



nNGM

National Network
Genomic Medicine
Lung Cancer

Genomische Medizin in der Onkologie: Lungenkrebs und Brustkrebs als Paradigmen personalisierter Krebstherapie und -prävention

Jürgen Wolf
Centrum für Integrierte Onkologie
Uniklinik Köln

LungCancerGroup
Cologne

Network
Genomic Medicine
Lung Cancer

CIO
Centrum für Integrierte Onkologie
Aachen Bonn Köln Düsseldorf

Potentielle Interessenskonflikte

- **Advisory boards and lecture fees:**

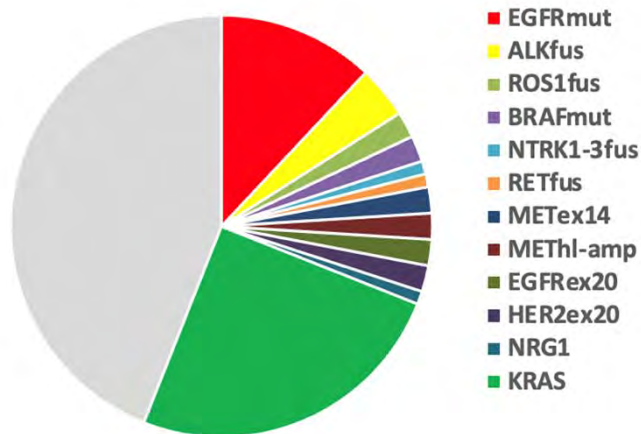
Amgen, AstraZeneca, Bayer, Blueprint, BMS, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Daiichi Sankyo, Ignyta, Janssen, Lilly, Loxo, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Seattle Genetics, Takeda

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

BMS, Janssen Pharmaceutica, Novartis, Pfizer

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

Beispiel: Therapierbare Treibermutationen beim Lungenkarzinom



- **Personalisierte (= Mutations-spezifische) Therapien für >50% der Patienten verfügbar**
> Kinaseinhibitoren, monoklonale Antikörper u.a.
- **Voraussetzung: breite (NGS-basierte) molekulare Diagnostik vor der Therapieentscheidung**

Medianes Überleben bei fortgeschrittenem Lungenkrebs erhöht von unter 1 Jahr mit Chemotherapie alleine auf 4 – 7 Jahre in molekularen Subgruppen

Herausforderung: Zugang aller Patienten zu *state of the art* Testung und Therapie

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

Zentralisierung von Diagnostik, Beratung, Evaluation



- Molekulare Diagnostik mit regelmäßiger Weiterentwicklung und QS
- Konsentierete Empfehlungen zur Therapie und Molekulare Tumorboards
- Zweitmeinungsangebot
- Allokation in klinische Studien
- **Datenbanken und kontinuierliche Evaluation**

Forschungs-nahe Spitzenzentren

heimatnahe Routinebehandlung für die Mehrheit der Patienten



Tumorgewebe
Klinische Daten



Befund
Empfehlung
Beratung



Krankenhäuser und Praxen

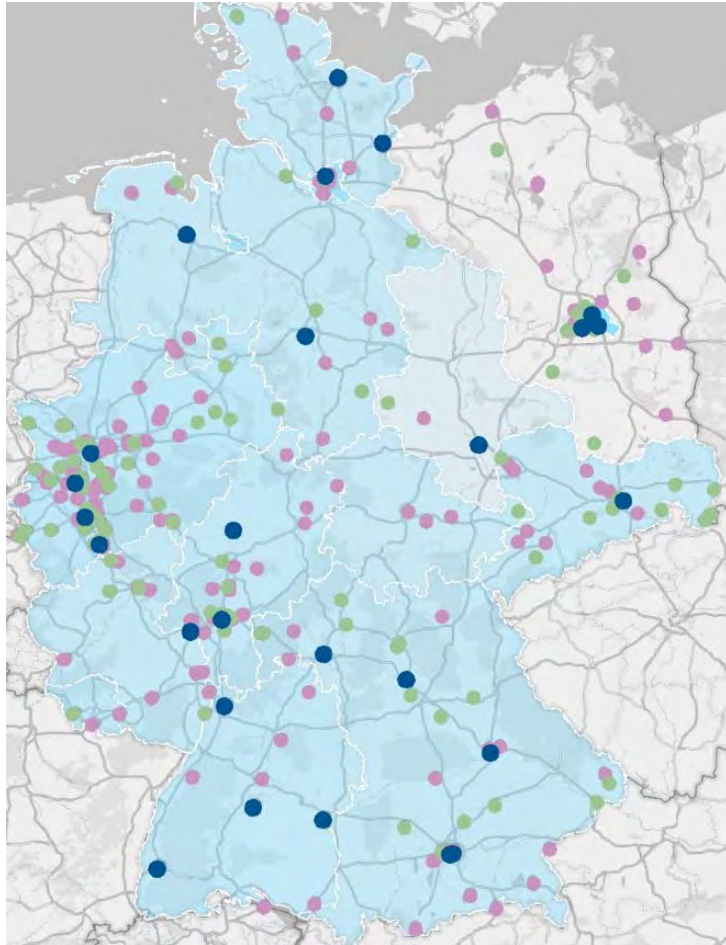
Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs

gefördert von der Deutschen Krebshilfe seit 2018
und den Krankenkassen

www.nngm.de



nNGM | National Network
Genomic Medicine
Lung Cancer



„Netzwerk der Netzwerke“

● 23 Netzwerkzentren

385 Netzwerkpartner:

● 190 Praxen / MVZs

● 195 Krankenhäuser

23 Netzwerkzentren an 26 Standorten:

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

Stand 2022:

