

Perspektiven des § 64e SGB V: Sicht von genomDE und klinischer Netzwerke

- **Nisar P. Malek, Medizinische Klinik 1, UKT**

Nationale Strategie zur Einführung der genomischen Präzisionsmedizin

GVWG §64e

Modellvorhaben zur umfassenden Diagnostik und Therapiefindung mittels Genomsequenzierung bei seltenen und bei onkologischen Erkrankungen, Verordnungsermächtigung

- > Bund der Krankenkassen schließt bis voraussichtlich **1. Januar 2024** mit den Leistungserbringern einen einheitlichen Vertrag zur Durchführung eines Modellvorhabens zur umfassenden **Diagnostik und Therapiefindung** mittels einer **Genomsequenzierung** bei **seltenen** und bei **onkologischen** Erkrankungen (Laufzeit 5 Jahre)
- > Datenverarbeitung: Vertrauensstelle (RKI), Trägers der Dateninfrastruktur (BfArM) (inkl. klinische Daten + Genomdaten)

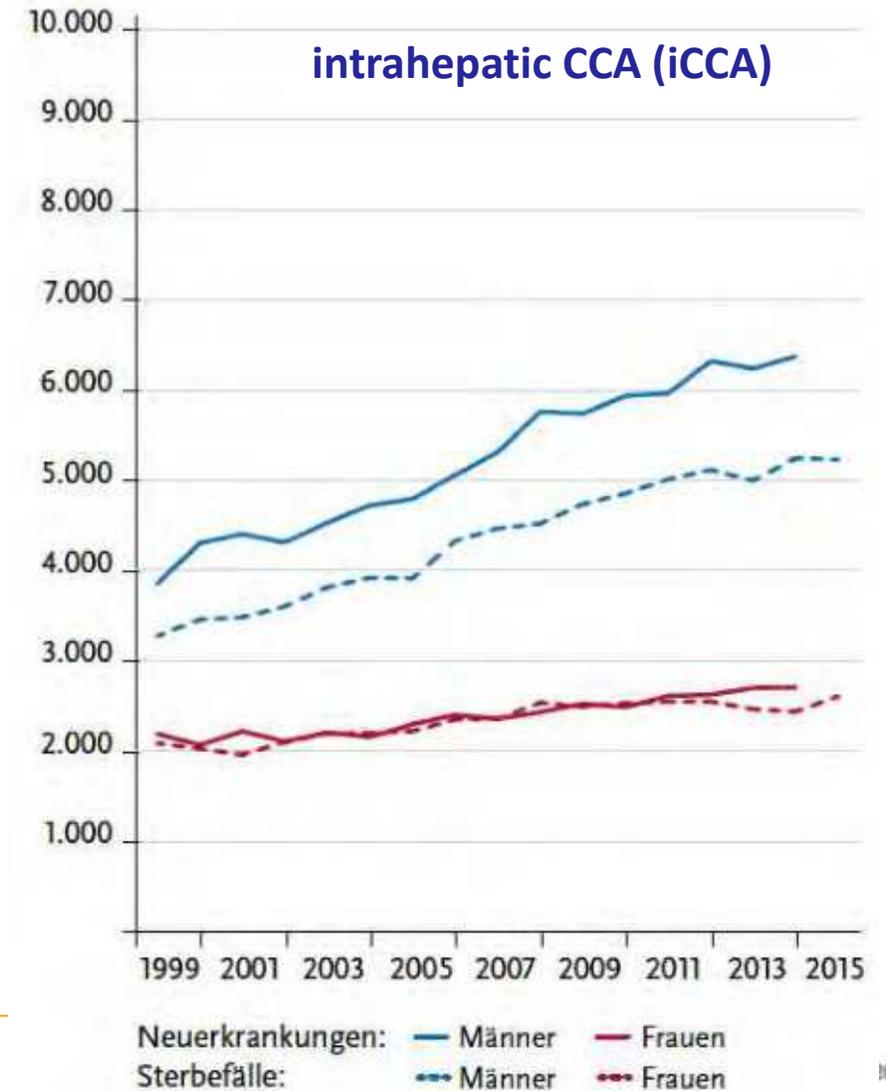
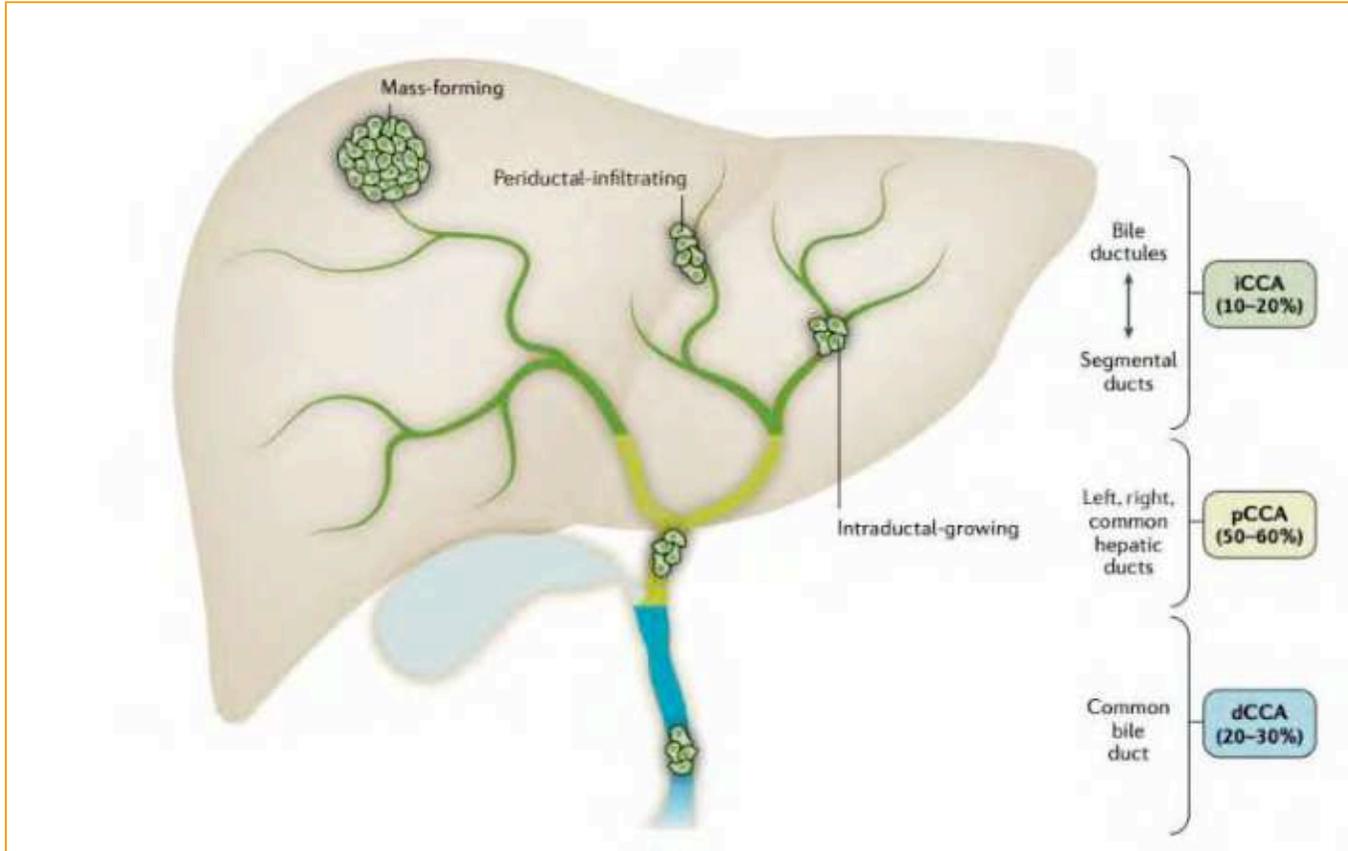
Leistungserbringer:

- Zentren und Schwerpunkten gemäß § 136c Absatz 5
- Netzwerken organisierte onkologische Zentren (DNPM, nNGM, KFBK, DKTK, NCT)

