

**Fachkonzeption für  
„Zentren für Personalisierte Medizin  
(ZPM)“ in Baden-Württemberg**

**28.03.2019**

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Präambel.....	5
Begriffsdefinition.....	6
1.  Ausstattungs- und Leistungsmerkmale der Zentren für Personalisierte Medizin .....	7
1.1 Struktur der Zentren für Personalisierte Medizin .....	7
1.2 Übergeordnete Funktionen der zentralen Geschäftsstelle .....	9
1.3 Koordinative Aufgaben der lokalen Geschäftsstellen .....	11
1.4 Klinische Forschung.....	12
2.  Aufgaben und Qualitätskriterien für ZPM.....	13
2.1 Koordination.....	13
2.2 Diagnostik .....	15
2.3 Behandlung.....	18
3.  Zugang zu den ZPM.....	20
3.1 Molekulare Tumorboards .....	20
3.2 Patientenkollektiv der ZPM .....	21
3.3 Zugangswege zu den ZPM .....	22
3.4 Einbindung bestehender Strukturen.....	23
3.5 Outreach-Konzept und Kriterien für Mitbehandler .....	24
4.  Qualitätsmanagement der ZPM.....	27
5. <i>Off Label</i> -Behandlung .....	29
5.1 Kontrollierter Einsatz von Medikamenten im <i>Off Label-Use</i> .....	29
5.2 Initiierung interventioneller klinischer Studien.....	31
5.3 Evidenz der Therapieempfehlungen.....	32
6.  Information und Aufklärung der Patienten.....	34
6.1 Informationsplattform zur Personalisierten Medizin .....	34
6.2 Patientenbegleitung und Einwilligung.....	35
7.  Evaluation des ZPM-Konzepts .....	37

8. Anhang.....	38
8.1 ZPM-Biobanking .....	38
8.2 Vergleich der Klassifikationen von molekularen Veränderungen für Behandlungsempfehlungen im Rahmen der Molekularen Tumorboards .....	38

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AG ZPM	Arbeitsgruppe Zentren für Personalisierte Medizin
BBMRI	<i>Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure</i>
BC	Broad Consent
BW	Baden-Württemberg
CCC	<i>Comprehensive Cancer Center</i>
CT	Computertomographie
ELSI	Ethikvoten, Aufklärung, Datenschutz
FISH	Fluoreszenz- <i>In Situ</i> -Hybridisierung
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GS	Geschäftsstelle
IHC	Immunhistochemie
IT	Informationstechnik
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
MRT	Magnetresonanztomographie
MTB	Molekulares Tumorboard
NGS	<i>Next generation sequencing</i>
OSP	Onkologische Schwerpunkte
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PM	Personalisierte Medizin
QM	Qualitätsmanagement
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SOP	<i>Standard operating procedure</i>
TZ	Tumorzentrum
u.a.	unter anderem
WES	<i>Whole exome sequencing</i>
WGS	<i>Whole genome sequencing</i>
z.B.	zum Beispiel
ZPM	Zentrum für Personalisierte Medizin
ZSE	Zentrum für Seltene Erkrankungen

## Präambel

Gemäß dem Ratsbeschluss der Europäischen Union vom 17.12.2015 (2015/C 421/03) gibt es keine allgemein gültige Definition von „Personalisierter Medizin“. Der Beschluss stellt in Punkt 8 der Erwägungsgründe fest, „dass personalisierte Medizin ein medizinisches Konzept bezeichnet, das anhand der Charakterisierung der Phäno- und Genotypen von Einzelpersonen (z. B. molekulares Profiling, bildgebende Diagnoseverfahren, Informationen über die Lebensweise) die optimale Behandlungsstrategie für die jeweilige Person zum richtigen Zeitpunkt ermittelt und/oder die Prädisposition für eine Krankheit bestimmt und/oder rechtzeitig und gezielt die Prävention ermöglicht. Personalisierte Medizin steht im Zusammenhang mit dem weiter gefassten Konzept der patientenorientierten Versorgung, wonach die Gesundheitssysteme generell den Bedürfnissen der Patienten besser gerecht werden müssen.“

Diese Begriffsbestimmung ist für die Europäischen Mitgliedsstaaten verbindlich, weil sie durch den EU-Ministerrat getroffen worden ist.

Personalisierte Medizin kann also nicht bei einer Biomarker-gestützten Medizin stehen bleiben, die aufgrund genetischer Eigenschaften geeignete Patienten für die gezielte Behandlung auswählt. Zusätzlich zur Biomarker-gestützten Medizin sind an einem Zentrum für Personalisierte Medizin (ZPM) Leistungen und Behandlungsstrategien vorzuhalten, um weitere Krankheitsaspekte des Patienten berücksichtigen zu können. Ergänzend zur Genomik werden an den ZPM beispielsweise funktionelle Bildgebungsverfahren und zusätzliche personalisierte Therapien angewandt.