**ca. 16.000 Pat. mit fortgeschrittenem
NSCLC erfasst
= ca. 60% der Zielpopulation**

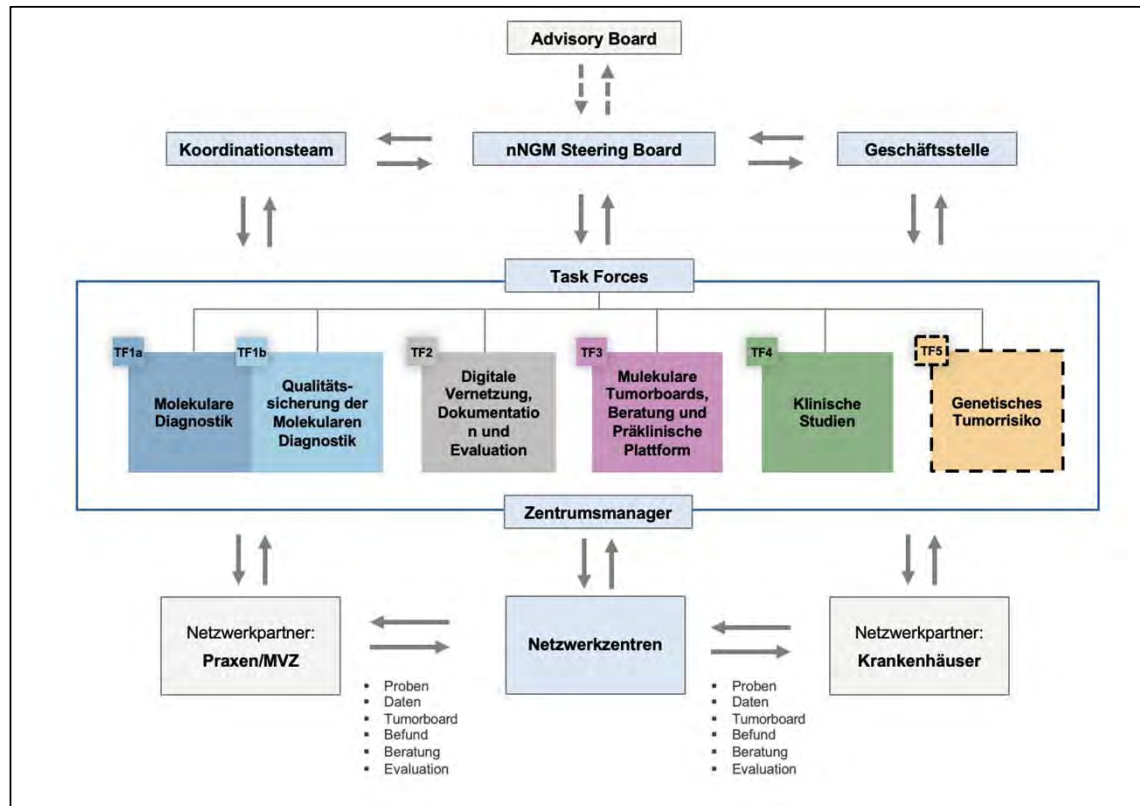
- harmonisierte NGS-basierte breite molekulare Testung mit zentraler QS
- harmonisierte Interpretation und Empfehlung
- Studienallokation
- Erstattung durch die Krankenkassen durch Besondere Versorgungsverträge
- **Zentrale Datensammlung und Evaluation**

Koordinationsteam: J Wolf (Köln), Sprecher, R Büttner (Köln), C v Kalle (Berlin) / nNGM Geschäftsstelle (Köln): A Kron

Die Struktur des nNGM Verbunds



nNGM | Nationales Netzwerk
Genomische Medizin
Lungenkrebs



TF 1 Molekulare Diagnostik

- Bundesweit harmonisierte NGS-Diagnostik
- Methodische Weiterentwicklung und QS

TF 2 Digitale Vernetzung und Datensammlung

- IT-Architektur mit zentraler Datenbank
- Vernetzung mit anderen Initiativen

TF 3 Molekulares Tumorboard und präklinische Mutationscharakterisierung

- Harmonisierung der Empfehlungen
- Präklinische Plattform

TF 4 Klinische Studien

- Flächendeckendes Angebot bei seltenen Mutationen
- Entwicklung eigener Studienprotokolle

TF 5 Genetisches Tumorrisiko

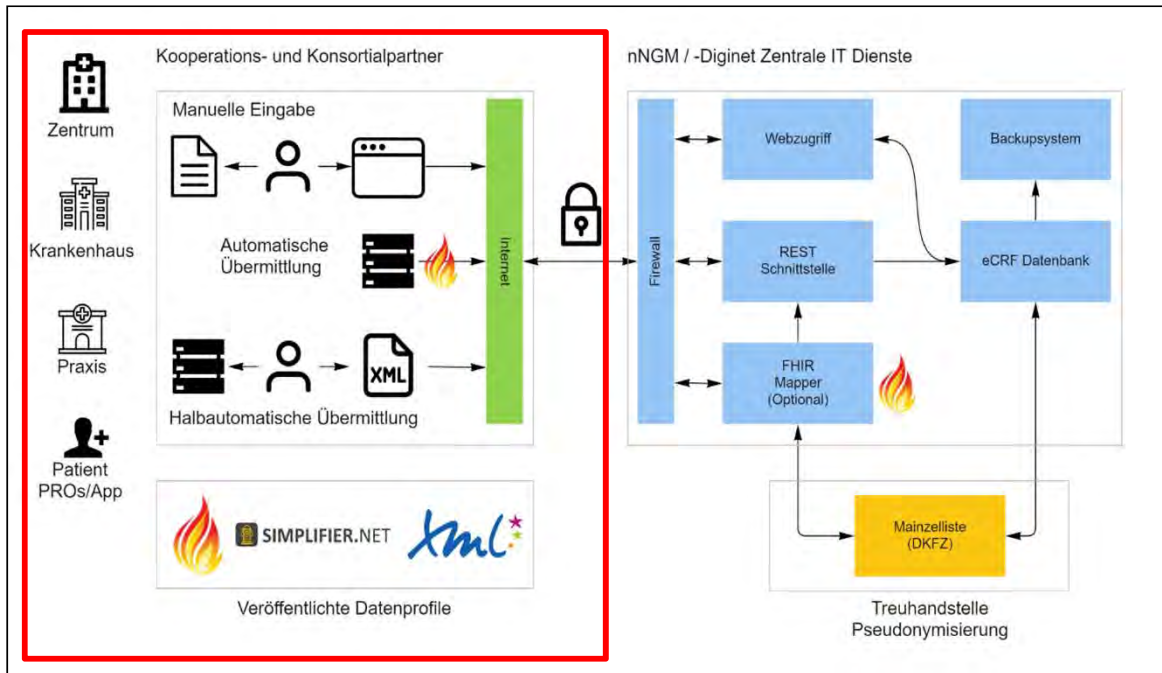
IT-Architektur und Datenflüsse im nNGM

TF 2: Sprecher A. Kron (Köln), M. Lablans (Heidelberg/DKFZ), C. v. Kalle (Berlin Charité)