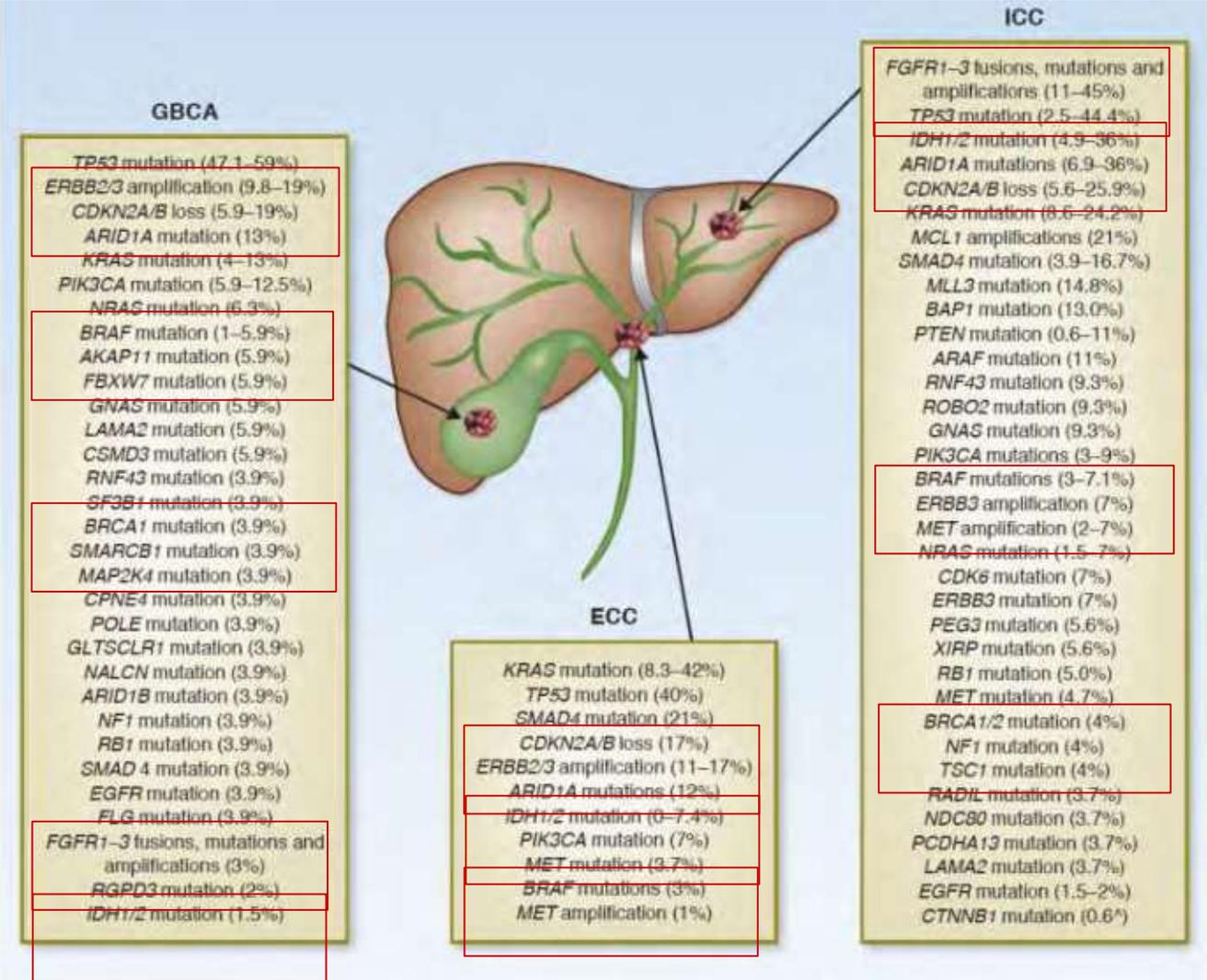
Ziele von genomDE

- Verbesserung der Diagnose, Behandlung und Prävention von Erkrankungen durch die Nutzung von genetischen Daten
- verbesserter Zugang für Patientinnen und Patienten zu einer passenden klinischen Anwendung einer Genomsequenzierung
- etablierte Strukturen in Forschung und Versorgung bestmöglich zusammenführen und Synergien nutzen
- direkte Einbeziehung einschlägiger Patientenvertretungen
- Berücksichtigung ethischer, rechtlicher und gesellschaftlicher Implikationen
- sowie Einhaltung der höchsten Regularien zu Datenschutz und Datensicherheit
- durch die Verfügbarmachung der in genomDE gewonnen Daten auf Basis entsprechender Einwilligungen trägt die Initiative außerdem zu nationalen und internationalen Forschungsanstrengungen bei (bspw. die Genomic Data Infrastructure (GDI))

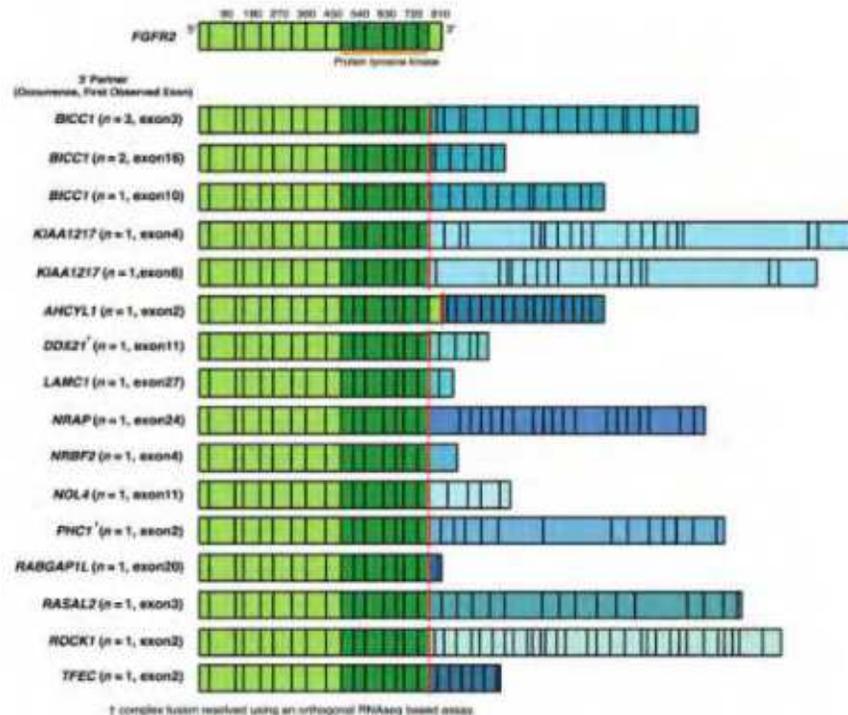
Verbesserte Diagnose und Behandlung- Beispiel Gallenwegs Karzinom



CCA weisen eine Vielzahl von pharmakologisch beeinflussbaren genetischen Veränderungen auf



FGFR2 Fusionen sind häufig bei Patienten mit CCA



→ Konstitutive Aktivierung im CCA

10-16% der Patienten mit CCA

Fusion	Frequency
FGFR2-BICC1	22%
FGFR2-PPHLN1	11%
FGFR2-AHCYL1	6%
FGFR2-MGEA5	2%
FGFR2-TACC3	4%
FGFR2-KIAA1598	2%

Eine Vielzahl von genetischen Veränderungen können im CCA nachgewiesen werden- Entscheidungsfindung im MTB

Patient

mit fortgeschrittener Tumorerkrankung



4.46	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2021
EK	In einer palliativen Situation bei Patienten mit ECOG 0 - 1 sollte eine molekulare Charakterisierung des Tumors und Vorstellung in einem Interdisziplinären/Molekularen Tumorboard erfolgen.	
	Konsens	



Empfehlung & Verlauf

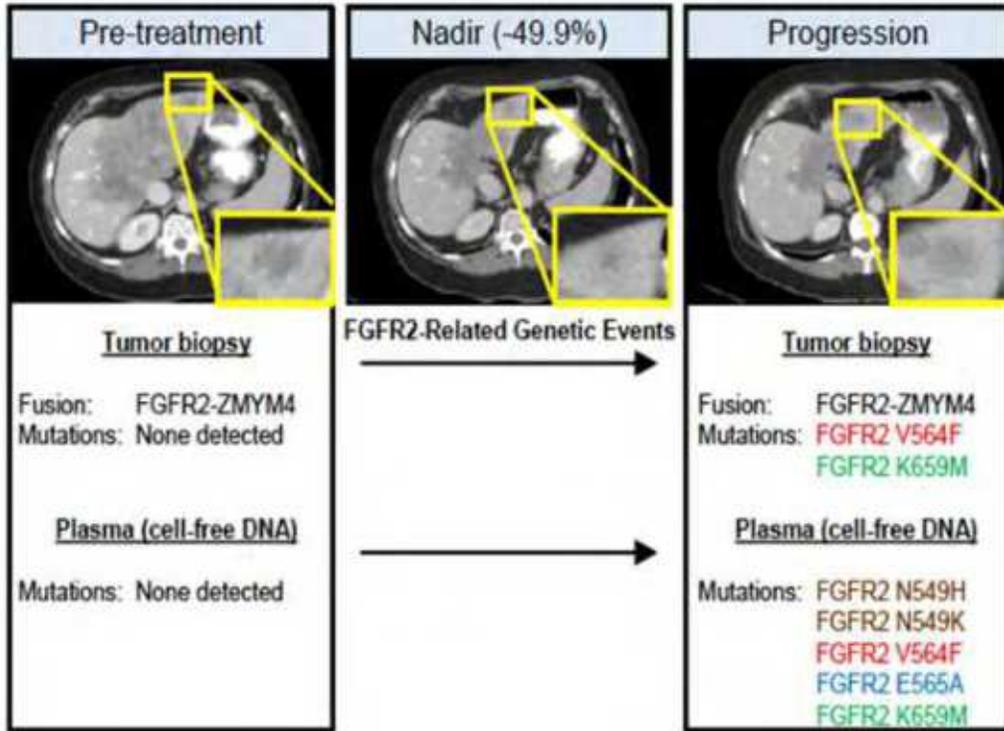
Dokumentation und Auswertung



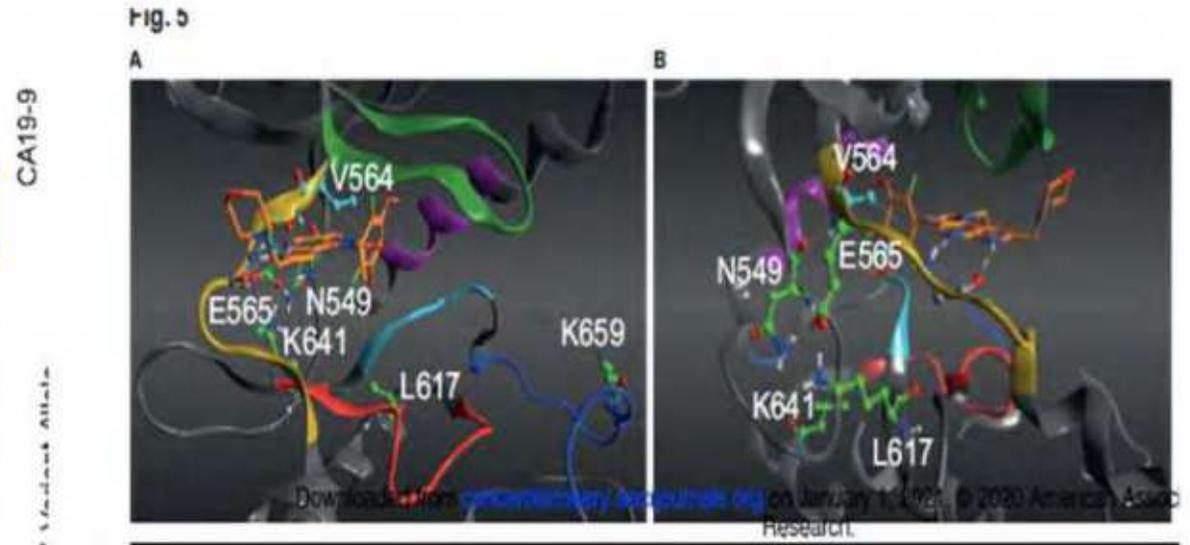
Molekulares Tumor Board



Resistenzmutationen nach Behandlung mit Pemigatinib



Goyal, Cancer Discovery Dec 2016



Silverman Cancer Discovery Feb 2021

Futibatinib: Selective Covalent FGFR1–4 Inhibitor

- In contrast to other FGFR inhibitors, futibatinib demonstrates:
 - Covalent irreversible binding to a conserved cysteine in the FGFR kinase domain P-loop¹³
 - Robust inhibition of FGFR2 kinase domain mutants resistant to reversible ATP-competitive inhibitors^{13–15}

