

Liquid Biopsy

Task Force



Bio Deutschland



BioDeutschland is an independent German Biotechnology Organization



Representing companies and organizations in the biotechnology area, life sciences, and bioeconomy sectors

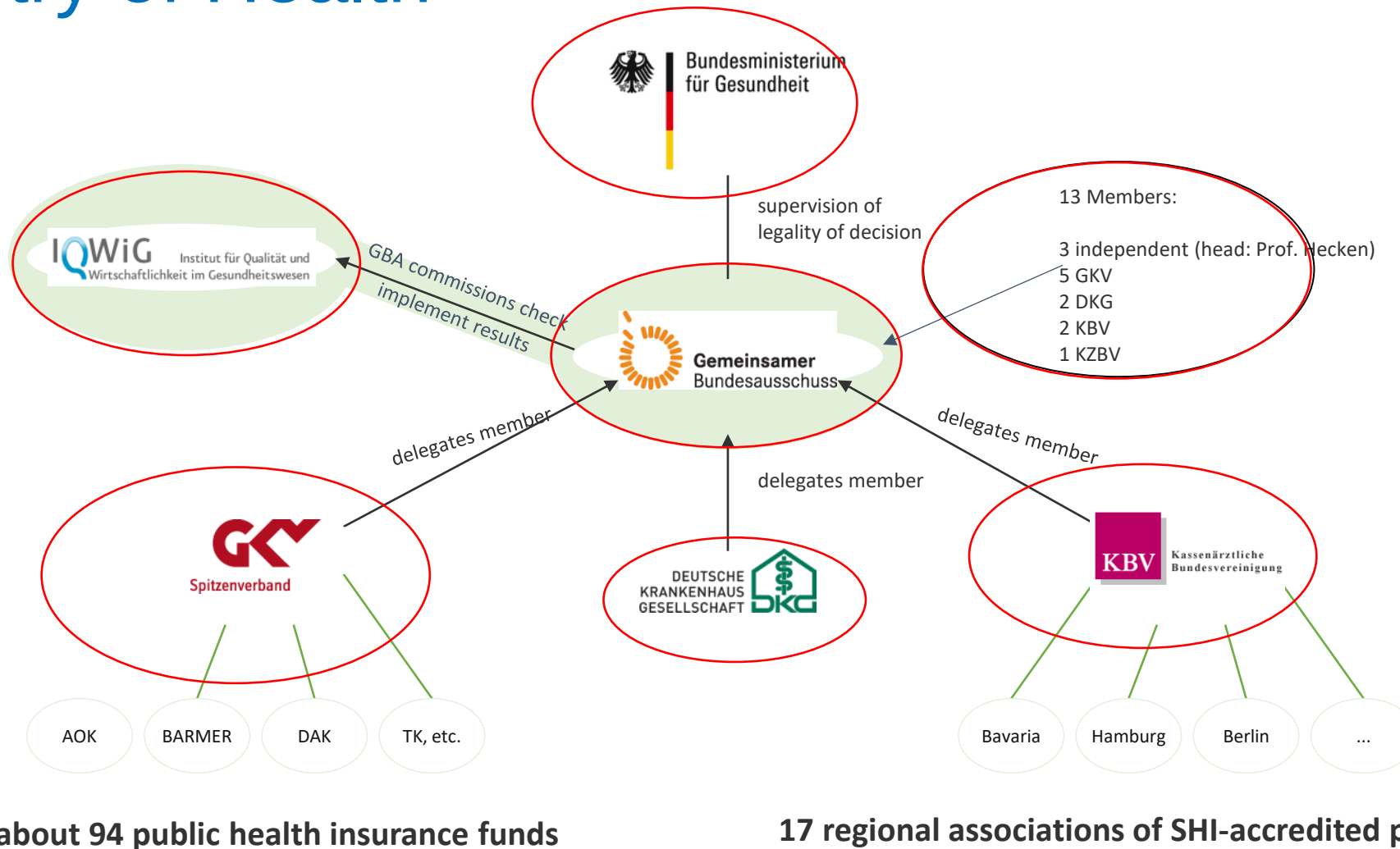


Promoting the interests of their members nationwide as well as globally

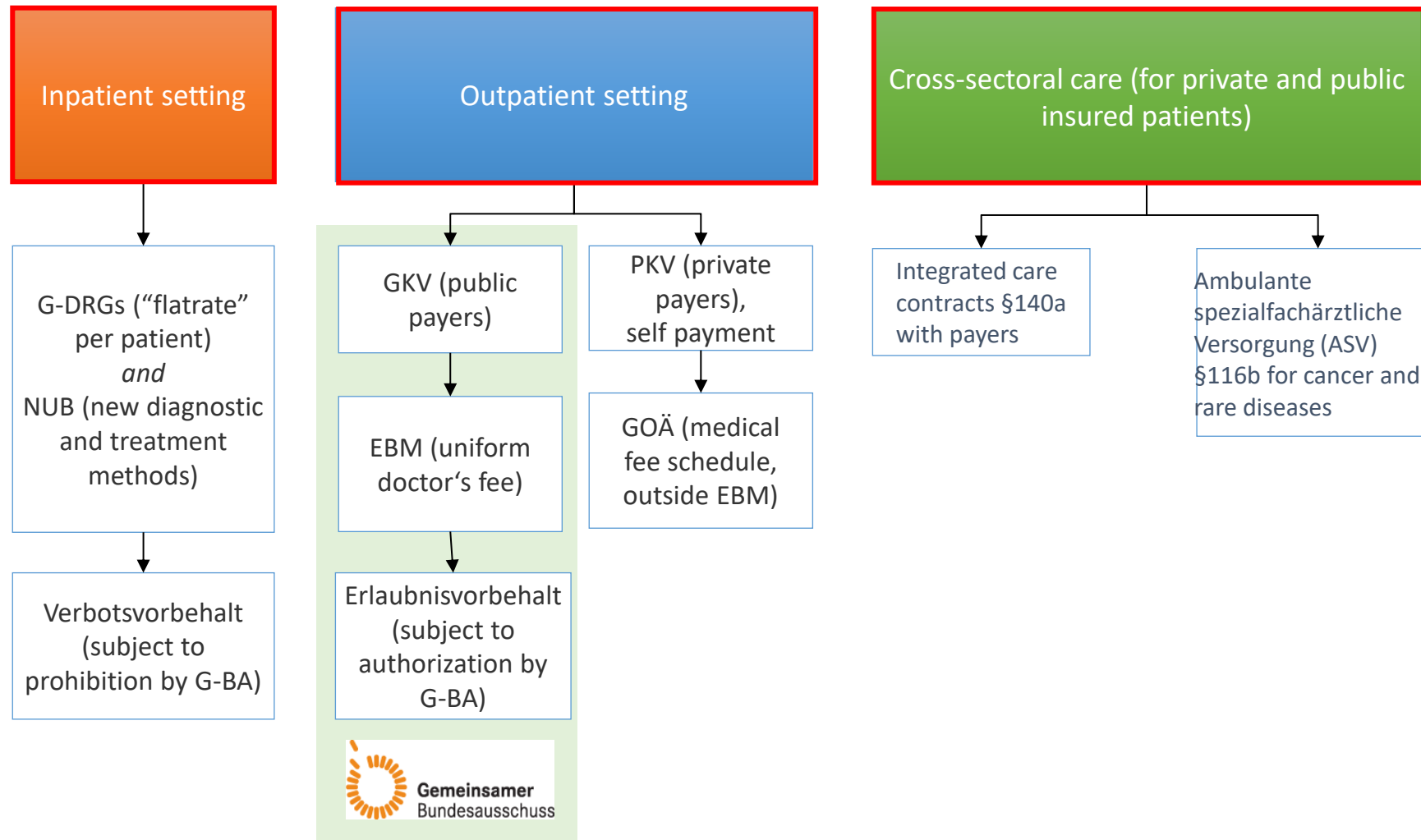


Transferring biology in industrial usage

Ministry of Health



Reimbursement paths in Germany



1. Task Force Liquid Biopsy: Overall goal Bringing liquid biopsy into standard of care

1. Recognition of LB as a new diagnostic standard
2. Inclusion of LB -indication-related- in the EBM catalogue
3. Achievement of uniform quality standard for LB for routine use
4. Achievement of adequate remuneration for practitioners, laboratories and manufacturers

Status quo in Germany: Reimbursement LB

Current reimbursement situation

- Only a few EBM codes (for LB in CDx for NSCLC & MammaCA, no reimbursement for CRC)
- EBM codes do not cover costs
- No reimbursement in the inpatient sector

Challenges

- Improved quality control of diagnostics necessary
- High-quality and sensitive analysis is cost-intensive
- No reimbursement for CDx for CRC and generally no reimbursement for MRD and monitoring

The current reimbursement situation in Germany ignores the potential of liquid biopsy

Current available Codes for CDx

Übersicht CDx Ziffern im EBM Stand Juli 2024

Ziffer	Gen	Indikation	Amount in Euro
19460	T790M-EGFR	Lungenkarzinom	487
19461	EGFR	Lungenkarzinom	487
19463	PIK3CA	Brustkrebs	260
19465	MET-Exon-14-Skipping-Mutationen	Lungenkarzinom	487
19466	ESR1	Brustkrebs	260
19467	ESR1 und PIK3CA	Brustkrebs	725

