



Medizinischer
Dienst



Kompetenz-Centrum
Onkologie

Versorgungsstrukturen auf Grundlage molekular- pathologischer oder molekulargenetischer Diagnostik

BKK-innovativ

11.10.2023

Prof. Dr. med. Axel Heyll, Leiter des Kompetenz Centrums Onkologie der Medizinischen Dienste

Offenlegung Interessenskonflikte

1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition **Leiter des KC Onkologie der Medizinischen Dienste, angestellt beim MD Nordrhein**
2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit **Für GKV Gutachten und Beratung als Arzt des Medizinischen Dienstes entsprechend SGB V**
3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds **Nein**
4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz **Nein**
5. Honorare **Nein**
6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen **Nein**
7. Andere finanzielle Beziehungen **Nein**
8. Immaterielle Interessenkonflikte **Nein**

1. Nationales Netzwerk genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs
2. Konsortium familiärer Brust- und Eierstockkrebs (FBREK)
3. Begutachtung von Einzelfallanträgen im Medizinischen Dienst

Chronische myeloische Leukämie (CML) - Imatinib als erstes zielgerichtetes Medikament

Protokoll	Zeitraum	Überlebensrate nach 5 Jahren
Busulfan	1983 - 1994	38%
Hydroxyurea	1983 - 1995	46%
IFN CML I,II	1986 – 1994	53%
IFN oder SZT, CML III	1995 - 2001	63%
IFN oder SZT, CML IIIA	1997 - 2003	71%
Imatinib	2002 - 2010	91%

Wirkung zielgerichteter Medikamente

1. Im Erbgut (DNS) der Tumorzelle entsteht eine „Treibermutation“.
2. Durch die Treibermutation wird ein Enzym kodiert, was für den Stoffwechsel der Tumorzelle wichtig ist.
3. Das Enzym wird in seiner Aktivität nicht mehr physiologisch kontrolliert, es ist permanent aktiv.
4. Dadurch sterben die Tumorzellen nicht mehr ab und vermehren sich immer weiter.
5. Ein zielgerichtetes Medikament wird dreidimensional an die Substratbindungstasche des Enzyms angepasst.
6. Dadurch wird die Funktion des Enzyms blockiert und die Tumorzelle stirbt ab.
7. Bei der CML betrifft die Treibermutation eine Tyrosinkinase.
8. Imatinib war das erste zielgerichtete Medikament für die Tyrosinkinase (TKI = Tyrosinkinase-Inhibitor).

Interessante Abbildung zur Veranschaulichung

https://www.researchgate.net/figure/Abbildung-14-Wirkmechanismus-von-Imatinib-und-Nilotinib-Imatinib-bzw-Nilotinib-bindet_fig1_44842234

Fortschritte bei der Therapie des Adenokarzinoms der Lunge

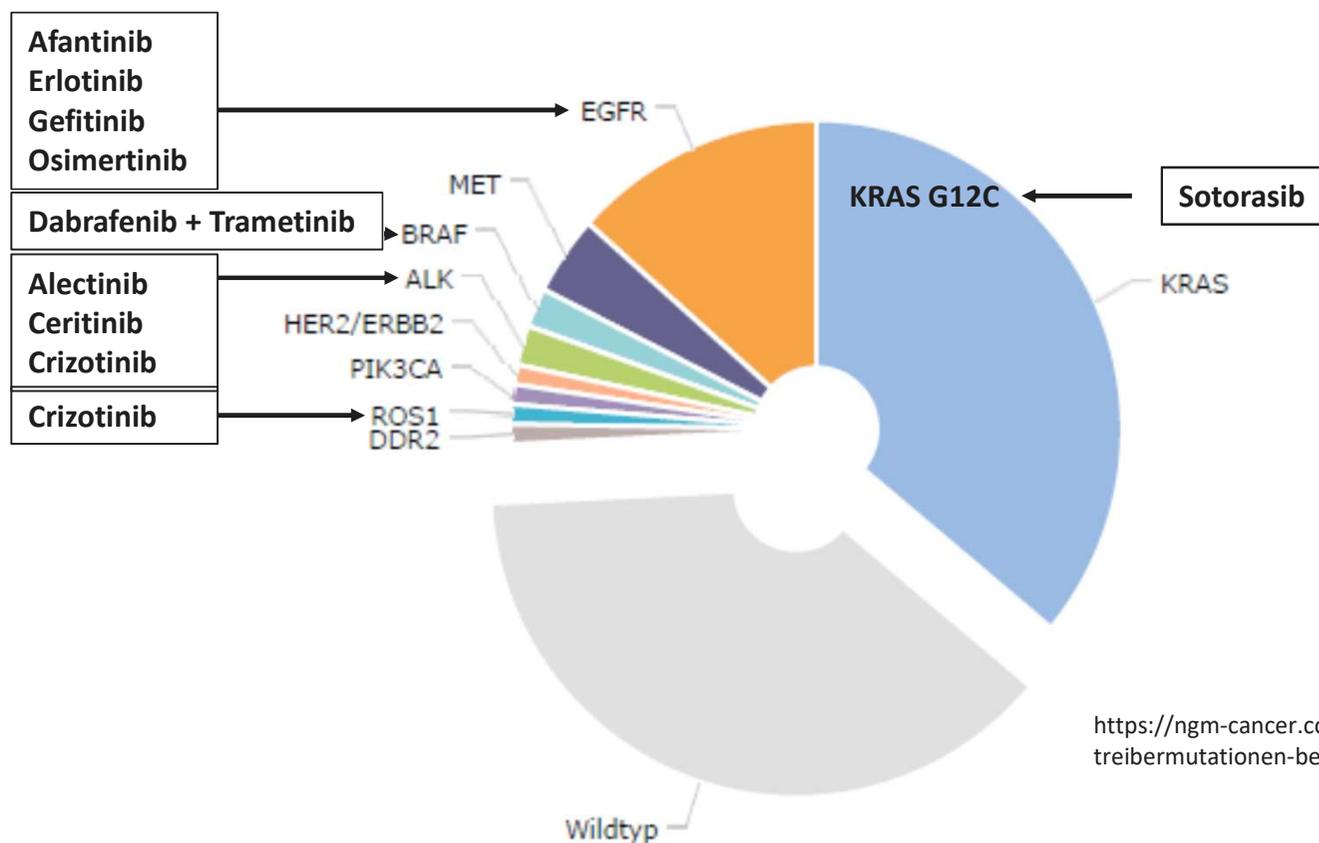
Pat. mit nicht- kleinzelligem Lungenkrebs im Stadium IIIB/IV