Inhibitory activity against
FGFR2 kinase domain mutations¹⁵

FGFR2 WT or mutants	Fold difference in IC ₅₀ vs WT FGFR2		
	Futibatinib	Erdafitinib	Pemigatinib
WT	1	1	1
N549D	2	10	102
N549K	8	13	164
V564I	4	1	42
V564L	44	23	335
E565A	3	1	8

Values in cells with yellow and red shading represent 5–15-fold and >15-fold attenuation with respect to wild-type inhibition, respectively.

FGFR, fibroblast growth factor receptor; IC₅₀, half-maximal inhibitory concentration; ICCA, intrahepatic cholangiocarcinoma; WT, wild-type.

TRANSLATE-NAMSE: Exomsequenzierung für seltene Erkrankungen

Translate-Namse



Verbesserung der Versorgung von Menschen mit SE

Zugang zu interdisziplinärer Kompetenz
Etablierung von Fallkonferenzen
innovative genetische Diagnostik

Aus Projekt hervorgehende Anschlussprojekte wie
**Selektivvertrag zur besonderen Versorgung
nach §140a SGB V**

→Beratung in interdisz. Fallkonferenzen,
Indikationsstellung genet. Diagnostik, Diagnostik
Diagnosestellung

Fast alle ges. Kassen seit 2022

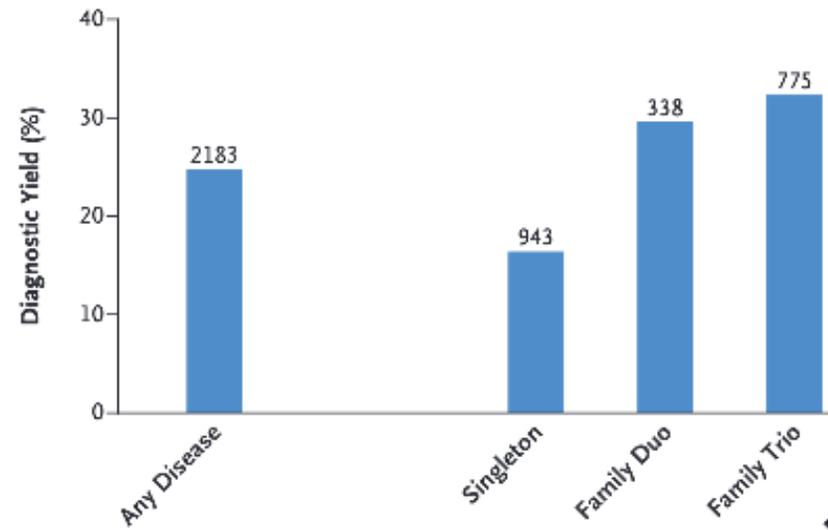
Evidenz für die Genomsequenzierung für seltene Erkrankungen

ORIGINAL ARTICLE

100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care — Preliminary Report

The 100,000 Genomes Project Pilot Investigators

A Yield According to Family Structure and Disease Cause



Diagnose in ca.35%

Smedley et al *NEJM* 2022

Evidenz für die Rapid-Genomsequenzierung für „Critically ill infants“

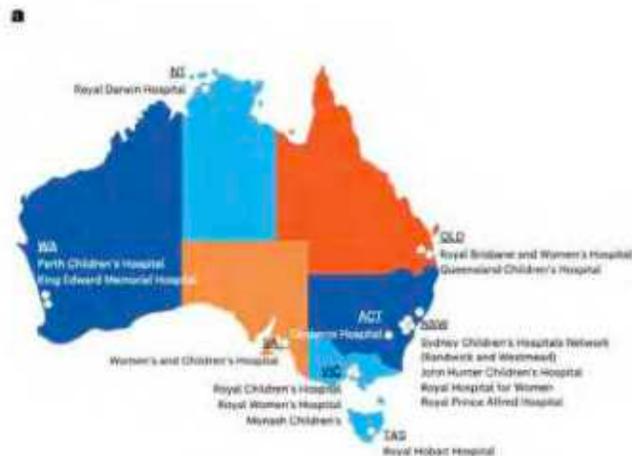
nature medicine



Article

<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02401-9>

Integrated multi-omics for rapid rare disease diagnosis on a national scale



Diagnose in
ca.47%

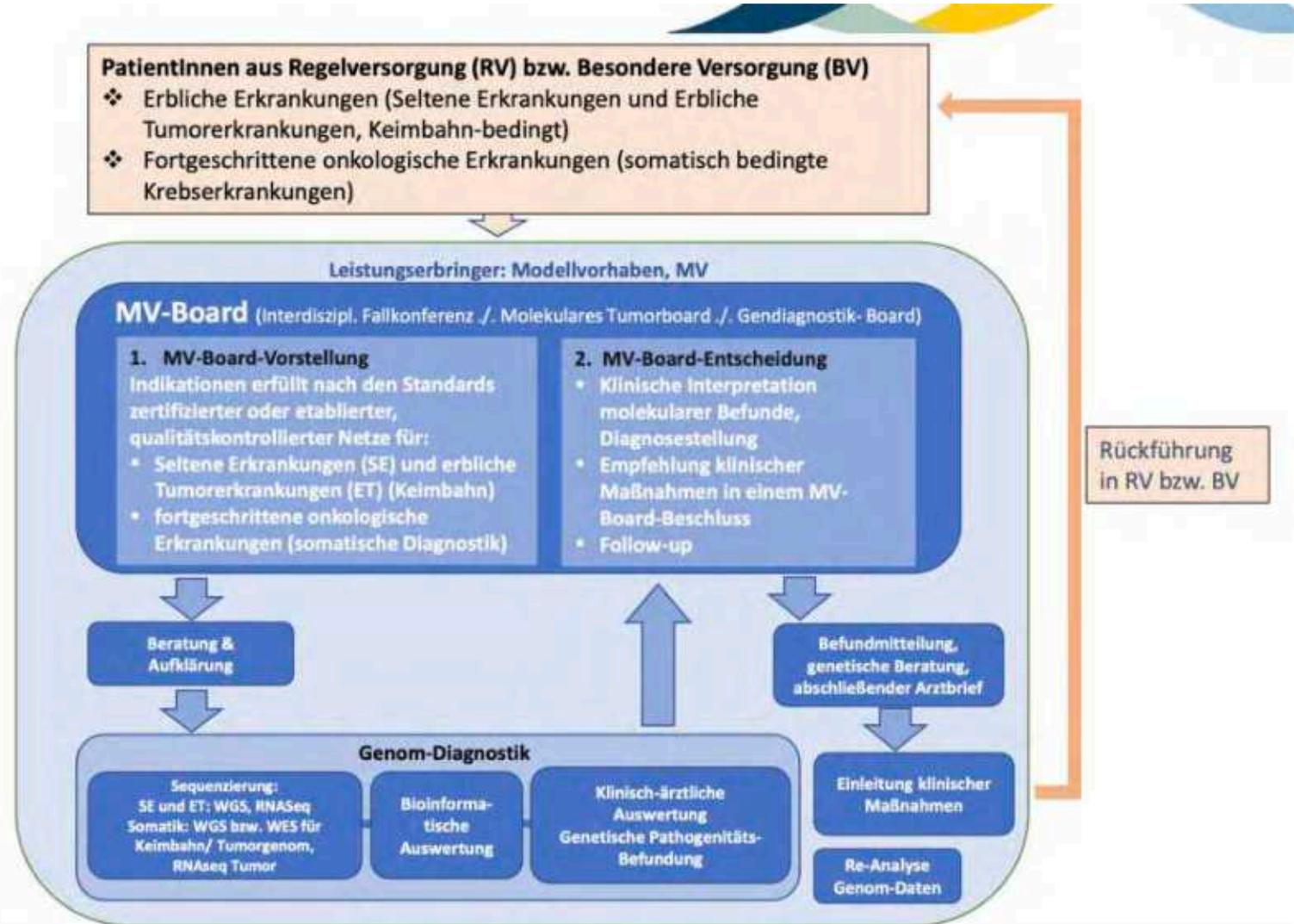
Anpassung der Therapie
durch diese Diagnose in
ca. 77%

