

19 Netzwerke zur Förderung von Leitlinienumsetzung und des klinischen Nutzens für die Patienten am Beispiel des nationalen Netzwerks Genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs

Anna Kron, Reinhard Büttner und Jürgen Wolf¹

C. Günster | J. Klauber | D. Klemperer | M. Nothacker | B.-P. Robra | C. Schmuker (Hrsg.) Versorgungs-Report. Leitlinien – Evidenz für die Praxis.

DOI 10.32745/9783954668007-19, © MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Berlin 2023

Aufgrund der zunehmenden Personalisierung und der daraus resultierenden Komplexität in der Behandlung onkologischer Patienten, die sich nicht zuletzt durch immer kleiner werdende molekular-definierte Patienten-Subgruppen auszeichnet, ist die Versorgung in klinischen Netzwerken zukunftsweisend für eine sinnvolle und gleichzeitig wissensgenerierende Arbeitsteilung aller Akteure. Dabei können Leistungserbringer aus Kliniken und Praxen ihr fachübergreifendes Expertenwissen direkt miteinander teilen und so zu einem schnelleren multidirektionalen Innovationstransfer beitragen. Sowohl die Umsetzung bestehender Leitlinien als auch ihre Evaluierung zum Zweck einer fortlaufenden Verbesserung der Versorgungsrealität in der Fläche werden durch die klinischen Versorgungsnetzwerke gefördert. Am Beispiel von Lungenkrebs, der häufigsten Ursache für krebsbedingte Todesfälle (Destatis 2021), wird mit dem nationalen Netzwerk Genomische Medizin (nNGM) gezeigt, wie umfassende Strukturen für eine Leitlinien-konforme und zugleich forschungsnaher Behandlung der betroffenen Pa-

tienten erfolgreich aufgebaut und in der Breite der Versorgung umgesetzt werden können.

Due to the increasing personalization and the resulting complexity in the treatment of oncological patients, which is in particular characterized by small molecularly defined patient subgroups, cancer care in clinical networks is trend-setting for a knowledge-generating collaboration of all relevant stakeholders. Intersectoral clinical network partners from hospitals and private practice can share their interdisciplinary expert knowledge directly with each other and, thus, contribute to a faster multidirectional innovation transfer. Both, the implementation of existing treatment guidelines and their real-world evaluation for the purpose of continuously improving cancer care are strongly supported by the nationwide clinical networks. Using the example of lung cancer as the disease with the highest number of cancer-related deaths, the national Network Genomic Medicine (nNGM) in Germany impressively demonstrates the comprehen-

1 für das nationale Netzwerk Genomische Medizin. Übersicht der Netzwerkzentren unter www.nngm.de.

sive structures that have to be set up and maintained for guideline-compliant and at the same time research-based treatment of these patients.

19.1 Nationales Netzwerk Genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs

Das nationale Netzwerk Genomische Medizin (nNGM) wurde im April 2018 mit der erstmaligen Förderung durch die Deutsche Krebshilfe (DHK) und aufbauend auf den Strukturen und Erfahrungen des Netzwerks Genomische Medizin (NGM) der Uniklinik Köln gegründet (Büttner et al. 2019; Kron et al. 2017). Das nNGM bildet ein „Netzwerk der Netzwerke“, in dem spezialisierte Zentren, aktuell 23 Netzwerkzentren an 26 Standorten, mit ihren kooperierenden Partnern in Krankenhäusern und Praxen (aktuell über 400 Netzwerkpartner) zur intersektoralen und fachübergreifenden Versorgung von Lungenkrebspatienten bundesweit zusammengeschlossen wurden. Ziel ist die bestmögliche, personalisierte Behandlung von allen Patienten mit einem nichtkleinzelligen Lungenkrebs (NSCLC). Dabei steht eine umfassende molekularpathologische Diagnostik aller potenziell therapierbaren Genveränderungen (Treibermutationen und Fusionen) (AWMF 2022) an den Netzwerkzentren im Fokus der weitergehenden Behandlung, die jedoch meist wohnortnah für die Patienten über die Netzwerkpartner durchgeführt werden kann. Diese innovative Arbeitsteilung („zentral testen, dezentral behandeln“) ist ein zentraler Baustein der multidirektionalen, auch digitalen, Vernetzung und des Innovationstransfers in die Fläche. Alle Erkenntnisse aus der Behandlung fließen unmittelbar in die zentralen digitalen Netzwerkstrukturen (Datenbanken) zurück, um die Verbindung zwischen der Versorgung und der Forschung kontinuierlich zu schließen. Diese wissensgenerierende Versorgung wird von den meisten Krankenkassen im Rahmen bestehender Selektivverträge gemäß § 140a SGB V (besondere Versor-

