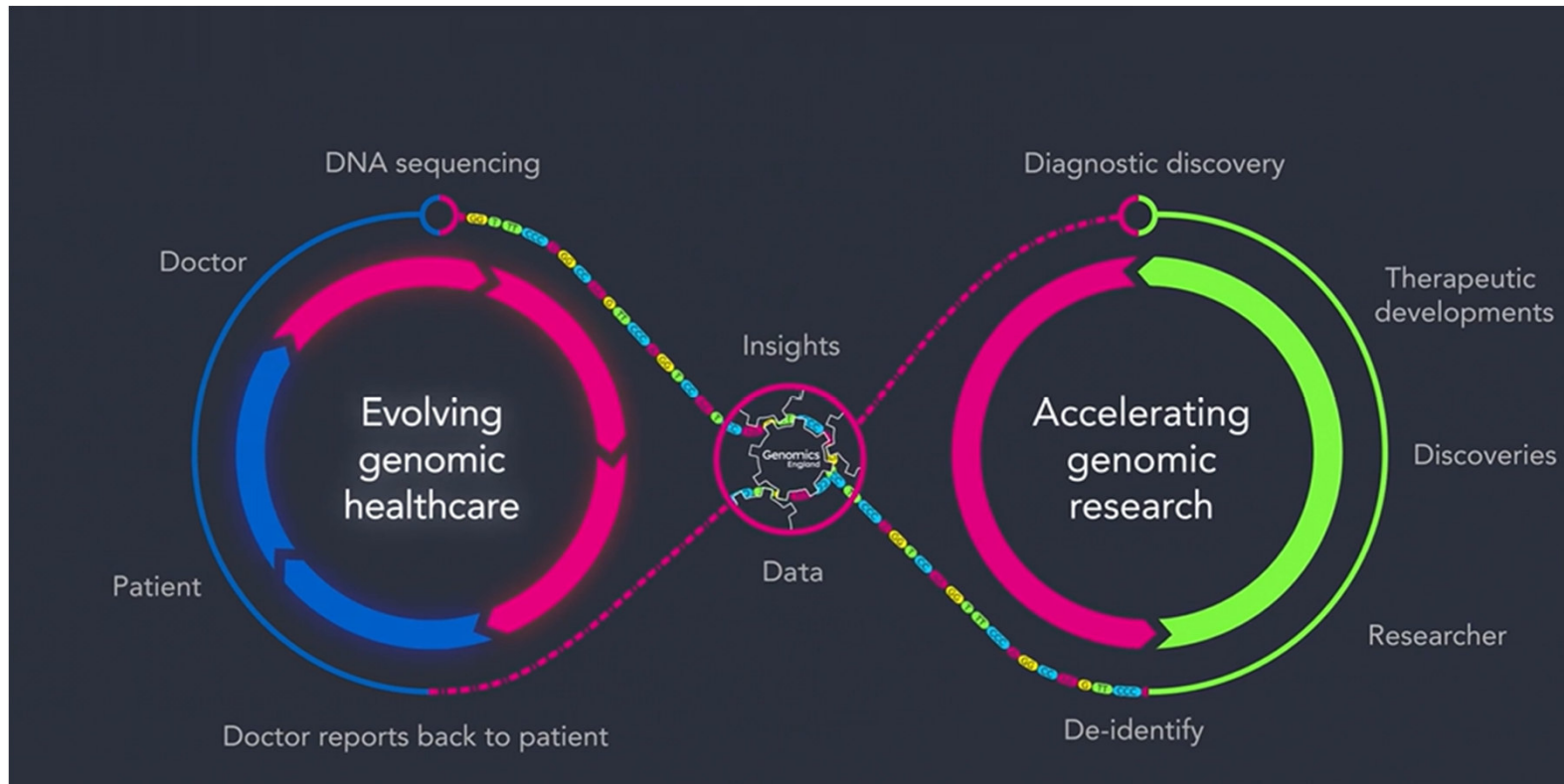
Forschung zu Lasten der öffentlichen Forschungsförderung



Patientenversorgung zu Lasten der GKV



Vorbild UK



Niederlande



WIDE-Study als Machbarkeitsstudie für WGS in der Onkologie

Zorginstituut September 2022*: Umfangreiche molekulare Diagnostik bei austherapierten Patienten mit gutem Allgemeinzustand wird nicht ins Basispaket aufgenommen, da diese nicht dem Stand der Wissenschaft und Praxis entspreche.

Aber: Finanzierung NGS und WGS im Rahmen der DRUP-Studie (Drug Rediscovery Protocol).

Off-label-use Medikamente werden von kooperierenden Herstellern zur Verfügung gestellt.

*Zorginstituut Nederland: Uitwerking motie Den Haan en Kuiken: Uitgebreide moleculaire diagnostiek voor uitbehandelde kankerpatiënten in goede conditie. 26.09.2022

Fazit

- Die genaue Diagnostik und richtige Therapieentscheidung ist eine Herausforderung und erfordert besondere Anforderungen an Qualität und interdisziplinäre Zusammenarbeitsstrukturen
- Bei nachgewiesenem Nutzen neuer Behandlungsoptionen ist der Wissenstransfer bislang unzureichend
- Bei breiter Paneldiagnostik, Exomsequenzierung und Genomsequenzierung ist ein Nutzen für Patienten erst dann zu erwarten, wenn zumindest die Kriterien nach § 2 Abs. 1a SGB V erfüllt sind (nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder spürbare positive Auswirkung auf Krankheitsverlauf)
- Verbindung von staatlicher und durch Hersteller finanzierter Forschung und Patientenversorgung (GKV) ist notwendig