



nNGM

National Network  
Genomic Medicine  
Lung Cancer

LungCancerGroup  
Cologne



Centrum für Integrierte Onkologie  
Aachen Bonn Köln Düsseldorf

# **Benefit der Genomsequenzierung in der Versorgung: die Perspektive der somatischen Onkologie**

Jürgen Wolf  
Centrum für Integrierte Onkologie  
Uniklinik Köln

# Potentielle Interessenskonflikte

- **Advisory boards and lecture fees:**

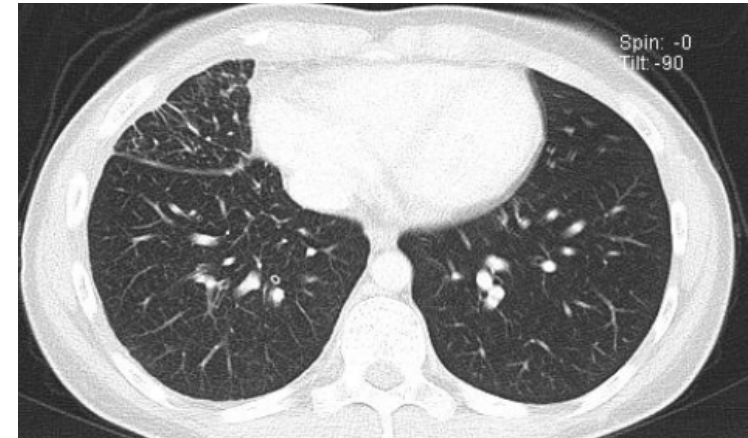
Amgen, AstraZeneca, Bayer, Blueprint, BMS, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Daiichi Sankyo, Ignyta, Janssen, Lilly, Loxo, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Seattle Genetics, Takeda

- **Research support (to institution):**

BMS, Janssen Pharmaceutica, Novartis, Pfizer

# Benefit der Genomsequenzierung: ein klinisches Beispiel

- Patientin, 33 Jahre, leichte Ex-Raucherin  
2 kleine Kinder, keine Begleiterkrankungen
- 01/16: Erstdiagnose Adenokarzinom der Lunge  
Befall re. UL und Pleurakarzinomatose, Stad. IVa
- 02/16 – 11/16: Carboplatin, Pemetrexed, Bevacizumab
- **12/16: Progress re. Lunge** —————→
- 01/17: Rebiopsie + **NGS: KIF5B::MET fusion**
- 01/17: Start **Crizotinib off-label**  
Therapieansprechen für 2 Jahre —————→
- In der Folge mehrere Rezidive mit Rebiopsien/NGS  
und Ansprechen auf off-label Therapien



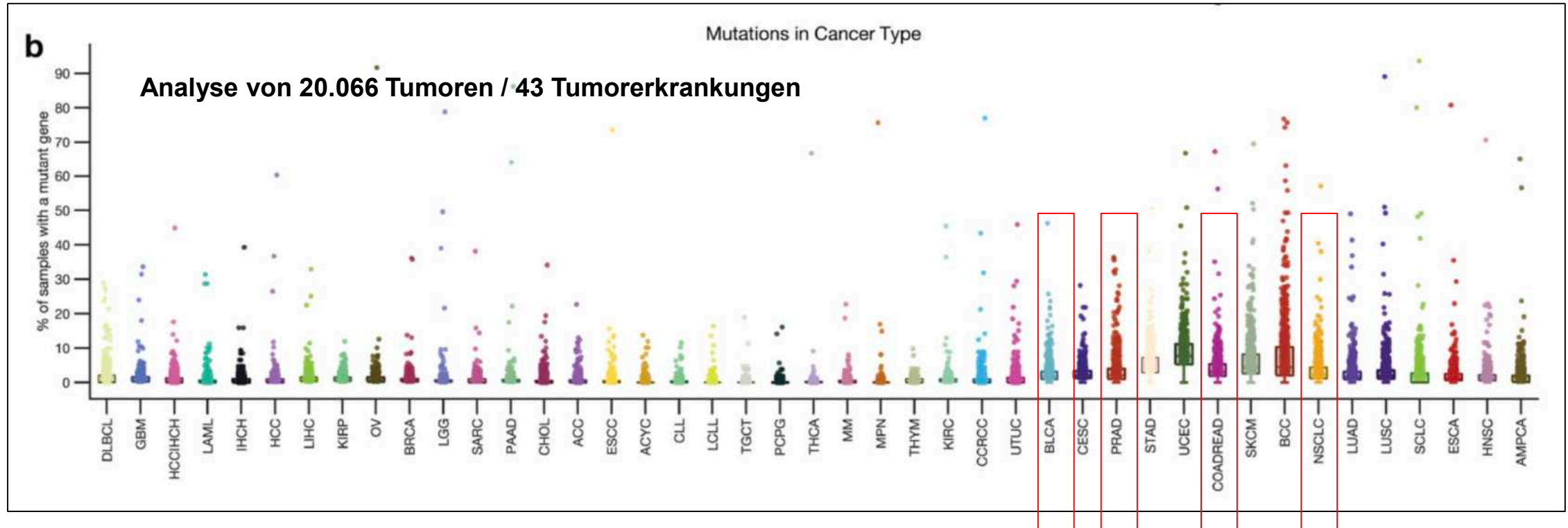
4 Wochen nach Start Crizotinib

- **Pat. lebt noch heute (nach 7 Jahren)!**

# Herausforderungen für die Präzisionsmedizin in der Onkologie

- Molekulare Diagnostik durchführen
  - > *viele Patienten haben aktuell keinen Zugang zur molekularen Diagnostik*
- Die richtige Methode wählen
  - > *oft kleine Biopsien > WGS/WES aktuell nur von begrenztem Wert*
- Die Patienten ggf. off-label behandeln
  - > *Sequenzieren in der Versorgung nur sinnvoll bei therapeutischer Konsequenz*
  - > *Therapiekosten um ein Vielfaches höher als Sequenzierkosten*
- Follow-Up Daten erheben
  - > *Ohne Evidenz-Generierung sind die Kosten nicht zu rechtfertigen*

# Häufigkeit von Treibermutationen in Krebserkrankungen



CAVE: auch nicht therapierbare Transformations-assoziierte Mutationen mit gezählt (z.B. TP53)

- Bei fast allen Krebserkrankungen finden sich unterschiedliche Treibermutationen
- Bei den meisten Krebserkrankungen finden sich diese nur in der Minderheit der Fälle

# Sequenzierdiagnostik: verschiedene Strategien



## Whole Genome Sequencing (WGS)

> 3.5 Gb, > 20.000 kodierende Gene, > 14 Mill.SNPs

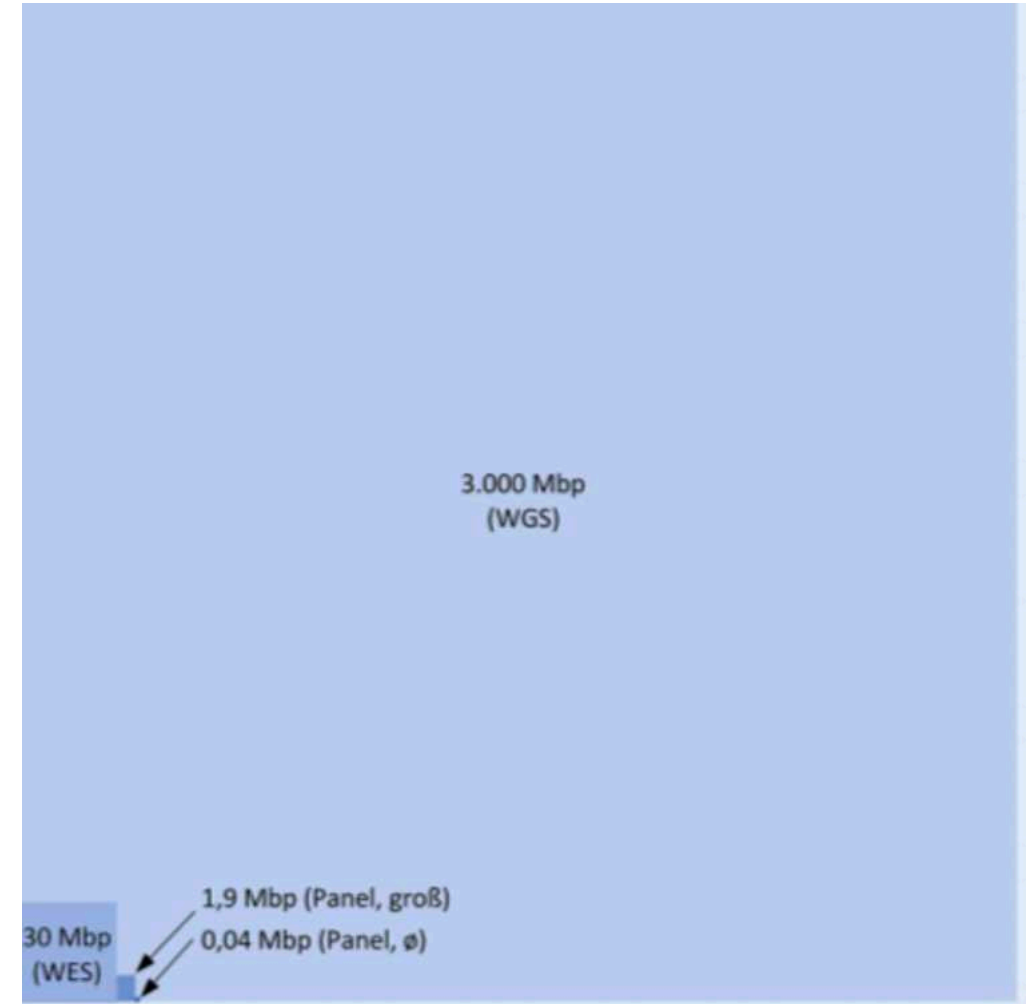
## Whole Exome Sequencing (WES)