gung) unterstützt, sodass für über 90% aller gesetzlich versicherten Lungenkrebspatienten die nNGM-Leistungen kostendeckend angeboten werden können. Zugleich schaffen die Selektivverträge gemäß § 140a SGB V einen rechtlichen Rahmen für die Kosten- und Qualitätskontrolle. Neben den Ergebnissen der molekularpathologischen Diagnostik erhalten die Netzwerkpartner in den standardisierten nNGM-Befunden eine netzwerkweit harmonisierte und stets dem aktuellen Stand der medizinischen wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechende klinische Information mit den Möglichkeiten einer therapeutischen Umsetzung für ihre Patienten. Diese auf dem Ergebnis der Mutationsanalyse basierenden Therapieinformationen enthalten insbesondere die leitliniengerechten Angaben zu allen bereits für die jeweilige Indikation bzw. molekular definierte Subgruppe zugelassenen Medikamenten, aber auch aktive klinische Studien des nNGM als umfassendes Therapieangebot. Zugleich wird ein Beratungs-/Zweitmeinungsangebot für die Netzwerkpartner und Patienten – auch im Rahmen gemeinsamer interdisziplinärer Tumorboards – in den Netzwerkzentren sichergestellt. Das nNGM sorgt nicht nur für die Umsetzung einer mindestens Leitlinienkonformen, qualitätsgesicherten molekularpathologischen Diagnostik nach den Standards der Technik und der Wissenschaft. Vielmehr schließt das Netzwerk unmittelbar eine Versorgungslücke für die Lungenkrebspatienten in Deutschland (Büttner et al. 2019; Griesinger et al. 2018) durch die enge und wissensgenerierende Zusammenarbeit der relevanten Leistungserbringer, Krankenkassen und der Patienten selbst. Es handelt sich dabei um keinen „Closed Shop“, denn die nNGM-Qualitätskriterien für Netzwerkzentren und Netzwerkpartner sind transparent und öffentlich zugänglich für neue Bewerber (nNGM 2023a). Hierdurch ist auch das starke Wachstum von ursprünglich 13 auf aktuell 23 Netzwerkzentren mit insgesamt circa 60% aller inzidenten Patienten mit fortgeschrit-



tenem NSCLC zu erklären. Die Vision bleibt eine flächendeckend-harmonisierte Versorgung mit Zugang für alle betroffenen Lungenkrebspatienten. Patientenvertretungen wie der Verein ZielGENau e.V. (ZIELGENAU 2023) sind eigenständige Partner im nNGM geworden und nehmen aktiv an den Projekten teil.

19.2 Netzwerkorganisation zur Förderung von Leitlinienumsetzung

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit im Netzwerk fußt auf einer bewährten Arbeitsgruppen-

Struktur, die im Laufe der Jahre regelmäßig internationale Begutachtungen der DKH mit Erfolg bestanden hatte und sich zugleich Modernisierungen unterzog. Anfänglich wurden 6 Arbeitsgruppen (Task Forces; TF) im nNGM etabliert, um Prozesse in allen relevanten Bereichen zu harmonisieren (Büttner et al. 2019). Jedes Netzwerkzentrum ist in jeder Task Force gleichberechtigt vertreten.