Medikament	Gen mit Treibermutation	Überleben nach 1 Jahr
Platin-Chemotherapie		35%
Crizotinib	ALK	65%
Crizotinib	ROS-1	85%
Afatinib	EGFR	90%

Lungenkrebs zerfällt in viele teilweise sehr seltene molekularpathologische Unterformen

→ Zulassung von Medikamenten für bestimmte Treibermutationen „druggable targets“

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ohne Plattenepithelhistologie



<https://ngm-cancer.com/molekularpathologie/treibermutationen-beim-lungenkrebs/>

Bekannte EGFR-Mutationen bei nicht-kleinzelliger Lungenkrebs (NSCLC) und klinische Relevanz

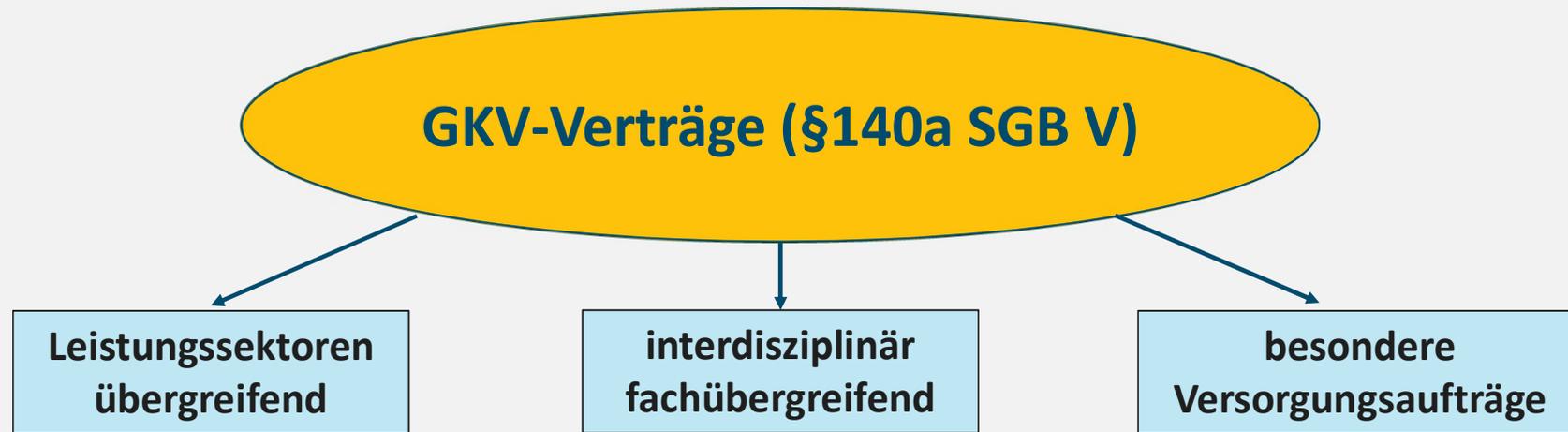
Mutationen sensitiv für TKI

Exon 18	Exon 19	Exon 20	Exon 21
G719C G7119S G7119A u. a.	ΔE746-A750 ΔE746-T751 ΔE746-S752 u.a.	V765A T783A	L858R N826R A389T u. a.