nNGM | Nationales Netzwerk
Genomische Medizin
Lungenkrebs

Zentrale nNGM Datenbank

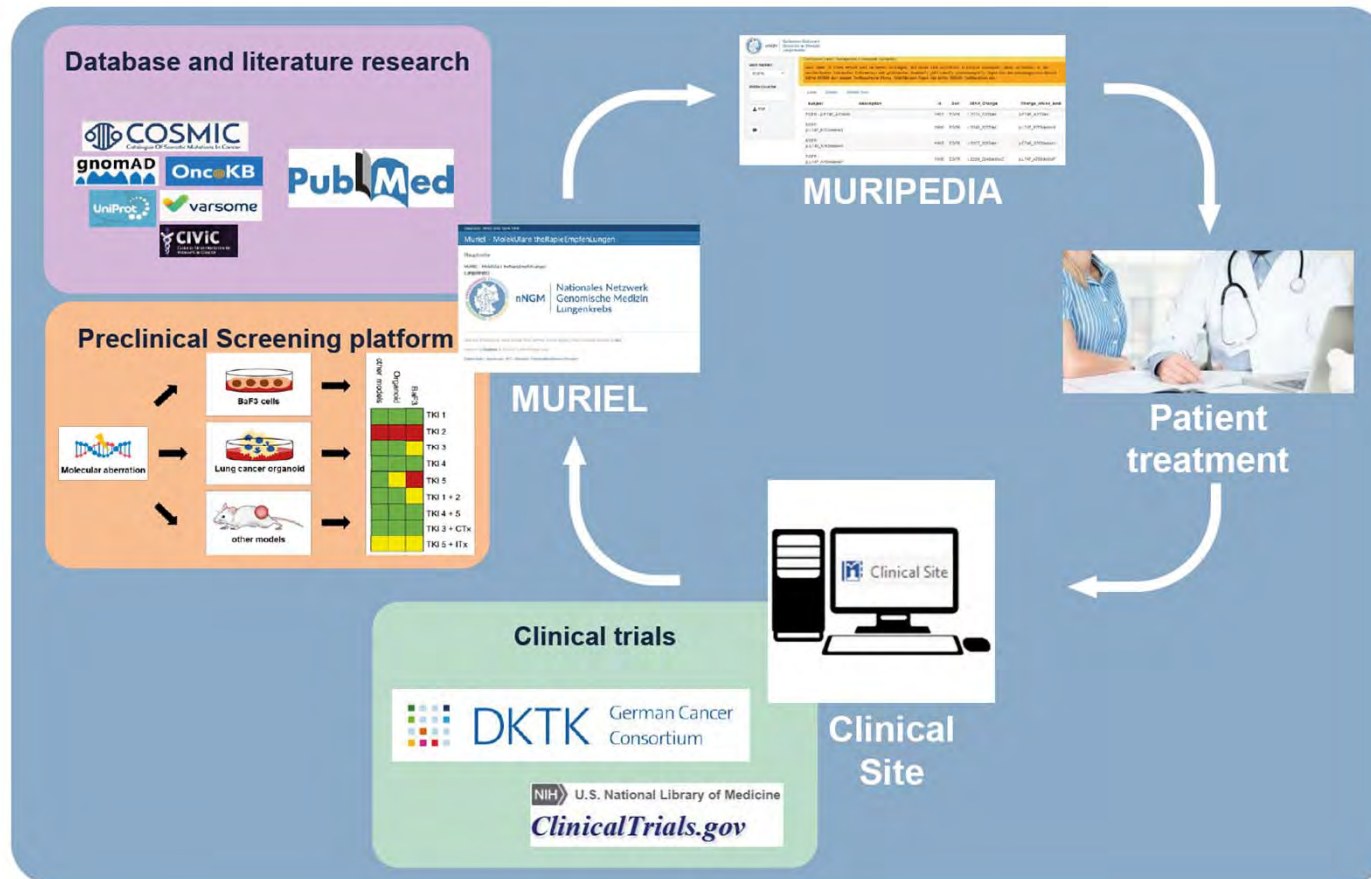


- nNGM Datenbank: ca. 25.000 Patienten mit klinischen und genomischen Daten
- Nutzung für Klinik (Klarnamen) und Forschung (Pseudonymisierung)
- Übermittlung von klinischen Daten (intersektoral) und Diagnostikdaten (Netzwerkzentren)
- Datenformate konsentiert mit ADT, DNPM, MI-I, Interop-Council
- **Als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

Produktiv mit Echtdata im nNGM (inklusive Workflow-Support ab der Anforderung für molekularpathologisch Diagnostik) und im DigiNet-Projekt des G-BA

Harmonisierung der Empfehlung und Generierung von Evidenz

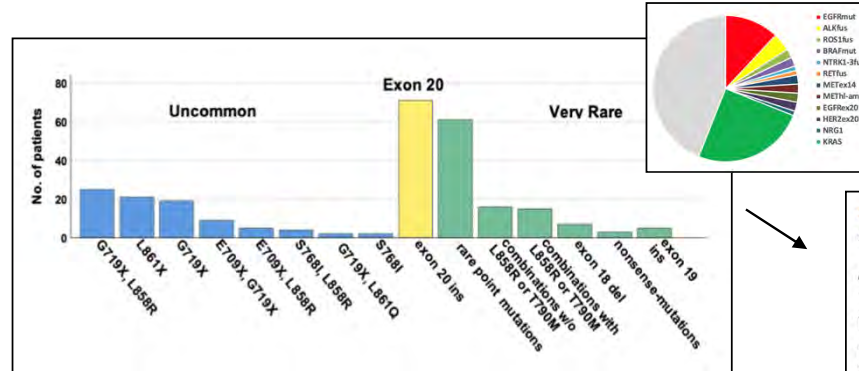
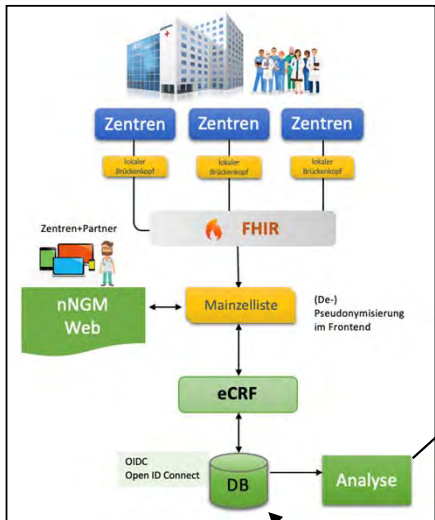
TF 3: Sprecher C.Brandts (Frankfurt), S.Loges (Heidelberg), M.Wermke (Dresden)
in Zusammenarbeit mit A.Heyll, Kompetenzzentrum MDK



- Workflow zur kontinuierlichen Generierung von klinischer und präklinischer Evidenz im nNGM
- bundesweite Verknüpfung von Präklinik und Klinik

Generierung von Evidenz aus der Versorgung

aktuell: genomische und klinische Daten von ca. 25.000 Patienten



834 Fälle mit untypischen EGFR-Mutationen

> Ann Oncol. 2022 Mar 6;S0923-7534(22)00361-1. doi: 10.1016/j.annonc.2022.02.225. Online ahead of print.