Lunke et al *Nature Medicine* 2023

Ziele von genomDE

- Verbesserung der Diagnose, Behandlung und Prävention von Erkrankungen durch die Nutzung von genetischen Daten
- verbesserter Zugang für Patientinnen und Patienten zu einer passenden klinischen Anwendung einer Genomsequenzierung
- etablierte Strukturen in Forschung und Versorgung bestmöglich zusammenführen und Synergien nutzen
- direkte Einbeziehung einschlägiger Patientenvertretungen aus den Bereichen der Seltenen Erkrankungen und Krebs in die Projektsteuerung
- Berücksichtigung ethischer, rechtlicher und gesellschaftlicher Implikationen
- sowie Einhaltung der höchsten Regularien zu Datenschutz und Datensicherheit
- durch die Verfügbarmachung der in genomDE gewonnen Daten auf Basis entsprechender Einwilligungen trägt die Initiative außerdem zu nationalen und internationalen Forschungsanstrengungen bei (bspw. die Genomic Data Infrastructure (GDI))

Zugang zum Versorgungssystem



Molekulares Tumorboard

Konzeptionelle Ausrichtung

Indikationsstellung:

- **Indikation zur Durchführung der Diagnostik** (NGS, Fusionen, RNAseq, IHC)
- **Aufdeckung von molekular basierten Therapieoptionen**
- **Einschluss in molekular stratifizierte Studien**

Patientenkollektiv:

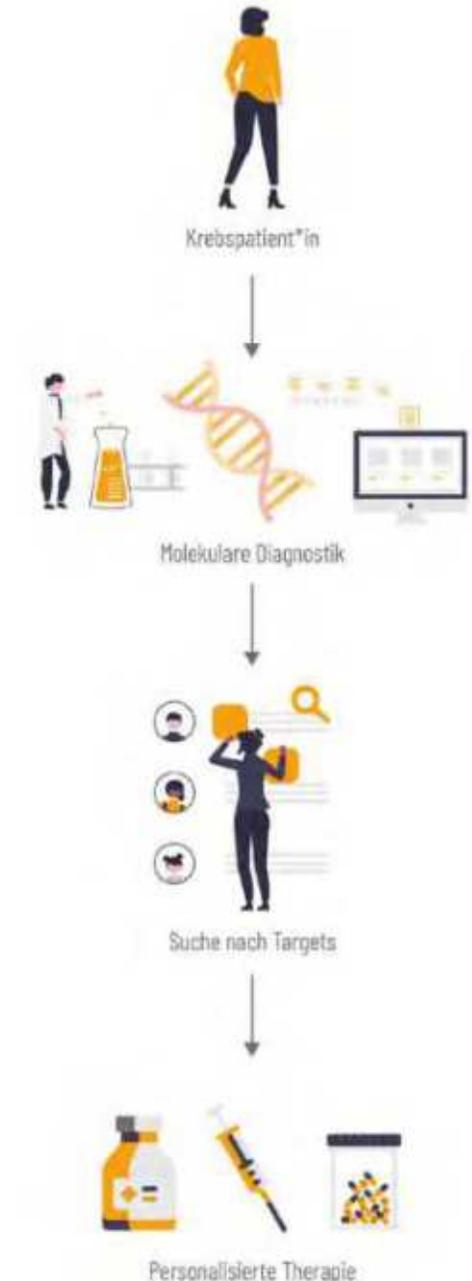
- Krebspatient:innen **am Ende der leitliniengerechten Therapie** oder
- Patient:innen mit seltener Tumorentität (ohne kurative Behandlungsoption)

Einschlusskriterien:

- **Ausschöpfung aller erfolgversprechenden Standardtherapieoptionen** bzw.
- **Fehlen einer Leitlinie** und **seltene Krebserkrankungen (<6/100.000/Jahr)**
- **Empfehlung der Vorstellung** im molekularen Tumorboard durch eine entitäts- oder organspezifischen Tumorkonferenz
- **Therapiefähigkeit und Therapiewunsch** gegeben

PERSPEKTIVISCH: Evidenzbasierte Erweiterung der Einschlusskriterien:

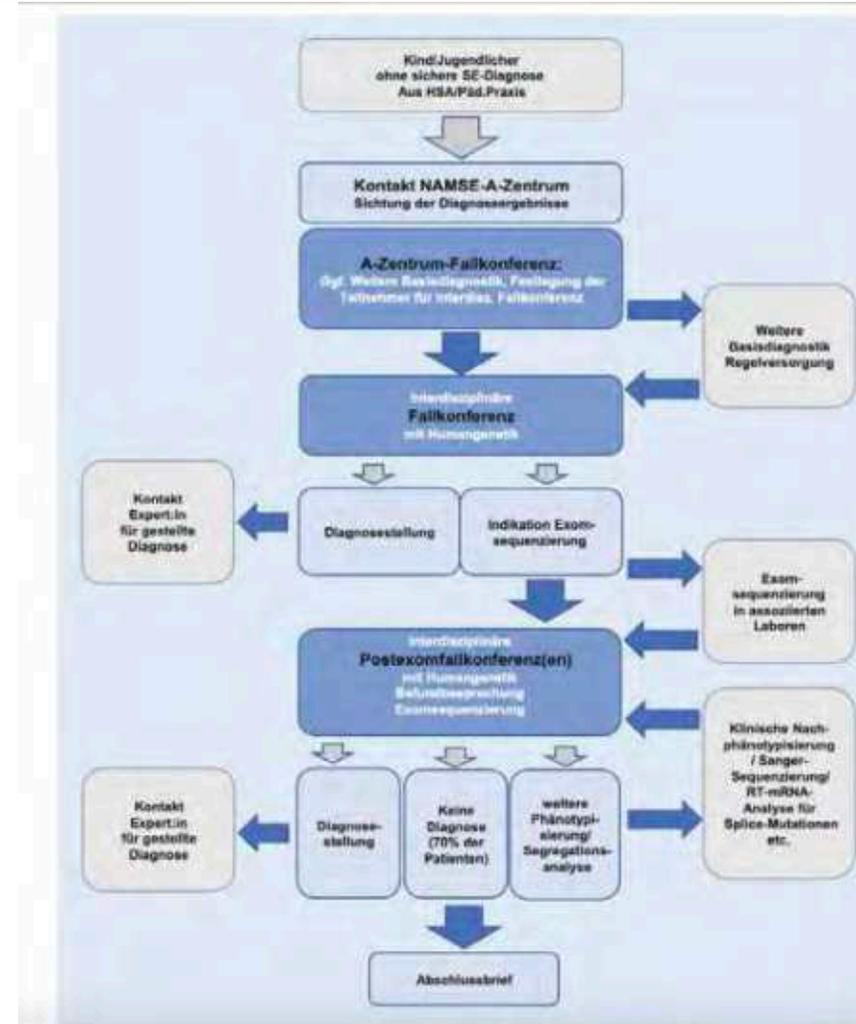
- **Aufnahme zusätzlicher Indikationen** in einer konsentierten Indikationsliste auf Grundlage von prüfbarer Evidenz (**insbesondere für früher als last line**)



ZSE Board: Diagnostik seltener Erkrankungen

Beteiligte am ZSE- Board im MV:

- Humangenetik
- Fallbezogen fakultativ weitere betreuende klinische und/oder diagnostische Fachgebiete: z.B. Pädiatrie (bei Patient*innen unter 18 Jahren), Neurologie, Innere Medizin, Radiologie)
- Ärztliche Vertretung des lokalen Zentrums für Seltene Erkrankungen



Gemeinsame Standards der ZPM im DNPM

Zertifizierungskriterien der DKG zur Qualitätssicherung

a) Grundlage für die Prüfung der Interventionsgruppe im DNPM-Projekt

b) Prüfbar und transparente Qualitätssicherung

- Vergleichbarkeit
- Zugang über bestehende onkologische Versorgung

c) Gemeinsame Standards in der Dokumentation und Datenbereitstellung

- Schaffung interoperabler Strukturen zur Nutzung bestehender Quellen
- Umsetzung nationaler Vorgaben zu Standards

1. Allgemeine Angaben zum Zentrum für Personalisierte Medizin

1.1 Struktur des Netzwerks
B 1.1 Zentrales Leitungsgremium und Zentrale Geschäftsstelle

1.2 Interdisziplinäre Zusammenarbeit (Molekulares Tumorboard)
1.3 Kooperation mit externen zertifizierten Zentren
1.4 Information und Aufklärung der Patientinnen und Patienten

4. Biobank

5. Radiologie und Nuklearmedizin

6. Personalisierte Therapie – Einheit für frühe klinische Studien (ECTU)

7. Dokumentation

Einbindung interne u. externe Zentren

- Die Vertretenden der int/ext Zentren bzw. Behandelnden sollen ihre Pat. eigenständig im MTB vorstellen
- Die Teilnahme kann vor Ort oder per online-Konferenz erfolgen
- Wenn eine Teilnahme des externen organspezifischen Zentrums/Behandelnden nicht

... sichergestellt sein, dass ein Vertreter bzw. ein FA für die Onkologie des internen Zentrums anwesend ist
Vertretenden, die am MTB teilgenommen haben, ist nachzuweisen

Vorbereitung MTB

Im Vorfeld des MTB müssen folgende Informationen vorliegen:

- die wesentlichen fallbezogenen klinischen Daten entsprechend Kerndatensatz „Dokumentation“ des DNPM (B1.1.4)
 - die di
 - Eine Studie
 - -Vera
- Die inhaltliche Mindestanforderungen an einen ZPM MTB-Beschluss werden gemäß der in der Meta-SOP „Dokumentation“ definierten Vorgaben umgesetzt, u.a. gilt
- Für die Therapieempfehlung des MTB ist eine Evidenzgraduierung anzugeben (siehe Anlage 1)
 - Das Ergebnis des MTB ist fallbezogen entsprechend „Kerndatensatz“ des DNPM zu protokollieren (siehe B1.1.4)
 - Die Protokollierung soll mit dem Tumordokumentationssystem der C/CC/CCC erfolgen oder eine Schnittstelle zum Datenaustausch haben
 - In dem Protokoll sind die zuweisende/n Tumorkonferenz bzw. Behandelnden anzugeben (Name Krankenhaus bzw. Zentrum)
 - Das Protokoll muss Teil der Behandlungsakte sein und kann gleichzeitig auch den Arztbrief darstellen
 - Wenn zutreffend: Das Protokoll soll eine Empfehlung zur Bildgebung (Zeitpunkte u. Modalitäten) und weiteren Verlaufsuntersuchungen enthalten (s. 5.3)

