

genomDE:

Bedeutung genomischer Medizin für Lungenkrebs-Patient:innen

Kick-Off-Meeting zu genomDE am 7.12.2021, Berlin

Bärbel Söhlke

zielGENau e.V. – Patientennetzwerk Personalisierte Lungenkrebstherapie



Lungenkrebs in Deutschland

Die Situation der Patienten muss verbessert werden!

Patienten benötigen dringend bessere Therapien

- Sehr große Zahl an Neuerkrankungen: ca. 60000 pro Jahr.
- Häufigste Krebstodesursache bei Männern und Frauen.
- >80 Prozent der Betroffenen haben keine Chance auf Heilung.
- Durchschnittliche Wirksamkeit von Chemo-/Immuntherapie gering.

Rasante Fortschritte in genomischer Lungenkrebs-Medizin

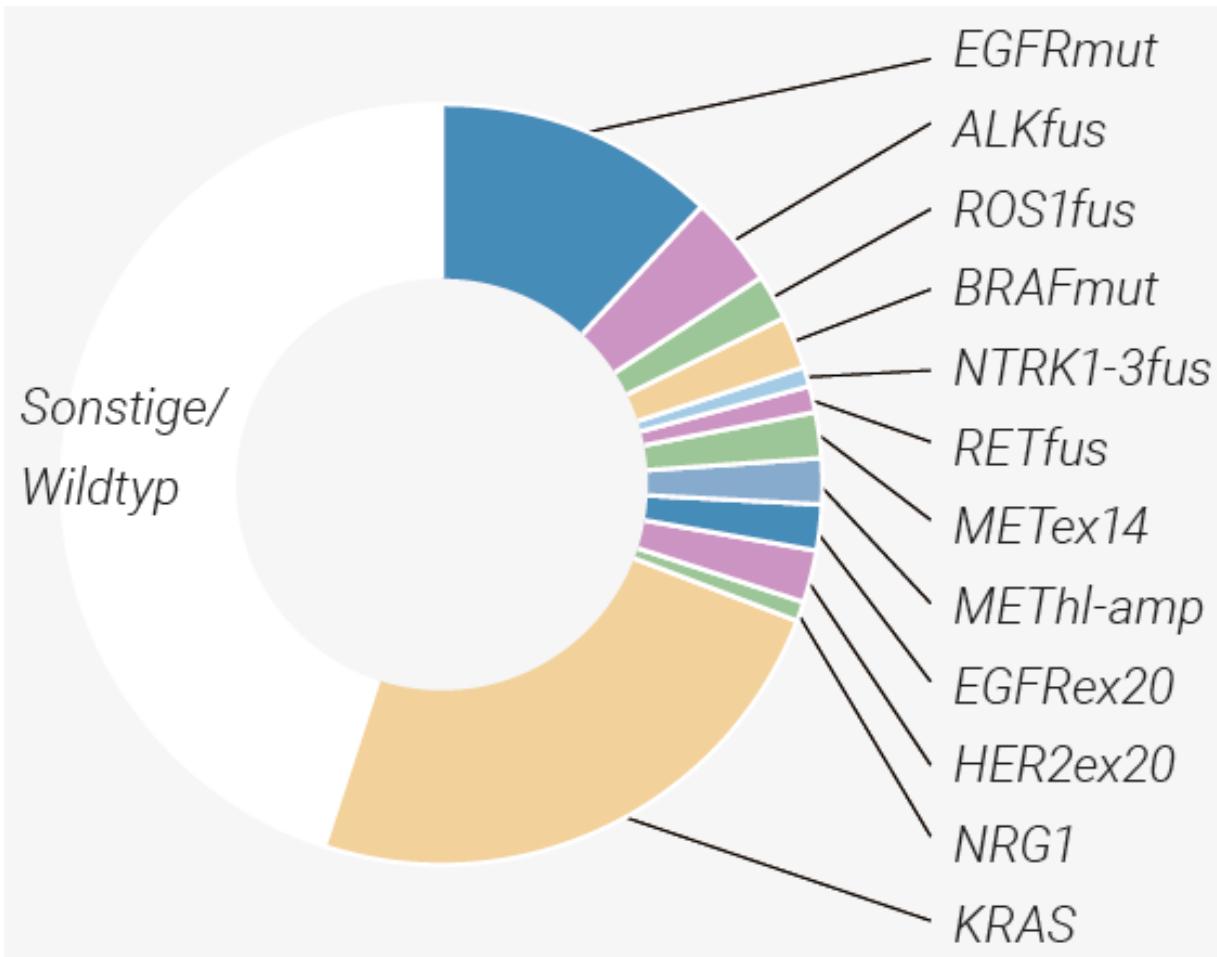
- Die Therapie wird zunehmend molekular gesteuert.
- Mediane Überlebenszeiten bis zu 6 Jahren bei zielgerichteten Therapien.