Reimbursement Example MammaCa

Slide: Prof. Merkelbach-Bruse presented by Prof. Lebeau

Zusätzlich zu den Untersuchungen können die sogenannten **Grundziffern** abgerechnet werden – z.B. NGS basierte Untersuchung:

Kurzbezeichnung	EBM Code	Faktor	Erstattung	Summe
Ärztliche Begutachtung und Behandlung	19401	1	17,97€	814,24€
Probenvorbereitung Archivierung	19403	1	42,01€	
Aufarbeitung einer Gewebe- oder Organprobe	19404	1	29,25€	
Liquid Biopsy PIK3CA und ESR1, gezielte Bestimmung, 2x in 4 Quartalen	19467	1	725,01€	

ddPCR nach EBM:	349,49 €	ESR1
eigene Kalkulation:	675,60 €	
Vorschlag AGO:	837,93 €	
Vorschlag BV:	682,00 €	

NGS nach EBM:	814,24 €	ESR1 + PIK3CA
eigene Kalkulation:	2400,00 €	
Erstattung mNGM:	2200,00 €	
Laboranbieter:	2500,00 €	

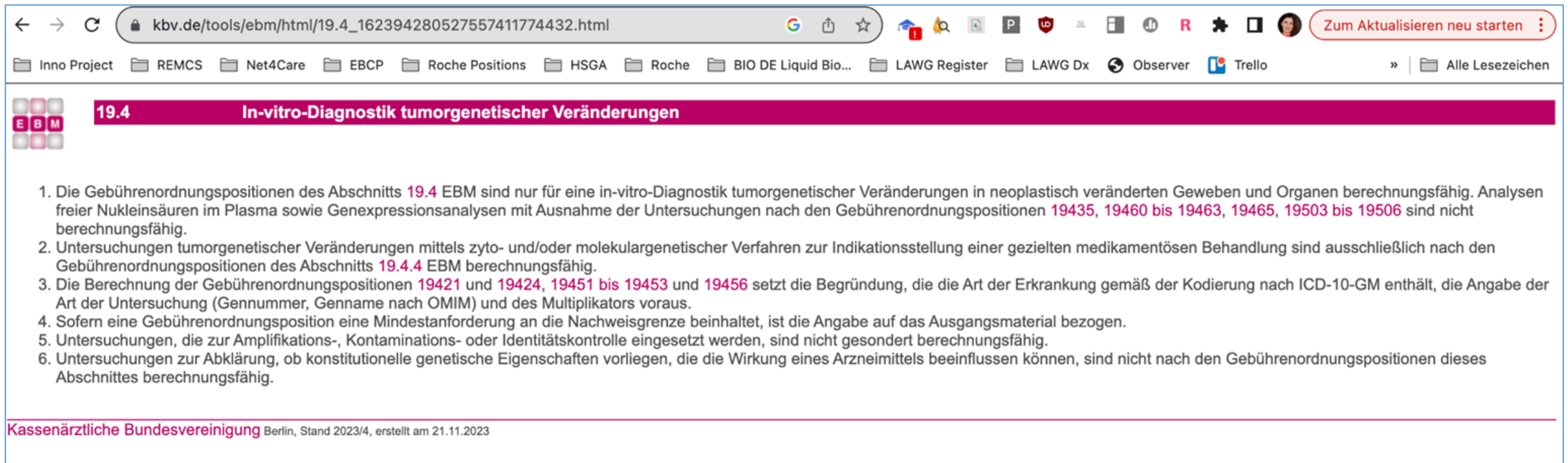
Die Untersuchungen dürfen nicht zum Therapiemonitoring eingesetzt werden



Current reimbursement is far away from being cost-covering

1A. EBM Codes for NGS in tissue

EBM Codes for NGS in the tissue already available. BUT: in the preamble LB is excluded:
"Analyses of free nucleic acids in plasma (...) are not calculable."



The screenshot shows a web browser window with the URL kbv.de/tools/ebm/html/19.4_162394280527557411774432.html. The browser's address bar and tabs are visible at the top. The main content area has a purple header with the text "19.4 In-vitro-Diagnostik tumorgenetischer Veränderungen". Below the header, there is a list of six numbered points regarding the calculation of EBM codes for NGS in tissue. The list is as follows:

1. Die Gebührenordnungspositionen des Abschnitts **19.4 EBM** sind nur für eine in-vitro-Diagnostik tumorgenetischer Veränderungen in neoplastisch veränderten Geweben und Organen berechnungsfähig. Analysen freier Nukleinsäuren im Plasma sowie Genexpressionsanalysen mit Ausnahme der Untersuchungen nach den Gebührenordnungspositionen **19435, 19460 bis 19463, 19465, 19503 bis 19506** sind nicht berechnungsfähig.
2. Untersuchungen tumorgenetischer Veränderungen mittels zyto- und/oder molekulargenetischer Verfahren zur Indikationsstellung einer gezielten medikamentösen Behandlung sind ausschließlich nach den Gebührenordnungspositionen des Abschnitts **19.4.4 EBM** berechnungsfähig.
3. Die Berechnung der Gebührenordnungspositionen **19421** und **19424, 19451 bis 19453** und **19456** setzt die Begründung, die die Art der Erkrankung gemäß der Kodierung nach ICD-10-GM enthält, die Angabe der Art der Untersuchung (Gennummer, Genname nach OMIM) und des Multiplikators voraus.
4. Sofern eine Gebührenordnungsposition eine Mindestanforderung an die Nachweisgrenze beinhaltet, ist die Angabe auf das Ausgangsmaterial bezogen.
5. Untersuchungen, die zur Amplifikations-, Kontaminations- oder Identitätskontrolle eingesetzt werden, sind nicht gesondert berechnungsfähig.
6. Untersuchungen zur Abklärung, ob konstitutionelle genetische Eigenschaften vorliegen, die die Wirkung eines Arzneimittels beeinflussen können, sind nicht nach den Gebührenordnungspositionen dieses Abschnittes berechnungsfähig.

At the bottom of the page, there is a footer that reads: "Kassenärztliche Bundesvereinigung Berlin, Stand 2023/4, erstellt am 21.11.2023".

1A. Liquid biopsy – new method or service?

➤ Application: Request for information pursuant to Section 87

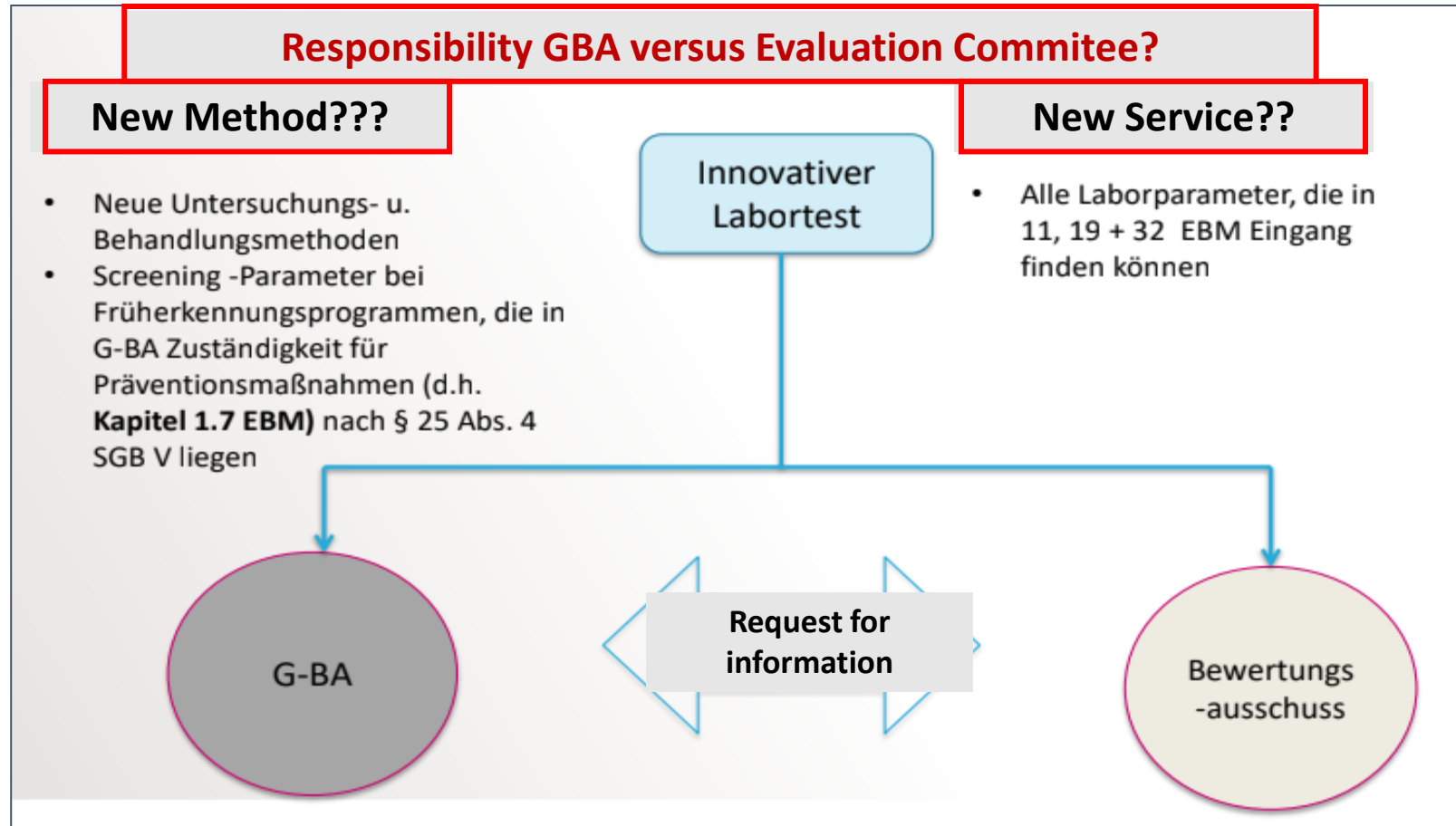
GBA or *Evaluation Committee*?
„Bewertungsausschuss“