Mutationen resistent auf TKI

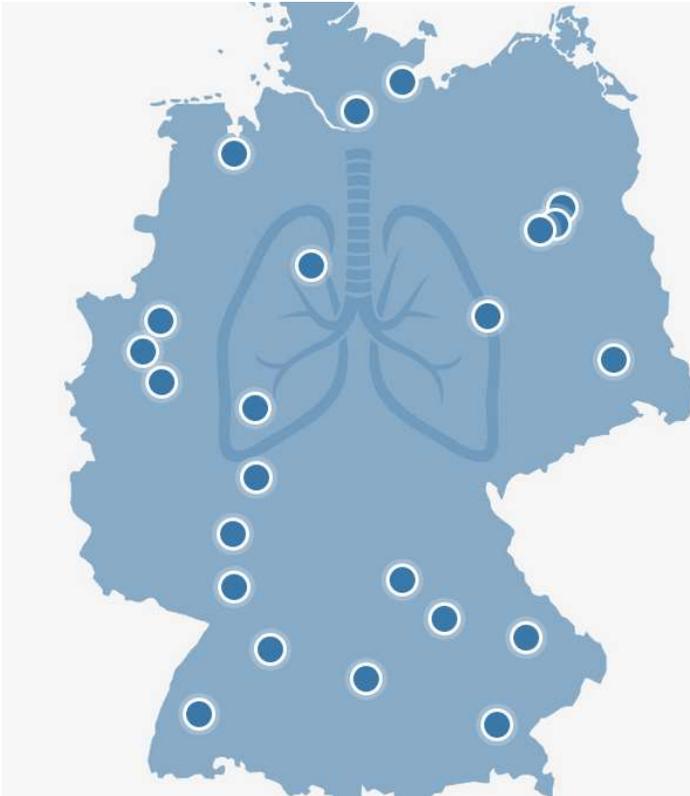
	Exon 19		Exon 21
	D761Y		D770_N771 S768I T790M u.a.

Nach Prabhakar CN et al., Transl Lung Cancer Res 2015;4(2):110-118



- Regelungen zu Leistungen, die **über Regelleistungen hinausgehen**, sind möglich
- Regelungen **müssen darauf ausgerichtet sein**, die **Qualität**, die **Wirksamkeit** und die **Wirtschaftlichkeit der Versorgung** zu verbessern
- **Selektivverträge** mit Leistungserbringern, Trägern, Pflegekassen, Herstellern, KVen, Anbietern digitaler Dienste oder anderen, gemäß Richtlinie
- **Teilnahme** der Versicherten freiwillig

Bundesweites Netzwerk von Zentren für tumorgenetische Diagnostik



Krebshilfe fördert seit 1.4.2018 das Verbundprojekt „Nationales Netzwerk genomische Medizin Lungenkrebs“ mit inzwischen 23 Zentren

- u. a. Verbindliche Standards und Maßnahmen zur Qualitätssicherung für tumorgenetische Untersuchungen und Mindestmengen

BERLIN CHARITÉ

BERLIN HELIOS HECKESHORN

BERLIN VIVANTES

DRESDEN

DÜSSELDORF

ERLANGEN

ESSEN

FRANKFURT

FREIBURG

GIESSEN/MARBURG

HALLE (SAALE)