Die nachfolgenden Darlegungen entsprechen den verhandelten und rechtlichen Rahmenbedingungen. Sollten sich diese ändern, ist eine entsprechende Anpassung zu prüfen und bei Notwendigkeit vorzunehmen.

# Begriffsdefinition

## **Zentrum für Personalisierte Medizin (ZPM):**

Zentrum der Personalisierten Medizin an einem Universitätsklinikum mit Hochschulambulanz (HSA), das aus sechs Zentralbereichen (gemäß Abschnitt 1.1) besteht und die im Nachfolgenden definierten Qualitätskriterien erfüllt.

## **ZPM-Verbund:**

Verbund der vier ZPM, jeweils lokalisiert an den Universitätskliniken in Baden-Württemberg mit den unter Abschnitt 1.1 aufgeführten Leitungsstrukturen.

## **Kooperationsstandorte:**

Einrichtungen, mit denen die einzelnen ZPM jeweils auf Basis schriftlicher Kooperationsvereinbarungen zusammenarbeiten gemäß einem Zwiebelschalenmodell (Stufe 1: HSA und Kliniken der Universitäten der ZPM, Stufe 2: Tumorzentren (TZ) und Onkologische Schwerpunkte (OSP) in der „Zwiebelregion“ des jeweiligen ZPM, Stufe 3: niedergelassene Onkologen, die an der Onkologie-Vereinbarung (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte) teilnehmen und mit TZ/OSP kooperieren).

# 1. Ausstattungs- und Leistungsmerkmale der Zentren für Personalisierte Medizin

## 1.1 Struktur der Zentren für Personalisierte Medizin

Die Struktur der Zentren für Personalisierte Medizin (ZPM) folgt an allen Standorten einer gemeinsamen Grundstruktur. Dazu zählt ein Leitungsgremium/Vorstand, welches/r von einer Geschäftsstelle in der Verwaltung und Steuerung des ZPM unterstützt wird. Dies gilt als Voraussetzung für die Interoperabilität zwischen den einzelnen ZPM-Bereichen, sowohl klinikintern als auch in der Interaktion mit anderen Zentren. Das lokale ZPM muss in universitäre Klinikstrukturen inkl. Hochschulambulanz eingebettet sein, die Klinik muss eine Hochschulambulanz gemäß § 117 Abs. 1 SGB V (HSA) vorhalten und die verantwortlichen Leiter der Kliniken und Institute müssen in seine Leitung eingebunden werden. Das Zentrum verfügt über eine Satzung, in der die übergreifenden Ziele und Strukturen der Versorgung von Patienten im Bereich der Personalisierten Medizin (PM) beschrieben werden. Die grundlegenden Aufgabengebiete und Verantwortlichkeiten innerhalb des ZPM sind in einer Geschäftsordnung geregelt.

ZPM weisen einen nach Funktionen gegliederten Aufbau auf, die sechs Zentralbereiche „Molekulare Diagnostik“, „Bildgebung“, „Individualisierte Therapie“, „Datenanalyse, Datenintegration und Dateninterpretation“, „Biobanking“ und „Aus- und Weiterbildung“ sind im Zentrum etabliert. In den ersten drei Bereichen liegt der Fokus unmittelbar auf der Patientenversorgung. Sie sind mit den weiteren drei Bereichen eng verzahnt. Das stellt somit eine essentielle Voraussetzung für die Überführung der Konzepte der PM in die Versorgung dar. Um die Qualität der Leistungen der ZPM sicherzustellen, haben die Zentralbereiche die im Folgenden aufgeführten Voraussetzungen zu erfüllen.

Der ZPM-Verbund BW verfügt über eine zentrale, übergeordnete Geschäftsstelle und über die lokalen Geschäftsstellen der einzelnen ZPM. Erstere übernimmt all diejenigen Aufgaben, mit denen gemeinsame Standards definiert werden, die für alle ZPM gleichermaßen gelten. Die operative Leitung des ZPM-Verbundes wird durch ein paritätisch von allen vier ZPM besetztes Leitungsboard übernommen, welches sich aus den Vorständen der vier ZPM zusammensetzt (Abb. 1). Dem Leitungsboard obliegt es, Standards in Diagnostik und Therapie, die für alle ZPM verbindlich gelten, zu beschließen. Die ZPM stellen themenbezogen die Entsendung der jeweils notwendigen Fachexpertise sicher. Die Grundsätze der Wirtschaftlichkeit sind hierbei zu berücksichtigen. Die genaue Funktionsweise des Leitungsboards wird durch eine Geschäftsordnung geregelt. Hierzu sollen auch Aufgaben in der Sicherstellung des Datenschutzes innerhalb der BW-Health-Cloud, des Zugangs und der Nutzung von Patientendaten, der Koordination gemeinsamer klinischer Studien u.a. gehören. Dem Leitungsboard des ZPM-Verbunds BW stehen die lokalen ZPM-Vorstände gegenüber, die die Einrichtung und Leitung der lokalen Geschäftsstellen übernehmen und die Weiterentwicklung der PM in Klinik, Forschung und Lehre am jeweiligen Universitätsstandort vorantreiben.