ca. 30Mb, ca. 180.000 Exone, Ca. 20.000 SNPs

## Panel-Sequenzierung: vordefinierte Gene

> kleine Panels von z.B. 30 Genen

> große Panels (z.B. TSO500): ca. 500 Gene



# Einsatz der Sequenziermethoden in der Onkologie

|                 | Panels                                                                        | Whole Exome (WES)                              | Whole Genome (WGS)                                                       |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Information     | Nur ausgewählte Bereiche mit bekannter klinischer Relevanz                    | Alle kodierenden Bereiche des Genoms           | Gesamtes Genom<br>auch bisher unbekannte Alterationen                    |
| Anwendbarkeit   | Paraffinschnitte                                                              | Paraffinschnitte                               | Gefriergewebe                                                            |
| Sensitivität    | Hohe Sensitivität für alle Aberrationen (DNA und RNA)<br>(coverage 200 – 700) | Geringere Sensitivität v.a. für Fusionen (RNA) | Geringere Sensitivität<br>geringere Sequenziertiefe<br>(coverage ca. 20) |
| Einsatz (heute) | Klinische Routine                                                             | Forschung / Klinik                             | Forschung                                                                |



**Methode der Wahl zur Detektion therapierbarer Alterationen in klinischer Routine**



**Primärdiagnostik v.a. an Biopsaten**

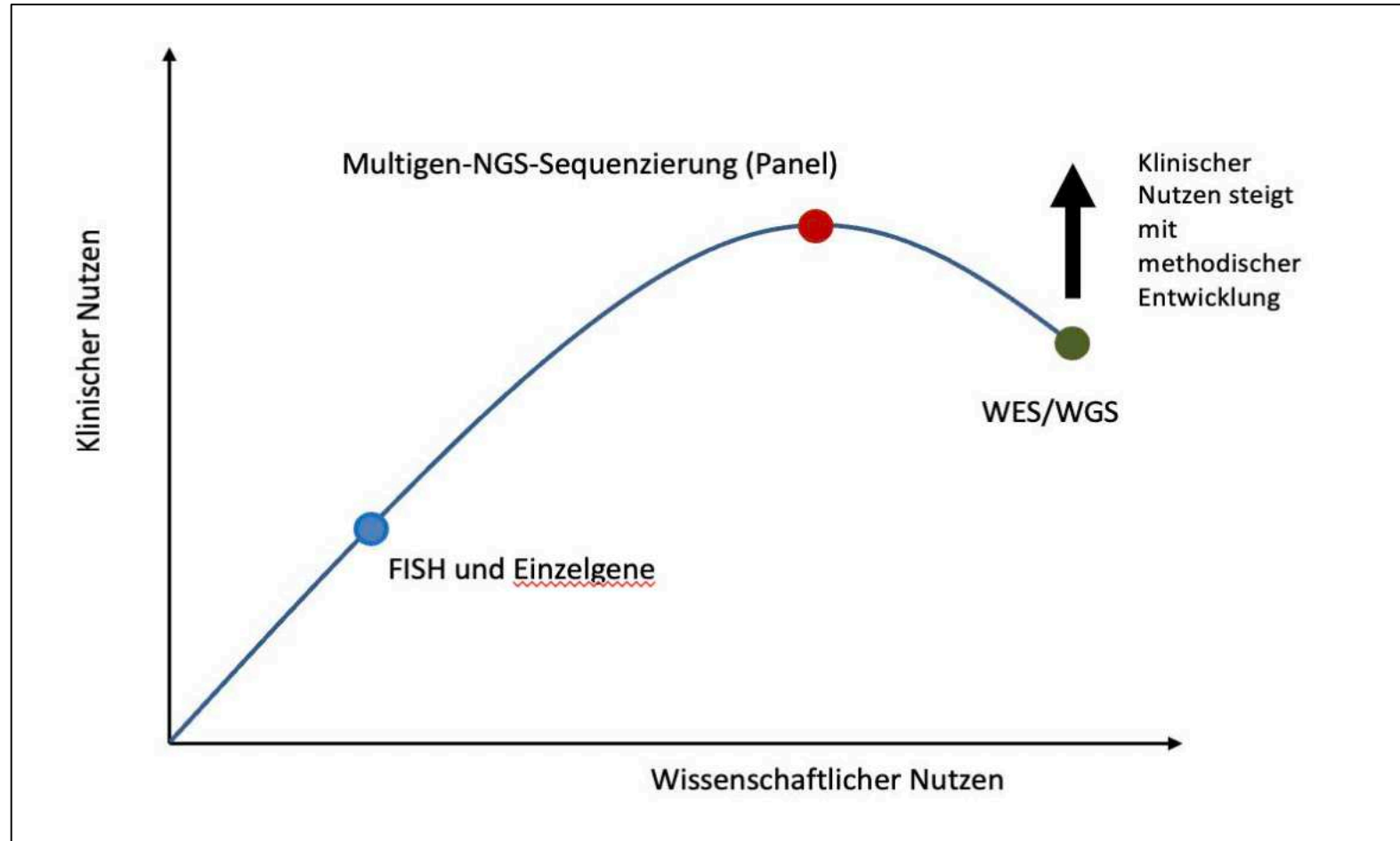


**Methode der Wahl zur Charakterisierung von „genetic risk“**

**Entwicklung neuer Biomarker (z.B. für Immuntherapie)**

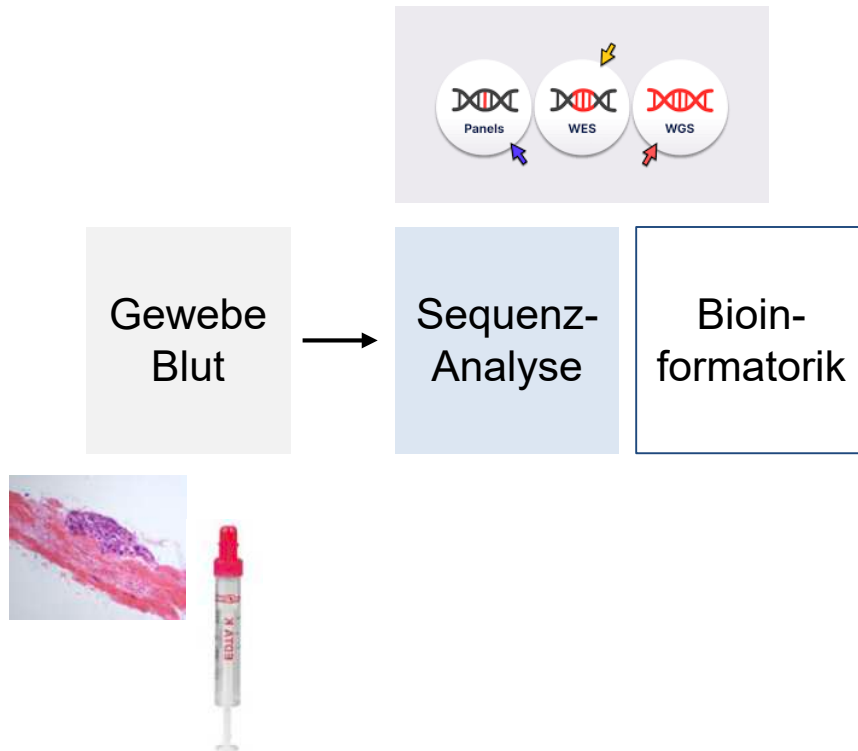
**> Ergänzung durch RNAseq, Proteomics u.a.**