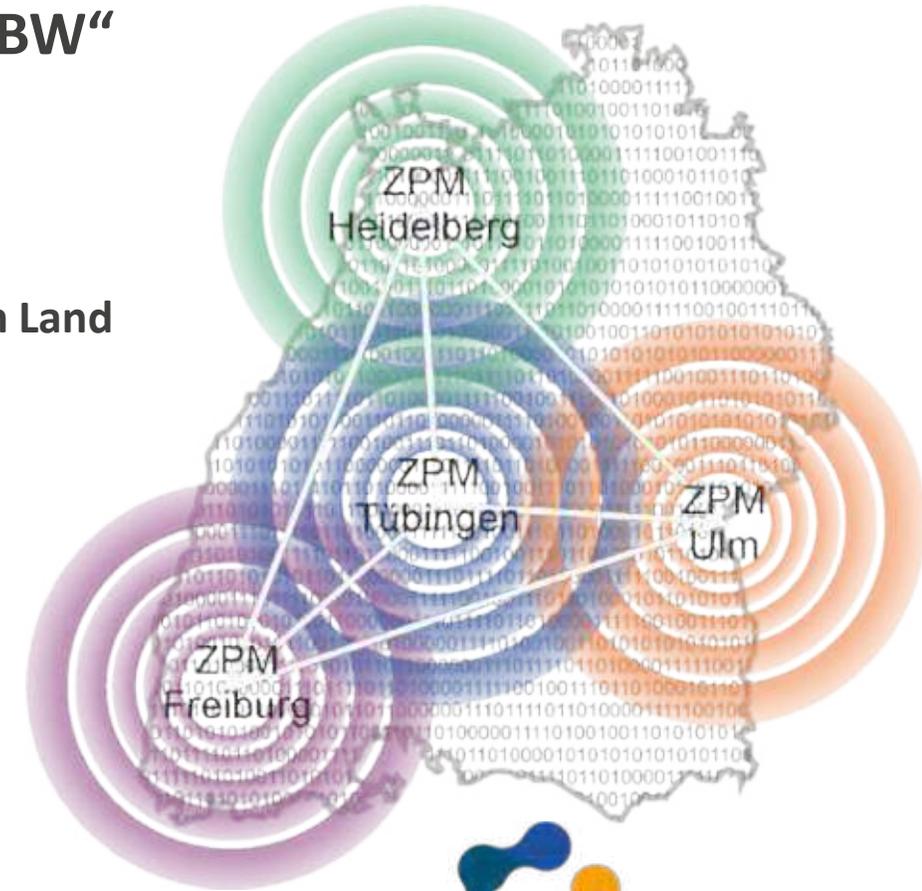
Zertifizierung der ZPM durch OnkoZert ab August 2022 möglich

Aufbau einer regionalen Versorgungsstruktur

Ausrollung des ZPM-Konzeptes auf das „ZPM-Netzwerk BW“

- Im Rahmen der **Landesförderung des Forums Gesundheitsstandort BW**
- Aufbau regionaler Netzwerke mit Onkologischen Schwerpunkten (OSPen)
- **Zugangsmöglichkeiten zur Personalisierten Medizin für alle Patienten im Land**
- Vorhaben wird vom Ministerium für Soziales und Integration unterstützt und vom Landesbeirat PM aktiv begleitet

- » **Verbesserung des Behandlungsangebots für Krebspatienten landesweit**
- » **Weiterentwicklung der wissensgenerierenden Versorgung**



Nationale Weiterentwicklung des Konzeptes Deutsches Netzwerk für Personalisierte Medizin (DNPM)

Innovationsfonds Antrag „neue Versorgungsformen“

- » Ein bundesweit **einheitliches Versorgungskonzept** für die Entwicklung der personalisierten Medizin in der Onkologie, das die wesentlichen Kriterien für eine **Zertifizierung** und **Finanzierung** erreicht
- > **Länderübergreifende Rechtsgrundlage als Basis für eine Regelfinanzierung durch die Kostenträger ist hierbei essentiell**

= Nationale Umsetzung des ZPM-Konzeptes in der Onkologie



Zentral testen-dezentral behandeln

Beispiel NNGM

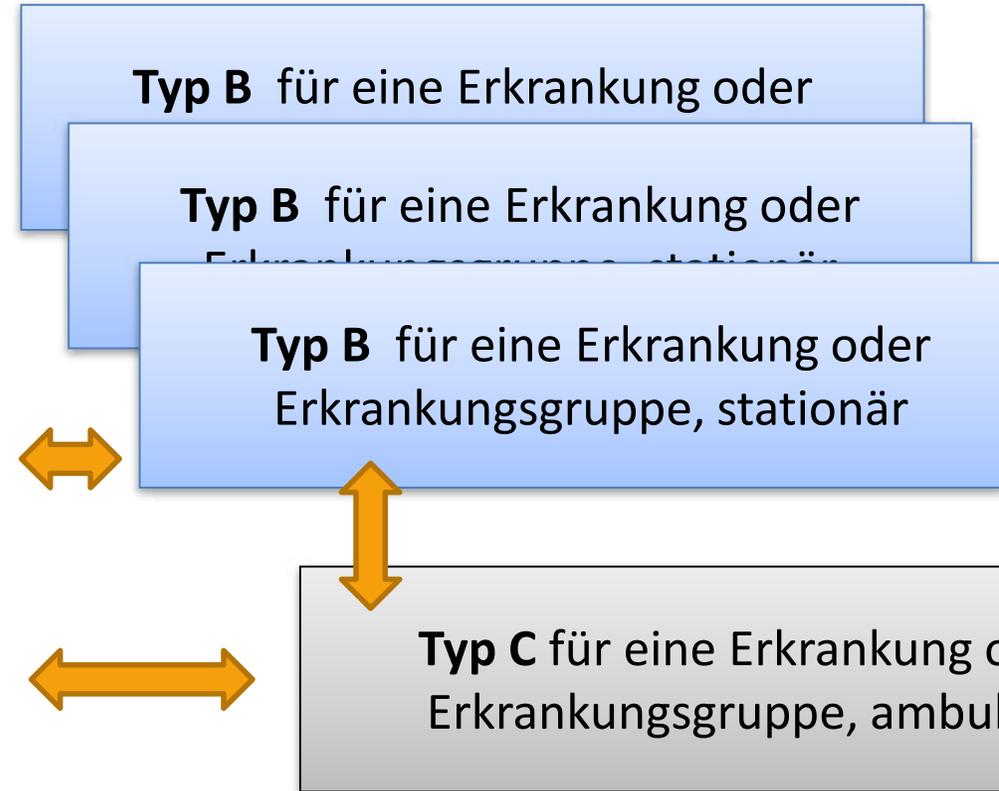


- Aufbau einer gemeinsamen Dokumentations- und Evaluationsstruktur
- Bundesweit einheitliche molekulare Multiplex- Diagnostik und einheitliche Qualitätssicherung durch die Netzwerkzentren
- Gemeinsame Entwicklung translationaler Forschungsprojekte
- Aufbau einer regionalen Netzwerk-Struktur mit Zugang für alle Patienten.
Kooperationen mit Netzwerkpartnern
- Zusammenarbeit mit Kostenträgern zur Entwicklung einer einheitlichen Erstattungssystematik
- Einheitliche Therapieempfehlungen zu den erhobenen molekularen Befunden
- Abstimmung bei der Durchführung klinischer Studien



Courtesy O.Riess

Typ A
krankheitsübergreifend
 (bestehend aus mehreren
 Typ B)
 +
 krankheitsorientierte
 Grundlagenforschung und
 translationale präklinische
 Forschung +
 Ausbildung
 +
 übergreifenden Struktur
 für **unklare** oder fehlende
Diagnose



Ziele von genomDE

- Verbesserung der Diagnose, Behandlung und Prävention von Erkrankungen durch die Nutzung von genetischen Daten
- verbesserter Zugang für Patientinnen und Patienten zu einer passenden klinischen Anwendung einer Genomsequenzierung
- etablierte Strukturen in Forschung und Versorgung bestmöglich zusammenführen und Synergien nutzen
- direkte Einbeziehung einschlägiger Patientenvertretungen
- Berücksichtigung ethischer, rechtlicher und gesellschaftlicher Implikationen
- sowie Einhaltung der höchsten Regularien zu Datenschutz und Datensicherheit
- durch die Verfügbarmachung der in genomDE gewonnenen Daten auf Basis entsprechender Einwilligungen trägt die Initiative außerdem zu nationalen und internationalen Forschungsanstrengungen bei (bspw. die Genomic Data Infrastructure (GDI))

Synergie durch Harmonisierung

Akkreditierung (DAKKS, ISO 17020)

Präanalytik

- Tumorzellgehaltsbestimmung
- Tumorzellgehalt (Schwellenwert)
- Extraktionsverfahren
- Nukleinsäuremengen
- Nukleinsäurekonzentration

Sequenzierung

- (Technologieplattform)
- Coverage
- Lesetiefe
- u.v.m.