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

M Janning¹, J Süptitz², C Albers-Leischner³, P Delpy⁴, A Tufman⁵, J-L Velthaus-Rusik³, M Reck⁶, A Jung⁷, D Kauffmann-Guerrero⁵, I Bonzheim⁸, S Brändlein⁹, H-D Hummel¹⁰, M Wiesweg¹¹, H-U Schildhaus¹², J A Stratmann¹³, M Sebastian¹³, J Alt¹⁴, J Buth¹⁵, I Esposito¹⁵, J Berger¹⁶, L Tögel¹⁷, F C Saalfeld¹⁸, M Wermke¹⁸, S Merkelbach-Bruse¹⁹, A M Hillmer²⁰, F Klauschen⁷, C Bokemeyer³, R Buettner¹⁹, J Wolf², S Loges²¹

Muriel - Molekulare theRapieEmpfehlungen für Lungenkrebs

Gene	ALK	BRAF	CTNNB1	EGFR
ALK (ENST00000399048) NM_024324.4	BRAF (ENST00000218902) NM_064334.4	CTNNB1 (ENST00000304996) NM_019043.3	EGFR (ENST00000275493) NM_052283.3	
ERBB2 (ENST00000209371) NM_024488.2	FGFR1 (ENST00000447712) NM_023119.2	FGFR2 (ENST00000355487) NM_020141.4 (Rev. 04a) (also see the Exon 8 Variantierung von NM_020141.4 (ENST00000461416.0))	FGFR3 (ENST00000464802) NM_020142.4	
FGFR4 (ENST00000292408) NM_213647.1	IDH1 (ENST00000345143) NM_055986.2	IDH2 (ENST00000330863) NM_021682.2	Immuntherapie	
KRAS (ENST00000311936) NM_023360.2	MAP2K1 (ENST00000307102) NM_027553.1	MET (ENST00000307723) NM_021275.02	NRAS (ENST00000309353) NM_023244.4	

ESMO OncologyPRO

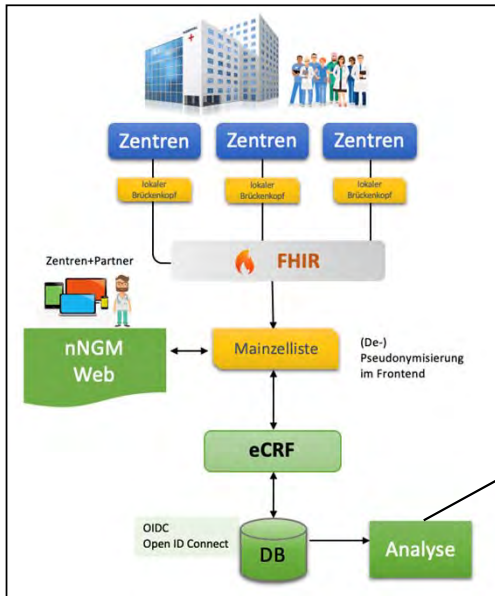
ESMO > Oncology News

GERMAN NATIONAL NETWORK GENOMIC MEDICINE SUGGESTS A NOVEL CLASSIFICATION OF ATYPICAL EGFR MUTATIONS

Classifications is proposed according sensitivity of atypical EGFR mutations to tyrosine kinase inhibitors

Date: 11 Mar 2022
Topics: Lung and other thoracic tumours; Personalised medicine

Generierung von Evidenz aus der Versorgung



> J Thorac Oncol. 2019 Apr;14(4):606-616. doi: 10.1016/j.jtho.2018.12.013. Epub 2018 Dec 31.

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

Matthias Scheffler¹, Andreas Hans Scheel¹, Nima Abedpoori¹, Jana Fassunke¹, Wolfgang Schmalzer¹, Richard Riederer¹, Winfried Randerath¹, Rieke Frank¹, Roman K Thoenes¹

> J Thorac Oncol. 2021 Apr;16(4):572-582. doi: 10.1016/j.jtho.2020.11.017. Epub 2020 Dec 9.

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

Anna Kron¹, Matthias Scheffler¹, Anna-Kristina Eisele¹, Rieke Nila Fischer¹, Juliane Sueptitz¹, Michael Hamm⁸, Stefan Krueger¹², Wolfram Meister¹, Wolfgang Schulte¹

> J Thorac Oncol. 2021 Nov;16(11):1952-1958. doi: 10.1016/j.jtho.2021.06.025. Epub 2021 Jul 8.

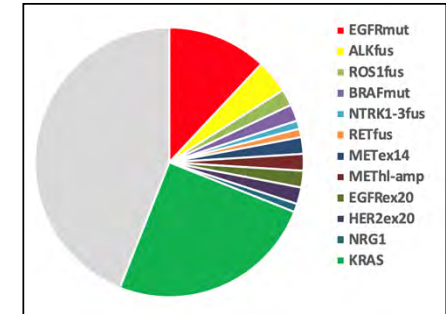
Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors Alone or in Combination With Chemotherapy in NSCLC Harboring ERBB2 Mutations

Felix C Saalfeld¹, Carina Wenzel², Petros Christopoulos³, Sabine Merkelbach-Bruse⁴, Timm M Reissig¹, Johannes Berger¹, Albrecht Stenzinger¹, Sylvia Herold², Gerlinde Schmiegel¹, Cornelius F Walther¹, Martin Wermke¹

> J Thorac Oncol. 2022 Jan;17(1):76-88. doi: 10.1016/j.jtho.2021.08.764. Epub 2021 Sep 30.

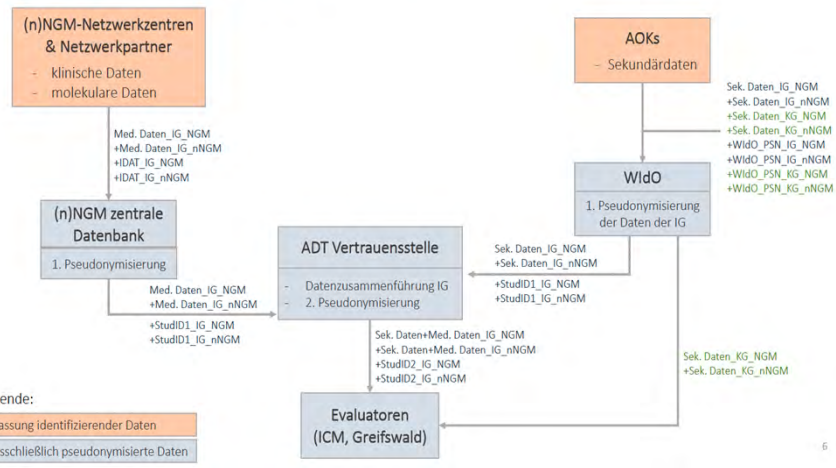
Comprehensive Analysis of TP53 and KEAP1 Mutations and Their Impact on Survival in Localized- and Advanced-Stage NSCLC

Mohamed Mahde Saleh¹, Matthias Scheffler², Sabine Merkelbach-Bruse¹, Andreas Hans Scheel¹, Bastian Ulmer¹, Jürgen Wolf², Reinhard Buettner³