Längst nicht alle Patienten werden adäquat behandelt

- Molekulare Testraten sind inakzeptabel.
- Jedes Jahr unnötiger Verlust von vielen Tausend Patienten-Lebensjahren.

Genomische Lungenkrebs-Medizin

NGS-basierte molekulare Diagnostik vor Therapiebeginn essentiell



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

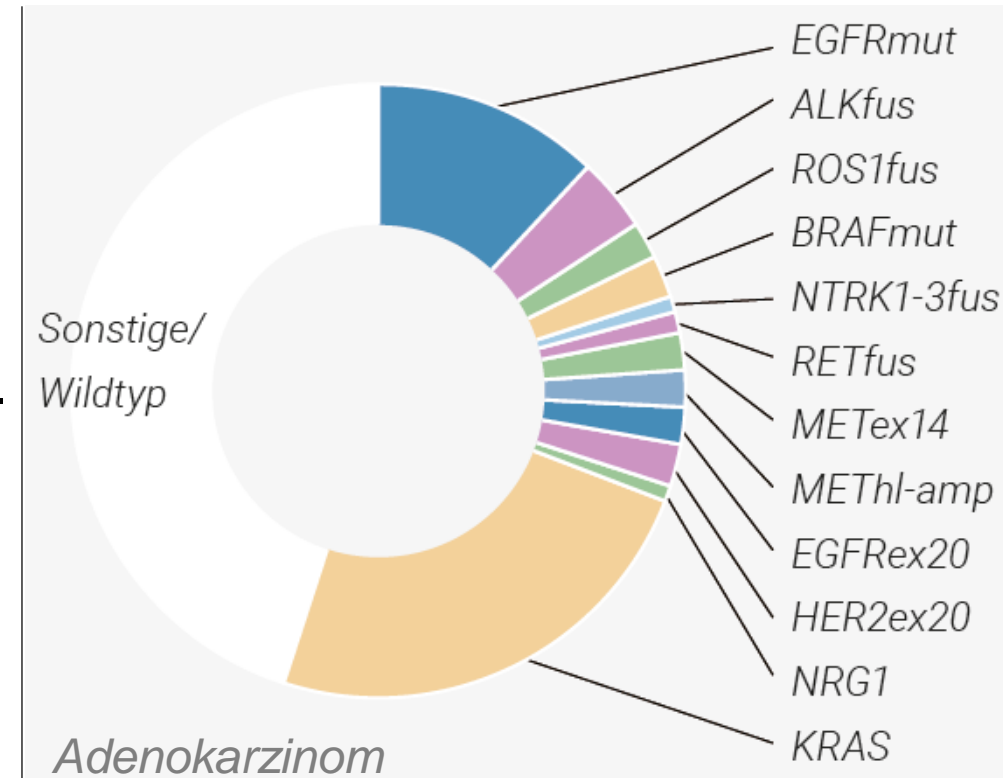
→ Ähnliche Entwicklung bei anderen Tumorerkrankungen