Verfahrensordnung des
Bewertungsausschusses

II. Kapitel Anlage 2

Antrag auf Auskunft gemäß § 87 Absatz 3 e
Satz 4 ff. SGB V für neue
laboratoriumsmedizinische Leistungen, neue
humangenetische oder neue tumorgenetische
Leistungen

1A. Application for the *Right to Information* (*Auskunftsanspruch*)



1A. Organization of 3 RT- discussions with LB experts



Prof. Dr. Sebastian Stintzing
Klinikdirektor der Klinik für Hämatologie, Onkologie Tumorimmunologie (CCM) Charité Berlin



Prof. Dr. Dirk Arnold
Direktor Asklepios Tumorenzentrum Asklepios Kliniken Hamburg



Prof. Dr. Stefan Holdenrieder
Leitung Institut für Laboratoriumsmedizin Deut. Herzzentrum München



Prof. Dr. Peter Fasching
Oberarzt und Professor der Frauenklinik Universitätsklinikum Erlangen



Prof. Dr. Alexander Baraniskin
Chefarzt der Klinik für Hämatologie/Onkologie Evangelisches Krankenhaus Hamm (EVK)



Dr. Susanne Klein-Scorey
Leiterin IMBL Labor UK Knappschafts-krankenhaus Bochum



Prof. Dr. Christoffer Gebhardt
Stellvertretender Klinikdirektor Leiter Hautumorzentrum UKE



Prof. Dr. Phillip Mandel
UCT Frankfurt, Leitung Schwerpunkt Prostatakarzinom



Prof. Dr. Klaus Pantel
Direktor, Institut für Tumorbiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf



Dr. Benedikt Westphalen
Ärztliche Leitung Med. Klinik und Poliklinik III–CCC München



Prof. Dr. Gunnar Folprecht
Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie, Onkologie & Palliativmedizin Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden



PD Dr. med. Verena Haselmann
Leitende Oberärztin FA Laboratoriumsmedizin Universitätsmedizin Mannheim



Prof. Dr. Michael P. Lux MBA,
Chefarzt der Klinik für Gynäkologie Frauenklinik St. Louise, Paderborn



Prof. Dr. Michael Oellerich
Professor für Klinische Chemie Georg-August-Universität, Göttingen



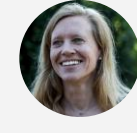
Dr. Anna Kron
Geschäftsführerin nNGM



Dr. Claudia Ivascu
Innovation Lead, Governmental Affairs Roche Pharma



Dr. Barbara Behrens
Medical Science Sysmex Deutschland GmbH



Dr. Iris Faull
VP Medical Affairs & Healthcare Partnerships Guardant Health



Denis Peikert
Referent Politik BIO Deutschland



Dr. Soeren Schumacher, M.B.A
Deputy Managing Director MGZ



Dr. Erhard Fernholz
Founder and Managing Director Telexos GmbH



Prof. Dr. Katharina Tiemann
Fachärztin für Pathologie Leber-,Pankreas- und Molekularpathologie, Geschäftsführung HPH



Prof. Dr. Markus Tiemann
Facharzt für Pathologie Hämatopathologie, Molekularpathologie, Geschäftsführung HPH



Prof. Dr. Arndt Hartmann
Direktor, Leitung Pathologisches Institut Uniklinik Erlangen



Prof. Dr. Eva Wardelmann
Fachärztin für Pathologie Direktorin des Gerhard-Domagk-Instituts für Pathologie. UKM



