

genomDE
genomDE : Nationale und europäische
Genominitiativen
30. NOVEMBER 2020

genomDE

Nationale und europäische Genominitiativen

30. November 2020

**DIGITALE
VERANSTALTUNG**



Gefördert durch das Programm zur Unterstützung von Strukturreformen (SRSP) der Europäischen Union und umgesetzt in Zusammenarbeit mit der Generaldirektion Unterstützung von Strukturreformen (GD REFORM)



Bundesministerium
für Gesundheit



ORGANISIERT VON:



Das nationale Netzwerk Genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs

Jürgen Wolf für das nNGM
Klinik I für Innere Medizin, Centrum für
Integrierte Onkologie
Uniklinik Köln

genomDE
genomDE : Nationale und europäische
Genominitiativen
30. NOVEMBER 2020



Gefördert durch das Programm zur Unterstützung von Strukturreformen (SRSP) der Europäischen Union und umgesetzt in Zusammenarbeit mit der Generaldirektion Unterstützung von Strukturreformen (GD REFORM)



Bundesministerium
für Gesundheit

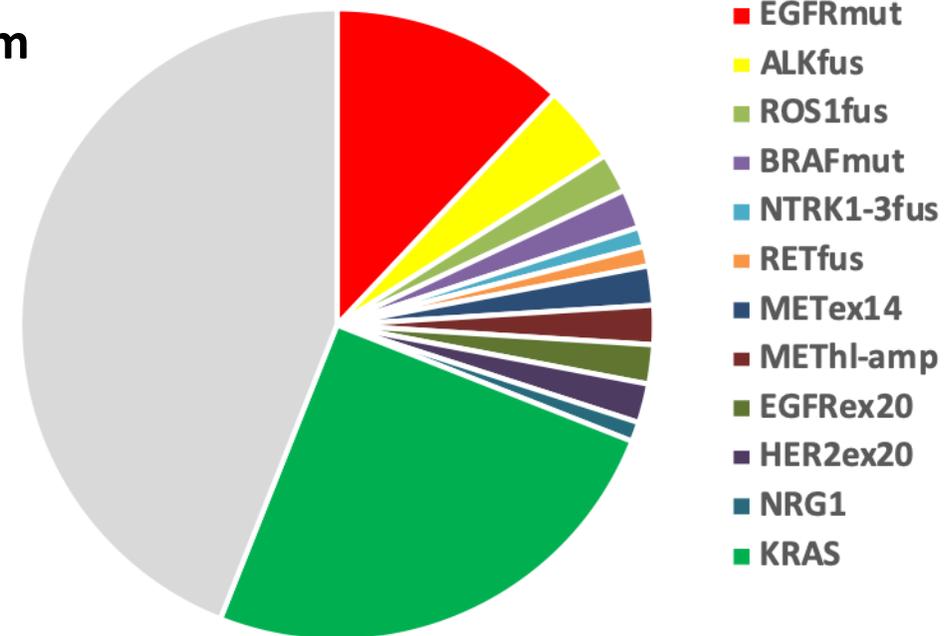


hallo

**Jürgen Wolf für das nNGM
Klinik I für Innere Medizin, Centrum
für Integrierte Onkologie
Uniklinik Köln**

Die Therapie von (Lungen-) Krebs wird zunehmend molekular gesteuert

Beispiel: Therapierbare Treibermutationen beim Adenokarzinom der Lunge
(Zulassung, off-label, klinische Studien)

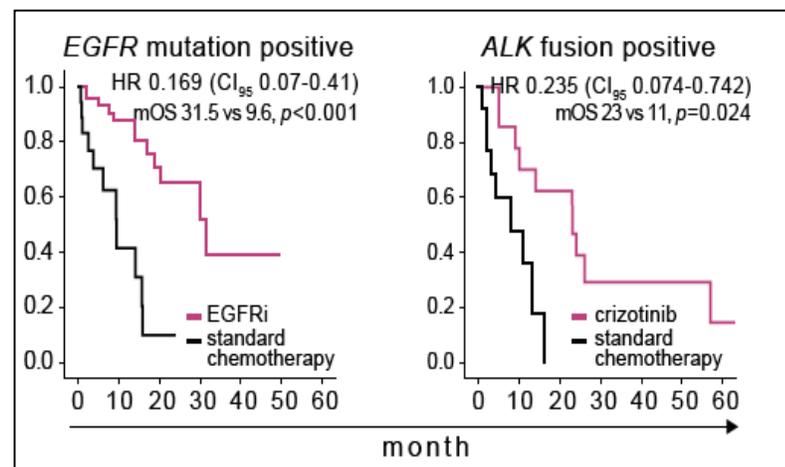


NGS-basierte molekulare Diagnostik vor Therapiebeginn essentiell
> ähnliche Entwicklung bei anderen Tumorerkrankungen

Personalisierte Lungenkrebs-Behandlung verlängert das Überleben um Jahre

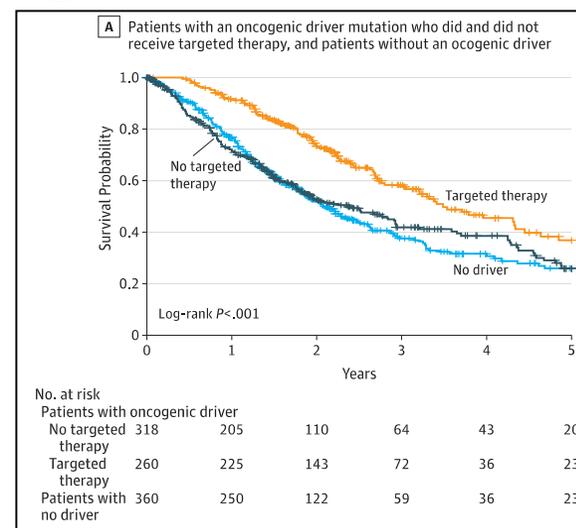
frühe Registerdaten

Germany:
Network Genomic Medicine



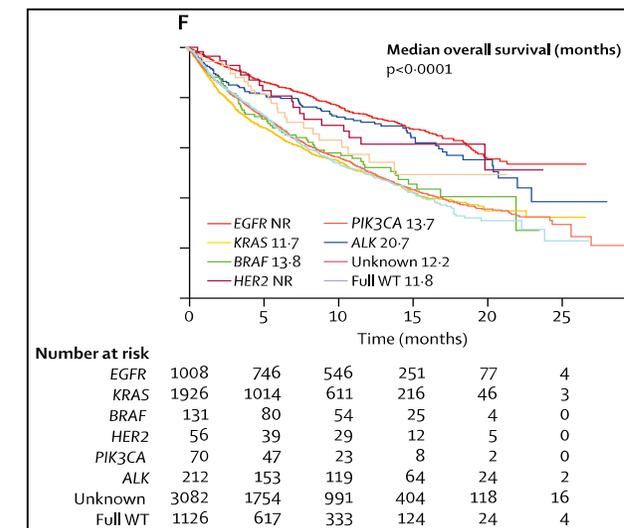
The Clinical Lung Cancer Genome Project and Network Genomic Medicine. Sci Transl Med 2013;5:209ra153

USA:
Lung Cancer Mutational Consortium



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

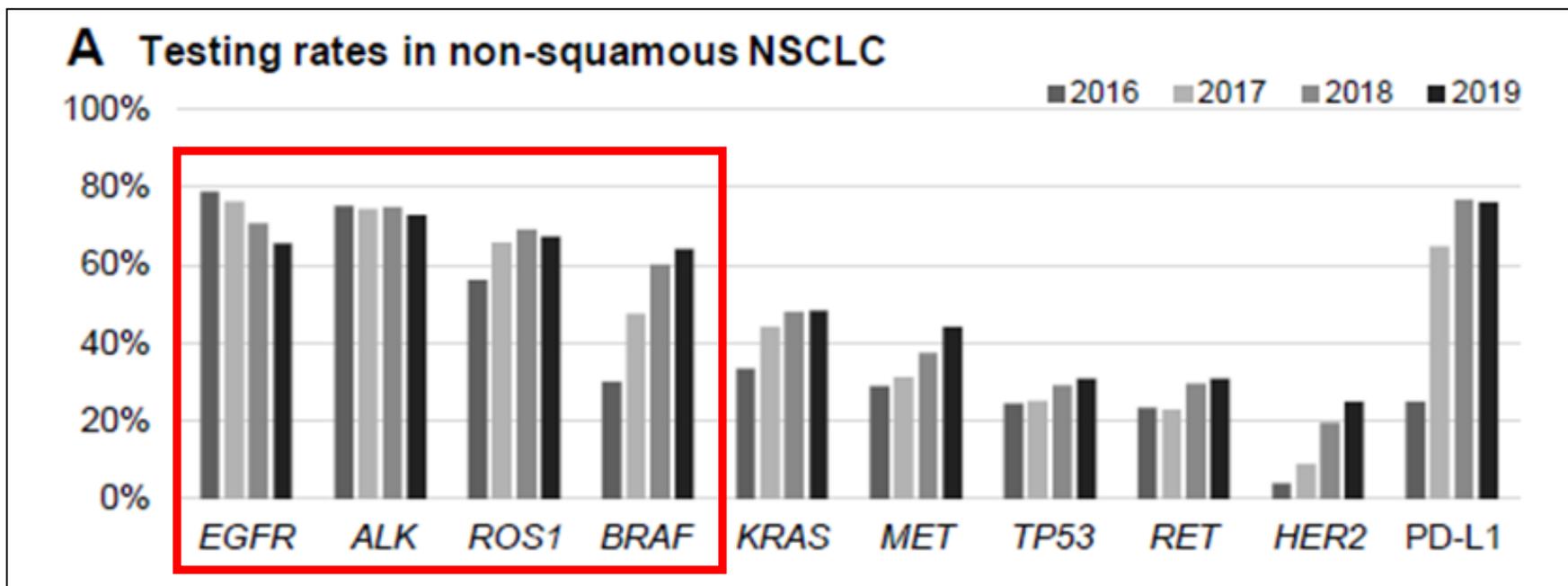
France:
INCA cohort



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

> noch bessere Überlebenszeiten von 5 Jahren und mehr in aktuellen Studien und Registerauswertungen mit sequentiellen Therapien und Nächstgenerations-Inhibitoren

Molekulare Teststraten in Deutschland sind inakzeptabel und führen zum Verlust Tausender Patientenlebensjahre / Jahr



- > Krebstherapien werden in Deutschland in ca. 1700 Krankenhäusern und 600 onkologischen Praxen durchgeführt
- > trotz eines leistungsfähigen Gesundheitssystems erhebliche Defizite beim Innovationstransfer

Die Implementierung genomischer Medizin erfordert eine neue Arbeitsteilung zwischen spezialisierten Zentren und Regelversorgern

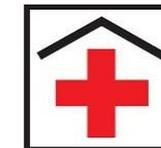
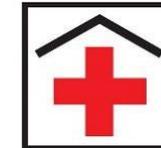
*Zentralisierung von Diagnostik,
Beratung und Evaluation*



- Next Generation Sequencing - Technologie
- Regelmäßige Weiterentwicklung der Technologie und Qualitätssicherung
- Konsentierete Empfehlungen zur Therapie und molekulare Tumorboards
- Angebot an klinischen Studien
- Zentrale Datenbanken und kont. Evaluation