In der aktuellen, erneut dreijährigen DHK-Förderperiode seit April 2021 sind primär 4 Task Forces aktiv (s. Abb. 1). Insbesondere wurden dabei die Abläufe der molekularpathologischen Diagnostik (TF 1a und TF 1b) bundesweit konso-

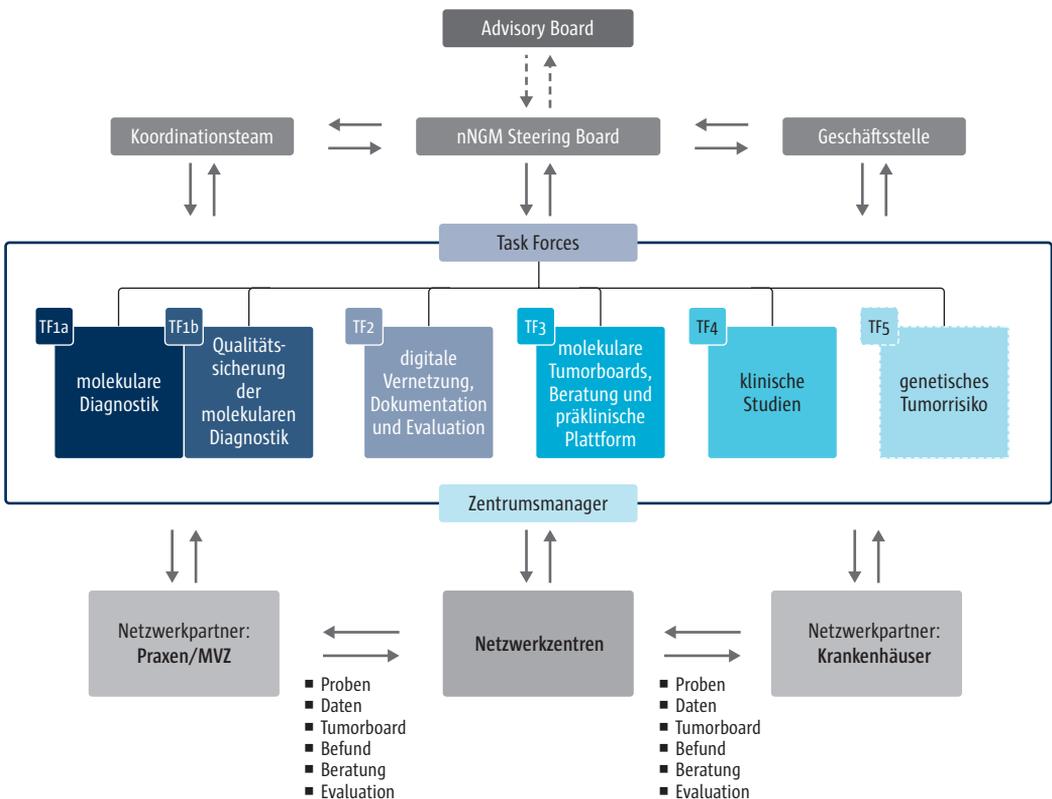


Abb. 1 Organigramm des nNGM. Die inhaltliche Zusammenarbeit des nNGM ist in den Schwerpunkt-Task-Forces (TF) organisiert. Jedes Netzwerkzentrum (NZ) ist in jeder TF vertreten und nimmt an der operativen Arbeit aktiv teil. Übergeordnet sind das Steering Board mit den Projektleitern der NZ und ein externer, beratender Beirat. Die Netzwerkpartner (NP) können sich ebenfalls an der TF-Arbeit beteiligen.