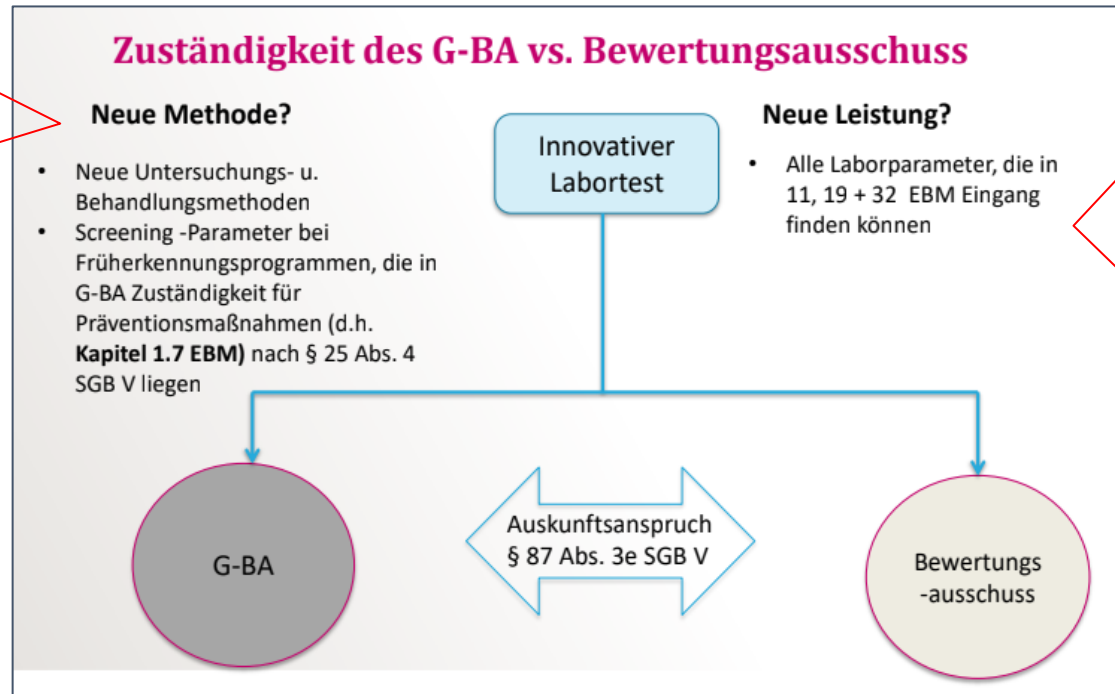
Dr. Verena Steinke-Lange
Fachärztin für Humangenetik MGZ

1A. Application for the *Right to Information* (*Auskunftsanspruch*)

Official application done by Guardant Health on March 15th 2024

MRD

Minimal Residual Disease was not included



NGS Liquid Panel Sequencing Limited to:
Advanced NSCLC, CRC, MammaCA

For initial molecular diagnostics and follow-up for therapy adaptation

- In case of tissue shortage
- Under time pressure
- In case of unreasonableness for patients or clinical contraindications
- If only bone metastases could be biopsied
- In the event of expected high tumor heterogeneity
- For efficiency reasons

Objective: EBM code that allows the physician to perform a validated LBx panel in the above clinical situations

1A. Decision of the Evaluation Committee

New Service

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat gemäß 2. Kapitel § 2a Absatz 6 der Verfahrensordnung des G-BA durch den Unterausschuss Methodenbewertung in seiner Sitzung am 14. November 2024 Folgendes beschlossen:

Der Anfragegegenstand "Mutationssuche zum Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden somatischen genomischen Mutation mit klinisch relevanten Eigenschaften beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, kolorektalen Karzinom oder Mammakarzinom im fortgeschrittenen Stadium unter Verwendung von zirkulierender Tumor-DNA" stellt keine neue Untersuchungsmethode im Sinne des § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V dar.

Im Ergebnis erklärt der G-BA sein Einvernehmen mit der Einschätzung des BA gemäß § 135 Absatz 1 SGB V.

1B. Application to start counselling for an EBM code

Verfahrensordnung des Bewertungsausschusses

I. Kapitel Anlage 2

**Antrag auf Aufnahme der Beratung
zur Aufnahme neuer humangenetischer oder
neuer tumorgenetischer Leistungen in den
EBM gemäß § 87 Absatz 3 e Satz 1 Nr. 1 SGB V**

1B. Application to start counselling for an EBM code

Bewertungsausschuss nach § 87 Absatz 1 Satz 1 SGB V
Verfahrensordnung I. Kapitel Anlage 2

gültig ab 01.07.2019

**Application by
BIO DEUTSCHLAND**

1. Administrative Angaben	1 Antragsberechtigung ☐ medizinische Fachgesellschaft ☐ ärztlicher Berufsverband ☐ Verband von Herstellern für Diagnostikleistungen ☐ Verband von Herstellern für Medizinprodukte ☐ Trägerorganisation (KBV/GKV-SV) 2 Handelt es sich um die Wiedereinreichung eines Antrages: JA ☐ NEIN ☐ Falls JA, Vorgangsnummer: Falls die Beratung eingestellt wurde, legen Sie bitte die neuen Sachverhalte dar, die eine erneute Befassung rechtfertigen:
2. Medizinischer Hintergrund	<i>Beschreiben Sie</i> • die Erkrankung(en) und den typischen Erkrankungsverlauf, die etablierten Diagnostikverfahren (insbesondere die genetischen), die therapeutischen Optionen und das Ziel der Behandlung,