HAMBURG

HANNOVER

HEIDELBERG

KÖLN/BONN

LÜBECK/KIEL

MAINZ

MÜNCHEN

OLDENBURG

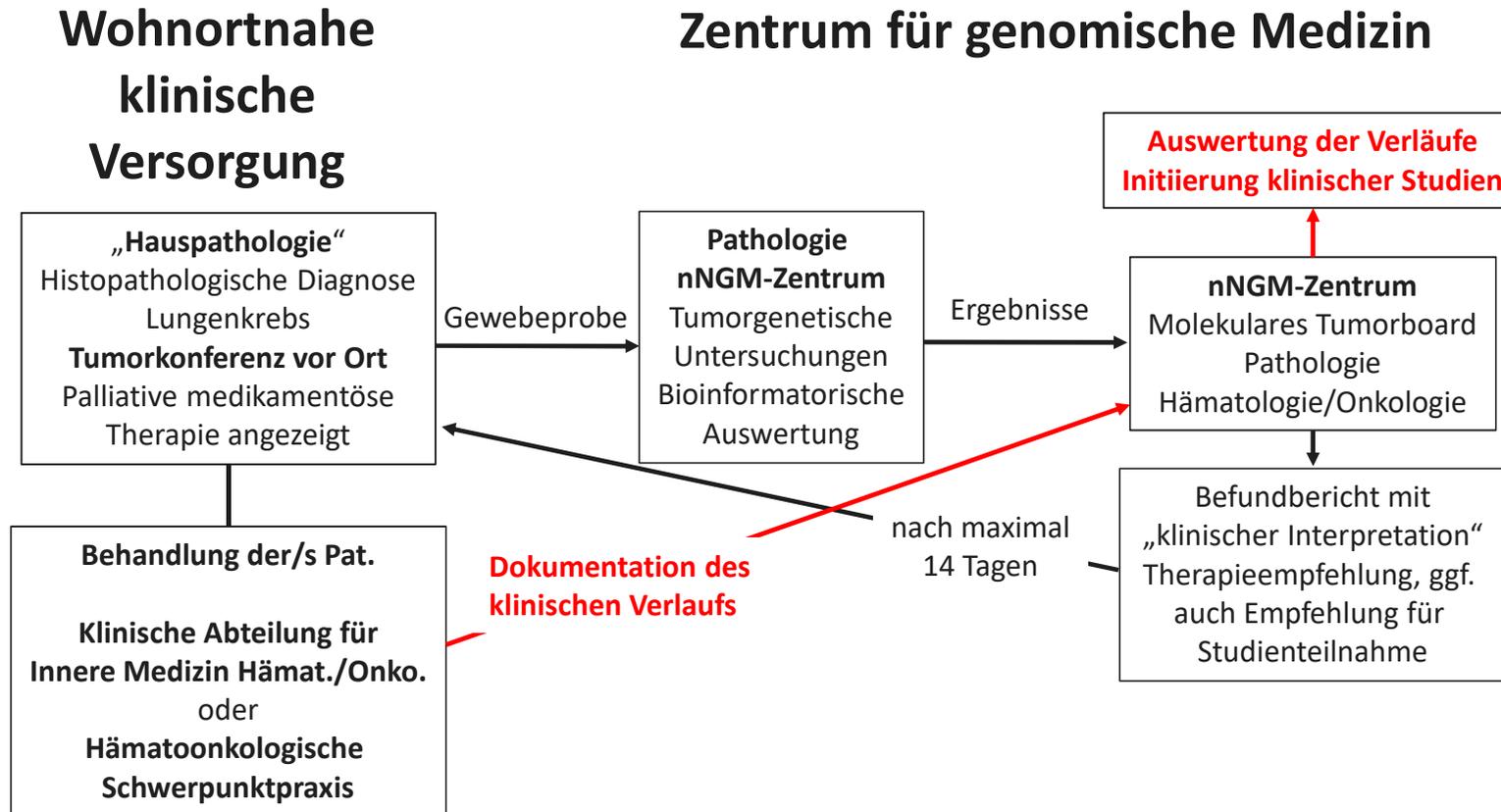
REGENSBURG

TÜBINGEN-STUTTGART

ULM

WÜRZBURG

<https://www.nngm.de>



Vorteile der Versorgungsstruktur nach nNGM

- **Konzentration der molekulargenetischen Diagnostik onkologischer Erkrankung**
 - Zentren für Tumorgenetik, in der Regel Hochschulkliniken
 - Qualitätssicherung
 - Gute apparative und personelle Ausstattung, hohe Prozessqualität bei Untersuchung
 - Enge Kooperation von Pathologen und Klinikern an den Zentren
 - Molekulare Tumorboards: Diagnose, Therapieempfehlungen, Empfehlungen für Studienteilnahme
 - „Zielgerichtete Medikamente“ werden passend eingesetzt, verbessert Qualität und Wirtschaftlichkeit der Versorgung
 - Verzahnung mit klinischer Forschung
 - Wissenschaftlicher Erkenntnisgewinn durch Zusammenführung von molekularpathologischen Befunden und klinischen Verläufen
 - Konzentration an Zentren ermöglicht auch bei seltenen molekularen Subtypen klinische Studien
 - Wirtschaftliche Vorteile
 - Hohe Patientenzahl = hohe Anzahl an Untersuchungen = gute Qualität zu günstigem Preis
- **Netz von qualifizierten onkologischen Einrichtungen (Kliniken, Schwerpunktpraxen) zur klinischen Versorgung onkologischer Patientinnen und Patienten in der Fläche**
 - Erhalten zusammen mit den tumorgenetischen Befunden vom Zentrum ein Konsil mit transparent begründeten Therapievorschlügen, ggf. auch Vorschlag zur Teilnahme an klinischer Studie
 - Dokumentieren gegenüber den Zentren die klinischen Verläufe