# Klinischer vs. wissenschaftlicher Nutzen von Sequenzierverfahren

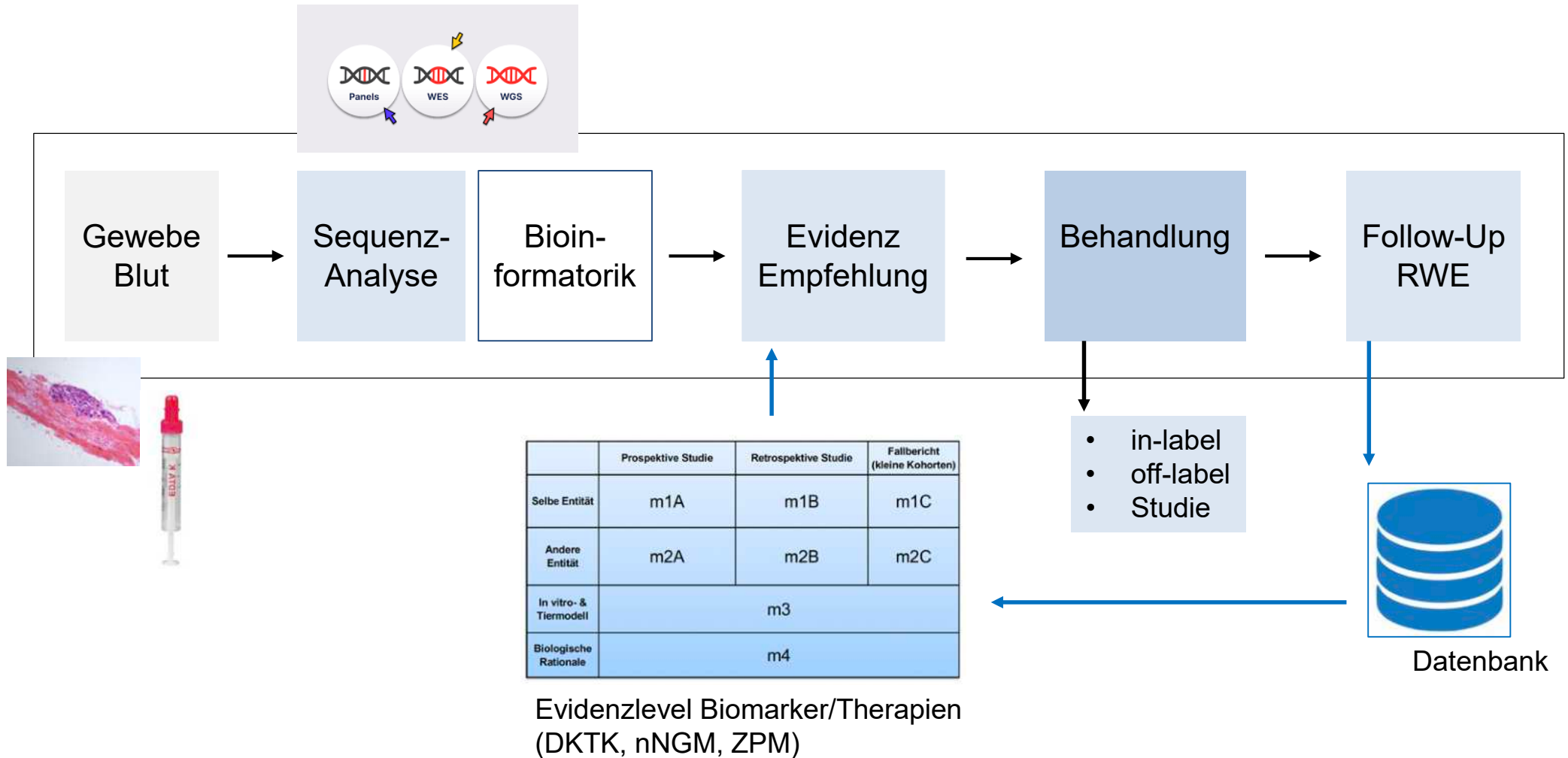




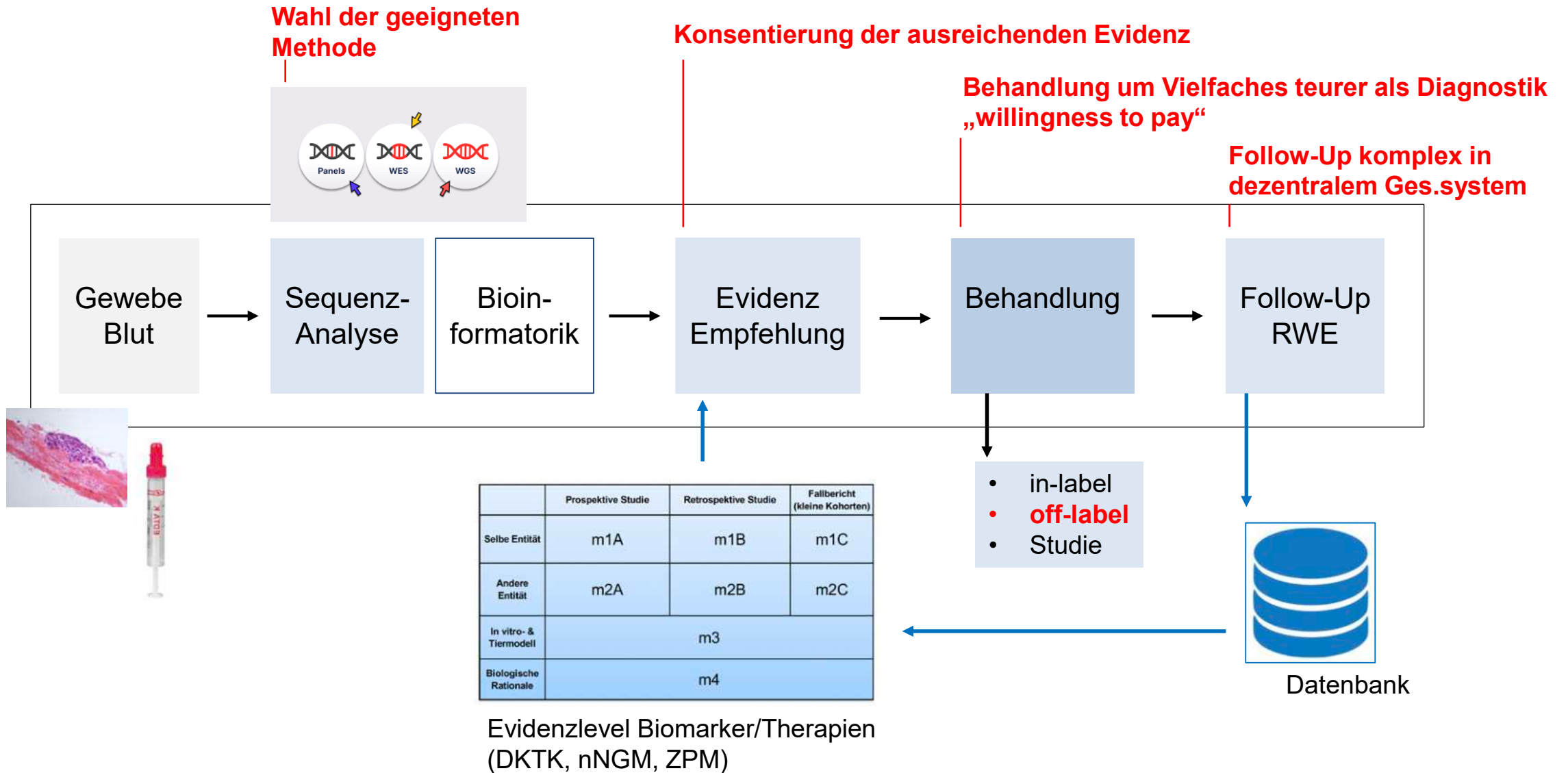
# Workflow in der onkologischen Präzisionsmedizin



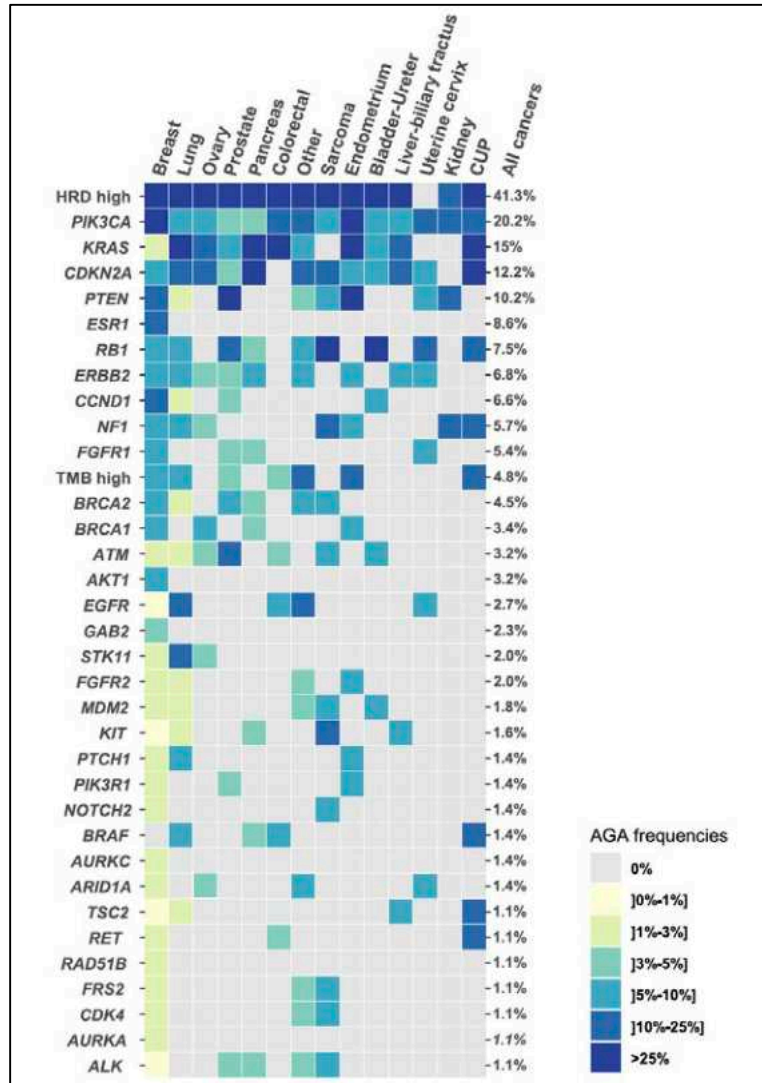
# Workflow in der onkologischen Präzisionsmedizin