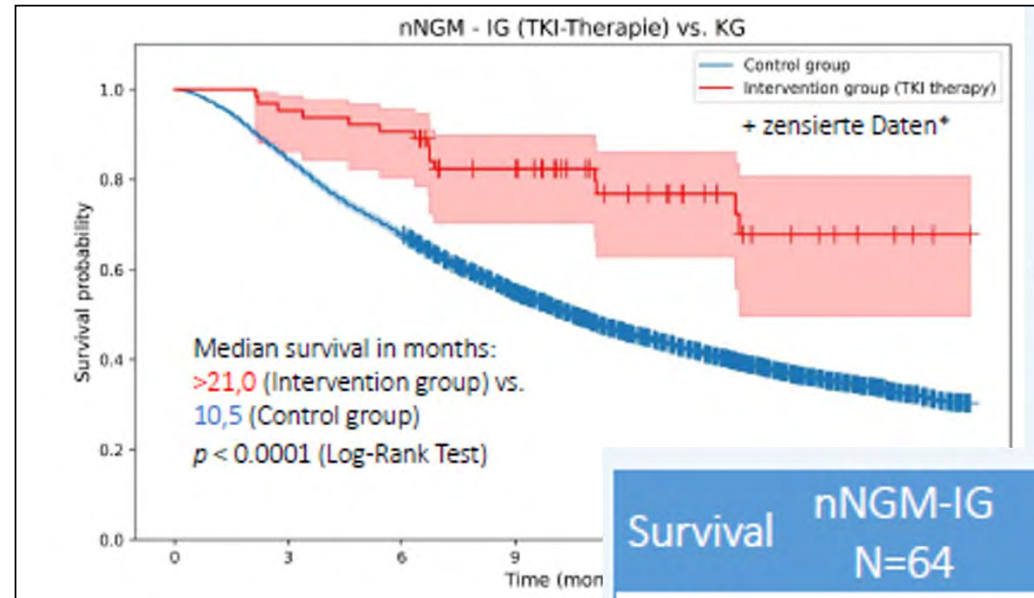


Integrierte Auswertungen mit anderen Datenquellen: Externe AOK Evaluation von nNGM

Evaluationskonzept – Datenflüsse



Evaluation durch A. Kästner, W. Hoffmann,
Universität Greifswald



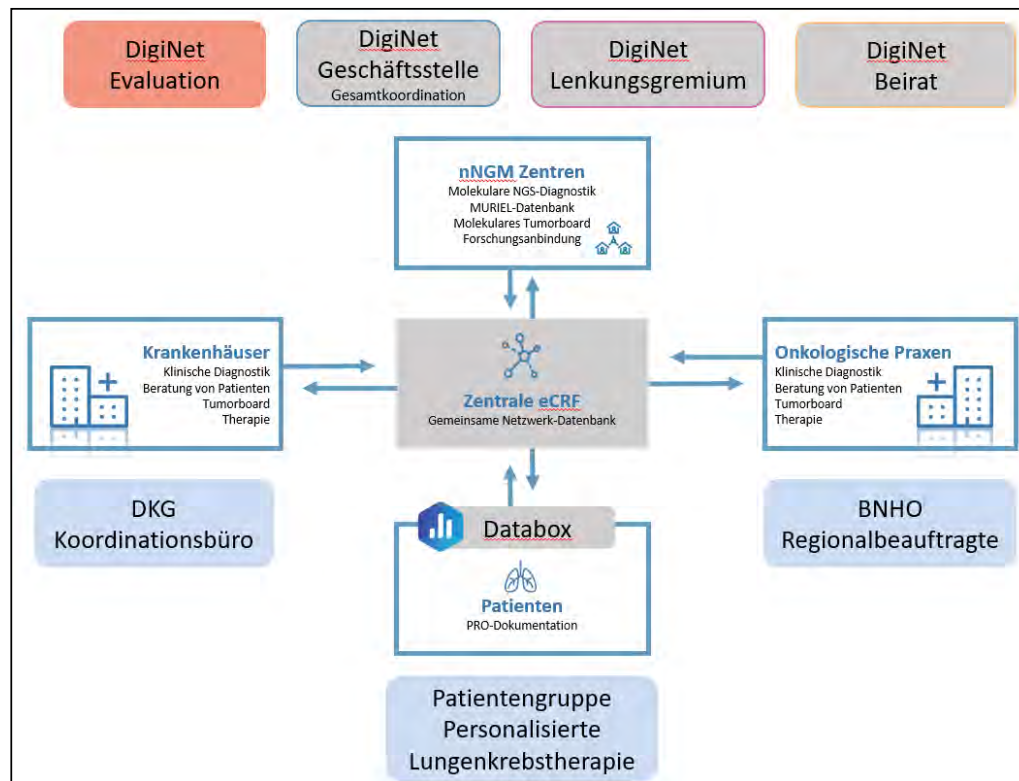
Survival	nNGM-IG N=64	nNGM-KG N=9.432
6M.	90,6%	67,9%
12M.	76,9%	45,8%
18M.	67,8%	34,5%

> signifikanter Überlebensvorteil für nNGM Patienten

Kästner et al, Publikation in Vorbereitung

DigiNet: nNGM Weiterentwicklung durch digitale Vernetzung von Behandlungspartnern und Patienten

gefördert ab Herbst 2021 durch Innovationsfonds



Messung des Outcomes und Optimierung der Vernetzung (Prozessqualität)

DigiNet-Studie:

Einschluss: 2.400 Patienten mit NSCLC Stadium IV
LKR-Kontrollkohorte: 7.080 Patienten