Bioinformatik

Modular aufgebaute Pipeline

Befund

- Wie wird was berichtet
- Ein-Eindeutigkeit
- **Diagnostische Ergebnisse:**
=> Was?
- **Qualitätsparameter:**
=> Wie kommt das zustande?
- (Befund ist justitiabel)
- (Haftungsrecht)

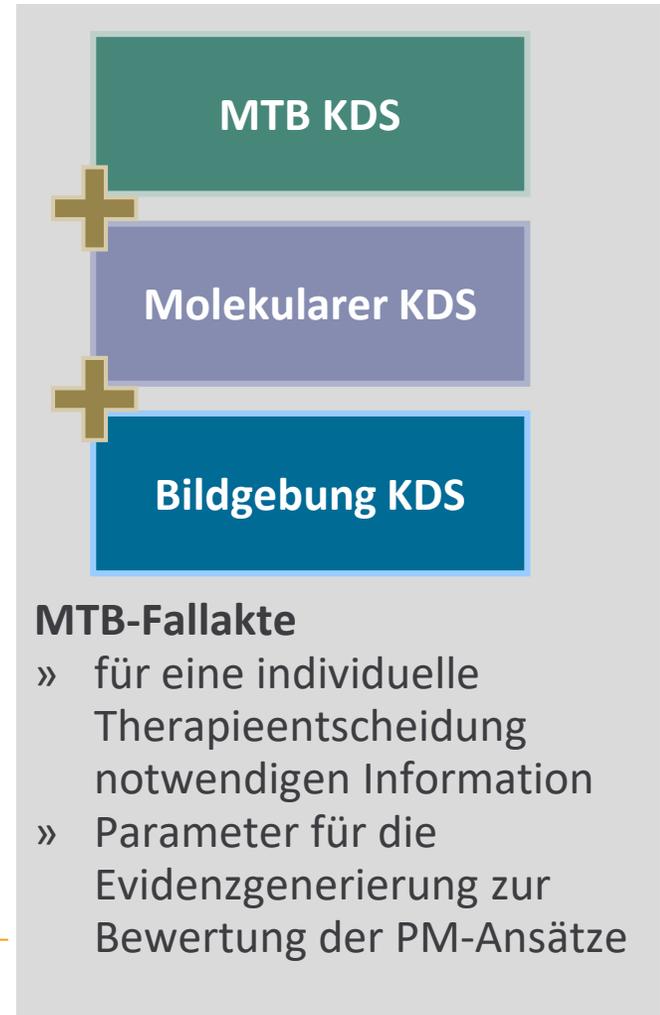
Harmonisierte und strukturierte Daten

Grundlage der individuellen Entscheidungsfindung

Kerndatensätze der ZPM (> 150 standardisierte Parameter)

- **MTB Kerndatensatz**
klinische Patientendaten, Therapieverlauf, MTB-Empfehlung, Umsetzung der empfohlenen Therapie, Therapieansprechen (Follow-Up) uvm.
- **Molekulardiagnostischer Kerndatensatz**
Ergebnis der Molekulardiagnostik (Mutationen, Fusionen, ...)
- **funktionellen Bildgebung KDS**
Therapieansprechen durch PET/CT

Dokumentation der Datensätze wird durch entsprechende **IT-Schnittstellen** aber auch **Dokumentationspersonal** ermöglicht und ist verpflichtend.

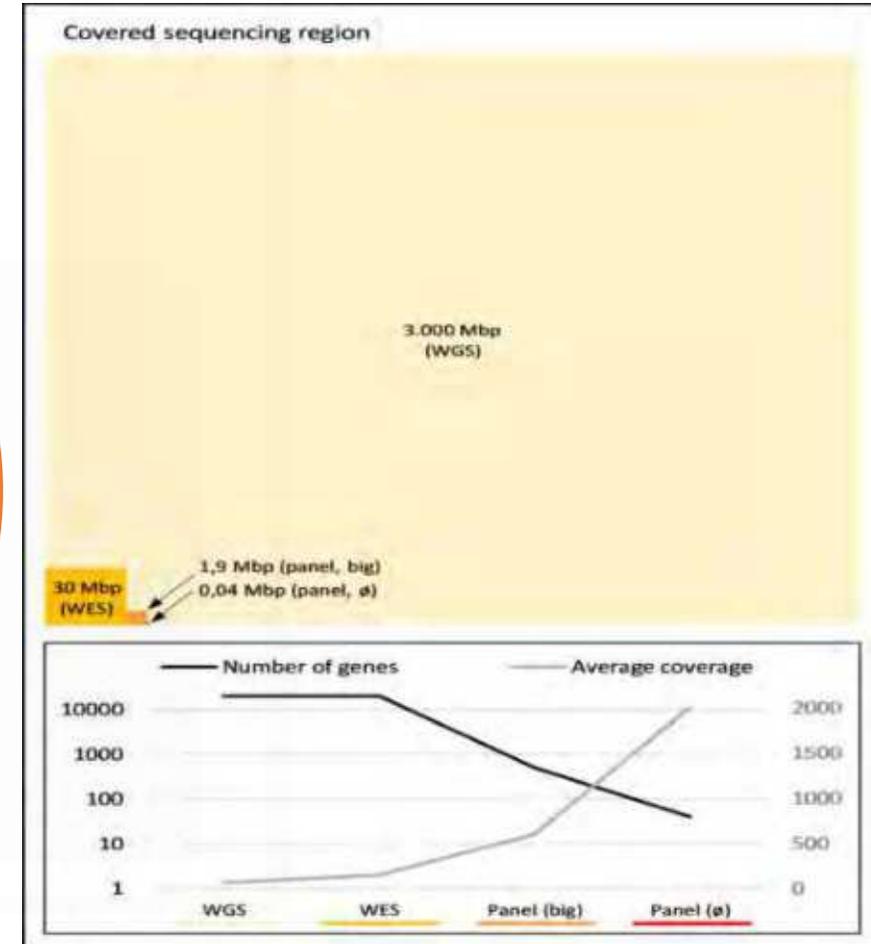
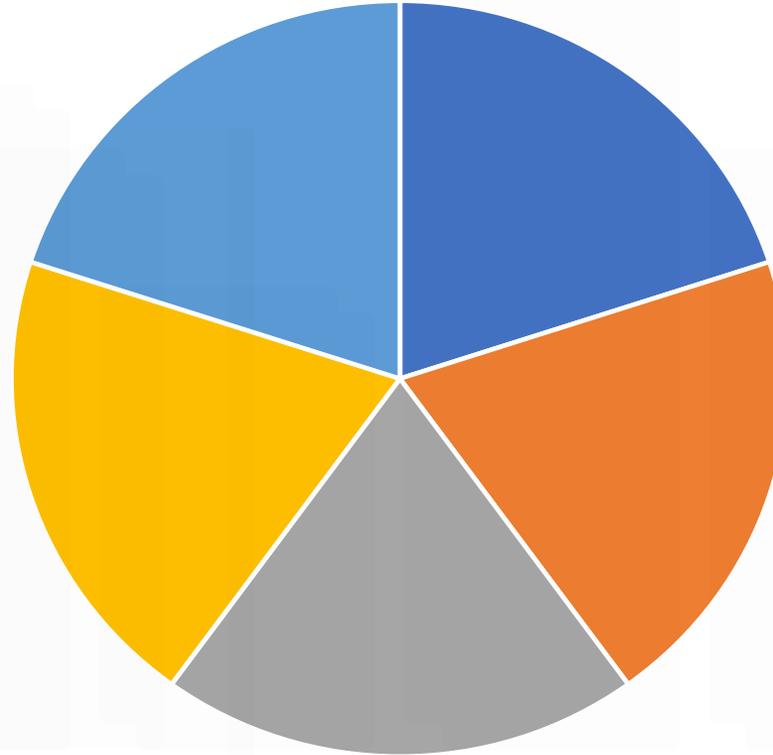