1. Nationales Netzwerk genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs
2. Konsortium familiärer Brust- und Eierstockkrebs (FBREK)
3. Begutachtung von Einzelfallanträgen im Medizinischen Dienst

Genvarianten - Mammakarzinomrisiko

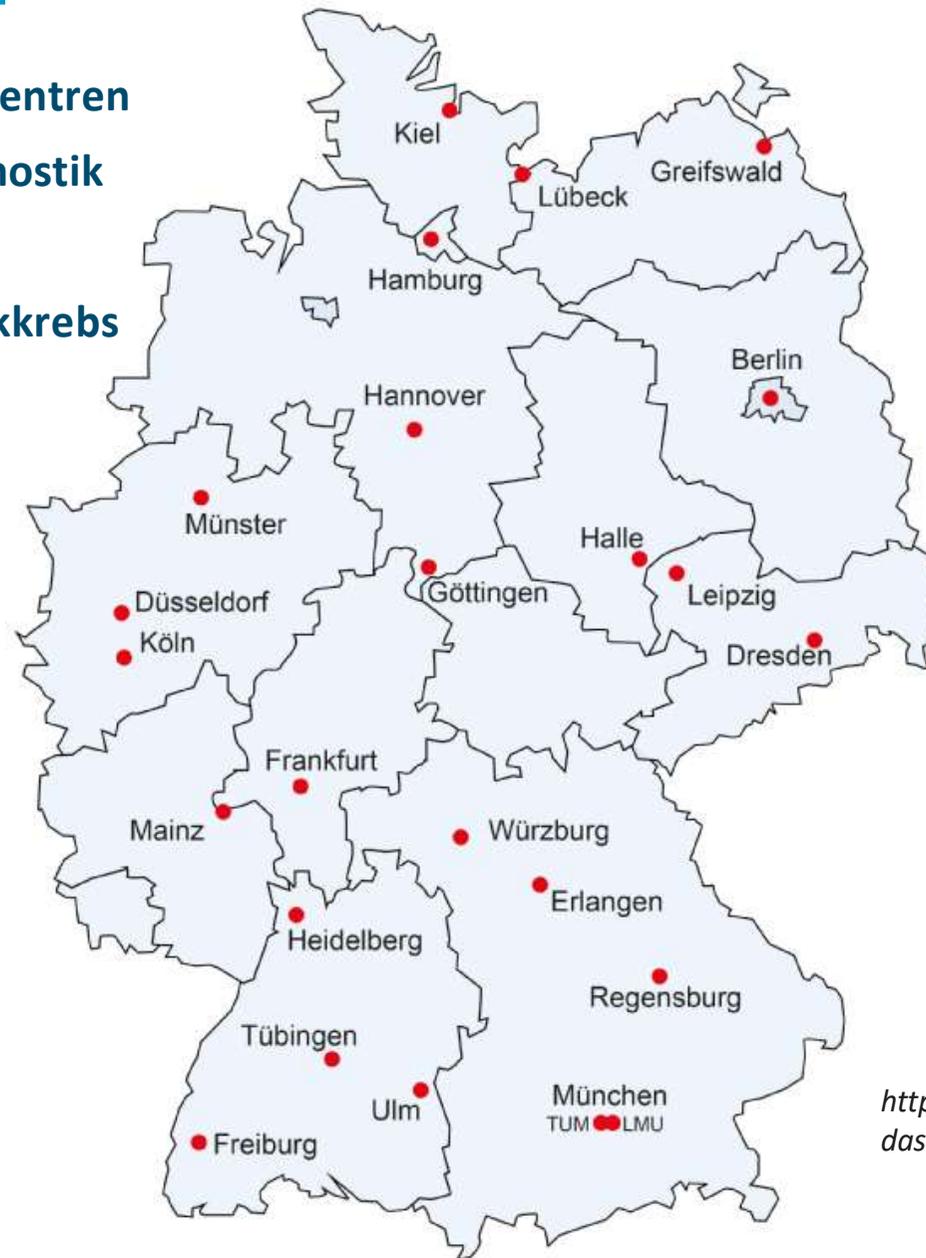
Geschädigte Reparaturen	Wahrscheinlichkeit bis zum 80. Lebensjahr an Brustkrebs zu erkranken
BRCA1	ca. 55%
BRCA2	ca. 45%
PALB2	ca. 40%
CHEK2	ca. 25%
BARD1	ca. 20%
ATM	ca. 20%
RAD51	ca. 20%
Weibliche Gesamtbevölkerung	ca. 10%