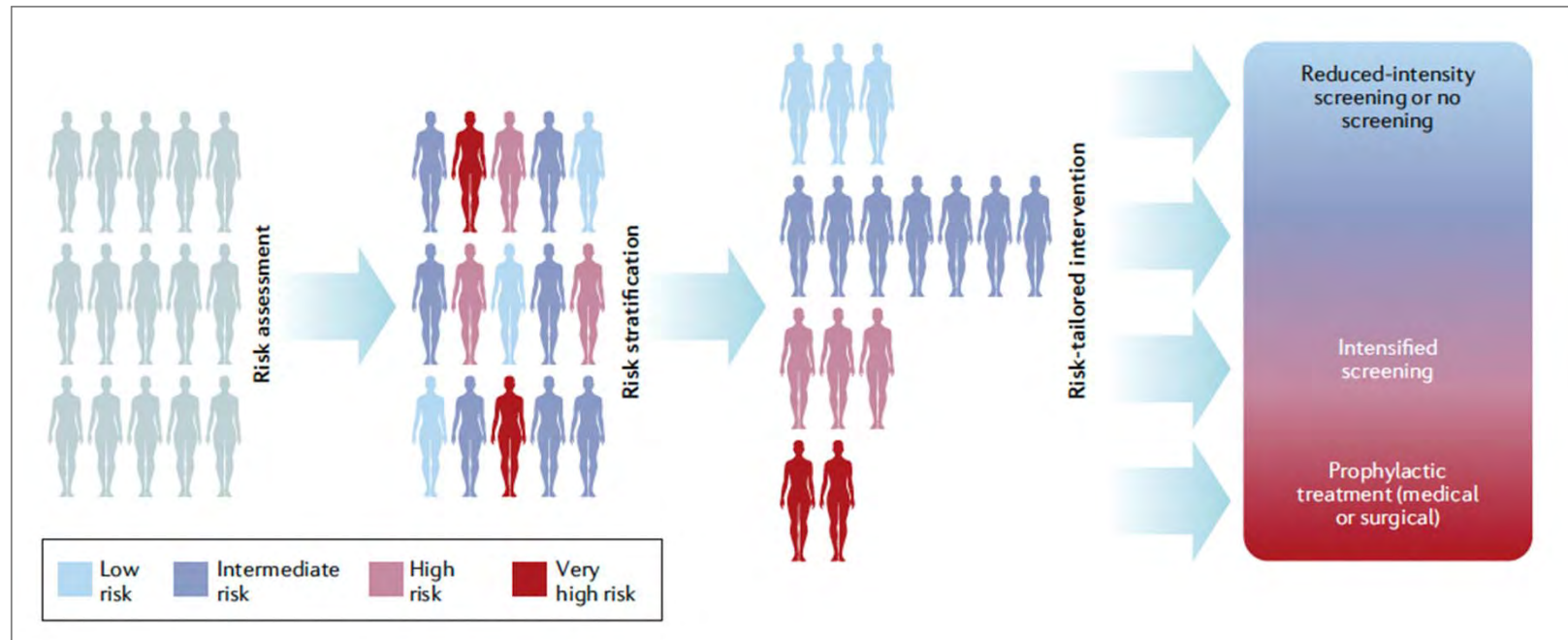
➤ **Kontinuierliche Erfassung der “Patient Journey“ mittels digitaler Vernetzung**

Antragsteller:

nNGM Zentren, AOKs, BARMER, DKG, BNHO, Kliniken und Praxen, Patientenvertreter, Uni Greifwald, IGKE Köln, FOM Köln (Evaluation)

Genomische Medizin in der Prävention

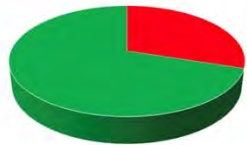
Beispiel Mammakarzinom Screening



Einsatz genomischer Marker zur Risikostratifizierung in den Screening-Programmen

Familiäre Belastung bei Brust- und Eierstockkrebs

Tumortyp	Erblicher Beitrag (95 % KI)
Brustkrebs	27 % (4 - 41)
Eierstockkrebs	22 % (0 - 41)
Darmkrebs	35 % (10 - 48)
Prostatakrebs	42 % (29 - 50)



- fam. Belastung
- keine fam. Belastung

Cancer genetics

ORIGINAL ARTICLE

Prevalence of *BRCA1/2* germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer

Karin Kast,^{1,2} Kerstin Rhiem,³ Barbara Wappenschmidt,³ Eric Hahnen,³ Jan Hauke,³ Britta Bluemcke,³ Verena Zarghooni,³ Natalie Herold,³ Nina Ditsch,⁴ Marion Kiechle,⁵ Michael Braun,⁶ Christine Fischer,⁷ Nicola Dikow,⁷ Sarah Schott,^{8,9} Nils Rahner,¹⁰ Dieter Niederacher,¹¹ Tanja Fehm,¹¹ Andrea Gehrig,¹² Clemens Mueller-Reible,¹² Norbert Arnold,¹³ Nicolai Maass,¹³ Guntram Borck,¹⁴ Nikolaus de Gregorio,¹⁵ Caroline Scholz,¹⁶ Bernd Auber,¹⁶ Raymonda Varon-Manteeva,¹⁷ Dorothee Speiser,¹⁸ Judit Horvath,¹⁹ Nadine Lichey,¹⁹ Pauline Wimberger,^{1,2} Sylvia Stark,²⁰ Ulrike Faust,²¹ Bernhard H F Weber,²² Gunter Emons,²³ Silke Zachariae,²⁴ Alfons Meindl,⁵ Rita K Schmutzler,³ Christoph Engel,²⁴ on behalf of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (GC-HBOC)

➔ ***BRCA1/2* Mutationen 25 %**

Cancer Medicine

Open Access

ORIGINAL RESEARCH

Gene panel testing of 5589 *BRCA1/2*-negative index patients with breast cancer in a routine diagnostic setting: results of the German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer

Jan Hauke¹ , Judit Horvath², Eva Groß³, Andrea Gehrig⁴, Ellen Honisch⁵, Karl Hackmann⁶, Gunnar Schmidt⁷, Norbert Arnold⁸, Ulrike Faust⁹, Christian Sutter¹⁰, Julia Hentschel¹¹, Shan Wang-Gohrke¹², Mateja Smogavec¹³, Bernhard H. F. Weber¹⁴, Nana Weber-Lassalle¹, Konstantin Weber-Lassalle¹, Julika Borde¹, Corinna Ernst¹, Janine Altmüller^{15,16,17}, Alexander E. Volk¹⁸, Holger Thiele^{15,16,17}, Verena Hübel¹, Peter Nürnberg^{15,16,17}, Katharina Keupp¹, Beatrix Versmold¹, Esther Pohl¹, Christian Kubisch¹⁸, Sabine Grill³, Victoria Paul², Natalie Herold¹, Nadine Lichey², Kerstin Rhiem¹, Nina Ditsch¹⁹, Christian Ruckert², Barbara Wappenschmidt¹, Bernd Auber⁷, Andreas Rump⁶, Dieter Niederacher⁵, Thomas Haaf⁴, Juliane Ramser³, Bernd Dworniczak², Christoph Engel^{20,21}, Alfons Meindl³, Rita K. Schmutzler¹ & Eric Hahnen¹ 