1B. Application at a glance

Official applicant: BIO DEUTSCHLAND, dossier submission by February 2025

**Now we need patience
until 2027**

Element	Details
Indications	NSCLC, colorectal carcinoma, breast cancer (stage IIIB/IV)
Target group	Patients in the event of initial diagnosis, recurrence or treatment failure
Test	NGS analysis from plasma (ctDNA) for predictive mutation detection
Specialists	Pathology, Laboratory Medicine, Human Genetics
Requested service	Inclusion of predictive ctDNA testing as GOP in the EBM in the described patient population, comparable with existing numbers 19424/19453 for tissue testing
Benefit	Better, faster and safer therapy decisions with high acceptance for more patients
Scientific basis	Validated sensitivity & specificity, broad guideline recommendation

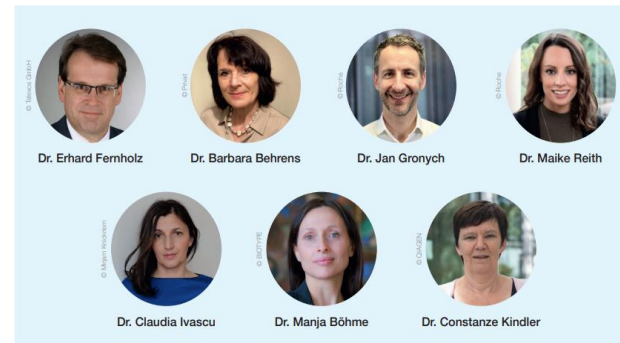
2A. Increasing awareness for LB

Publication of **two booklets**: 2022, 2024

- General Overview
- Quality Aspects
- Regulatory Issues
- National and International Initiatives
- List of Stakeholders in Science and Industry



Schlusswort



Wird über die Behandlung von Krebs gesprochen, steht in den meisten Köpfen auch heute noch die Therapie im Vordergrund. Die Diagnostik erscheint dabei zweitrangig. Für die optimale Behandlung sollte es jedoch genau andersherum sein: Es muss sehr viel Wert auf die passende Diagnostik gelegt werden, um die optimal passende Therapie auswählen zu können.

stetig zu, die Testung kommt aber bislang nur wenigen Patienten zugute.

Die Task Force Liquid Biopsy mit Experten aus Diagnostikunternehmen, Forschungseinrichtungen und Laboren hat sich als Hauptziel gesetzt, über medizinische und wirtschaftliche Chancen und den Nutzen der Liquid Biopsy aufzuklären und diese zum Patienten zu bringen. Dazu ge-