Klinisch sinnvolle molekulare Diagnostik

Molecular features



Therapeutic options

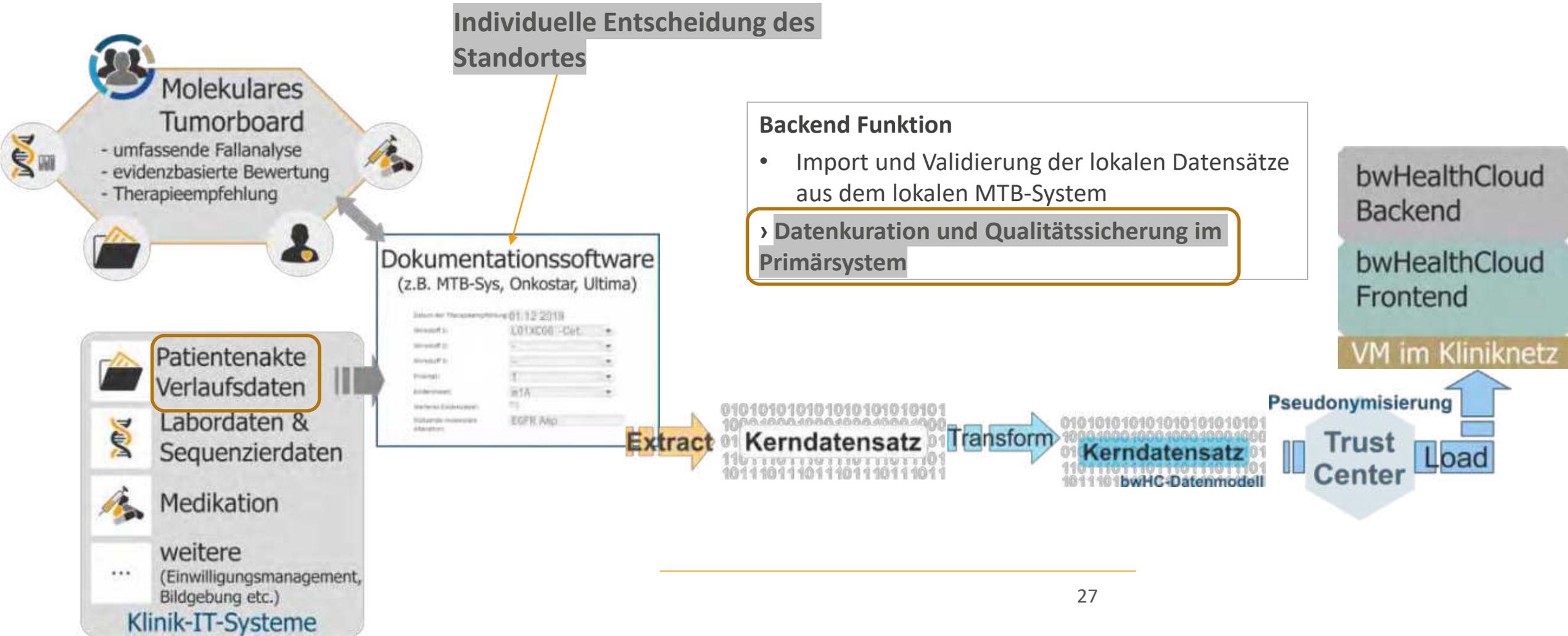


NGS Assay	Advantages	Disadvantages
Targeted panels	<ul style="list-style-type: none"> • Customization of gene sets and regions of interest based on clinical significance • Higher depth of coverage of known actionable variants • Easier interpretation of results • Faster (depending on the panel size) • Assessment of tumor mutational burden (feasible in large panels) 	<ul style="list-style-type: none"> • No information beyond genes included in the panel • Limited evaluation of unknown somatic variants
Whole-genome sequencing	<ul style="list-style-type: none"> • Detection of novel somatic variants • Assessment of tumor mutational burden • MSI status can be determined 	<ul style="list-style-type: none"> • Requires enrichment of areas of interest and bioinformatic analysis (variation across centres leading to bias)
	<ul style="list-style-type: none"> • Highest sensitivity to detect structural variants (CNV and regions of LOH) • MSI status can be determined • Most comprehensive assessment (coverage of non-coding regions more) • Does not require enrichment 	<ul style="list-style-type: none"> • Increased detection of variants of unknown significance • Difficult interpretation of results • Higher sample requirements

Harmonisierung der Verfahren ist zur Erzeugung vergleichbarer Daten notwendig

Anzahl der relevanten Veränderungen hängt auch vom Nachweisverfahren ab

Synergie durch gemeinsame Datenerhebung und Nutzung- Beispiel molekulare Tumorboards



Digitale Vernetzung der MTB in Deutschland

••• die dnpm:DIP Digitale Plattform

Grundsätze

1) **Föderiert und gleichberechtigt**

Daten verbleiben am Klinikum, die Umsetzung der Patientenrechte verantwortete das betreuende Klinikum als Anlaufstelle

2) **Standardisiert**

Alle ZPM verpflichten sich den verbindlich vereinbarten Kerndatensatz zu dokumentieren und bereitzustellen

3) **Nutzbar**

Die Rechtsgrundlage bildet ein gemeinsames Rahmendatenschutzkonzept mit einer breiten Einwilligung (möglichst MII Broad Consent)



DNPM Dip: User Portal

bwHealthCloud Abfrage-Portal

← Ohne Such-Kriterien, wird die Anfrage alles zurückliefern. Hilfe?

Mutationen 	Diagnose 
Gen-Name oder HGNC Symbol	ICD-10 Diagnose-Text oder Code
	ICD-O3-M Diagnose-Text oder Code
Wirkstoffe 	Response 
Wirkstoff-Name oder ATC Code	RECIST
<input checked="" type="radio"/> Egal <input type="radio"/> Verabreicht <input type="radio"/> Empfohlen <input type="radio"/> Beide	
local <small>Der Abfragemodus ist auf local eingestellt</small>	ANFRAGE SENDEN

Nutzen („use cases“) des DIP Systems

1) Individuelle Entscheidungsfindung beim einzelnen Patienten

Identifikation vergleichbarer Fallkonstellationen, um Rückschlüsse auf individuelle Therapiemöglichkeiten bei aktuell im MTB zu beratenden Patienten zu ziehen. (*Nutzung der Daten jedes Einzelnen zur Behandlung aller*)

2) Identifikation von „signs of hope“

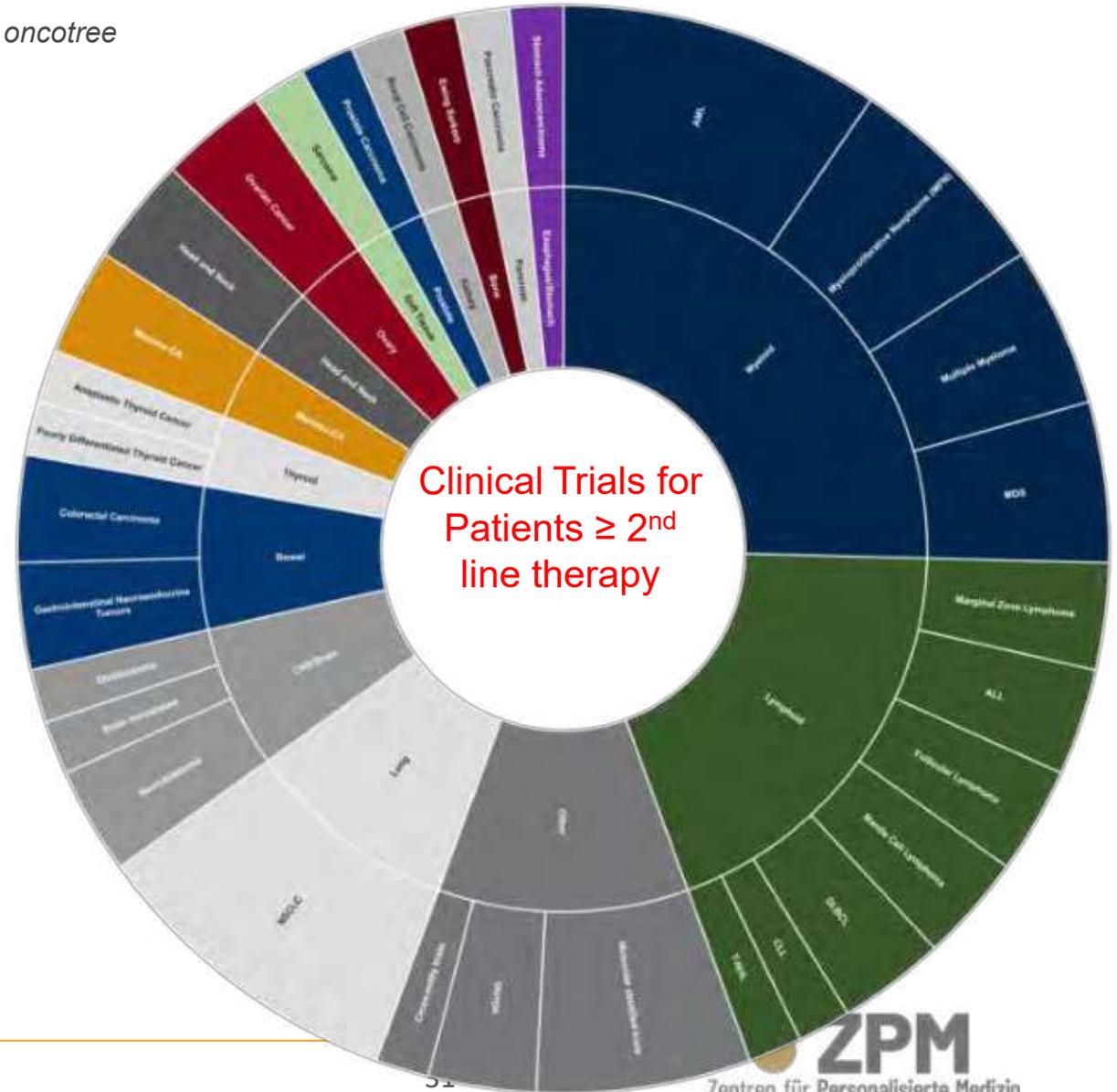
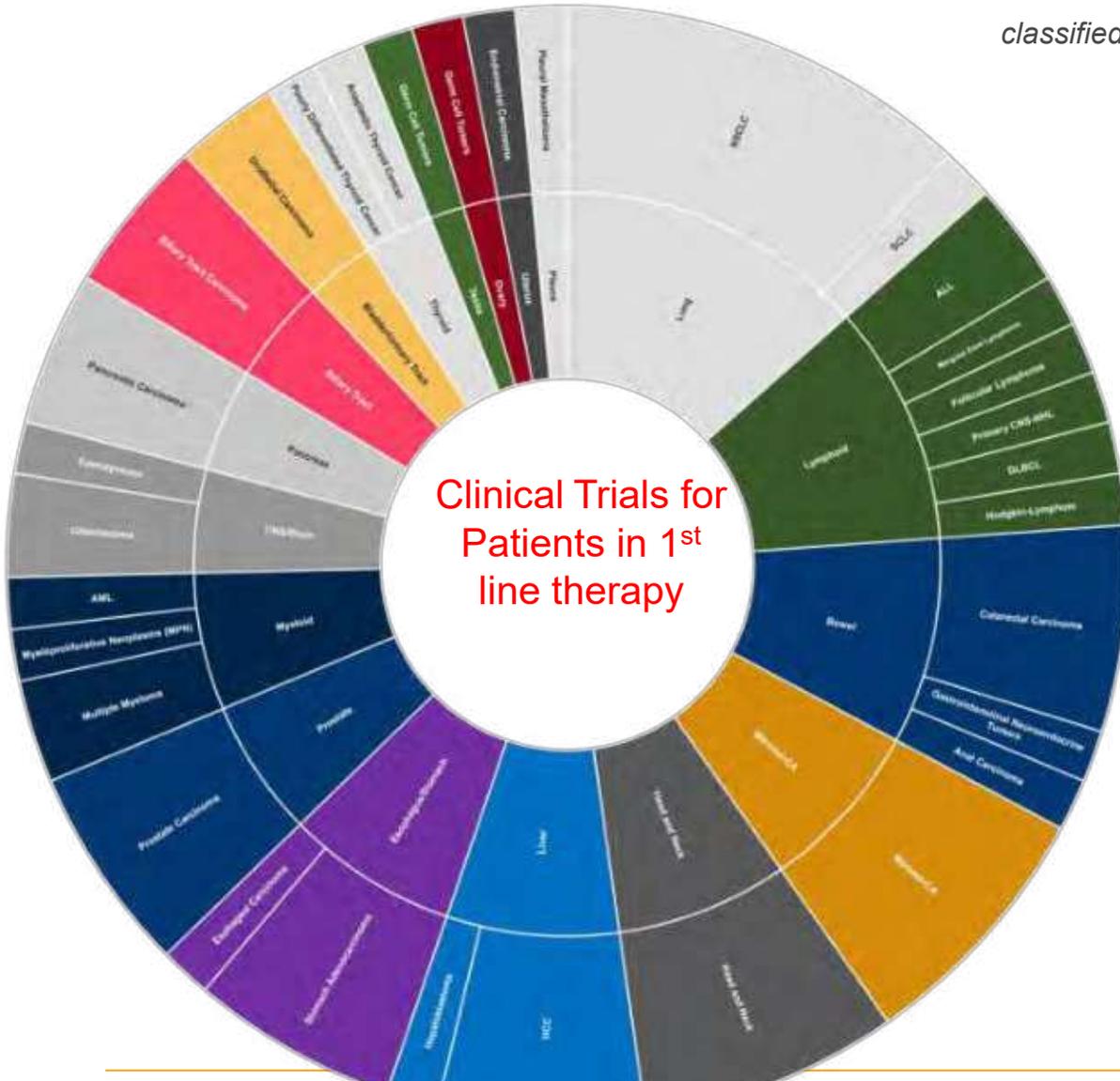
Nutzung des aggregierten Datensatzes zur Identifikation von potentiell nützlichen Therapieansätzen. (*gemeinschaftliche wissenschaftliche Nutzung des Datensatzes im Verbund*)