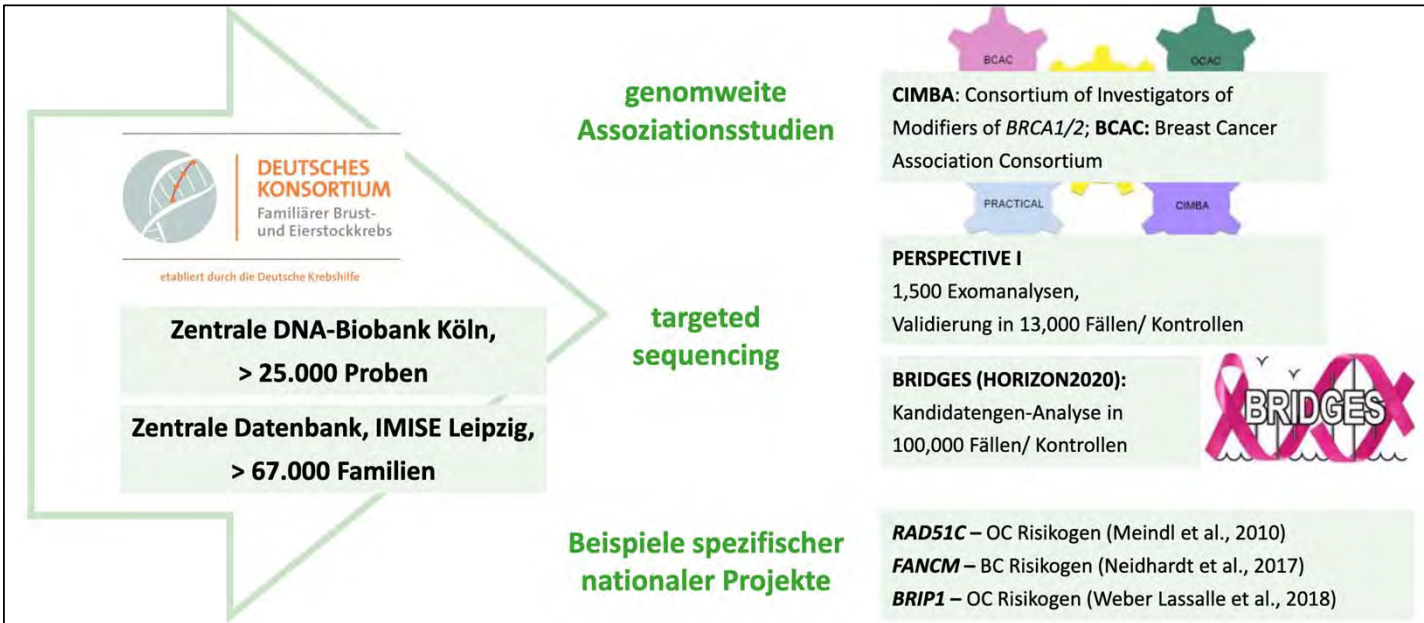
➔ **Weitere Risikogene 5%**

In Deutschland erfüllen rund 30 % der Frauen mit Brust- und/oder Eierstockkrebs die Einschlusskriterien für eine genetische Testung



Aufgaben des FBREK- Konsortiums:

- Suche nach neuen Risikogenen,
- Umsetzung in die Versorgung
- Nachweis des klinischen Nutzens

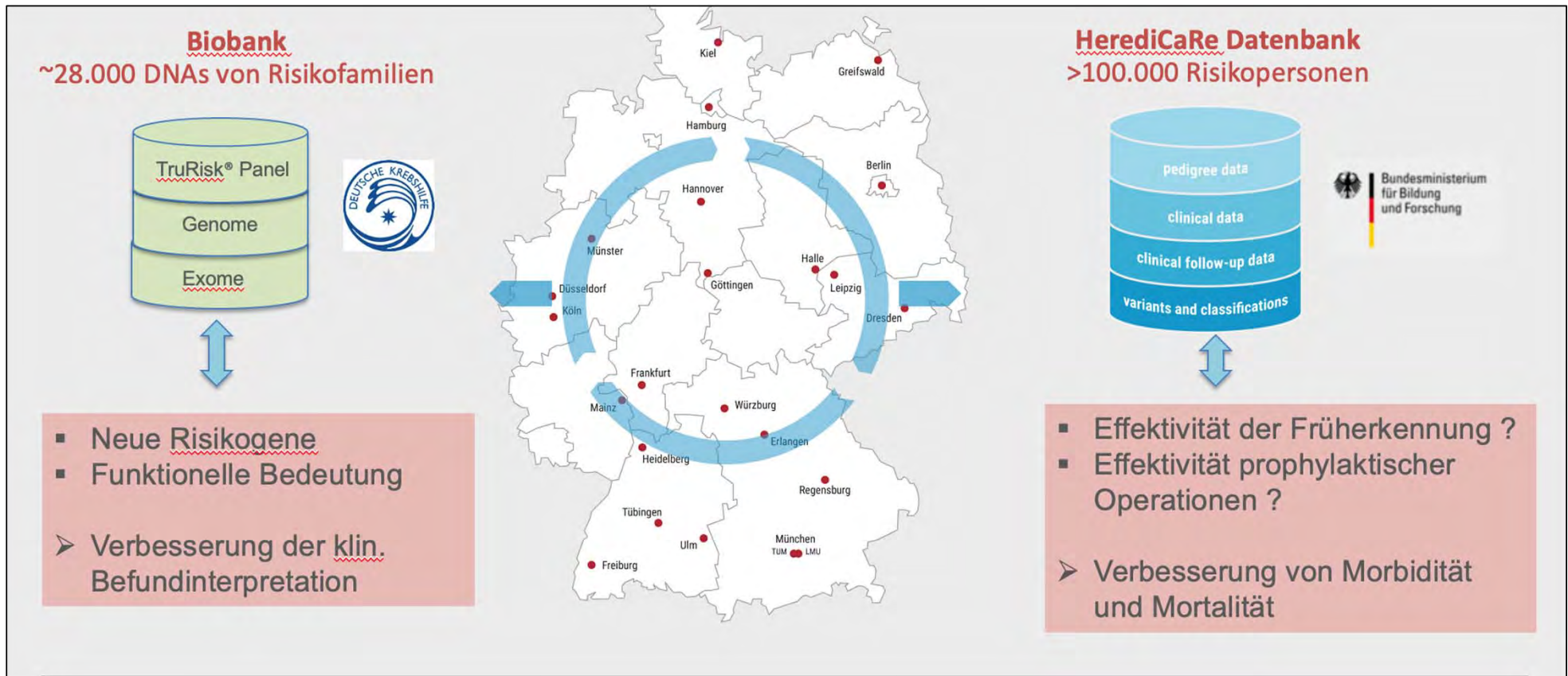


Kernelemente des Konsortiums: die zentrale Biobank und die zentrale HerdiCaRe Datenbank



DEUTSCHES KONSORTIUM
 Familiärer Brust- und Eierstockkrebs
 Zentrum Köln

etabliert durch die Deutsche Krebshilfe



Klinische Translation: bundesweites Netzwerk mit arbeitsteiliger Kooperation von universitären Zentren und DKG-zertifizierten Brust- und GK-Zentren



23 universitäre Zentren



Spezialisierte Verträge mit
91 Krankenkassen nach §140a

Intersektorale Kooperation

- Gemeinsames SOPs
- Interdisziplinäre online Gendiagnostikboards
- Fortbildungen/Hospitationen
- eLearning Plattform