N Engl J Med 2021;384:428-39.
DOI: 10.1056/NEJMoa1913948

- **Zentren Familiärer Brust- und Eierstockkrebs**
 - Interdisziplinäre Beratung für Betroffene und Angehörige
 - Familienanamnese, Risikoabschätzung, Genpanelndiagnostik, endgültige Risikokalkulation
 - Angebot zur intensivierten Früherkennung (IFNP)
 - zentrale Dokumentation und Evaluation der Daten zur Keimbahndiagnostik und zum klinischen Verlauf
 - Wissen-generierende Versorgung
 - *Forschungsaktivitäten, Projekte, Publikationen*
- **Verträge nach § 140a SGB V**
 - „Open-House“-Vertrages (OHV) des vdek
 - *Jedes Zentrum, welches die vertraglichen Anforderungen erfüllt, kann teilnehmen*
- **Zertifizierung von FBREK-Zentren durch die Deutsche Krebsgesellschaft**

Bundesweites Netzwerk von Zentren für molekulargenetische Diagnostik

Familiärer Brust- und Eierstockkrebs



- **Konsequenzen für betroffene Frauen**
 - Genaue Kenntnis über das Risiko an Brust- und Eierstockkrebs zu erkranken
 - *Grundlage für Entscheidung über weitere Maßnahmen*
 - Mögliche Konsequenzen
 - *Beruhigung, ggf. psychotherapeutische Behandlung*
 - *Teilnahme an intensiviertem Früherkennungs- und Nachsorgeprogramm (IFNP)*
 - *Prophylaktische Mastektomie und Ovariectomie*

IFN-Programm an den spezialisierten Zentren

- intensivierete Früherkennung/Nachsorge, insbesondere unter Einschluss der MRT-Mamma, ergänzend Mammasonographie und ggf. Mammographie *(nach Bick et al., Radiologe 61: 150-158, 2021)*

Risikogruppe	1 Hohes Risiko, u. a. BRCA 1/2, TP53, PALB2	2 Moderates Risiko, u. a. ATM, CHEK2, RAD51	3 Familiäre Häufung ohne Nachweis einer pathogenen Mutation
Aufnahme in intensivierete Früherkennung (Alter)	20 (TP53) 25 (BRCA 1/2) 30 (PALB2)	30	Je nach Risiko
Entlassung (Alter)	70	70	50
MRT	jährlich	jährlich	jährlich
Sonographie	alle 6 Monate	jährlich	jährlich
Mammographie individuell und erst ab 40.Lebensjahr	alle 1 – 2 Jahre	alle 1 – 2 Jahre	alle 1 – 2 Jahre

1. Nationales Netzwerk genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs
2. Konsortium familiärer Brust- und Eierstockkrebs (FBREK)
3. Begutachtung von Einzelfallanträgen im Medizinischen Dienst

Kriterien des KC Onkologie für „nicht ganz entfernt liegende Aussicht“ auf Behandlungserfolg

→ **Bei häufigen Tumorerkrankungen oder Fallkonstellationen**

- Phase 2-Studie mit relevanter Ansprechrate ($\geq 20\%$ PR/CR)
- Möglichst mit Nachweis, dass bei Ansprechen längere Überlebenszeit
- Ggf. auch sehr deutliche Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zu historischen Kontrollen

→ **Bei seltenen Tumorerkrankungen oder Fallkonstellationen**

- Retrospektive Fallsammlungen oder Kasuistiken mit Ansprechen auf Behandlung oder anderen Hinweisen auf relevanten Nutzen

Einordnung der pathogenen Signifikanz einer Mutation im Tumorgenom

Klassifikation	Bedeutung
Tier 1	Variante gesichert klinisch pathogen
Tier 2	Variante möglicherweise klinisch pathogen
Tier 3	Variante unklarer klinischer Signifikanz
Tier 4	wahrscheinlich oder gesichert nicht pathogen



ggf. ausreichend als Begründung für Heilversuch nach § 2 Abs. 1a SGB V



In der Regel nicht ausreichend als Begründung für Heilversuch nach § 2 Abs. 1a SGB V



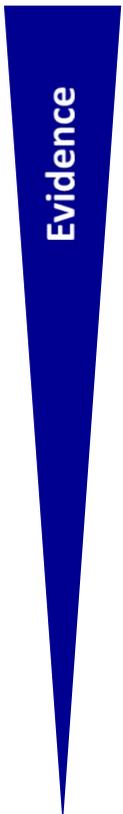
Keine Begründung für Heilversuch nach § 2 Abs. 1a SGB V

*Nach Leichsenring J et al.,
Int J Cancer 145: 2996 – 3010, 2019*

EINORDNUNG DER EVIDENZ FÜR BEANTRAGTE THERAPIE

EVIDENCE LEVELS MASTER / ZPM / NNGM

High



	Phase (1) / 2 Studie	Retrospektive Kohorte „Fallsammlung“	Kasuistik(en)	
	Cohort	Prospective study	Retrospective study	Case report
Same entity	Häufige Konstellation 1A	Seltene Konstellation 1B	Rarität 1C	
Different entity	Hinweise auf „entitätsunabhängige“ Wirkung?			
	2A	2B	2C	
In vitro + animal model	3			
Biological rationale	4			

Low

Übertragbarkeit der klinischen Daten zum Ansprechen bei derselben Mutation auf eine andere Tumorerkrankung?