# Workflow in der onkologischen Präzisionsmedizin: Herausforderungen



# Genomic Profiling Programme bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen



## PERMED-01 Studie, Marseille

550 Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren

verschiedene Entitäten, nach Standardtherapie

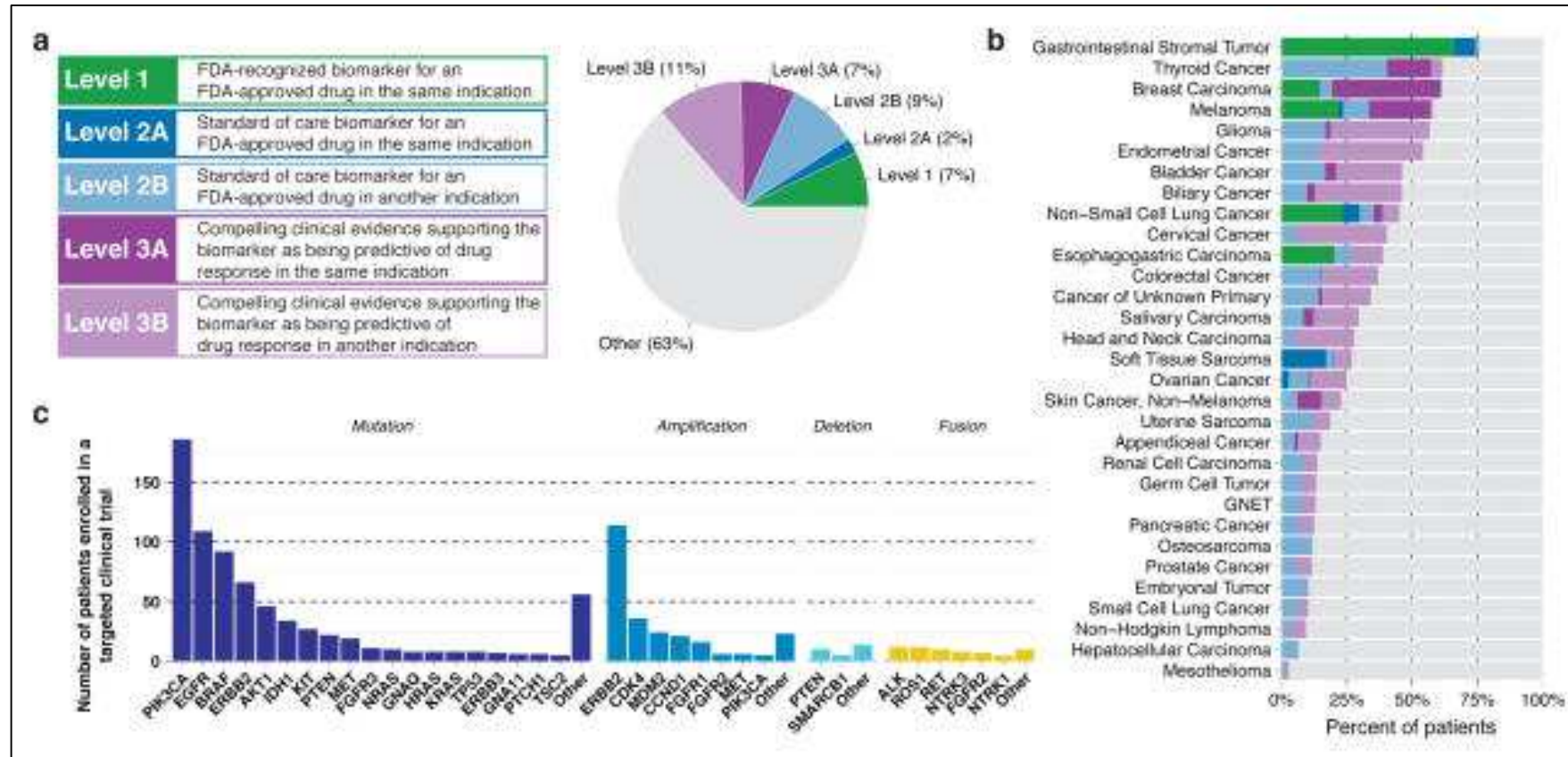
- 70% „actionable genomic aberration“ (AGA)
- 17% AGA-matched therapy
- 6% clinical benefit

PFS2 / PFS1 1,3 / ORR 19%

- > keine in-label Zulassung (keine Erstattung, keine Studie)
- > palliative Situation nach Versagen der Standardtherapie
- > relativ schwache Wirksamkeit der personalisierten Therapien
- > kein Zusatznutzen von WES über Panel-NGS

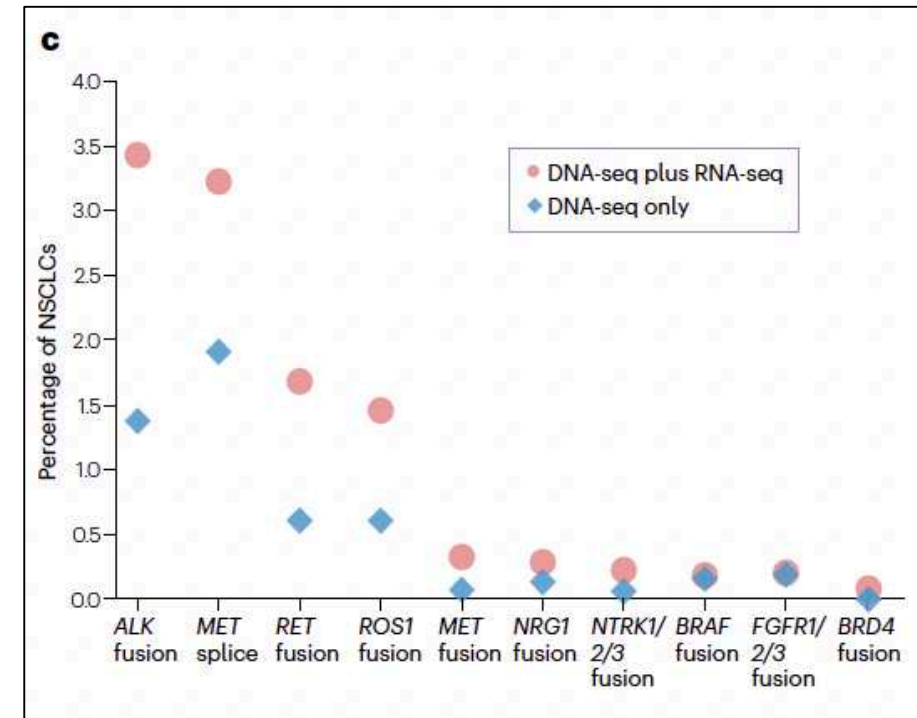
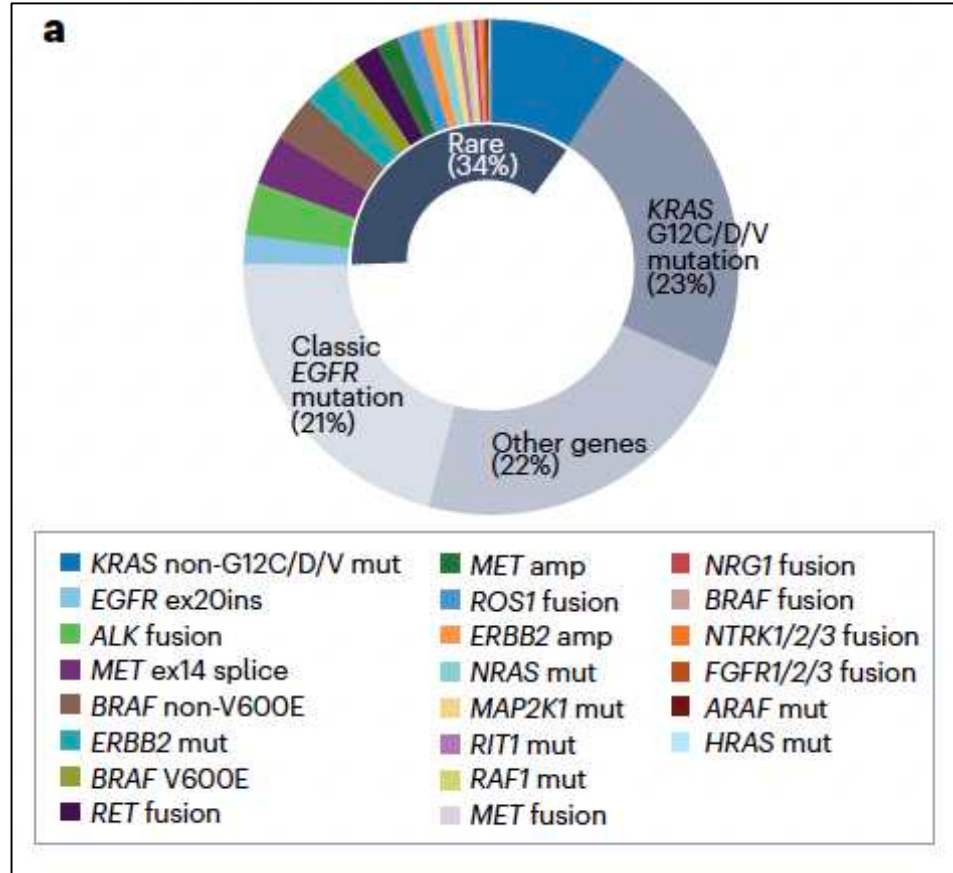
# Genomic Profiling: Verteilung und Evidenzlevel für Treibermutationen