Forschungs-nahes Spitzenzentrum

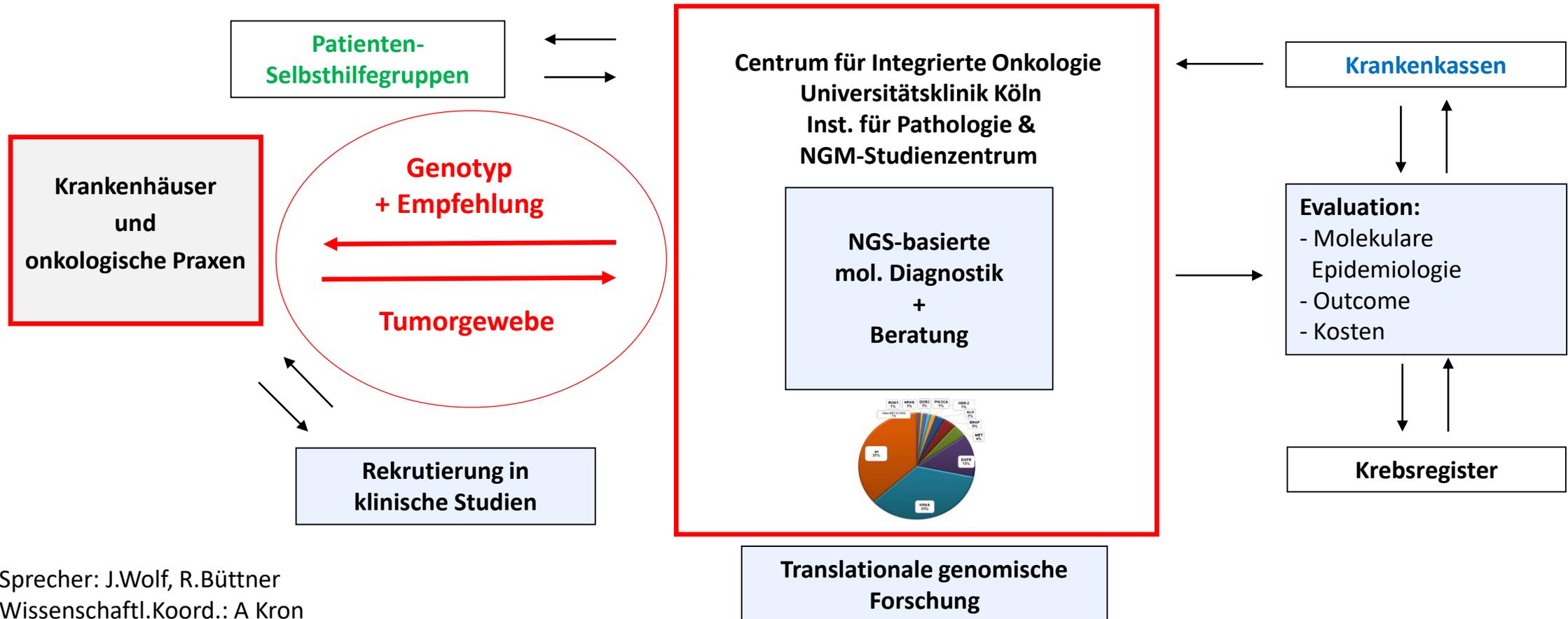
heimatnahe Behandlung



Krankenhäuser und Praxen

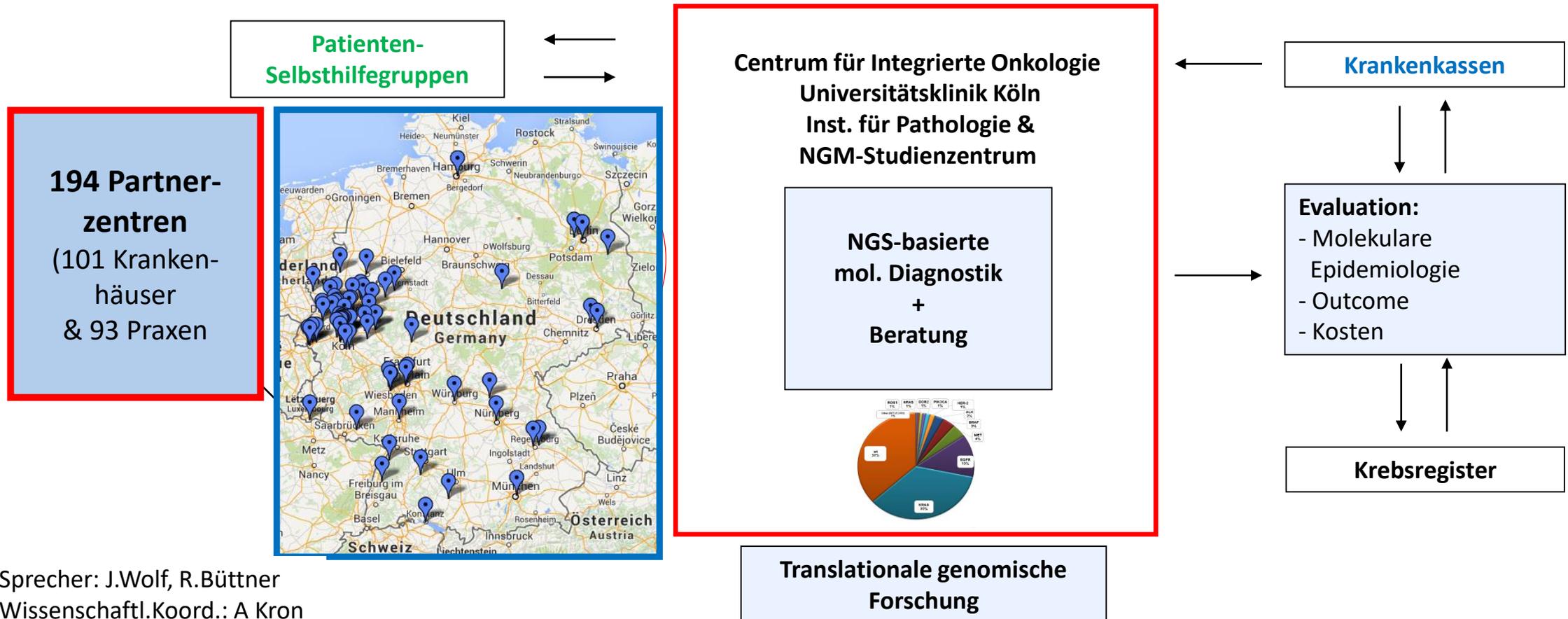
Pilotprojekt: Netzwerk Genomische Medizin

gegründet 2010 mit Förderung durch das Ministerium für Wissenschaft und Innovation NRW
 Forschungsprogramme unterstützt durch das BMBF



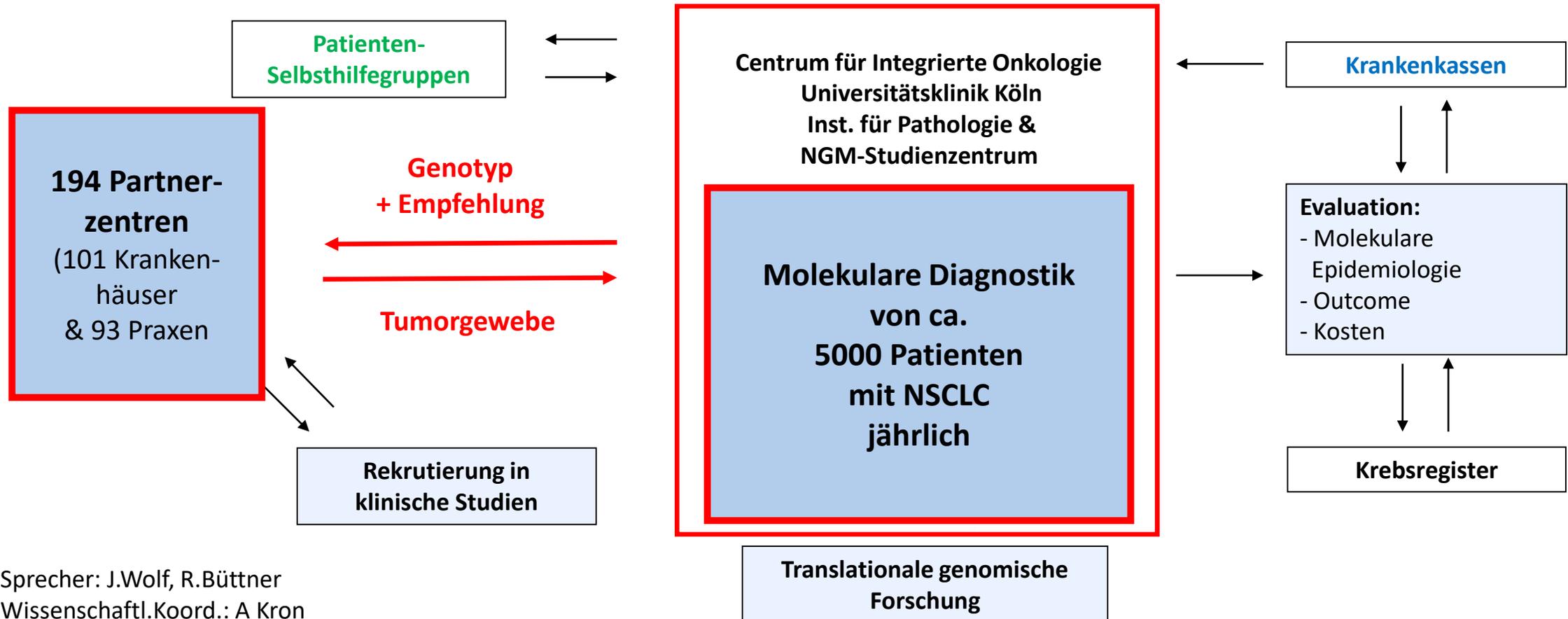
Pilotprojekt: Netzwerk Genomische Medizin

gegründet 2010 mit Förderung durch das Ministerium für Wissenschaft und Innovation NRW
Forschungsprogramme unterstützt durch das BMBF