220 Kooperationspartner
zert. Brustzentren und gyn. KZ

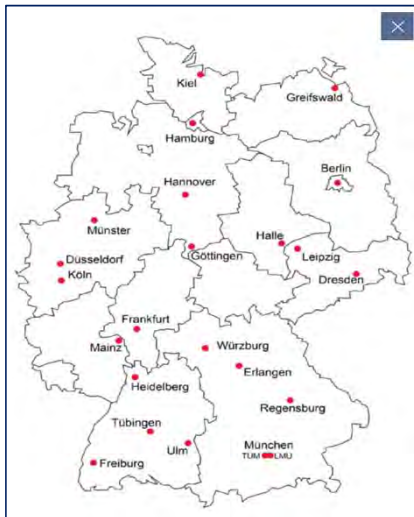


www.konsortium-familiärer-brustkrebs.de

Implementation of personalized cancer care: our nationwide role models

German Consortium for Hereditary Breast and Ovary Cancer

funded by DKH



- **23 GC-HBOC centres**
- **233 national collab.partners**

HerediCaRe database (FMER)
~62,500 families



DNA biobank
27,500 samples



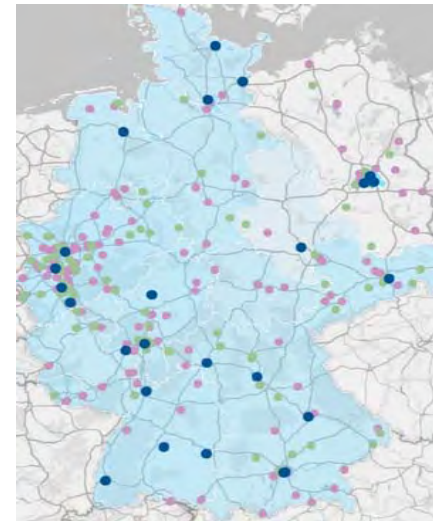
- **Centralized**
 - NGS-diagnostics and QA
 - Counseling + trial allocation
 - Evaluation
- **Close to home clinical care**
- **Reimbursement § 140 SGB V contracts**

Speaker: R.Schmutzler (Köln)
GC-HBOC Headquarter (Köln): K.Riehm, E.Hahnen

National Network Genomic Medicine (nNGM) Lung Cancer

funded by DKH

(2018-2028 / 2021-2023)



23 nNGM centres

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

> 400 regional partners
> 16.000 pts. in 2020

- **Centralized**
 - NGS-diagnostics and QA
 - Therapy recommendation + trial allocation
 - Evaluation
- **Close to home treatment**
- **Reimbursement § 140 SGB V contracts**

Coord. team: J Wolf (Köln), speaker, R Büttner (Köln), C v Kalle (Berlin) nNGM
Office (Köln): A Kron, J Süptitz

Intensive Zusammenarbeit mit Patienten in beiden Netzwerken

Willkommen beim Patienten-Netzwerk Personalisierte Lungenkrebstherapie

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 Therapieoption und Überlebenschancen von Lungenkrebspatienten in Deutschland verbessern.
- Patientenzentrierte Forschung**
Wir brauchen neue Therapieansätze, ein besseres Nebenwirkungsmanagement und die Vernetzung von Ärzten, Patienten und Forschern.

PATIENTS driving RESEARCH!

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 tankte 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."

Verein Zielgenau e.V.

BRCA-Netzwerk e.V.

Suche
Über uns
Kontakt
Unterstützen Sie uns mit Ihrer Spende!

Genetisches Risiko
Familiäre Krebserkrankungen
Aktuelles

BRCA-Netzwerk e.V.
Hilfe bei familiären Krebserkrankungen

Wir stellen auf dieser Seite Informationen rund um das Thema, Erfahrungsberichte, Tipps und Möglichkeiten zum Austausch mit betroffenen Menschen aus Perspektive der Selbsthilfe zur Verfügung.

BUNDESWEITE ANSPRECHPARTNER

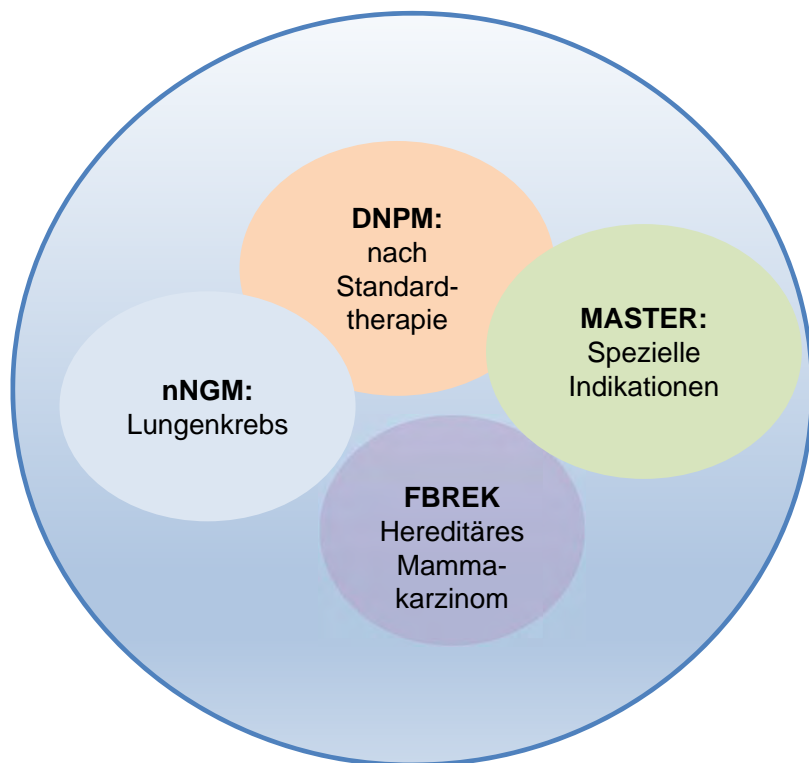
ONLINE GESPRÄCHSKREISE

Wir bieten Ihnen Hilfe bei familiären Krebserkrankungen

ÜBER DAS NETZWERK

Integration der Netzwerke in das Modellvorhaben nach §64e

Gesamtheit der onkologischen Patienten



Etablierte Netzwerke:

- **Definition Zugangsvoraussetzungen**
- **Molekulares Tumorboard**
- **Etablierte Netzwerke mit Zuweisern**
- **Klinische Datenbanken mit Follow-Up Registern (klinische Datenknoten)**
- **Evaluation**

Danke !



• allen regionalen Netzwerkpartnern



• allen Patienten und ihren Familien



... und viele weitere Krankenkassen