Prospektives Sequenzieren (MSK-IMPACT) von 10.000 Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung



**Evidenzlevel (Effektstärke) und Zulassungsstatus essentiell für  
Evaluation prospektiver Sequenzierprogramme**

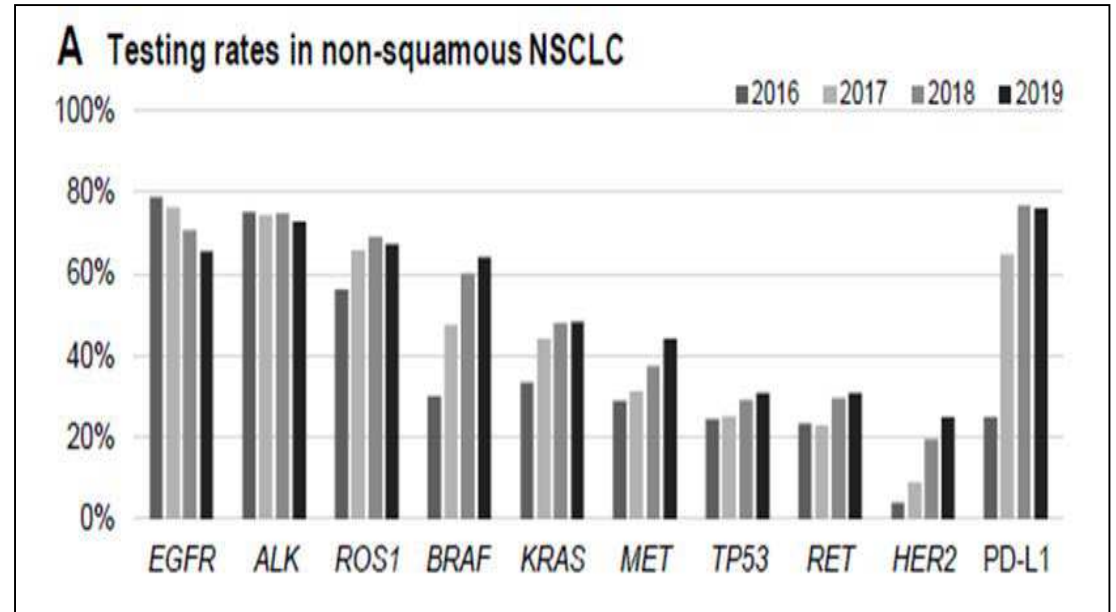
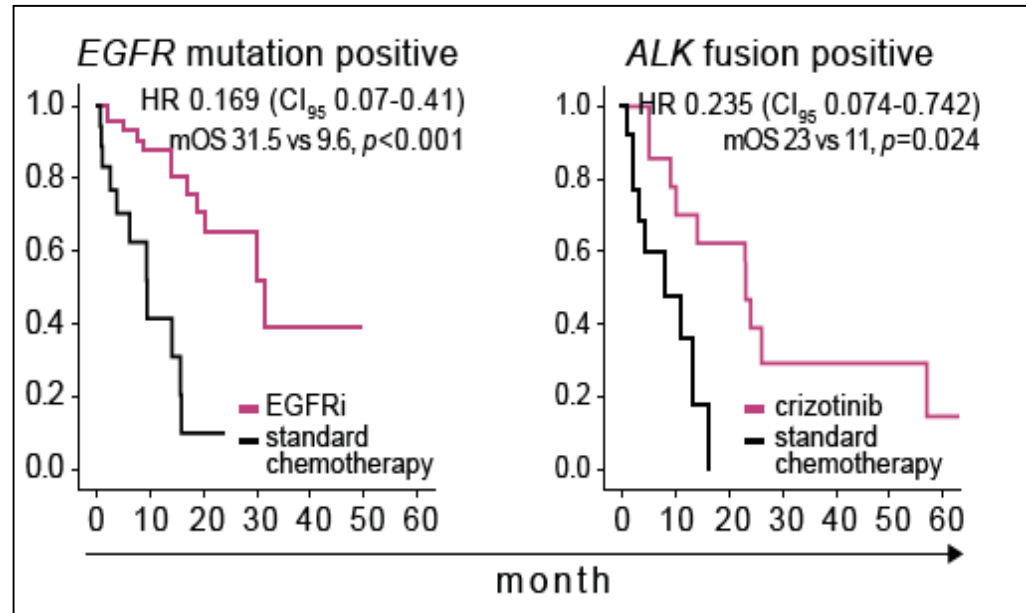
# Beispiel Lungenkarzinom: Treibermutationen und Diagnostik



**Treibermutations-gerichtete Therapien für > 50% der Patienten beim Adenokarzinom**  
**Panel NGS (DNA+RNA) Methode der Wahl (WES nicht sensitiv genug)**



# Präzisionsmedizin bei Lungenkarzinom: Benefit und Umsetzung



**Treibermutations-gerichtete Therapien verlängert Überleben um Jahre**  
**Ca. 1/3 der Patienten erhält diese Diagnostik/Therapie nicht in Deutschland**

# Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs

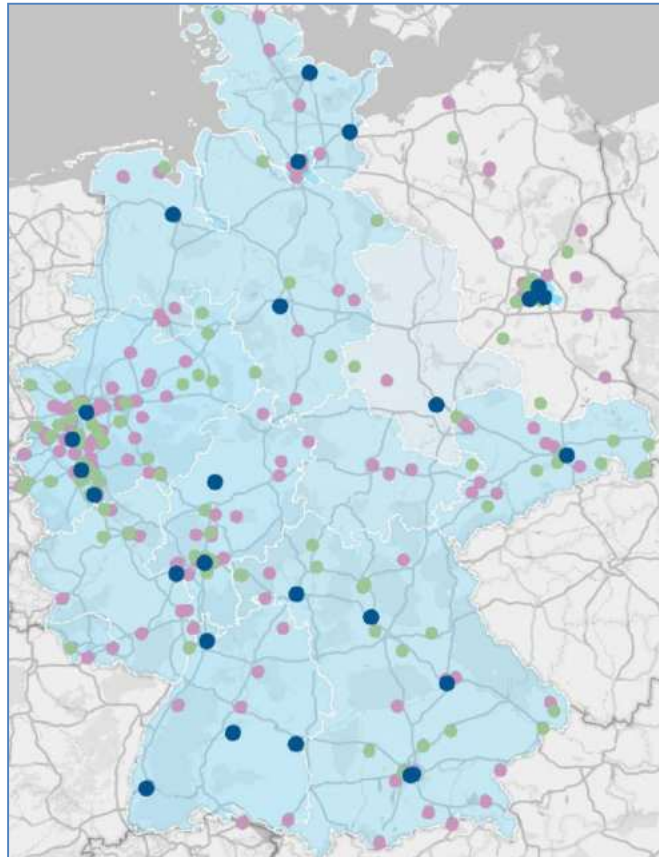
gefördert von der Deutschen Krebshilfe seit 2018  
und den gesetzlichen Krankenkassen

[www.nngm.de](http://www.nngm.de)



nNGM

Nationales Netzwerk  
Genomische Medizin  
Lungenkrebs



## Netzwerk der Netzwerke

- **23 Netzwerkzentren**
- 385 Netzwerkpartner:**
  - 190 Praxen / MVZs
  - 195 Krankenhäuser