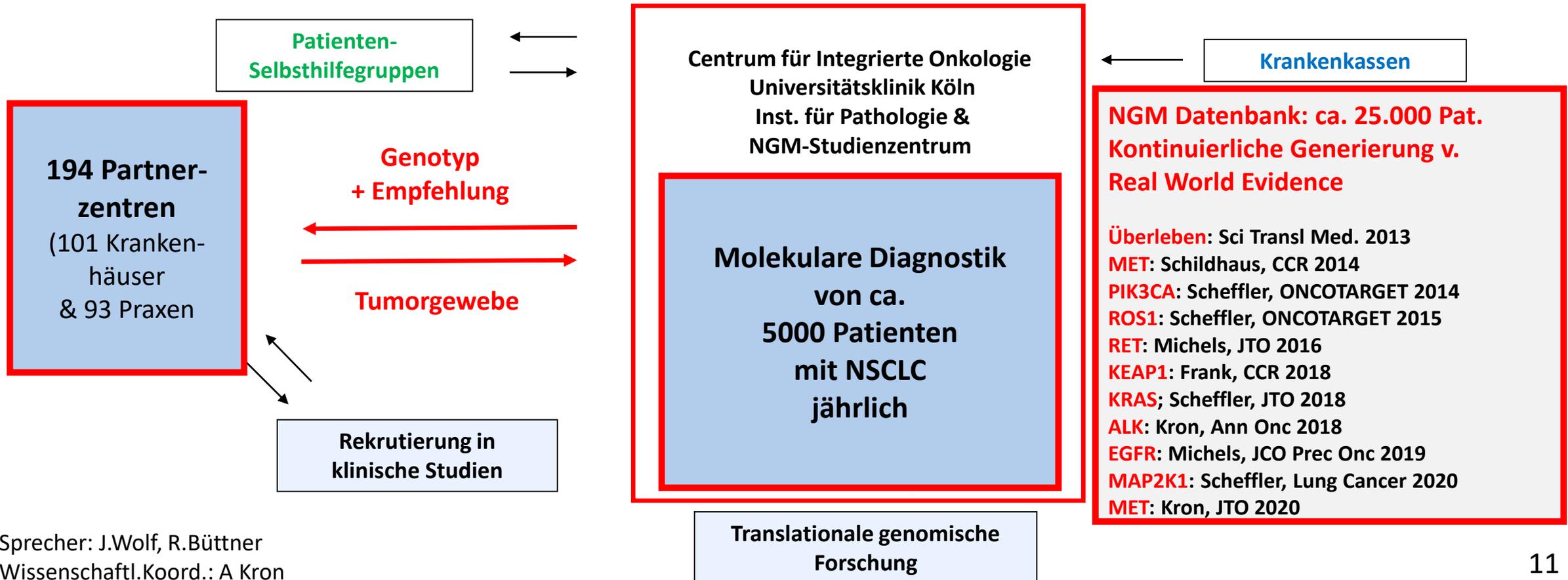
Pilotprojekt: Netzwerk Genomische Medizin

gegründet 2010 mit Förderung durch das Ministerium für Wissenschaft und Innovation NRW
 Forschungsprogramme unterstützt durch das BMBF

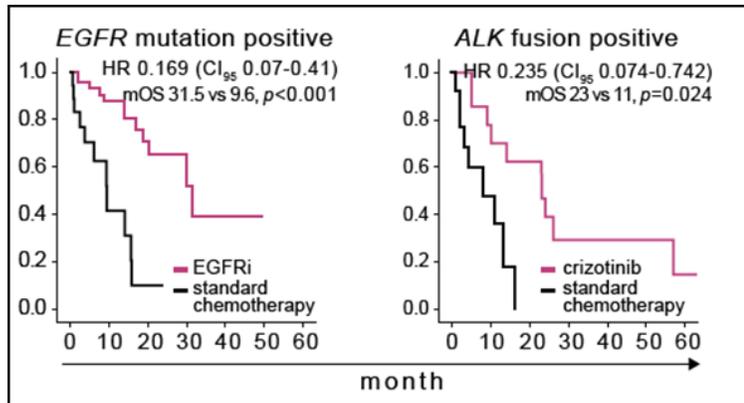


Pilotprojekt: Netzwerk Genomische Medizin

gegründet 2010 mit Förderung durch das Ministerium für Wissenschaft und Innovation NRW
 Forschungsprogramme unterstützt durch das BMBF



NGS-Paneldiagnostik + Beratung von den Krankenkassen im Rahmen eines integrierten Versorgungsvertrags erstattet



CLCGP&NGM, SciTransImed 2014



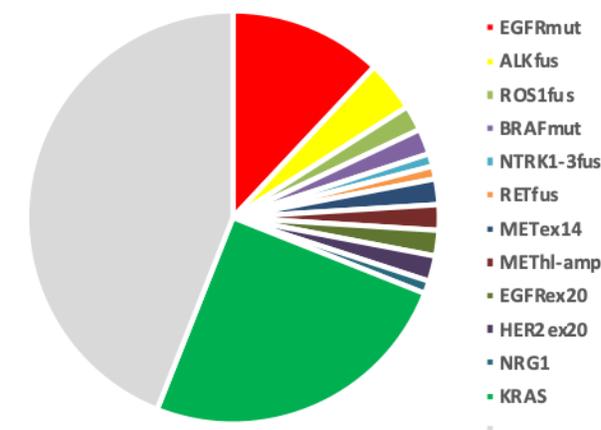
> NGS-Diagnostik + Beratung: 1750,00 € „flat rate“

> Sektor-übergreifend, für ca. 50% der NSCLC Patienten deutschlandweit

NGM-assoziiertes klinisches Studienprogramm

<p>Phase I/II Plattform (Pharmastudien)</p>	<p>EGFR (3rd gen.) mono and combos, FIM ALK (2nd gen.), FIM METamp, METex.14, phase II ROS1, phase I NTRK, phase II BRAF, KRAS, FIM, phase II, phase III FGFRamp, phase I (FIM) RETfus, phase II, phase III </p>
<p>Investigator-initiierte Studien</p>	<p>EGFR+MEK (EATON), phase I ROS 1 (EUCROSS), phase II HER2mut (TRY), phase II FGFRfus+mut (FIND), phase II TMB (I-O; BIOLUMA), phase II (SCLC) </p>

jeden Patienten nach der genetischen Vulnerabilität des Tumors behandeln !



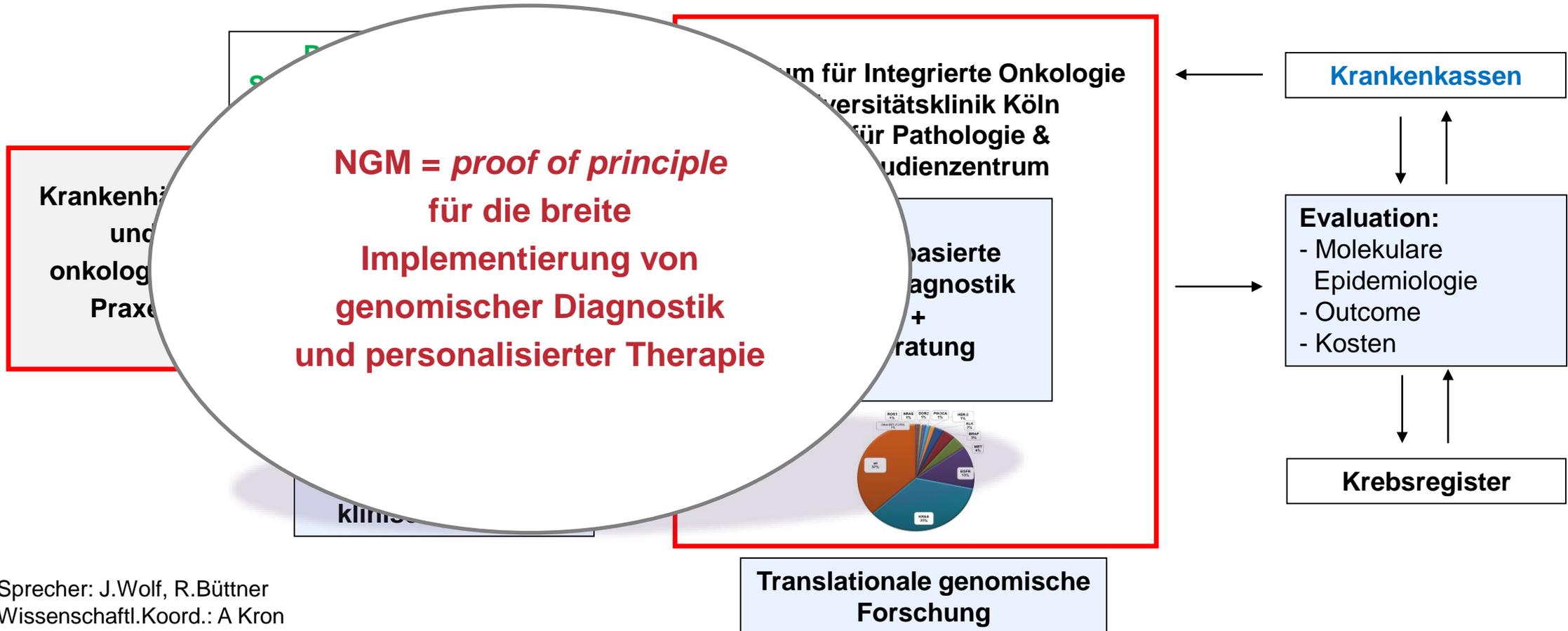
> ermöglicht Patienten den Zugang zu innovativen Medikamenten vor der Zulassung

> erlaubt international kompetitive Rekrutierung in *practice-changing* Studien

Shaw....Wolf....**NEJM 2014**; Hyman...Wolf....**NEJM 2015**; Rizvi....Wolf....**Lancet Oncol 2015**; Kim...Wolf....**Lancet Oncol 2016**; Nogova.....Büttner, Wolf, **JCO 2017**;
 Soria.....Wolf.... **Lancet, 2017**; Jänne.....Wolf....**JAMA 2017**, Michels..... Wolf, **JTO 2019**; Tan.....Wolf....**Lancet Resp Med 2020**; DrilonWolf.....**NEJM 2020**;
 Drilon.....Wolf.....**Lancet Onc 2020**; Wolf....., **NEJM 2020**

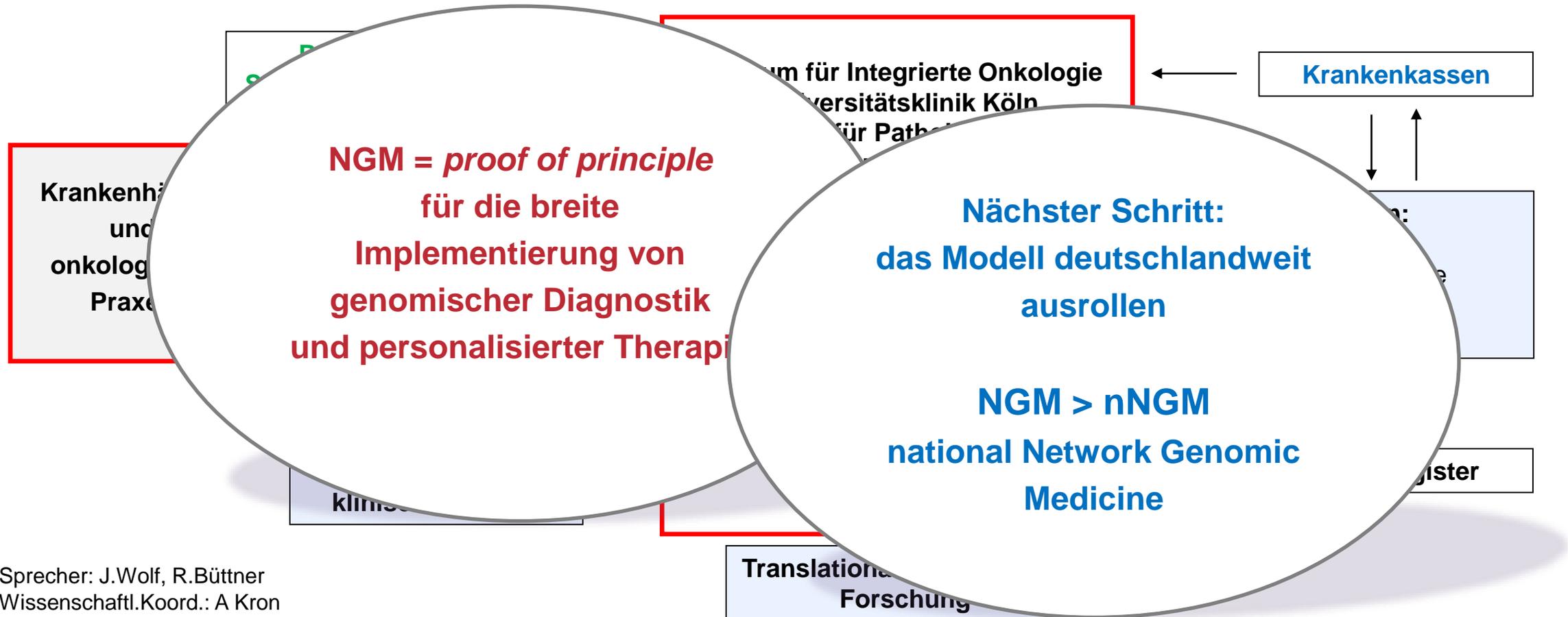
Pilotprojekt: Netzwerk Genomische Medizin

gegründet 2010 mit Förderung durch das Ministerium für Wiss. und Innovation NRW
 Forschungsprogramme unterstützt vom BMBF