NTRK 1 - 3 Fusionsgen und Larotrectinib

Ansprechen auf Larotrectinib bei ganz unterschiedlichen Tumoren mit einem NTRK-Fusionsgen

- Schilddrüsenkarzinom
- Kolonkarzinom
- Malignes Melanom
- Weichteilsarkom
- Bronchialkarzinom
- Mammakarzinom
- Pankreaskarzinom
- Cholangiokarzinom
- u. a.

Drilon A et al., N Engl J Med. 2018; 378(8): 731–739

Übertragbarkeit der klinischen Daten zum Ansprechen bei derselben Mutation auf eine andere Tumorerkrankung?

NTRK 1 - 3 Fusionsgen und Larotrectinib

- Klinische Wirksamkeit von Larotrectinib hängt nur vom Nachweis des NTRK-Fusionsgens und nicht von der Art des Tumors ab
- Häufige Beobachtung bei Translokationen bzw. Fusionsgenen
- Zulassung durch die EMA für „zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion angewendet“.
- Erste Entitäts-unabhängige Zulassung in der Onkologie

Übertragbarkeit der klinischen Daten zum Ansprechen bei derselben Mutation auf eine andere Tumorerkrankung?

Aktivierende EGFR-Mutation

Anteil von Tumorpatienten mit aktivierender EGFR-Mutation

- Adenokarzinom der Lunge 10 – 20% in Europa
- Glioblastom 25%

Thomas R et al., Front. Oncol., 23 August 2019,
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2019.00800/full>

EORTC-Brain Tumor Group Study 26034

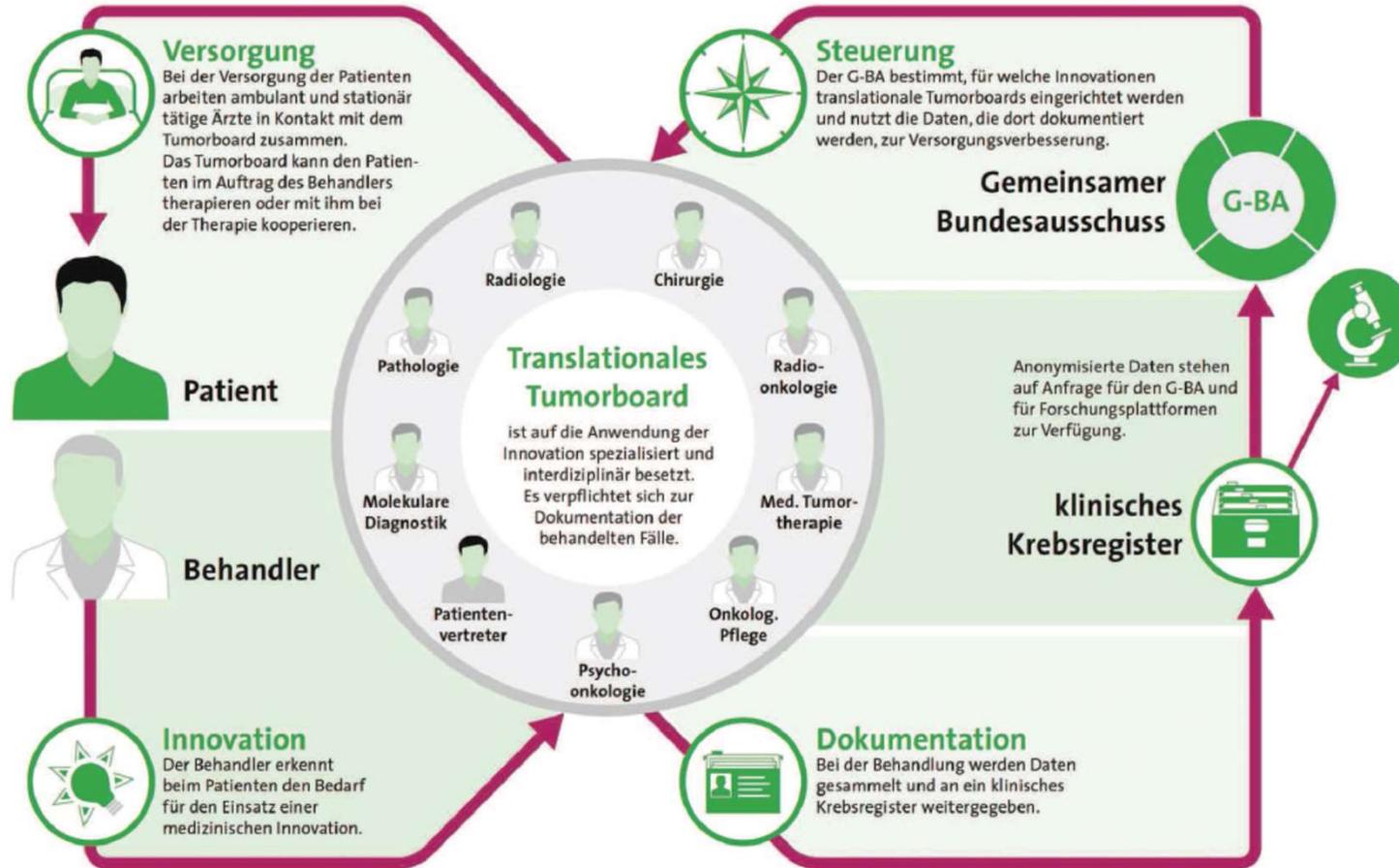
- Pat. mit rezidierten Glioblastomen
 - Vergleich Erlotinib (TKI wirksam bei EGFR-Treibermutation)
versus Standardchemotherapie (BCNU, Temozolimid)
 - Vergleichbare Überlebenszeiten
 - Nach einem Jahr 21,9% (Erlotinib) versus 26,7% (Standardchemotherapie)
- Wirksamkeitsdaten vom Adenokarzinom der Lunge nicht übertragbar auf Pat. mit Glioblastomen