## Netzwerkzentren:

Berlin Charité, Berlin Helios,  
Berlin Heckeshorn, Berlin Vivantes,  
Dresden, Düsseldorf, Erlangen,  
Essen, Frankfurt, Freiburg, Gießen-  
Marburg, Halle/Saale, Hamburg,  
Hannover, Heidelberg, Kiel/Lübeck,  
Köln/Bonn, Mainz, München TU/LMU,  
Oldenburg, Regensburg, Tübingen-  
Stuttgart, Ulm, Würzburg

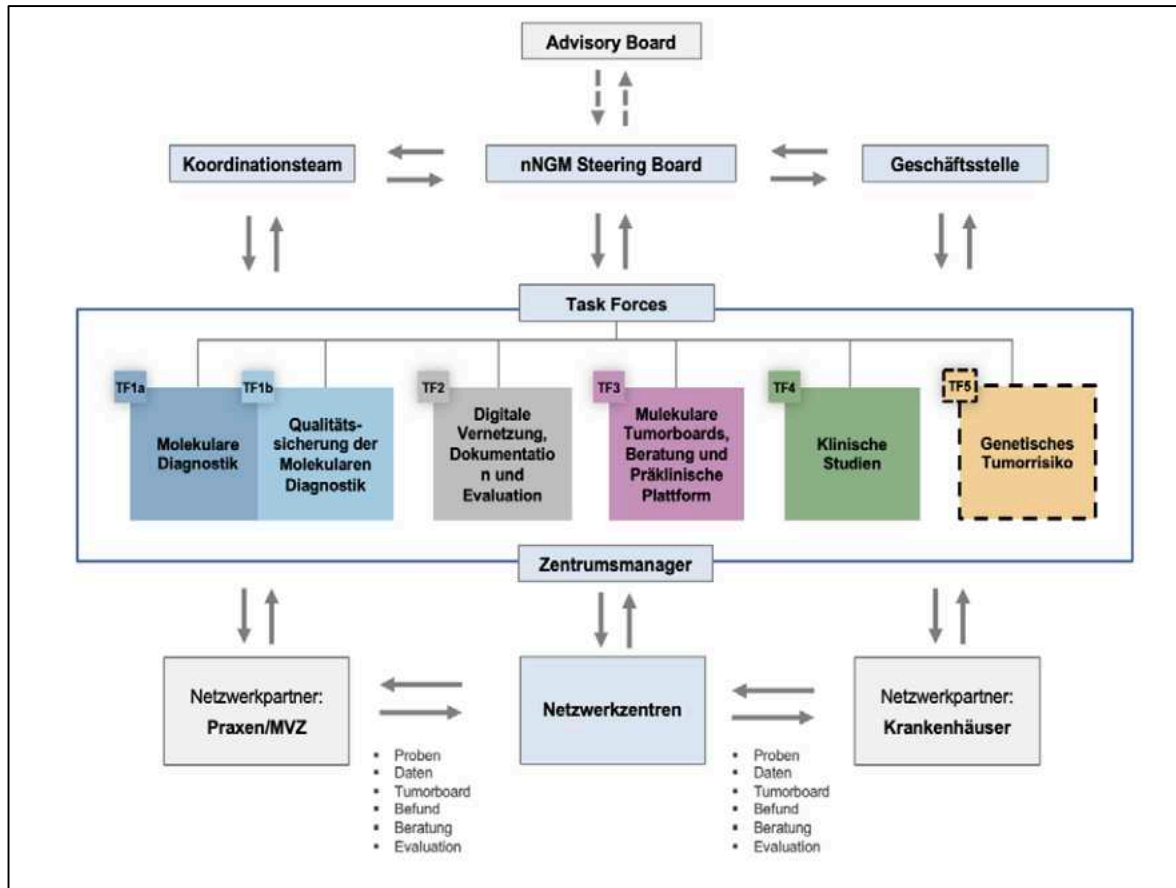


- **Bundesweit harmonisierte NGS-basierte breite molekulare Testung mit zentraler QS**
- **Bundesweit harmonisierte Interpretation und Empfehlung**
- **Studienallokation**
- **Erstattung durch die Krankenkassen im Rahmen von Besonderen Versorgungsverträgen nach § 140**
- **Zentrale Datensammlung und Evaluation**

**Stand 2022: ca. 17.000 Patienten mit NSCLC erfasst (ca. 65% der Zielkohorte)**



# Struktur und Aufgabenfelder



## TF 1 Molekulare Diagnostik

- Bundesweit harmonisierte Panel-Diagnostik
- Methodische Weiterentwicklung (RNA, liquid etc.)

## TF 2 Digitale Vernetzung und Evaluation

- Zentrale Datenbank
- Vernetzung Teilnehmer und andere Initiativen

## TF 3 Molekulares Tumorboard und präklinische Mutationscharakterisierung

- Harmonisierte Empfehlungen
- Präklinische Plattform zur Mutationscharakterisierung

## TF 4 Klinische Studien

- Harmonisierung Portfolio
- Bundesweiter Zugang zu Studien für seltene Mutationen
- Entwicklung eigener Protokolle

## TF 5 Genetisches Tumorrisiko



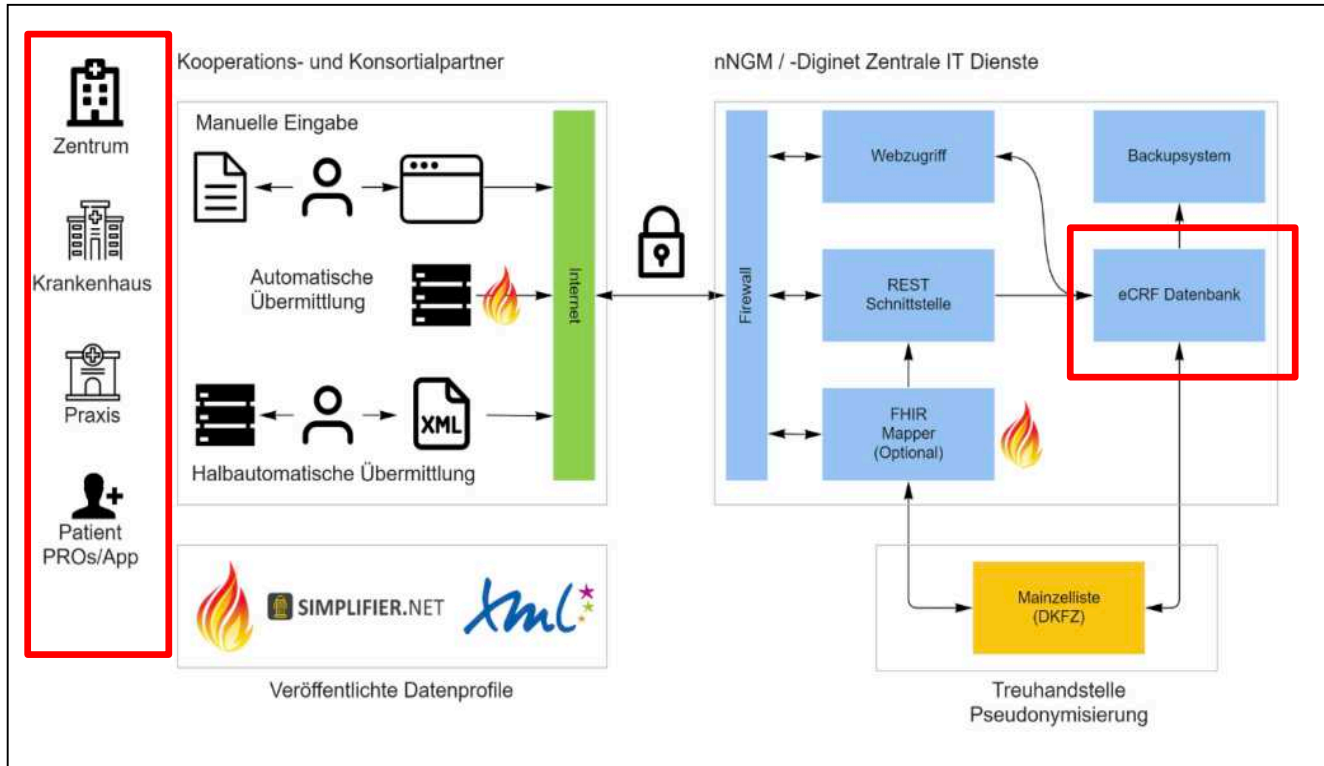
# IT-Architektur und Datenflüsse im nNGM



nNGM

Nationales Netzwerk  
Genomische Medizin  
Lungenkrebs

## Zentrale nNGM Datenbank



- nNGM Datenbank: ca. 25.000 Patienten mit klinischen und genomischen Daten
- Nutzung für Klinik (Klarnamen) und Forschung (Pseudonymisierung)
- Übermittlung von klinischen Daten (intersektoral) und Diagnostikdaten (Netzwerkzentren)
- Datenformate konsentiert mit ADT, DNPM, MI-I, Interop-Council
- **Als klinischer Datenknoten im Modellvorhaben nach § 64e SGB V zur Einführung der Genomsequenzierung vorgesehen**

**> produktiv mit Echtdaten im nNGM (inklusive Workflow-Support ab der Anforderung für molekularpathologisch Diagnostik) und im DigiNet-Projekt des G-BA**