Pilotprojekt: Netzwerk Genomische Medizin

gegründet 2010 mit Förderung durch das Ministerium für Wiss. und Innovation NRW
 Forschungsprogramme unterstützt vom BMBF





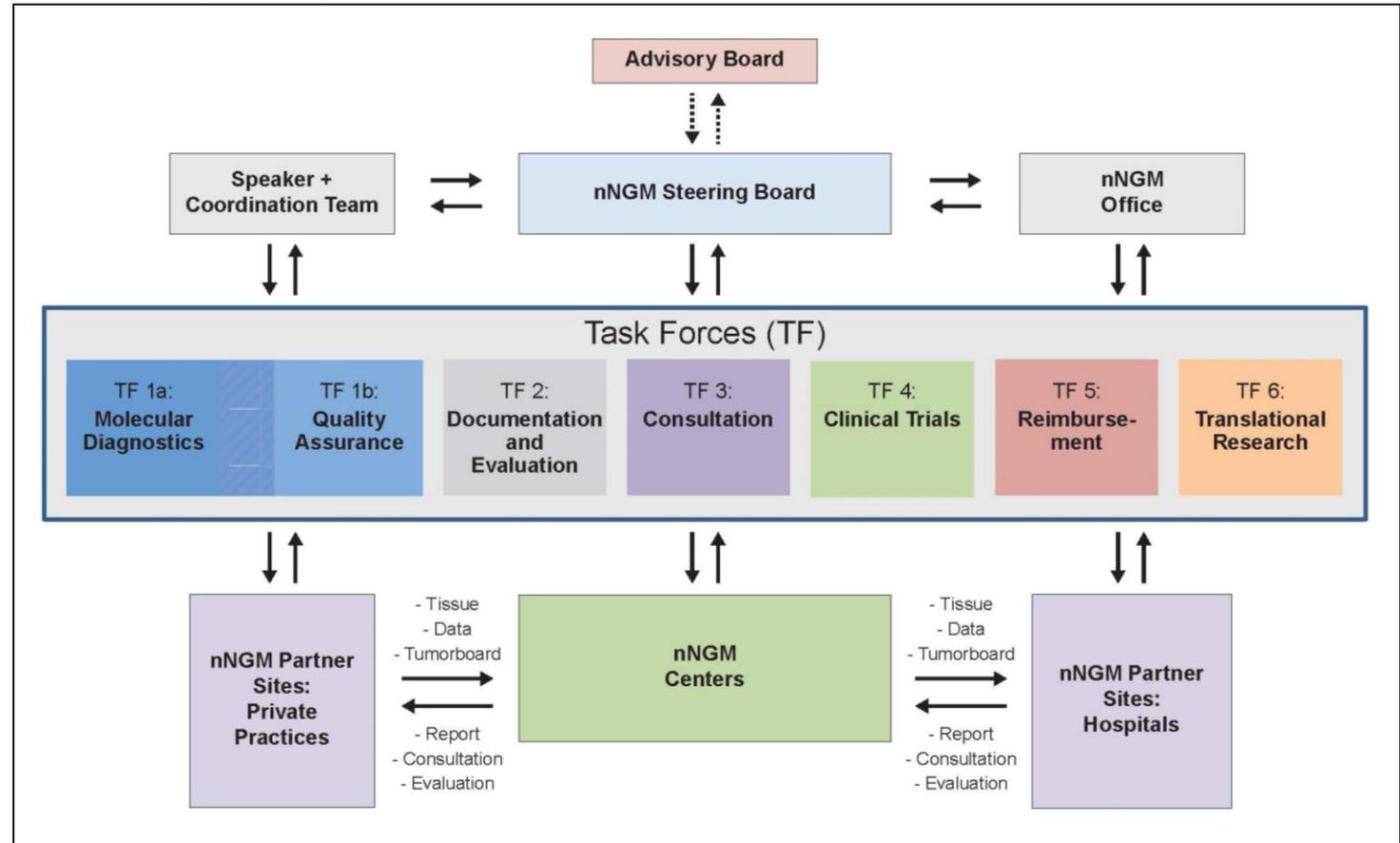
Nationales Netzwerk Genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs

Gefördert von der Deutschen Krebshilfe (DKH) seit 04/2018

**Initial 15 deutsche
onkologische Spitzenzentren**
Berlin, Dresden, Düsseldorf, Erlangen
Essen, Frankfurt, Freiburg, Hamburg
Heidelberg, Köln/Bonn, Mainz, München
Tübingen-Stuttgart, Ulm, Würzburg

Koordinationssteam:
J Wolf (Köln), Sprecher
R Büttner (Köln)
C v Kalle (Heidelberg)

nNGM Geschäftsstelle (Köln)
Anna Kron, Juliane Süptitz





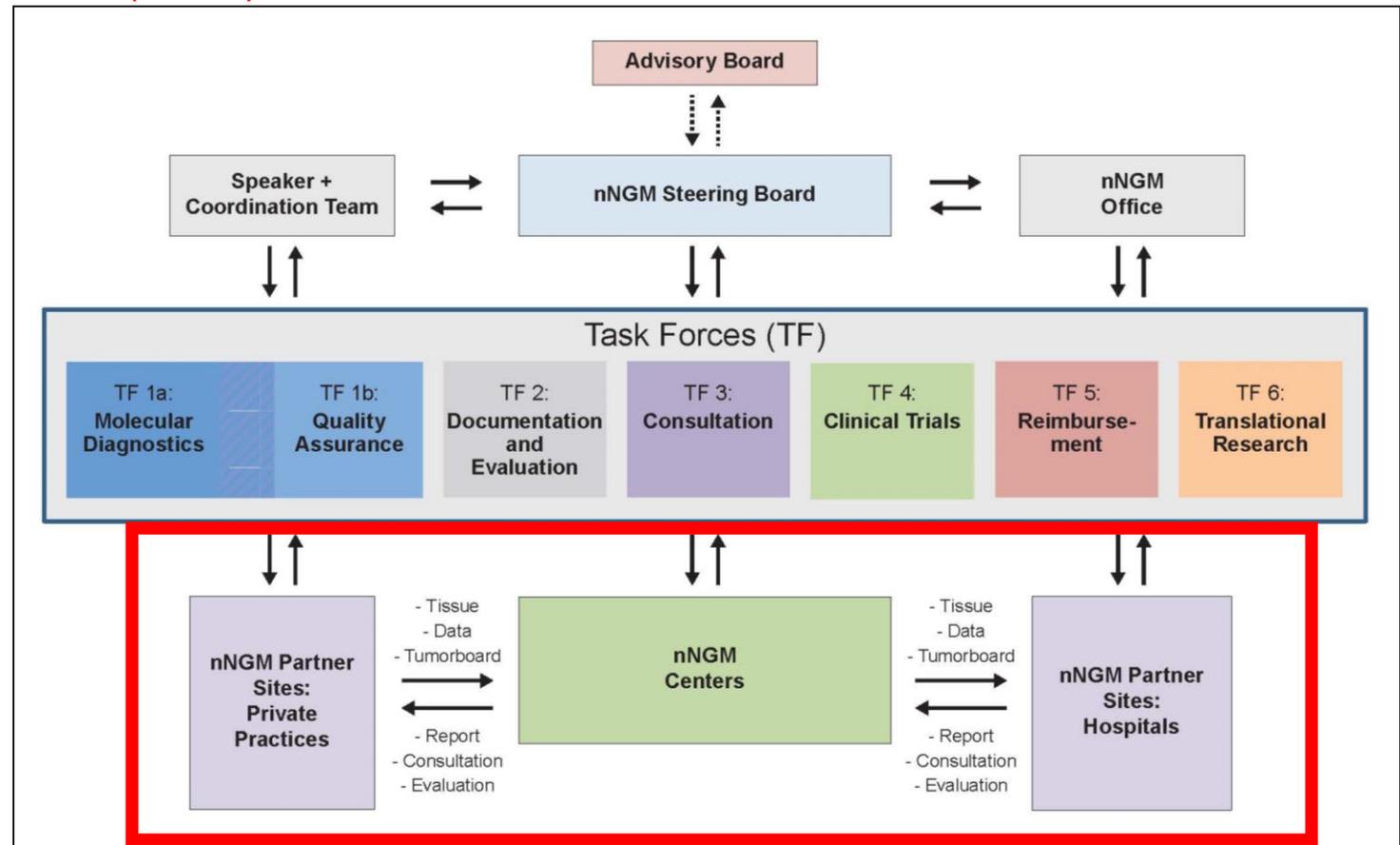
Nationales Netzwerk Genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs

Gefördert von der Deutschen Krebshilfe (DKH) seit 04/2018

**Initial 15 deutsche
onkologische Spitzenzentren**
Berlin, Dresden, Düsseldorf, Erlangen
Essen, Frankfurt, Freiburg, Hamburg
Heidelberg, Köln/Bonn, Mainz, München
Tübingen-Stuttgart, Ulm, Würzburg