III Handlungsfelder: Wie bringen wir medizinische Leitlinien in die Versorgung?

liert: von einem einheitlichen (Technik-unabhängigen) Lungen-Diagnostik-Panel über die Verstetigung von Standard Operating Procedures (nNGM-SOP) bis zur Einführung und Umsetzung regelmäßiger Qualitätszirkel (Performance- und Proficiency-Testung), die mittlerweile auch von der Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie (QuIP) GmbH anerkannt wurden. In einer weiteren Arbeitsgruppe (TF 3) zu molekularen Tumorboards und Beratung über die klinische Ergebniskonsequenz sowie Harmonisierung von Therapieinformationen wurde eine zentrale nNGM-Bibliothek für die klinischen Befund-Annotationen (MURIEL/MURIPEDIA; Standort Dresden) entwickelt. Die MURIEL-Datenbank wird über das kollektive, interdisziplinäre Wissen des nNGM fortlaufend gespeist, indem klare wissenschaftliche Zuständigkeiten für die Aktualität der Datenbank-Angaben je Gen bzw. Genveränderung (Mutation) festgelegt wurden. Die Überprüfung ist unterjährig terminiert und wird ebenfalls in der TF 3 kontrolliert.

Die harmonisierten Therapieinformationen werden auch als Basis für die intersektoralen Tumorboards verwendet. Die Arbeitsgruppen TF 1a/b und TF 3 überprüfen gemeinsam die etablierten Lungen-Diagnostik-Panels und die begleitenden SOPs unter fortwährender Berücksichtigung der neusten Forschungserkenntnisse zur klinischen Relevanz der zu detektierenden genetischen Veränderungen im Sinne ihrer unmittelbaren therapeutischen Konsequenz für die betroffenen Lungenkrebspatienten (Behandlungsmöglichkeiten mit zugelassenen Medikamenten, Off-Label-Therapien gemäß § 2 Abs. 1a SGB V – in beratender Rücksprache mit dem Medizinischen Dienst oder innerhalb von klinischen Studien). Hiermit soll eine Leitlinien-konforme, aber auch darüberhinausgehend innovative und qualitätsgesicherte Behandlung im nNGM sichergestellt werden.

Alle Daten im nNGM werden über miteinander vernetzte lokale (für die Netzwerkzentren und -partner) und zentrale (in der klinischen

Datenbank; Standort Köln) Systeme strukturiert im Behandlungsverlauf erhoben, verwaltet und sowohl im Behandlungs- als auch im Forschungskontext netzwerkweit verfügbar gemacht. Darum kümmert sich die TF 2 (Dokumentation und Evaluation) unter Berücksichtigung aller geltenden Datenschutz- und Datensicherheitsauflagen. Im digitalen Fokus des Behandlungskontextes steht insbesondere die zentralisierte Unterstützung für Anforderungen der Diagnostik und die Aufarbeitung von Lungenkrebsproben via Einwilligungsmangement und Probenverfolgung (Gewebe oder Blut). Darüber hinaus kann auch die Leitlinien-konforme Behandlung im nNGM, z.B. durch eine direkte Nachverfolgung der Umsetzung klinischer Informationen aus der MURIEL-Datenbank, evaluiert werden. Derzeit wird dies im Rahmen des aus dem Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) finanzierten DigiNet-Projektes erstmalig in zwei Modellregionen des nNGM (West und Ost) erprobt, um im Verlauf in die breite Versorgung ausgerollt zu werden. Dabei spielt die erstmalig direkte digitale Anbindung über die Netzwerkzentren hinweg zu den intersektoralen Netzwerkpartnern in Kooperation mit dem Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen in Deutschland (BNHO), dem Wissenschaftlichen Institut der Niedergelassenen Hämatologen und Onkologen (WINHO) (für Praxen) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)/Onkozert (für Kliniken) sowie den Patienten selbst via Patientenportal eine zentrale Rolle im DigiNet-Projekt (nNGM 2023b). Durch die kontinuierliche Datenerfassung (manuell sowie automatisiert per FHIR- oder XML-Schnittstellen) findet der fortlaufende, digital-überstützte Wissenstransfer zwischen der Versorgung und der Forschung im nNGM bereits statt. „Reisen“ müssen dabei primär die Proben und die Daten. Dank der intelligenten Vernetzung in der Fläche müssen für den Großteil der nNGM-Leistungen keine bestehenden Patientenströme umverteilt werden, um die höchste



Behandlungsqualität nach den neusten Standards sicherzustellen. Zugleich ist eine Patientensuche innerhalb der genetisch definierten Subgruppen in der zentralen klinischen Datenbank möglich und unterstützt die Rekrutierung in die klinischen Studien, die im nNGM von der TF 4 betreut werden.