# Kontinuierliche Generierung von Evidenz aus der Versorgung mittels Real World Daten (RWD) - Analysen



nNGM

Nationales Netzwerk  
Genomische Medizin  
Lungenkrebs

nNGM  
eCRF Datenbank



RWD-Analysen

K-ras Mutation Subtypes in NSCLC and Associated  
Co-occurring Mutations in Other Oncogenic Pathways

Genetic Heterogeneity of MET-Aberrant NSCLC and  
Its Impact on the Outcome of Immunotherapy

Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors Alone or  
in Combination With Chemotherapy in NSCLC  
Harboring ERBB2 Mutations

Treatment outcome of atypical EGFR mutations in  
the German National Network Genomic Medicine  
Lung Cancer (nNGM)

Comprehensive Analysis of TP53 and KEAP1  
Mutations and Their Impact on Survival in Localized-  
and Advanced-Stage NSCLC

modifizierte  
Empfehlungen

Muriel - Molekulare theRapieEmpfehlungen für Lungenkrebs

|                                                 |                                                   |                                                                                                                                  |                                                 |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| ALK<br>ALK (ENST00000389048)<br>NM_004334.4     | BRAF<br>BRAF (ENST00000238602)<br>NM_004333.4     | CTNNB1<br>CTNNB1 (ENST00000348496)<br>NM_001904.3                                                                                | EGFR<br>EGFR (ENST00000275475)<br>NM_005238.3   |
| ERBB2<br>ERBB2 (ENST00000269571)<br>NM_004448.2 | FGFR1<br>FGFR1 (ENST00000447712)<br>NM_023710.2   | FGFR2<br>FGFR2 (ENST00000354487)<br>NM_001413.4 für die zusätzliche Isoform<br>Verwendung von NM_023710.3<br>(+ENST0000047416.0) | FGFR3<br>FGFR3 (ENST00000444484)<br>NM_005142.4 |
| FGFR4<br>FGFR4 (ENST00000252408)<br>NM_171947.1 | IDH1<br>IDH1 (ENST00000343148)<br>NM_005096.2     | IDH2<br>IDH2 (ENST00000333062)<br>NM_002168.2                                                                                    | Immuntherapie<br>Immuntherapie                  |
| KRAS<br>KRAS (ENST00000311936)<br>NM_001358.2   | MAP2K1<br>MAP2K1 (ENST00000307152)<br>NM_002735.3 | MET<br>MET (ENST00000307752)<br>NM_001127332.2                                                                                   | NRAS<br>NRAS (ENST00000308531)<br>NM_002534.4   |

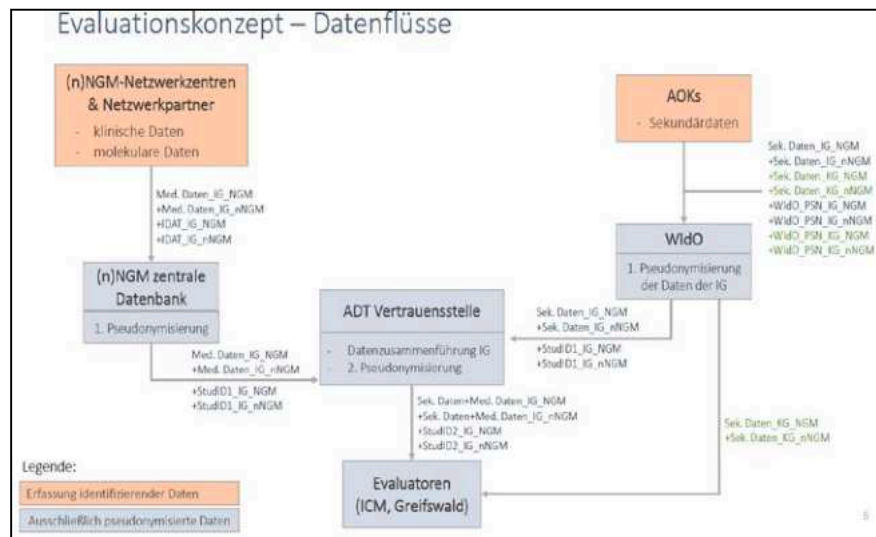
MURIEL Datenbank:  
klinische Information zu Mutationen

Mohamed Mahde Saleh<sup>1</sup>, Matthias Scheffler<sup>2</sup>, Sabine Merkelbach-Bruse<sup>1</sup>,  
Andreas Hans Scheel<sup>1</sup>, Bastian Ulmer<sup>1</sup>, Jürgen Wolf<sup>2</sup>, Reinhard Buettner<sup>3</sup>

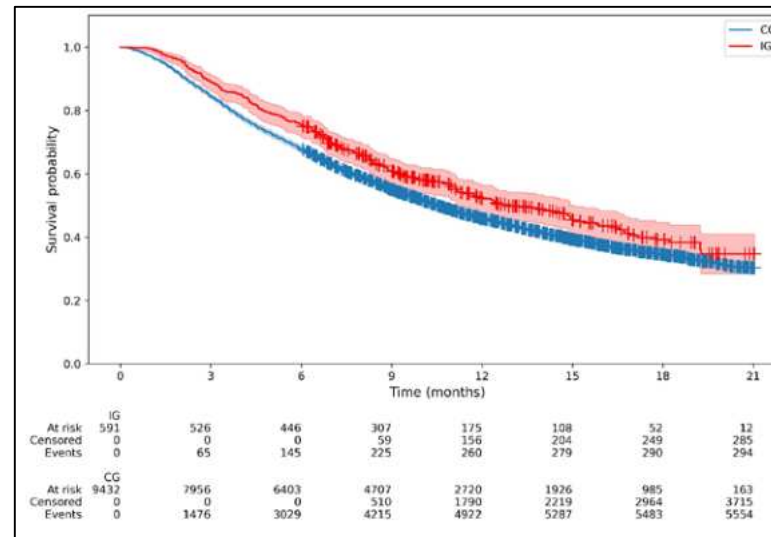
# Ergebnisse der ersten externen nNGM Evaluation

im Auftrag der AOK durchgeführt vom Inst. für Community Medicine, THS Greifswald

Evaluationskonzept und Datenflüsse



Überleben und Therapie von AOK nNGM Pat. vs. AOK non-nNGM Patienten  
April 2019 bis Juni 2020 (nur Erstlinienpatienten)



|                            | Intervention group<br>(n=591) |       | Control group<br>(n=9,432) |       | p-value |
|----------------------------|-------------------------------|-------|----------------------------|-------|---------|
| Age, mean (95% CI)         | 67.0 (66.2, 67.7)             |       | 67.6 (67.4, 67.8)          |       | 0.149   |
| Female, n (%)              | 226                           | 38.2% | 3,644                      | 38.6% | 0.849   |
| <b>1L treatment, n (%)</b> |                               |       |                            |       |         |
| Total†                     | 574                           | 97.1% | 8,545                      | 90.6% |         |
| Chemotherapy               | 226                           | 39.4% | 4,231                      | 49.5% | <0.001  |
| TKI                        | 54                            | 9.4%  | 420                        | 4.9%  | <0.001  |
| PD-1/PD-L1 inhibitor       | 294                           | 51.2% | 3,894                      | 45.6% | 0.010   |

**nNGM Patienten leben signifikant länger erhielten**

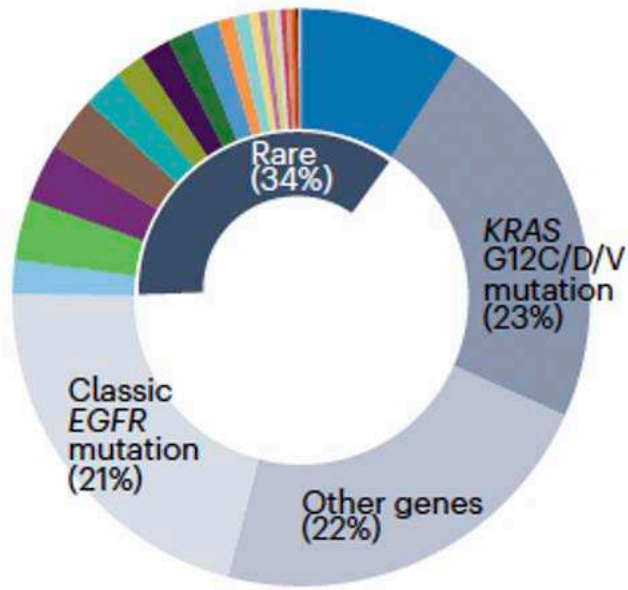
**> nNGM Patienten erhalten mehr mol. Diagnostik, mehr TKIs, mehr Immuntherapie, weniger Chemo**

**Strukturierte Programme zur Präzisionsmedizin können Überleben verlängern**

**> notwendig ist eine Strukturierung des gesamten Workflows von der mol. Diagnostik bis zum Follow-Up**



# Was kommt nach den klassischen Treibermutationen: Weiterentwicklung der Präzisionsmedizin



Beispiel Lungenkarzinom

- Aufdecken komplexer onkogener Genomaberrationen  
> **WGS + RNAseq + andere + präklinische Forschung**
- Aufdeckung komplexer Resistenzmechanismen nach Treibermutations-gerichteter Therapie
- Charakterisierung prädiktiver Marker für das Ansprechen auf Immuntherapie  
> **WGS + RNAseq + andere + präklinische Forschung**
- **Identifikation von hereditärem Risiko für Krebserkrankungen**  
> **Einsatz von WGS, WES an Primärmaterial und Blut**

# Genetisches Risiko für die Entstehung von Lungenkrebs

## US Kohorte 7.788 Patienten > Keimbahntestung

- 70% Frauen, 70% mehr als 1 Krebserkrankung
- **15% Keimbahnmutationen**
- **BRCA2 2.8%**  
**CHEK2 2.1%,**  
**ATM 1.9%**  
**TP53 1.3%**  
**BRCA1 1.2%**  
**EGFR 1%**

ASCO Plenary Session 2022

- > Keimbahnmutationen bei Lungenkrebs häufiger als angenommen
- > Charakterisierung von hereditärem Lungenkrebs im nNGM
- Start TF (DKH) > Einbringung in Modellvorhaben.