Liquid-Biopsy-Landschaft in Deutschland

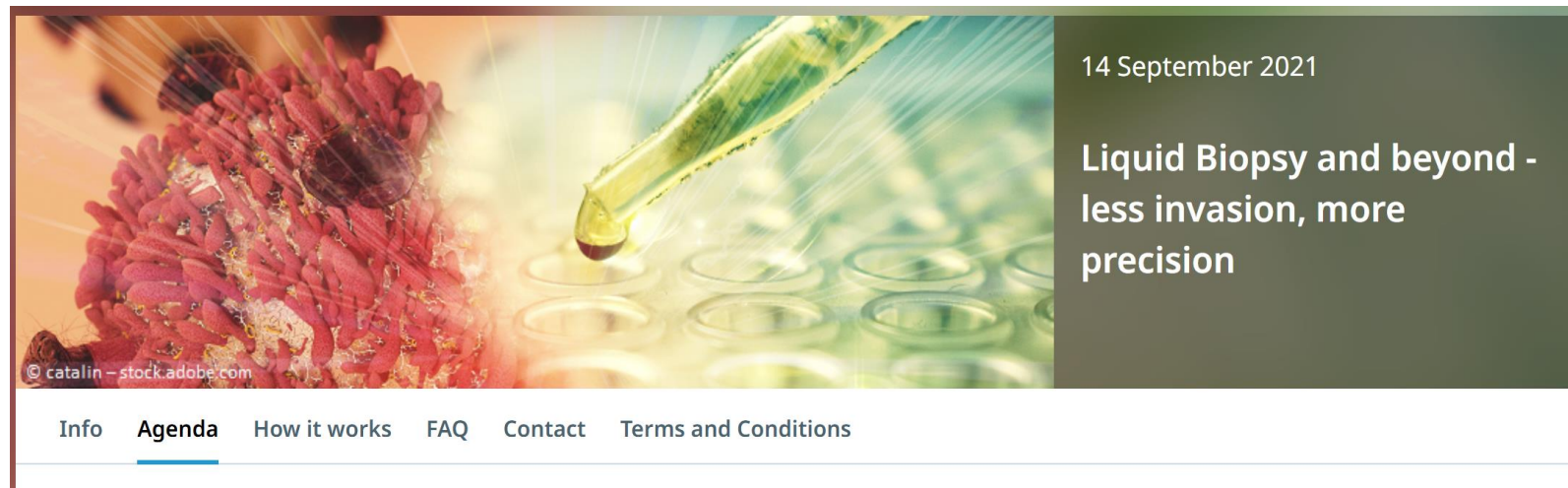
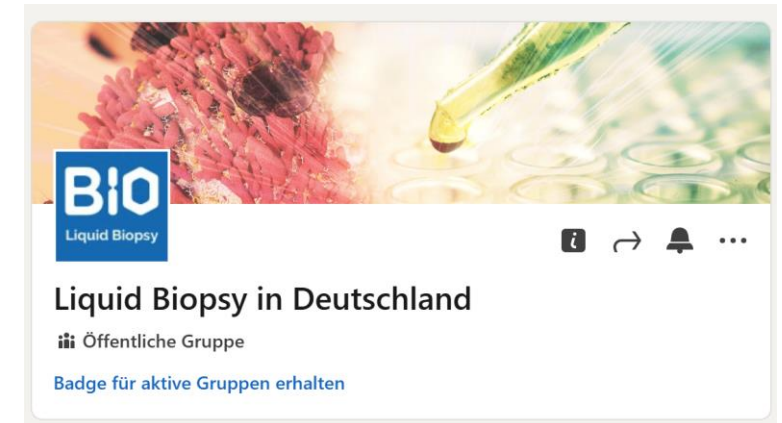


2A. Increasing awareness for LB

LinkedIn-Group

- Publication of our activities
- Introducing members of the Task Force with their topics
- 160 members

Digital Event in 2021



2A. Focus booklet

Content

- Technology and potential
- Data, standards and quality control
- Regulatory requirements
- International initiatives

Inhalt

Technologien & Potenziale

Diagnostik der Tumorerkrankungen in der Klinik: Welches Potenzial bietet die Liquid Biopsy?	6
Zirkulierende Tumor-DNA als Biomarker in der Liquid Biopsy	10
Zirkulierende Tumorzellen für ein tieferes Verständnis in der Onkologie und eine präzisere Krebsdiagnostik	14
Gastbeitrag Medizinisch Genetisches Zentrum (MGZ) Die Liquid Biopsy im Fokus des MGZ	17
Liquid Biopsy kann mehr sein als die Analyse von ctDNA und CTC	18
Gastbeitrag Hummingbird Diagnostics miRisk: eine microRNA-Signatur zur Vorhersage des Nutzens von Immuntherapien bei Lungenkrebs	21

Daten & Standards

Data Science für die Entdeckung und Auswertung komplexer Biomarkerprofile in der Onkologie	22
Qualitätssicherung von Untersuchungen mittels Liquid Profiling im Bereich der Onkologie	25
Gastbeitrag Indivumed Group Wie Flüssigbiopsien die personalisierte Onkologie vorantreiben	28

Regulatorische Fragestellungen

Zulassung unter IVDR	29
Wege in die Erstattung in Deutschland	30

Internationale Initiativen

European Liquid Biopsy Society (ELBS)	32
Liquid Biopsy-Initiative in den USA (BLOODPAC)	33

Aus den BioRegionen

Liquid Biopsy – Landschaft in Deutschland	34
---	----

Unternehmensverzeichnis

Profile der deutschen Cluster	36
Gastbeitrag BioRN Mit Präzisionsmedizin dem Krebs auf der Spur: Thinktank in Heidelberg mit weltweitem Ruf	38
Kurzprofile von Unternehmen	39
Kurzprofile von Wissenschaftseinrichtungen	44

Glossar	48
Danksagung & Impressum	50

3. Preparation of a Positioning Paper



**Liquid Biopsy – verbesserte Therapieoptionen für
Krebspatienten durch Therapiemonitoring und
Bestimmung von MRD**

Positionspapier

Dieses Positionspapier beleuchtet den aktuellen Stand und die Chancen der MRD- und Monitoring-Anwendungen im Rahmen der Liquid Biopsy und plädiert für die Schaffung der Rahmenbedingungen, die eine künftige Integration und einen erfolgreichen Einsatz in die onkologische Regelversorgung erlauben.

Thank you!