19.3 Netzwerkbeitrag zur weiteren Anpassung von Leitlinien

Die breite nNGM-Datenbasis erstreckt sich von den Eckdaten einer Diagnostik-Anforderung (Basisdaten) bis zum Behandlungsergebnis (Follow-Up). Den Kern stellen die molekularpathologischen nNGM-Befunde inklusive klinischer Informationen (MURIEL, MURIPEDIA) dar. Das Ziel ist die Erfassung des kompletten Behandlungsverlaufs zur Evaluation von patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere das Überleben und die Verbesserung der Lebensqualität. Die nNGM-Daten stärken auf diese Weise die Planungssicherheit für wissenschaftliche klinische Forschung auch in sehr seltenen molekularen Subgruppen mit geringen Patientenzahlen. Neben den klinischen Studien fließen auch die Ergebnisse von Off-Label-Therapien gemäß § 2 Abs. 1a SGB V über die Real World Versorgungsevaluation im nNGM als Erkenntnisgewinn zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen in die Regelversorgung zurück und ergänzen diese stetig. Dazu publizieren die nNGM-Partner regelmäßig und international Real World Evidence (RWE)-Daten mit direkter klinischer Relevanz für die Patienten (Saalfeld et al. 2021; Kron et al. 2021; Scheffler et al. 2019; Kron et al. 2018; Janning et al. 2022; Scheffler et al. 2022).

Aktuell wird im Rahmen der neuen TF 5 des nNGM auch die Bedeutung von erblichen Tumorrisiko-Faktoren bei ausgewählten Lungenkrebspatienten mittels einer Ganzgenom-(WGS)- bzw. Ganz-Exome-Sequenzierung (WES) erstmalig evaluiert (s. Abb. 1). Diese Ergebnisse

werden eine Grundlage für die klinisch-sinnvolle Unterscheidung von Lungenkrebspatienten bei der Umsetzung des neuen Modellvorhabens zur umfassenden Diagnostik und Therapiefindung mittels Genomsequenzierung bei seltenen und bei onkologischen Erkrankungen nach § 64e SGB V bilden können. Sie schaffen somit eine weitere Basis für die zukünftigen Neubewertungen und Anpassungen von Leitlinien.

Darüber hinaus wurde das nNGM erstmalig mit Hinzunahme von Sekundärdaten der Krankenkassen auf Basis der Selektivverträge gemäß § 140a SGB V und Daten aus den Landeskrebsregistern extern und unabhängig evaluiert. Die insbesondere hinsichtlich des Überlebens in der nNGM-Kohorte sehr eindrucksvollen Ergebnisse der Evaluation werden in Kürze veröffentlicht.