## Erfassung von familiärer Belastung im nNGM

 Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs  Universitätsklinikum Carl Gustav Carus  
nNGM - Task Force 5 Genetisches Tumorrisiko  
Institut für Klinische Genetik,  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden  
und Institut für Pathologie, Uniklinik Köln

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,  
vielen Dank, dass Sie an unserer Studie "nNGM - Task Force 5 Genetisches Tumorrisiko" teilnehmen möchten. Um die Daten, die im Rahmen der Studie erhoben werden, besser auswerten zu können, möchten wir Sie bitten, uns die folgenden Fragen zu Ihrer Person und einigen Lebensgewohnheiten zu beantworten.  
Alle Daten unterliegen selbstverständlich dem Datenschutz und werden, wie in der Ihnen vorliegenden Einwilligungserklärung erläutert, pseudonymisiert verarbeitet. Wenn Sie zu einer Frage keine Angabe machen möchten, lassen Sie diese einfach unbeantwortet.

Patient\*in  
Name, Vorname  Geburtsdatum   
Ihre Patienten-ID (von betreuender Ärztin/ betreuendem Arzt ausfüllen lassen)

1. Haben Sie Tabak geraucht, und wenn ja wie viel?  
☐ Nie geraucht  
☐ Ich rauche momentan  Ich rauche seit  Jahren,  Packungen Zigaretten/Tag  
☐ Ich habe aufgehört zu rauchen seit  Jahren  
Ich rauchte zuvor für  Jahren,  Packungen Zigaretten/Tag

2. Haben Sie schon einmal einen anderen Tumor (gutartig oder bösartig) gehabt, zusätzlich zu dem jetzt vorliegenden Lungentumor?  
☐ NEIN  
☐ JA, Was für einen Tumor?  mit  Jahren

3. Hat ein(e) erstgradig Verwandte(r) (Eltern, Geschwister, Kinder) in Ihrer Familie einen bösartigen Tumor gehabt, und wenn JA was für eine Tumorerkrankung und in welchem Alter?  
☐ NEIN  
☐ JA, Was für einen Tumor?  mit  Jahren  
Verwandtschaftsverhältnis (mütterl. od. väterl. Seite?)  Tumorerkrankung

4. Haben zweitgradig Verwandte (Großeltern, Tanten/Onkel, Cousins/je, Enkelkinder) bereits einen bösartigen Tumor gehabt, und wenn JA was für eine Tumorerkrankung und in welchem Alter?  
☐ NEIN  
☐ JA, Was für einen Tumor?  mit  Jahren  
Verwandtschaftsverhältnis (mütterl. od. väterl. Seite?)  Tumorerkrankung   
 mit  Jahren  
Verwandtschaftsverhältnis (mütterl. od. väterl. Seite?)  Tumorerkrankung

5. Ist bei Ihnen oder in Ihrer Familie eine erbliche/genetische Erkrankung bekannt?  
☐ NEIN  
☐ JA, Welche und bei wem?

Geschafft! Vielen herzlichen Dank, dass Sie diesen Fragebogen ausgefüllt haben. Bitte übergeben Sie den Fragebogen an Ihre(n) betreuende(n) Ärztin/Arzt.

Version 01 vom 24.03.2023

# Lungenkrebs im Modellvorhaben



- Subgruppen mit Evidenz für Mehrwert von **WGS / WES**
  1. Patienten mit vermuteter hereditärer Komponente
  2. Patienten mit komplexen Resistenzen

Zielwert: ca. 3000 – 6000 Patienten (2x10%)

- Gesamtheit der Patienten: **Panel-NGS** ab Erstdiagnose und im Rezidiv über Selektivverträge versorgt mit gesichertem Mehrwert

Zielwert: ca. 30.000 Pat. mit fortgeschr. Erkrankung

**> Etablierte Strukturen für kontinuierliche Evaluation**



# Partnerschaft mit Patienten: Zielgenau e.V.

[www.zielgenau.org](http://www.zielgenau.org)



## Unsere Ziele

**Gesundheitskompetenz**

"Der gut informierte Patient lebt länger." Das ist keine Phrase, sondern Realität. Wir setzen uns dafür ein, dass Patienten Wissen aufbauen können.

**Umfassende Diagnostik**

Wir fordern eine flächendeckende, umfassende molekulare Diagnostik bei jedem Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs.

**Personalisierte Therapie**

Wir wollen, dass sich Therapiesituation und Überlebenschancen von Lungenkrebspatienten in Deutschland verbessern.

**Patientenzentrierte Forschung**

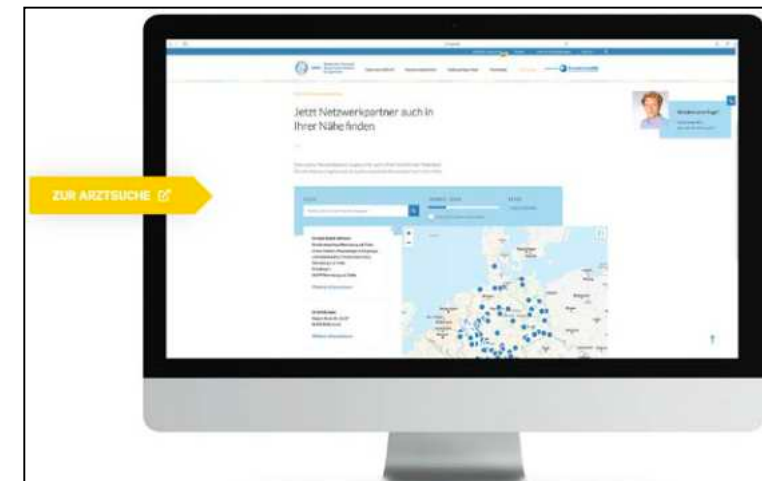
Wir brauchen neue Therapieansätze, ein besseres Nebenwirkungsmanagement und die Vernetzung von Ärzten, Patienten und Forschern.



Reiner, Diagnose 2009, Testung auf Mutation 2014, Mutation ROS1, "Ich fahre gerne die weite Strecke zu meiner Klinik, da dort die Experten für meine seltene Lungenkrebsart sind."

Guido, Diagnose 02/2020, EGFR-Mutation, "In der Natur tanke ich Energie und kann gleichzeitig die Seele baumeln lassen – hier bin ich glücklich."

Bärbel, Diagnose 2008, ROS1-Mutation 2012 festgestellt, Spaziergang mit Hund 2020, "Ich habe eine chronische Erkrankung und lebe gut damit."



> Viele dieser Patienten leben nur dank genomischer Testung und off-label Therapie

# Genomsequenzierung in der somatischen Onkologie: Fazit

- Patienten können von Mutations-spezifischen Therapien profitieren  
> Zugang aller Patienten notwendig
- Panel-NGS Methode der Wahl bei etablierten Treibermutationen
- WGS, WES, RNAseq Methoden zur Weiterentwicklung der genomischen Medizin und zur Testung hereditärer Komponenten in ausgewählten Gruppen
- Klinisches Ausreizen der Sequenzierung bedeutet auch off-label Therapie  
> Konsens über akzeptable Evidenz und *willingness to pay* notwendig
- Evaluation zwingend: Herausforderung Follow-up bei Heterogenität von Behandlern und IT-Systemen
- Einbeziehung von Patienten zur Erreichen dieses Ziels
- Umsetzung sinnvoll im Rahmen von Netzwerken mit Arbeitsteilung zwischen spezialisierten Zentren und Versorgern in der Breite (z.B. DNPM, FBREK, nNGM)

# Danke !



nNGM | Nationales Netzwerk  
Genomische Medizin  
Lungenkrebs



DigiNet  
Digitale Vernetzung in der Onkologie

allen regionalen  
Netzwerkpartnern



Centrum für Integrierte Onkologie  
Aachen Bonn Köln Düsseldorf



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