Genomische Lungenkrebs-Medizin

Bedeutung der 'Personalisierung' für die Patienten

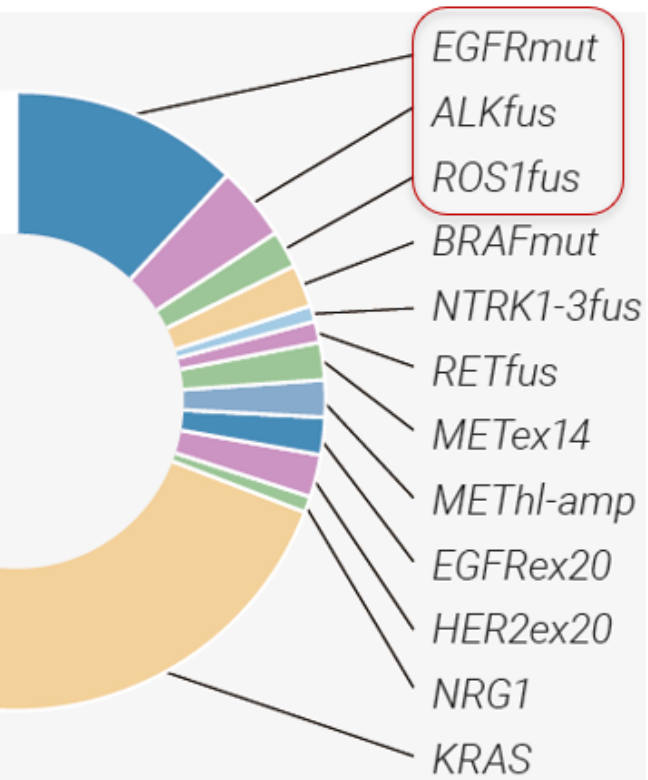
Spezifische hocheffektive Therapien / Extrem steigende Komplexität

- Fokusverschiebung auf die genomische Tumorursache.
- Patienten sind zunehmend Teil von immer kleineren genomisch definierten (teilweise tumoragnostischen) und unterschiedlich zu behandelnden Gruppen ...
- mit deutlich längerem Überleben bei viel besserer Lebensqualität dank spezifischer hocheffektiver Therapien.
- Rasante Erkenntnisfortschritte führen zu stark steigender Komplexität in Diagnostik, Therapie und Forschung.
- Viele Therapiemöglichkeiten hängen von genomischen oder Biomarker-Analysen ab, deren Ergebnisse *richtig* interpretiert werden müssen.



Bedeutung der 'Personalisierung' für Patienten

Zielgerichtete Therapie → deutlich längeres Überleben mit viel besserer Lebensqualität



EGFR-/ALK-/ROS1-Patienten haben fast alle nie geraucht und sind mehrheitlich weiblich.

Durchschnittsalter 50-55 Jahre. Viele sind deutlich jünger. Viele sind fit und sportlich.

Richtig behandelt können viele jahrelang ein (fast) normales Leben führen.



Treffen der ROS1ders mit Experten in Köln 2019

Molekulare Diagnostik

für optimale Therapieentscheidungen



Personalisierte Therapie

auf Basis der Ergebnisse



Wie erreicht man, dass *jeder* Lungenkrebspatient

- umfassend getestet wird *und*
- die bestmögliche Therapie erhält?

Molekulare Diagnostik ist kein Selbstzweck

Ziel ist die Ableitung einer passenden zielgerichteten Therapie

Kritischer Befundbericht

Bei dem Patienten liegt ein Adenokarzinom der Lunge vor.
Im untersuchten Tumormaterial (s. o.) sind genomische Alterationen von KRAS, MDM2, STK11, PPP2R1A und RAD21 nachweisbar.

Der Mikrosatellitenstatus ist stabil.

Der TMB (Tumor Mutational Burden) beträgt 5 Muts/Mb und ist damit Wirksamkeitswahrscheinlichkeit einer Immun-Checkpoint-Therapie nicht.
In den Genen NTRK1, NTRK2, NTRK3, ALK, BRAF, EGFR, ERBB2 (HER2), keine nach unserem derzeitigen Kenntnisstand signifikanten genomischen Alterationen.
Weiterhin zeigten die Gene ABL1, ACVR1B, ATM, CDKN2A/B (p16INK4) und SMO genetische Alterationen von unklarer Signifikanz, für die uns therapeutischen Optionen bekannt sind. Eine mögliche Signifikanz ist nicht bekannt.

Informationen zu ausgewählten Findings:

KRAS ist ein Mitglied der RAS-Genfamilie und leitet Wachstum über verschiedene, wachstumsfördernde Signalwege (MAPK-Pfad) im Zellkern weiter. Aktivierende RAS-Alterationen verursachen Aktivierung dieser Signalwege und führen u. a. zu unkontrollierter Zellteilung.
Durch Genamplifikation hyperaktiviertes MDM2 hemmt die Kontrollverlust über die Apoptose und über die Proliferation.
RAD21 ist Teil des Cohesin Komplexes, welcher bei der Reparatur von DNA-Brüchen eine dysregulierte RAD21-Expression führt zur Akkumulation von DNA-Brüchen.
Das STK11-Gen wirkt über verschiedene Wege tumorsuppressiv. Eine Mutation des STK11-Genes führt zu einer verminderten Tumorsuppression und die Proliferation unter ungünstiger Energieversorgung hemmt die Zellmigration.