*van den Bent MJ et al., J Clin Oncol 2009 Mar 10;27(8):1268-74.
doi: 10.1200/JCO.2008.17.5984.*

Probleme bei der sozialmedizinischen Begutachtung von Heilversuchen mit zielgerichteten Medikamenten

1. Es gibt eine Vielzahl von Mutationen in den Tumorzellen
 - Nur Treibermutationen sind relevant für „zielgerichtete“ Therapien
 - Notwendig ist die Bestimmung der Relevanz der Mutation für das Tumorwachstum
 - Ohne molekulares Tumorboard häufig nicht möglich
2. Bewertung des Nutzens eines zielgerichteten Medikaments anhand publizierter Daten ist häufig schwierig
 - Wie weit muss Art der Mutation identisch sein? Ausschluss Resistenzmutation?
 - Wie weit muss Tumorerkrankung identisch sein?
3. Die meisten Heilversuche ändern den Krankheitsverlauf nicht relevant. Wie kann man trotz der großen Vielzahl von Mutationen bessere Vorhersagen erreichen?
 - „Wissen generierende“ Versorgungsstrukturen wie nNGM-Lungenkrebs

Wissen generierende onkologische Versorgung



 Dieses Werk ist lizenziert unter einer Creative Commons Namensnennung - Nicht-kommerziell - Keine Bearbeitung 3.0 Deutschland Lizenz. Es darf unter Namensnennung in jedweden Format oder Medium vervielfältigt und weiterverbreitet werden, allerdings nur nicht-kommerziell und ohne Bearbeitung/Änderung.

Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
V.i.S.d.P: Dr. Johannes Bruns
Tel.: 030 3229329-0, Fax: -66
www.krebsgesellschaft.de
DKG
KREBSGESELLSCHAFT

<https://www.krebsgesellschaft.de/deutsche-krebsgesellschaft-wtrl/deutsche-krebsgesellschaft/presse/pressearchiv-2017/wissen-generierende-onkologische-versorgung.html>

Resümee des KC Onkologie

- Zur Sicherung von Qualität und Wirtschaftlichkeit der onkologischen Versorgung mit „zielgerichteten“ Medikamenten müssen die Versorgungsstrukturen weiterentwickelt werden:
- Konzentration der molekularpathologischen Untersuchungen an Hochschulkliniken
 - Molekulare Tumorboards
 - Enges Netzwerk mit qualifizierten Versorgern
 - Verzahnung von Versorgung und klinischer Forschung
 - Dokumentation und Auswertung der klinischen Verläufe zum Erkenntnisgewinn
 - Vollständige Dokumentation der klinischen Verläufe wahrscheinlich nur dann zu erreichen, wenn die Vergütung für die Behandlung daran gekoppelt wird!!!

Copyright

- © 2023 Medizinischer Dienst Nordrhein
- Berliner Allee 52, 40212 Düsseldorf
- Telefon: 0211/ 1382-0; Telefax: 0211/ 1382-189
- <http://www.md-nordrhein.de>; E-Mail: info@md-nordrhein.de

- Alle Rechte vorbehalten, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Medizinischen Dienstes Nordrhein reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.