3) Datengrundlage für klinische Studien

Rasche Rekrutierung von Patienten in molekular stratifizierten Studien. (*Einschluss möglichst vieler Patienten in Phase 1 und 2 Studien*)

Several ongoing trials Phase 1-3 are benefiting

classified by oncotree



Überlegungen zum MVP

- Ziele
 - Am 01.01.2024 sollen Genomdaten sowie klinische Daten in einer genomDE-Infrastruktur speicherbar sein, damit Leistungserbringer ihrer Ablieferungspflicht nachkommen können
 - Abdeckung von SE, erbliche Tumorerkrankungen und Onkologie
 - Kein Leistungserbringer bzw. Fall/Patient:in darf ausgeschlossen sein
- Rahmenbedingungen
 - Extrem ambitionierter Zeitplan
 - Keine zusätzliche Finanzierung für Infrastruktur
 - Flexibilität bei der Ausgestaltung (Modellvorhaben)
- Daraus resultierende Strategie
 - Nutzung **existierender Strukturen** (technisch, organisatorisch, rechtlich)
 - **Zunächst Daten erheben**, damit nichts verloren geht - **Versorgung vor Forschung**
 - **Realistischer (minimaler) Datensatz** - Nutzung exist. Kerndatensätze ohne weitere Anpassung
 - **Inkrementelle Inbetriebnahme** - mit einem Minimum starten und inkrementell ausbauen
 - **Forschungsnutzung** und nachgelagerte Datendienste **werden später ergänzt**

Komponenten der Dateninfrastruktur

Klinischer Datenknoten

speichert klinische Daten,
ermöglicht föderierte Daten-
Nutzung im Verbund aller
Datenknoten

verantwortlich für
Qualität der Versorgung,
Speicherung + Bereitstellung
der Daten,
Datenschutz, Datensicherheit

Genom-Rechenzentrum

speichert Genomdaten,
ermöglicht Ausführung
bioinformatischer Werkzeuge
unter Kontrolle der
Leistungserbringer

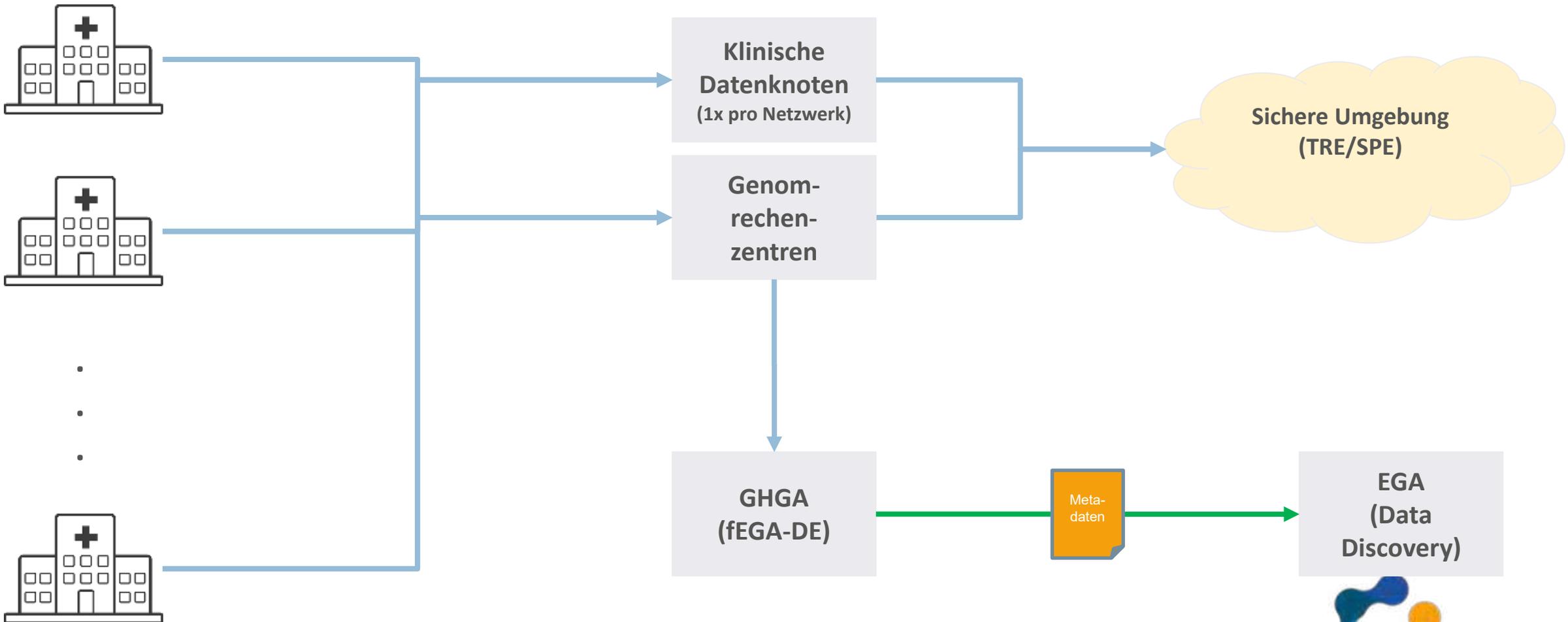
verantwortlich für
Performance, Kapazität,
Verarbeitung + Speicherung +
Bereitstellung der Daten,
Datenschutz, Datensicherheit

Datendienst

liefert verarbeitete Daten aus
dem Verbund klinischer
Datenknoten und Genom-
Rechenzentren

verantwortlich für
wissenschaftliche Qualität,
Performance, Kapazität
Datenschutz, Datensicherheit

Datenbereitstellung und Weiternutzung



Take home

- Durch die Einführung des MV wird es erstmalig zu einem umfassenden Versorgungsangebot in der genomischen Medizin kommen
- Standardisierter Zugang von Patienten zum MV ist über die teilnehmenden Uniklinika möglich
- Der MV nutzt und erweitert die Möglichkeiten der etablierten Netzwerke im Bereich der Exom und WGS
- Durch die Verknüpfung der existierenden IT Strukturen entsteht ein Mehrwert für Forschung, Versorgung und Qualitätssicherung
- Fragen wie Datenzugang und Datennutzung sind Gegenstand aktueller Diskussionen
- Patientenvertretungen sind vollumfänglich in die Ausgestaltung des MV einbezogen
- Deutschlands Position in der genomischen Medizin wird sich durch die Umsetzung des MV dramatisch verbessern

Alliance of genome medicine initiatives in Germany-genomDE



ZPM / DNPM
MALEK



nNGM
WOLF



DGP
SCHIRMACHER



Deutsches Konsortium
SCHMUTZLER



NCT (MASTER)
FRÖHLING

Somatische & Erbliche Tumorerkrankungen & DGP



ZSE
KRUDE



ZSE-ZKGD
NOETHEN



GfH
RIESS

Seltene Erkrankungen & GfH



DFG-NGS
SCHULTZE

Bundesweite Patientenvertreter-Organisationen



Fraunhofer IT
BERLAGE



GHGA
STEGLE



MII (NSG)
KOHLBACHER

IT, DB, Datenmanagement, Security, QM, techn. DS



TMF AG BioSysMed
KRAWCZAK



ACHSE
MUNDLOS



HKSH-BV
HAHNE

Wissenschaftliche & administrative Koordination
SEMLER, SIDDIQUI, v. KESSEL, FECHNER, SPLETT



**Autom. Analyse Sequ-Standards
QM, Neue Technologien
Regularien**