Die nachgewiesenen Alterationen von KRAS, MDM2, RAD21 sind onkogen indem sie zu dem Verlust der Zellzykluskontrolle, dem Verlust der Fähigkeit zur Apoptose, einer Anhäufung von Mutationen und genomischen Instabilität führen.

Das Konzept des FoundationONE-Tests ist, einen umfassenden Überblick über die Konstitution der vorliegenden Erkrankung zu erhalten und anhand dieses Überblicks welche zur weiteren Behandlung in Frage kommen könnten.
Dazu werden die Ergebnisse des Testes vielschichtig auf Zusammenhänge zwischen Biomarkern, klinischen Daten, Literatur, etc. mit verschiedensten Wirkstoffen, Biomarkern, klinischen Daten, Literatur, etc. mit verschiedensten Wirkstoffen zwischen einem Finding und einem Wirkstoff, wird dieser im Report als relevant oder nicht relevant markiert.
Wirkstoff in der vorliegenden generellen Tumorklassifizierung oder in der Relevanz besitzt. Weiterhin werden im Report bei den Erläuterungen welche sich noch in der Studienphase befinden.

Nachbericht 1:

Molekularpathologischer Befundbericht: FoundationOne® CDx-Test

Probematerial und Klinische Angaben:

Inwieweit eine bestimmte Therapie in Frage kommt, muss im Zusammenhang mit dem klinischen Kontext und den jeweiligen Zulassungskriterien der Medikation durch den behandelnden Onkologen (w/m) abschließend geklärt werden.

Weitere detaillierte Informationen zu den Testergebnissen sowie zu potentiellen Therapieoptionen entnehmen Sie bitte dem beiliegenden FoundationOne®-Report.

Mit freundlichen Grüßen,

Nov. 2021: Fallbeispiel eines umfangreichen molekularpathologischen Befundberichtes, in welchem onkogene Treibermutationen detektiert wurden. Für eine zielgerichtete Therapie fehlen wichtige Details.

→ Der Patient erhält Chemo-/Immuntherapie.

Untersuchungen die kodierenden Exone von 324 Genen und ...
Die Sequenzierung erfolgte mit einer Coverage von > 500 mit der Illumina HiSeq-Technologie. Die weitere Auswertung der Sequenzdaten erfolgte sowohl über einen programmierten Algorithmus als auch manuell. Insgesamt erfasst das Testsystem in den untersuchten Genomregionen Basensubstitutionen, Insertionen, Deletionen, copy-number variations (Amplifikationen und Genverluste), Translokationen, Mikrosatelliteninstabilität und die Mutationslast des Tumors (Tumor mutational burden; TMB).
Klinisch relevante Veränderungen (Clinically relevant genomic alterations; CRGA) wurden als solche definiert, wenn diese eine gezielte Therapie indizieren bzw. kontraindizieren. Dabei werden auch Therapien, die sich in aktuellen klinischen Studien befinden, mit einbezogen.

Dieses Schreiben wurde elektronisch validiert und signiert und ist somit gültig.

Einträge in verschiedenen Datenbanken, die die Verantwortung übernehmen. Alle darauf basierenden Entscheidungen sind verbindlich. Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass die Informationen für individuelle Patienten nicht präzise und

Gründerkrankung! Weitere mögliche

Gründerkrankung erfüllt sein, diese können jedoch nicht berücksichtigt werden.