Literatur

- AWMF. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (Version 2.1, 12/2022) - AWMF-Registernummer: 020/007OL. 2022.
- Büttner R, Wolf J, Kron A et al. Das nationale Netzwerk Genomische Medizin (nNGM). *Der Pathologe* 2019; 40 (3): 276-280.
- DESTATIS. Die 10 häufigsten Todesfälle durch Krebs. 2021.
- Griesinger F, Eberhardt WEE, Nusch A et al. Molecular testing, frequency of molecular alterations and targeted 1st-line treatment of patients with non-small cell lung carcinoma in Germany: First results from the prospective German Registry CRISP (AIO-TRK-0315). *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36 (15_suppl): e21236-e21236.
- Janning M, Süptitz J, Albers-Leischner C et al. Treatment outcome of atypical EGFR mutations in the German National Network Genomic Medicine Lung Cancer (nNGM). *Annals of Oncology* 2022; 33 (6): 602-615.
- Kron A, Alidousty C, Scheffler M et al. Impact of TP53 mutation status on systemic treatment outcome in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2018; 29 (10): 2068-2075.
- Kron A, Quaas A, Zander T. Versorgungsrealität der molekularen Diagnostik maligner Erkrankungen. *Der Onkologe* 2017; 23 (11): 900-910.
- Kron A, Scheffler M, Heydt C et al. Genetic Heterogeneity of MET-Aberrant NSCLC and Its Impact on the Outcome of Immunotherapy. *Journal of thoracic oncology: official publication of*

III Handlungsfelder: Wie bringen wir medizinische Leitlinien in die Versorgung?

the International Association for the Study of Lung Cancer 2021; 16 (4): 572-582.

nNGM. DigiNet - Steuerung personalisierter Lungenkrebstherapie. 2023b.

nNGM. Netzwerkzentrum werden. 2023a.

Saalfeld FC, Wenzel C, Christopoulos P et al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors Alone or in Combination With Chemotherapy in NSCLC Harboring ERBB2 Mutations. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 2021; 16 (11): 1952-1958.

Scheffler M, Ihle MA, Hein R et al. K-ras Mutation Subtypes in NSCLC and Associated Co-occurring Mutations in Other Oncogenic Pathways. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer 2019; 14 (4): 606-616.

Scheffler M, Wiesweg M, Michels S et al. Rebiopsy in advanced non-small cell lung cancer, clinical relevance and prognostic implications. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 2022; 168: 10-20.

ZIELGENAU. Patienten-Netzwerk Personalisierte Lungenkrebstherapie. 2023.



Dr. Anna Kron

Anna Kron hat an der Universität zu Köln Gesundheitsökonomie studiert (Abschluss: Diplom) und den Grad einer Doktorin der Theoretischen Medizin im Bereich des Lungenkarzinoms an der Medizinischen Fakultät erlangt. Seit 2012 ist sie in der Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, im Bereich der klinischen Studien als kaufmännische Leiterin beschäftigt. Seit 2014 koordiniert sie das Netzwerk Genomische Medizin (NGM) Lungenkrebs und hat in 2018 die Leitung der nNGM-Geschäftsstelle in Köln übernommen.



Prof. Dr. med. Reinhard Büttner

Reinhard Büttner ist Universitätsprofessor und Direktor des Instituts für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie am Universitätsklinikum Köln. Seit 2009 ist er im Vorstand der Mildred-Scheel-Stiftung für Krebsforschung und der Vladimir Totovic-Stiftung zur Förderung der Pathologie. Außerdem ist er Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Pathologie und der International Academy of Pathology. Im Jahr 2010 war er Mitbegründer des Netzwerks Genomische Medizin (NGM) und ist aktuell ein zentrales Mitglied des Koordinationsteams des nNGM Lungenkrebs.



Prof. Dr. med. Jürgen Wolf

Jürgen Wolf ist derzeit Ärztlicher Direktor des Zentrums für Integrierte Onkologie (CIO) an der Uniklinik Köln und Mitglied des Vorstandes des CIO Aachen Bonn Köln Düsseldorf, dem gemeinsamen Comprehensive Cancer Center dieser vier Universitäten. Er hat eine Professur für Interdisziplinäre Translationale Onkologie an der Universität zu Köln inne und ist Sprecher des Lungenkrebs-Programms des CIO. Im Jahr 2010 war er Mitbegründer des Netzwerks Genomische Medizin (NGM) und ist aktuell der Sprecher des nNGM Lungenkrebs. Seit 2021 ist er Mitglied von genomDE, einem Expertenbeirat des Bundesministeriums für Gesundheit für die Umsetzung der Genomsequenzierung in der Medizin.