Koordinationssteam:
J Wolf (Köln), Sprecher
R Büttner (Köln)
C v Kalle (Heidelberg)

nNGM Geschäftsstelle (Köln)
Anna Kron, Juliane Süptitz





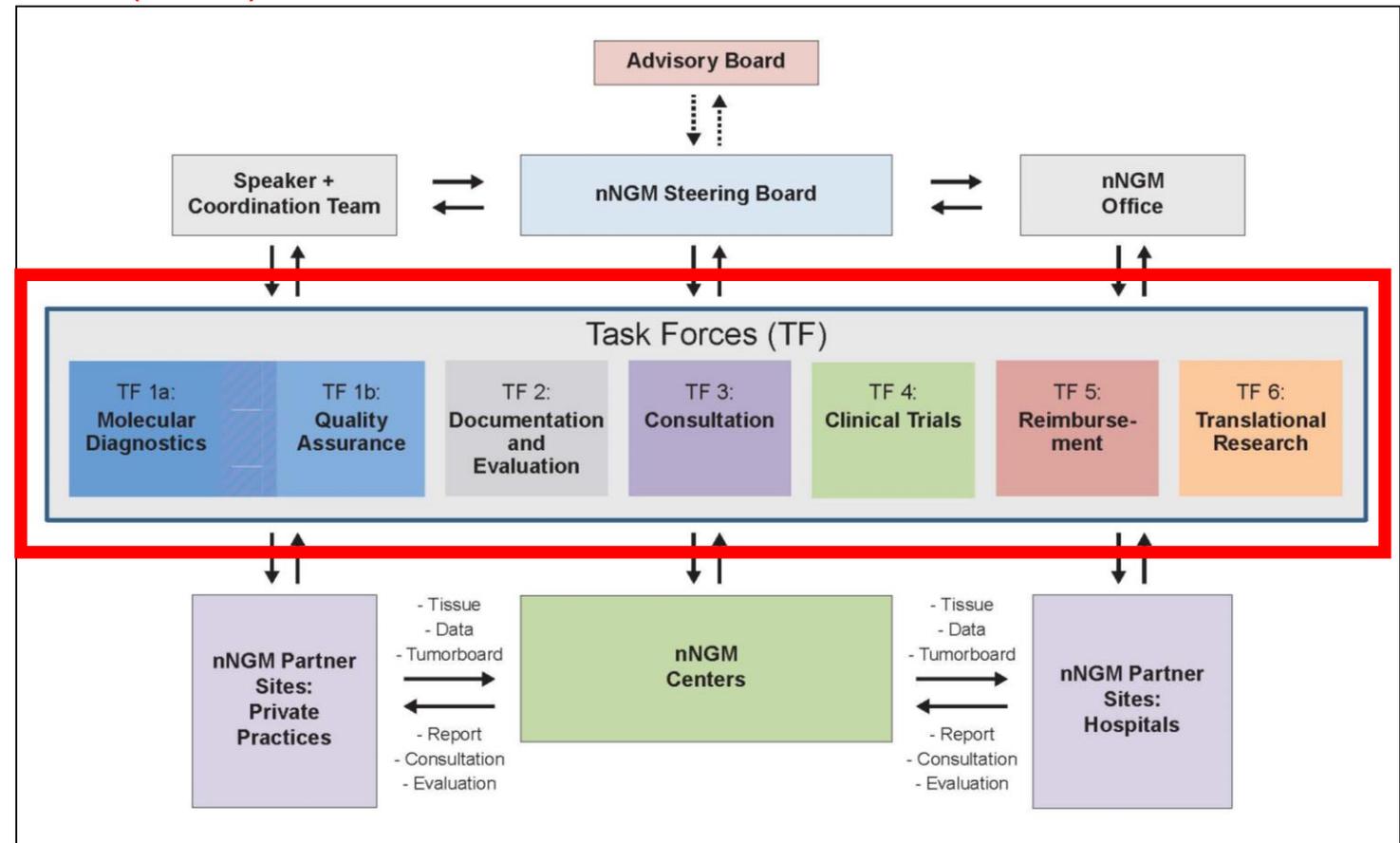
Nationales Netzwerk Genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs

Gefördert von der Deutschen Krebshilfe (DKH) seit 04/2018

**Initial 15 deutsche
onkologische Spitzenzentren**
Berlin, Dresden, Düsseldorf, Erlangen
Essen, Frankfurt, Freiburg, Hamburg
Heidelberg, Köln/Bonn, Mainz, München
Tübingen-Stuttgart, Ulm, Würzburg

Koordinationssteam:
J Wolf (Köln), Sprecher
R Büttner (Köln)
C v Kalle (Heidelberg)

nNGM Geschäftsstelle (Köln)
Anna Kron, Juliane Süptitz





TF 1a: Molekulare Diagnostik

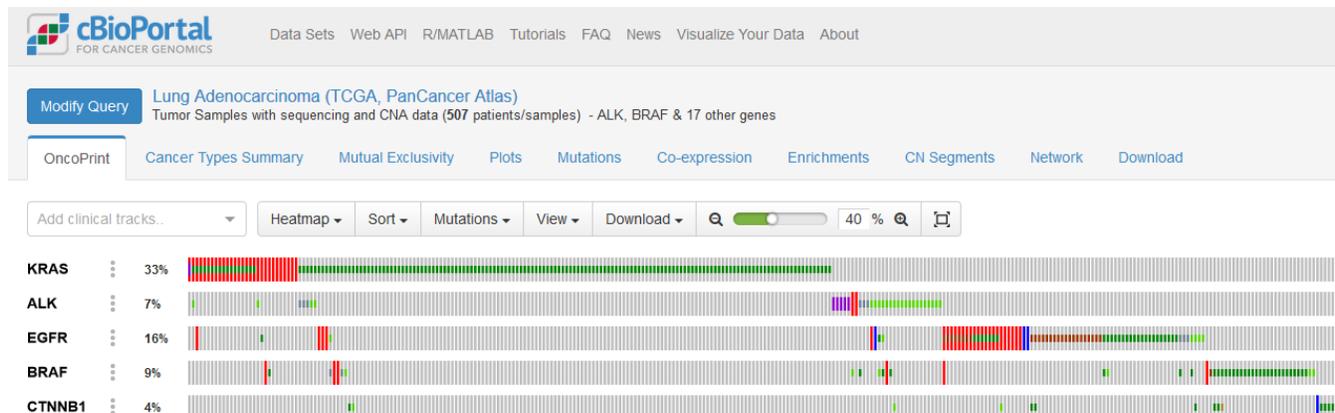
Sprecher: R. Büttner (Köln), F. Haller (Erlangen), S. Merkelbach-Bruse (Köln)

- Harmonisiertes NGS Panel mit regelmäßigem Update
- Gemeinsame SOPs für molekulare Diagnostik (NGS, FISH etc.)
- Harmonisiertes Reporting
- Evaluation neuer Testverfahren
 - RNA-sequencing > fusions
 - Liquid Biopsy u.a.

> Veröffentlichung der Testergebnisse über cBioPortal in Vorbereitung

Panel 2.0 (Indikation: AC, PC)

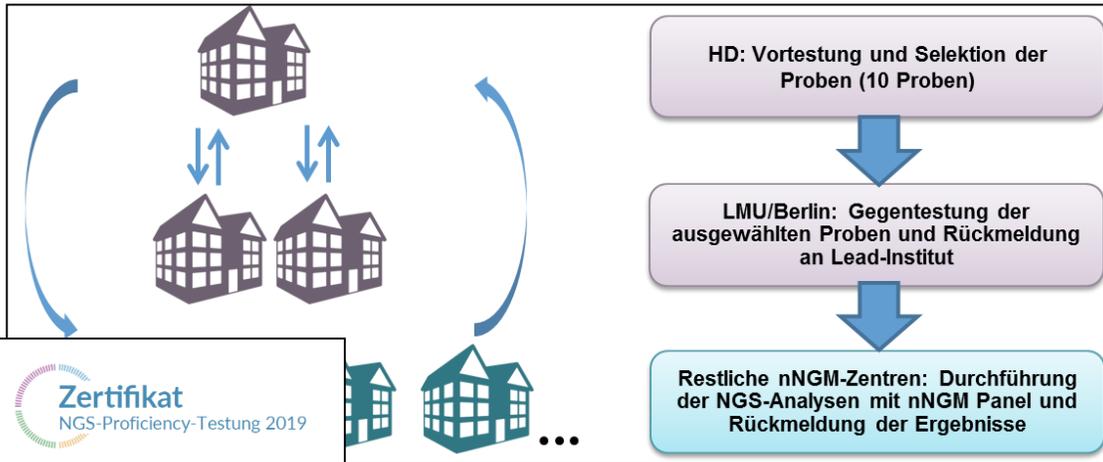
Gen	NCBI	Ensembl	Exone
ALK	NM_004304.4	ENST00000389048	22, 23, 24, 25
BRAF	NM_004333.4	ENST00000288602.6	11, 15
CTNNB1	NM_001904.3	ENSG00000168036	3
EGFR	NM_005228.3	ENST00000275493.2	18, 19, 20, 21
ERBB2	NM_004448.2	ENST00000269571.5	8, 19, 20
FGFR1	NM_023110.2	ENST00000447712.2	4, 5, 6, 7, 10, 12, 13, 14, 15
FGFR2	NM_000141.4	ENST00000358487.9	6, 7, 8(b), 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18
FGFR2	NM_022970.3	ENST00000457416.2	8(a)
FGFR3	NM_000142.4	ENST00000440486.2	3, 6, 7, 9, 10, 12, 14, 16, 18
FGFR4	NM_213647.1	ENST00000292408.4	3, 6, 9, 12, 13, 15, 16
IDH1	NM_005896.2	ENST00000345146.2	4
IDH2	NM_002168.2	ENST00000330062.3	4
KRAS	NM_033360.2	ENST00000256078.4	2, 3, 4
MAP2K1	NM_002755.3	ENST00000307102.5	2, 3
MET	NM_001127500.2	ENST00000397752.3	14, 16, 17, 18, 19
MET	NM_001127500.2	ENST00000397752.3	Intron 13, ersten 100 bp von Intron 14
NRAS	NM_002524.4	ENST00000369535.4	2, 3, 4
PIK3CA	NM_006218.2	ENST00000263967.3	8, 10, 21
PTEN	NM_000314.4	ENST00000371953.3	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8
ROS1	NM_002944.2	ENST00000368508.3	34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41
TP53	NM_000546.5	ENST00000269305.4	4, 5, 6, 7, 8
NTRK1	NM_002529.3	ENST00000524377.5	13, 14, 15, 16, 17
NTRK2	NM_006180.3	ENST00000277120.7	14, 15, 16, 17, 18, 19
NTRK3	NM_001012338.2	ENST00000360948.6	15, 16, 17, 18, 19, 20
RET	NM_020975.6	ENST00000355710.8	10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18
HRAS	NM_005343.4, NM_001130442.1	ENST00000311189.8	2, 3, 4
STK11	NM_000455.4	ENST00000326873.11	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9
KEAP1	NM_203500.2	ENST00000171111.10	2, 3, 4, 5, 6
rs6444724	dbSNP151		
rs6811238	dbSNP151		
rs338882	dbSNP151		
rs321198	dbSNP151		
rs3780962	dbSNP151		
rs2269355	dbSNP151		