in Frage kommenden Wirkstoffes für die

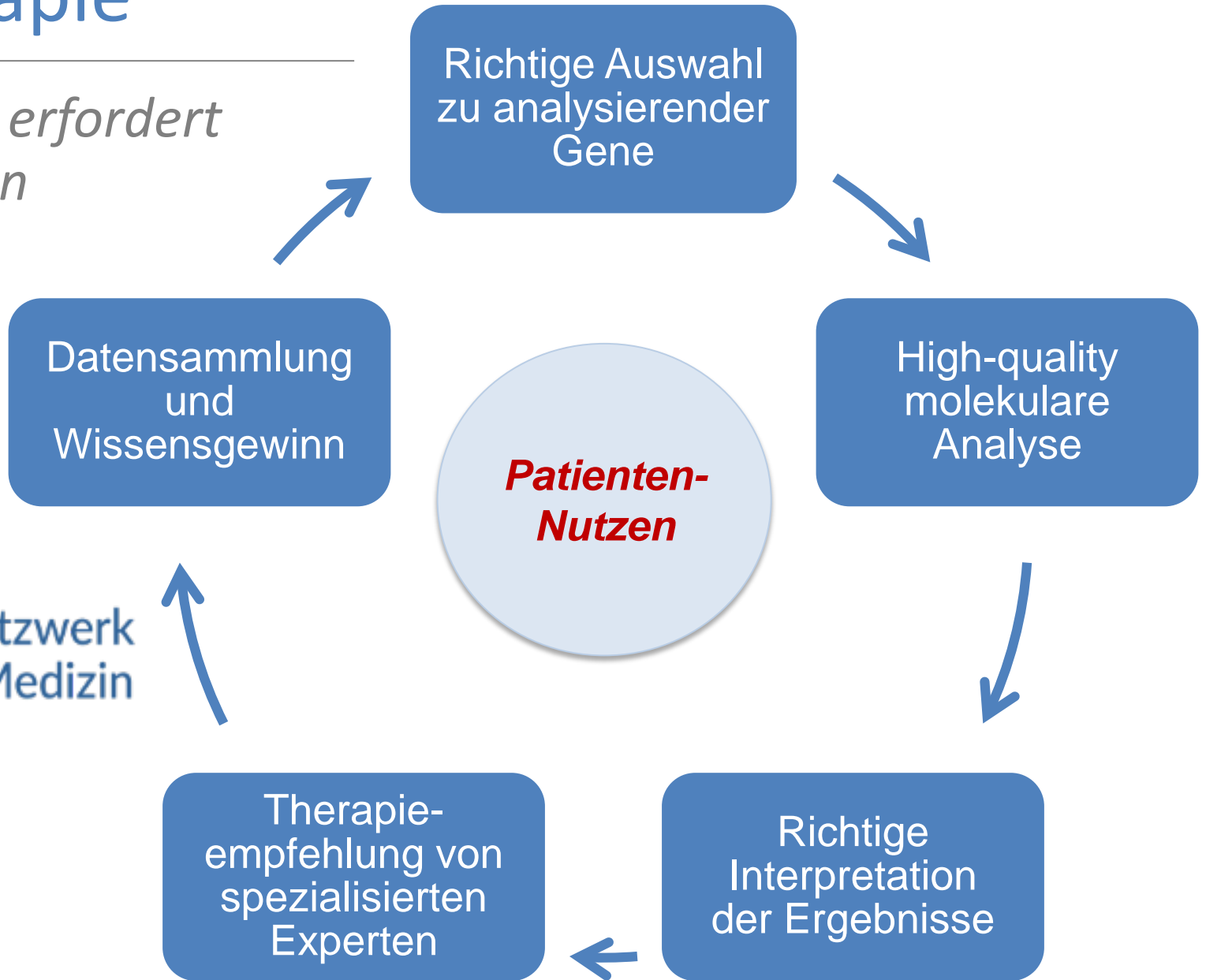
Personalisierte Therapie

Komplexität bei Lungenkrebs erfordert qualitätsgesicherte Strukturen



nNGM

Nationales Netzwerk
Genomische Medizin
Lungenkrebs



Warum ist das nNGM für Patienten so wichtig?

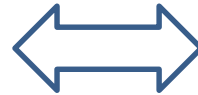
- Umfassende molekulare Diagnostik und Analyse im gesamten Netzwerk.
 - Ergebnisse werden ergänzt um konsentierete Therapieempfehlung.
 - Zentrale Diagnostik und Therapieempfehlung – dezentrale Behandlung.
 - Kostenerstattung für NGS und Beratung ambulant und stationär bei Erstdiagnose und bei jedem Rezidiv.
 - Leichter Zugang zu klinischen Studien und neuen innovativen Medikamenten.
 - Verbund ermöglicht hochwertige Forschung – auch für seltene Subgruppen – und schnellen Wissenstransfer zu den Patienten.
- **Wohnortnahe Spitzenmedizin und die optimale Therapie für Patienten.**
- **Längeres Überleben mit einer besseren Lebensqualität.**

genomDE kann weitere Therapieoptionen eröffnen

... für Patienten mit unzureichenden Möglichkeiten

Chancen

genomDE ermöglicht die Suche nach seltenen Aberrationen für Patienten mit begrenzten Therapieoptionen.