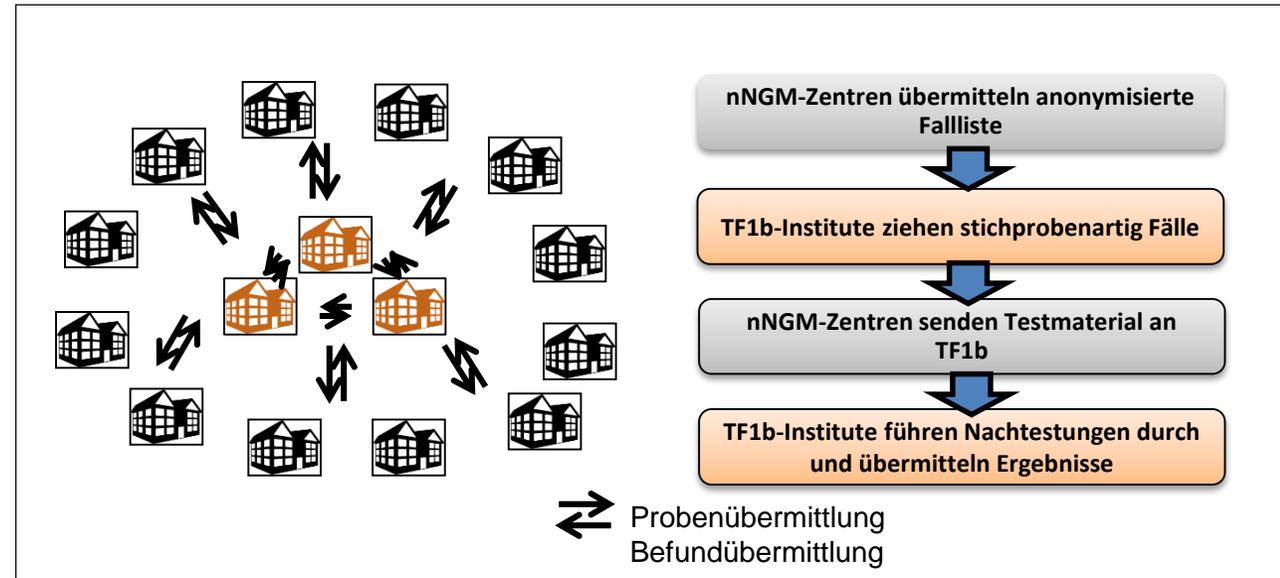
TF 1b: Qualitätssicherung der molekularen Diagnostik

Sprecher: P. Schirmacher (Heidelberg), T. Kirchner (München), M. Hummel (Berlin)

NGS-Proficiency Testung



NGS-Performance Testung



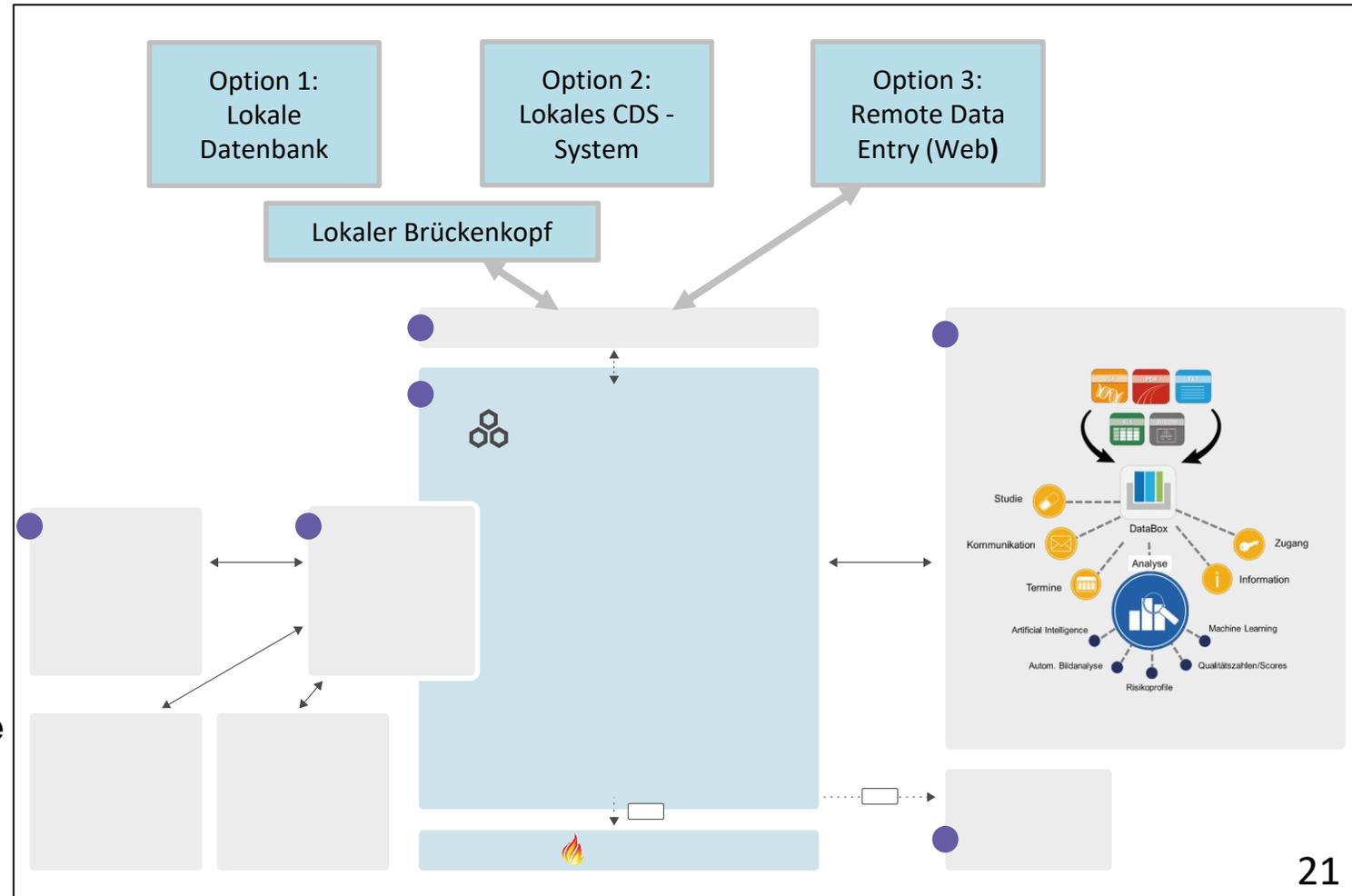
> Qualitätskontrolle auch relevant für Kostenerstattung und für Beitritt neuer Zentren

TF 2: Dokumentation und Evaluation

Sprecher: A. Kron (Köln), N. Gökbuget (Frankfurt), C.v. Kalle (Berlin), M. Lablans (Heidelberg)

Herausforderung IT-Architektur

- **Nutzung für Klinik (Klarnamen) und Forschung (pseudonymisiert)**
- **Zentrale nNGM Datenbank (CDS)**
- **Nutzung von FHIR Profilen**
- **Verschiedene Optionen der Datenübermittlung in die Datenbank**
- **Anbindung**
 - **zentrales Studienregister**
 - **MURIEL Datenbank für harmonisierte klinische Informationen**
 - **Patienten-App (DATABOX)**

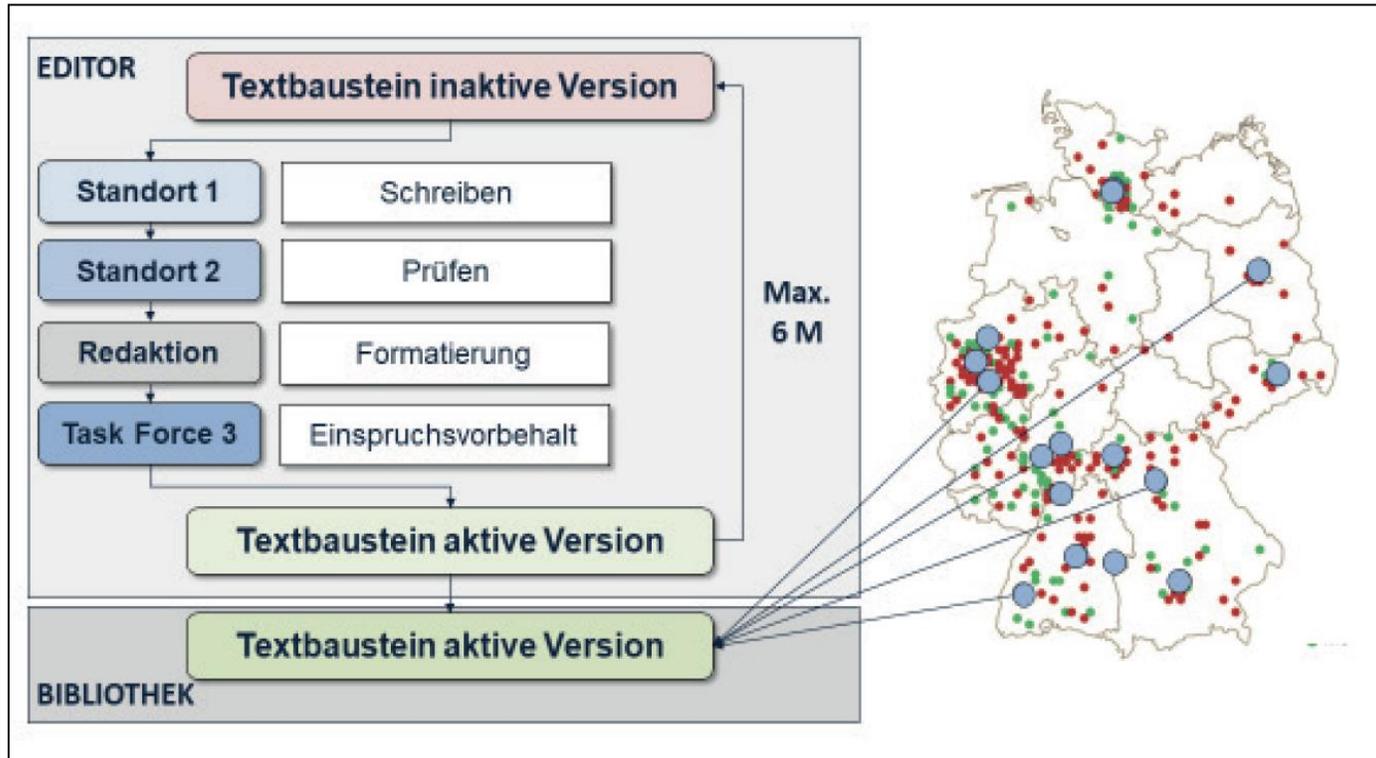




TF 3: Beratung

Sprecher: C. Brandts (Frankfurt), S. Loges (Hamburg), M. Wermke (Dresden)
In Zusammenarbeit mit A. Heyll, MDK Kompetenzzentrum Onkologie

Harmonisierung von molekularen Befunden und klinischer Information im Netzwerk



The screenshot shows the **Muriel** web interface for lung cancer recommendations. The page title is "Muriel - Molekulare theRapeEmpfehlungen für Lungenkrebs". The user is logged in as "wenzlar". The interface displays a list of genes under the "Gene" tab, with options for "Aktivität" and "Textbausteine". A search bar and a "Zu einem Gen springen..." dropdown are visible. The list includes the following genes:

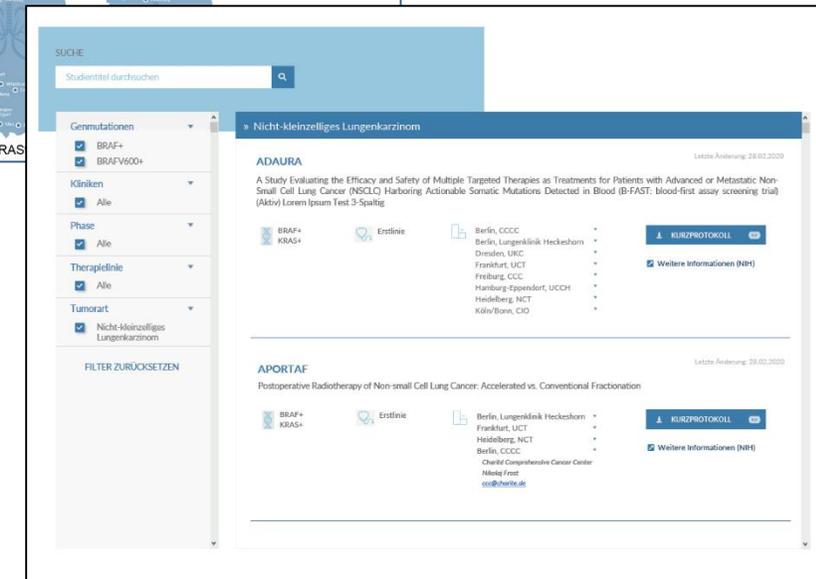
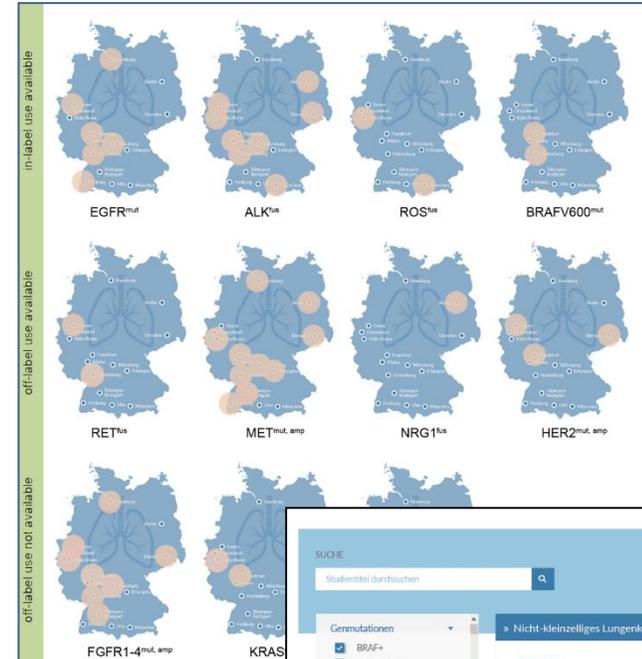
Gene	ENST ID	NM ID
★ ALK	ENST00000389048	NM_004304.4
★ BRAF	ENST00000288602	NM_004333.4
★ CTNNB1	ENST00000349496	NM_001904.3
★ EGFR	ENST00000275493	NM_005228.3
★ ERBB2	ENST00000269571	NM_004448.2
★ FGFR1	ENST00000447712	NM_023110.2
★ FGFR2	ENST00000358487	NM_000141.4 (für das zusätzliche Exon 8 Verwendung von NM_022970.3 (=ENST00000457416.6))
★ FGFR3	ENST00000440486	NM_000142.4
★ FGFR4	ENST00000292408	NM_213647.1
★ IDH1	ENST00000345146	NM_005896.2
★ IDH2	ENST00000330062	NM_002168.2
★ Immuntherapie		Immuntherapie
★ KRAS	ENST00000311936	NM_033360.2
★ MAP2K1	ENST00000307102	NM_002755.3
★ MET	ENST00000397752	NM_001127500.2
★ NRAS	ENST00000369535	NM_002524.4

Q1 / 2021: Freisichtung und Anfügen an jeden nNGM Zentrums-Pathologiebefund

TF 4: Klinische Studien

Sprecher: M. Sebastian (Frankfurt), M. Thomas (Heidelberg), J. Wolf (Köln)

- **Harmonisierung des Studien-Portfolios**
 - > Steigerung Rekrutierung
 - > Flächendeckung
- **Zentrales Studienregister**
in Zusammenarbeit mit DKTK
 - > www.nngm.de (CCP-Office / TF 2)
- **1. nNGM Phase II IIT in Q1 2019 initiiert:**
FGFR-inhibition in squamous cell lung cancer
(FIND, PI Lucia Nogova, Köln)
- **Mehrere IITs in Vorbereitung**
 - > ALK-Inh. Resistenz, EGFR-Inh. Res. u.a.



> Studien in seltenen Entitäten benötigen nationale Netzwerkstrukturen



TF 5: Kostenerstattung

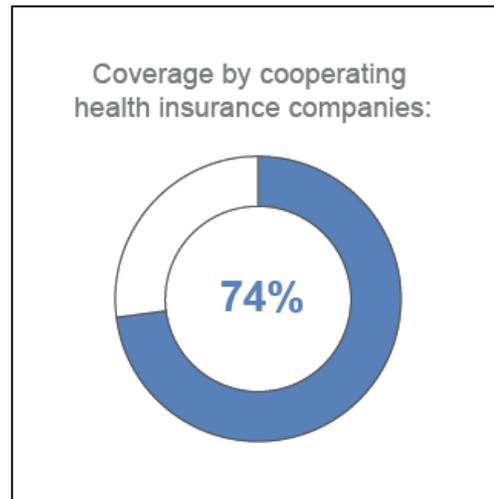
Sprecher: A. Kron (Köln), J. Wolf (Köln)



**Kostenerstattung
NGS + Beratung:
Spezieller
Versorgungsvertrag
nach § 140a SGB V**



Kostenerstattung ambulant und stationär für ca. 75% aller Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC
- bei Erstdiagnose
- bei jedem Rezidiv



Zusammenarbeit mit Patienten

Treffen der ROS1ders in Köln 2019

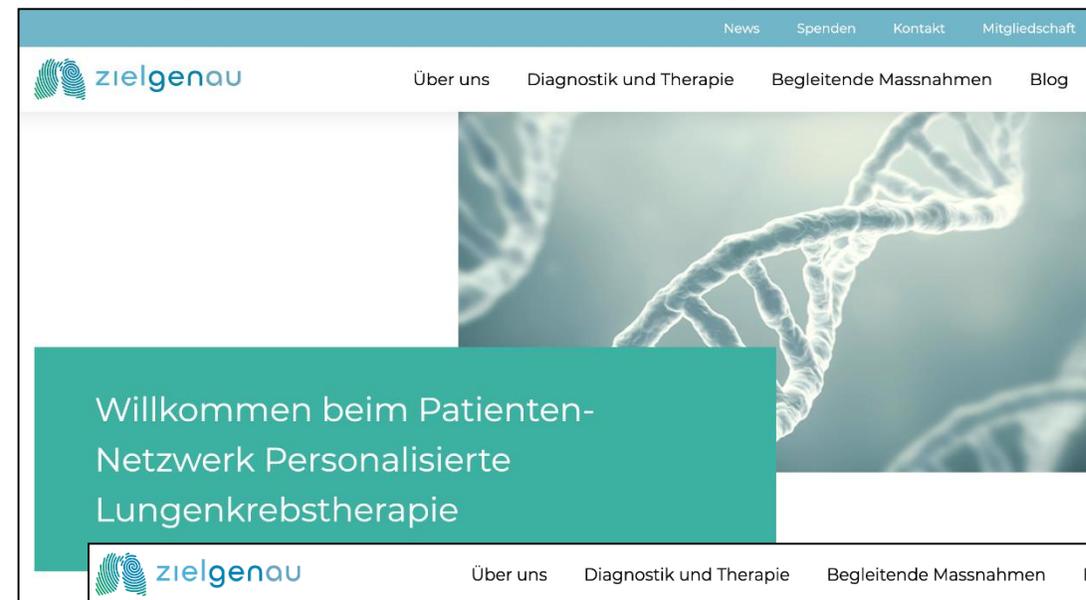


Bärbel Söhlke

<http://ros1-krebs.de/>
<https://ros1cancer.com/>

> Zugang aller Patienten zu molekularer Diagnostik und personalisierter Therapie

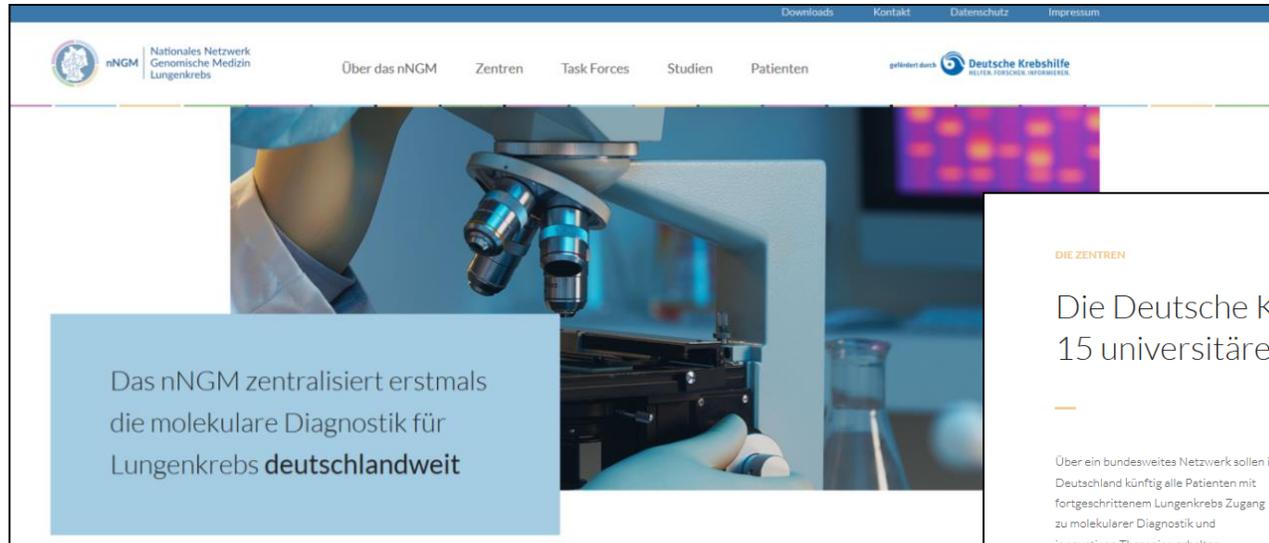
Gründung des Patienten-Netzwerks Zielgenau in 2020



zielgenau		
Über uns Diagnostik und Therapie Begleitende Massnahmen Blog		
	Steigerung der Gesundheitskompetenz	+
	Umfassende Diagnostik	+
	Bestmögliche personalisierte Therapie	+
	Patientenzentrierte Forschung	+



nNGM-Webseite (www.nngm.de)



DIE ZENTREN

Die Deutsche Krebshilfe fördert 15 universitäre Krebszentren

Über ein bundesweites Netzwerk sollen in Deutschland künftig alle Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs Zugang zu molekularer Diagnostik und innovativen Therapien erhalten.

Dafür schließen sich 15 universitären Krebszentren im „nationalen Netzwerk Genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs“ zusammen – darunter alle 13 onkologischen Spitzenzentren, die aktuell von der Deutschen Krebshilfe gefördert werden.

nNGM ist eine Weiterentwicklung des Kölner Netzwerks Genomische Medizin ([zur Website](#)), das sich seit 2010 erfolgreich für die Implementierung personalisierter Therapien in der Routineversorgung von Patienten mit Lungenkrebs einsetzt. Ziel des bundesweiten Netzwerks ist, den schwer kranken Patienten Zugang zu modernster molekularer Diagnostik und neuesten Therapien, auch im Rahmen klinischer Studien, zu ermöglichen.

Die Deutsche Krebshilfe unterstützt dieses Verbundprojekt seit dem 1. April 2018.