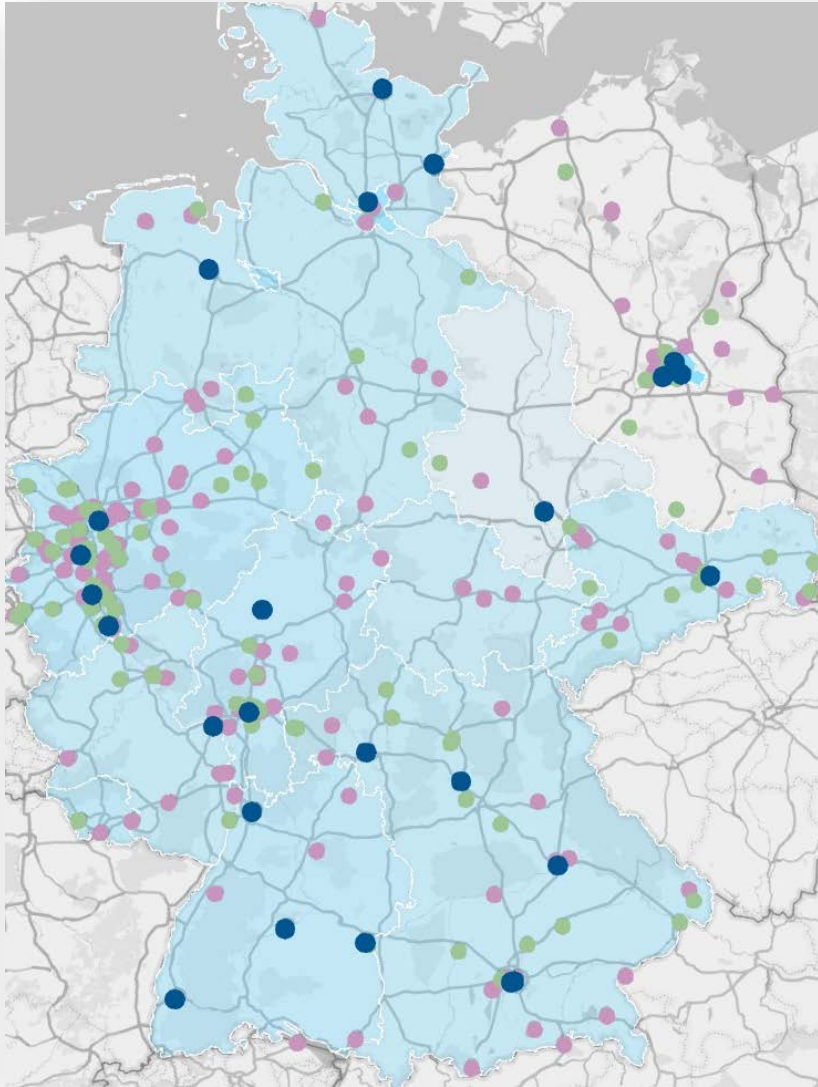
Herausforderungen

Wertvolle genomische Forschungs- und Versorgungsdaten erfordern

- wissensgenerierende hochqualifizierte Strukturen,
- Datenharmonisierung und Qualitätssicherung vor einer Datensammlung und -speicherung.

Lungenkrebspatienten fordern weiteren Ausbau des nNGM

... damit mehr Betroffene Zugang zu innovativen Therapien erhalten



→ Die harmonisierte Zusammenarbeit und gemeinsame Erhebung und Nutzung von Daten im nNGM fortsetzen.

→ **Das Netzwerk in seiner Qualität und Tiefe für genomDE nutzen.**

● 23 Netzwerkzentren (26 Standorte)

● 140 Praxen / MVZs

● 154 Krankenhäuser

Vielen Dank

für Ihre Aufmerksamkeit!