BERLIN	ESSEN	HEIDELBERG	TÜBINGEN-
DRESDEN	FRANKFURT	KÖLN/BONN	STUTTGART
DÜSSELDORF	FREIBURG	MAINZ	ULM
ERLANGEN	HAMBURG	MÜNCHEN	WÜRZBURG

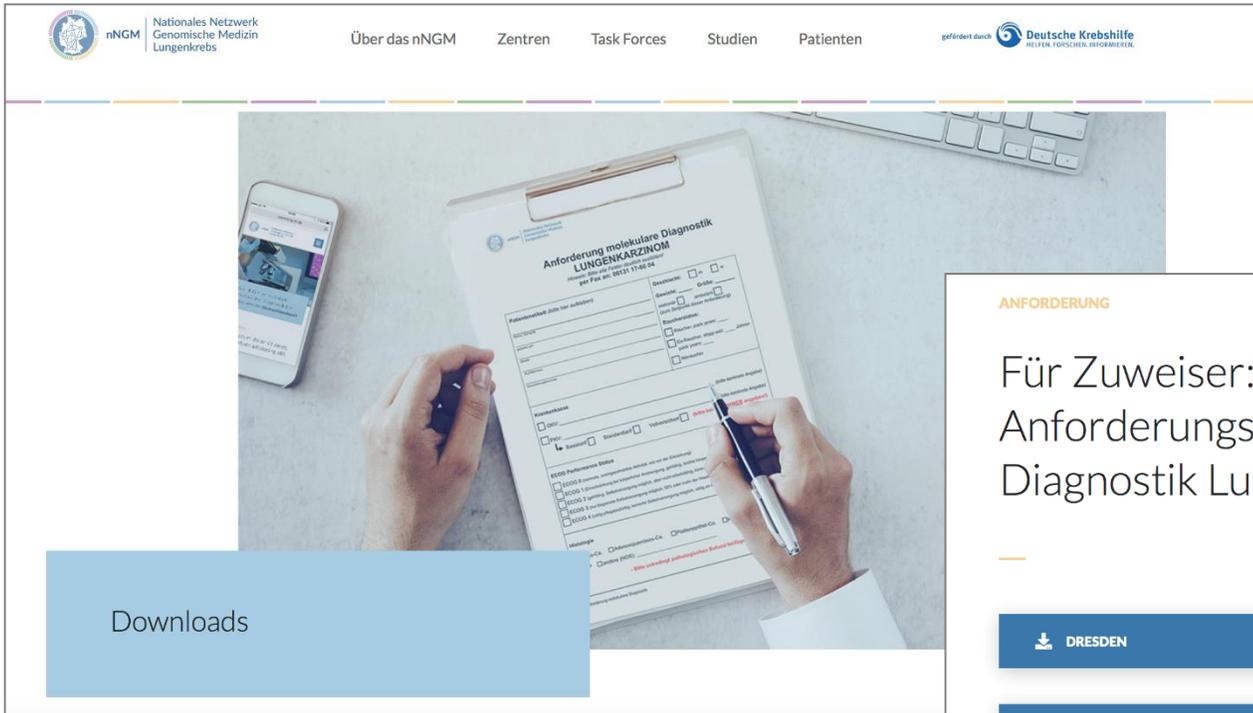
DIE ZIELE DES

nNGM Verbunds

Aufbau einer gemeinsamen Dokumentations- und



nNGM-Webseite (www.nngm.de)



Download:
Anforderungen für
molekulare Diagnostik

ANFORDERUNG

Für Zuweiser:
Anforderungscheine molekulare
Diagnostik Lungenkarzinom

DRESDEN PDF	DÜSSELDORF PDF	ERLANGEN PDF
ESSEN PDF	FRANKFURT PDF	KÖLN Zur Website
BONN PDF	MAINZ PDF	MÜNCHEN LMU+TUM PDF
TÜBINGEN-STUTTART PDF	WÜRZBURG PDF	ULM PDF



nNGM-Webseite (www.nngm.de)

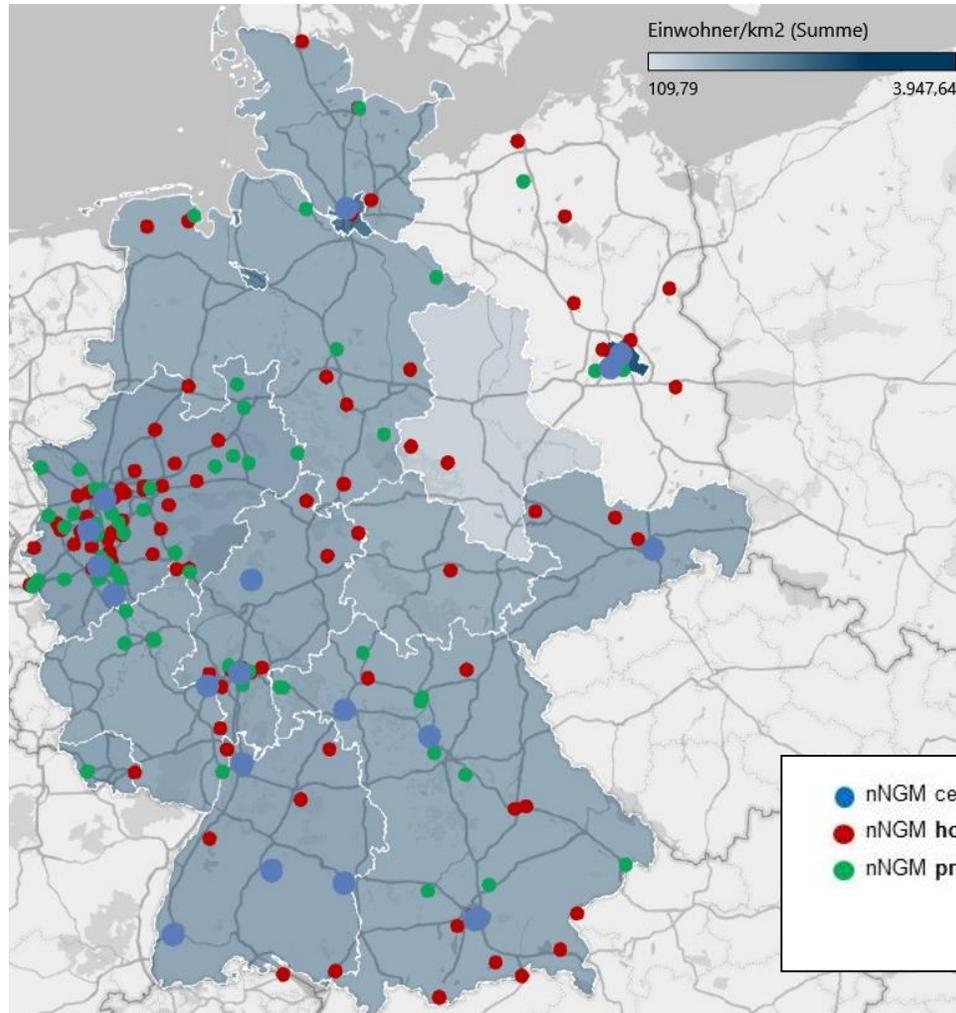
The screenshot shows the nNGM website homepage. At the top, there is a navigation bar with links for 'Über das nNGM', 'Zentren', 'Studien', 'Patienten', and 'Arztsuche'. Below the navigation bar, the main content area is titled 'News & Veranstaltungen'. There is a filter section with three dropdown menus: 'ZIELGRUPPE' (set to 'Alle'), 'KATEGORIE' (set to 'Alle'), and 'STANDORT' (set to 'Alle'). Below the filter, there are three news cards:

- News Card 1:** Logo for 'IKKBB' (Immun-Krankheitskassen Brandenburg und Berlin). Title: 'Beitritt der IKK Brandenburg und Berlin'. Published: 06.02.2020.
- News Card 2:** Logo for 'WELT'. Title: 'Weltkrebstag: Beitrag über das nNGM auf WELT.de'. Published: 04.02.2020.
- Event Card:** Logo for 'UCT'. Title: 'Den Krebs im Visier: Immuntherapien und Molekulare'. Published: 29.01.2020.

The screenshot shows the search and map interface of the nNGM website. At the top, there is a search bar with the text 'Postleitzahl, Ort oder Adresse eingeben'. To the right of the search bar, there is a 'UMKREIS: 10 KM' slider and a 'FILTER' button with a '+ MEHR ANZEIGEN' link. Below the search bar, there is a map of Europe with blue circular markers indicating the locations of various centers. Three center profiles are displayed on the left side of the map:

- Dr. med. Johannes Meiler:** Klinik Dr. Hancken GmbH, Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Harsefelder Str. 8, 21680 Stade.
- Prof. Dr. med. Ullrich Graeven:** Kliniken Maria Hilf GmbH, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Gastroenterologie, Innere Medizin I, Krankenhaus St. Franziskus, Viersener Straße 450, 41063 Mönchengladbach.
- Dr. Johannes Niklas Steiff:** Allgemeines Krankenhaus Viersen, Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Pneumologie, Hoserkirchweg 63, 41747 Viersen.

Aktueller Stand und weitere Entwicklung des Netzwerks



10/2020: ca 14.000 Pat. mit fortgeschr. NSCLC erfasst = ca. 45% der Zielpopulation

aktuell: 250 regionale Partner (Krankenhäuser und Praxen)

**2 neue Netzwerkzentren:
UK Gießen/Marburg, Berlin
Helios Heckeshorn
weitere im Antragsverfahren**



Zusammenfassung und Ausblick

- Das nNGM hat beispielhaft für Lungenkrebs gezeigt, wie state of the art genomische Medizin in einem Netzwerkmodell in die Breite der Versorgung getragen werden kann.
- Hierbei wurden Lösungen erarbeitet für den Innovationstransfer in der gesamten Onkologie:
 - > Harmonisierung und Qualitätssicherung von molekularen Befunden und klinischer Empfehlung
 - > Zentrale Datensammlung, Evaluation und Generierung von Real World Evidenz
 - > Kompetitive Durchführung von practice changing klinischen Studien in seltenen Subgruppen
 - > Erarbeitung von Finanzierungsmodellen
 - > Einbeziehung von Patienten
- Die nächsten Schritte im nNGM fokussieren auf:
 - > Erreichen der Mehrheit der Lungenkrebspatienten durch neue Zentren und neue Partner
 - > Integration mit vergleichbaren Initiativen in Deutschland
 - > Digitale Vernetzung der regionalen Netzwerkpartner und der Patienten zur kontinuierlichen Generierung von Evidenz aus einer forschungsnahen klinischen Versorgung



Danke !



nNGM | National Network
Genomic Medicine
Lung Cancer

- nNGM-Zentren
- Task Force - Sprecher
- Zentrumsmanager
- nNGM-Geschäftsstelle
- **allen regionalen Netzwerkpartnern**

- **allen Patienten und ihren Familien**



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Bundesministerium
für Gesundheit

Ministerium für
Kultur und Wissenschaft
des Landes Nordrhein-Westfalen



... und viele weitere Krankenkassen

Vielen Dank



Gefördert durch das Programm zur Unterstützung von
Strukturreformen (SRSP) der Europäischen Union und umgesetzt in
Zusammenarbeit mit der Generaldirektion Unterstützung von
Strukturreformen (GD REFORM)