Ein Landesgremium zur PM wird durch das Ministerium für Soziales und Integration eingerichtet (Abb. 1). Das Landesgremium PM setzt sich im Kern mindestens aus Vertretern der Patientinnen und Patienten, der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), der ZPM/der Universitätskliniken und des Ministeriums für Soziales und Integration zusammen. Die weitere Zusammensetzung ist durch das Ministerium festzulegen. Das Landesgremium hat als

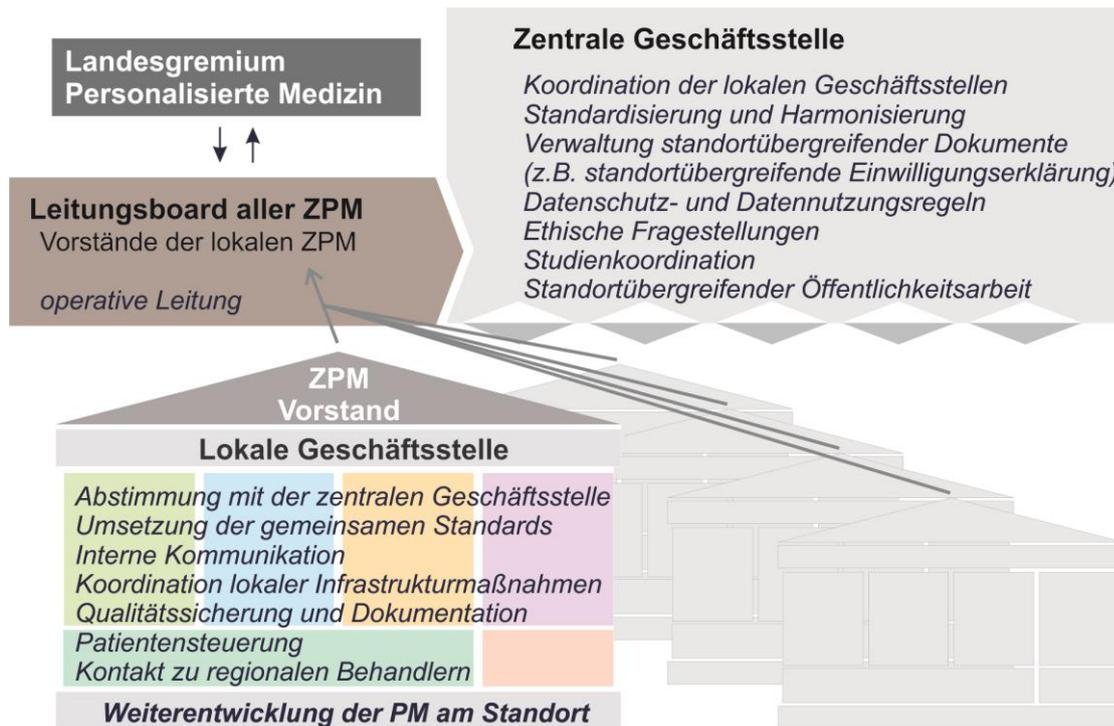
neutrale Instanz frei von Interessenskonflikten die Aufgabe, ein strukturiertes und kontinuierliches Monitoring der Arbeit der ZPM durchzuführen. Es begleitet den Aufbau und Betrieb von qualitätsgesicherten ZPM und deren Ausweisung, Evaluation und Entwicklung. Als Gremium, dem regelmäßig (mindestens einmal jährlich) über die Entwicklungen der ausgewiesenen ZPM berichtet wird, ist das Landesgremium insbesondere für das Monitoring der Versorgungsqualität und Qualitätssicherung der ZPM zuständig. Das Landesgremium entwickelt und schreibt Qualitätskriterien zur Ausweisung von ZPM in BW im Rahmen nötiger Anpassungen dieser Fachkonzeption fort und überprüft die Einhaltung dieser durch die ZPM. Schließlich begleitet das Landesgremium die Weiterentwicklung der ZPM und berät über eine mögliche Implementierung weiterer Krankheitsentitäten in die Fachkonzeption der ZPM, wenn evidenzbasierte wissenschaftliche Daten zu personalisierten diagnostischen Strategien und/oder Therapien vorliegen.

Auf Basis des Berichtswesens des ZPM-Verbands erfolgt eine Beschlussfassung durch das Landesgremium für Empfehlungen an die krankenhausplanerische Behörde z.B. in Form von Anpassungsvorschlägen zur Weiterentwicklung der Fachkonzeption oder in Form von Empfehlungen für Konsequenzen. Das Berichtswesen orientiert sich an den Vorgaben dieser Fachkonzeption, welche innerhalb von 2 Jahren nach Ausweisung von jedem ZPM verbindlich umzusetzen sind. Die Berichterstattung muss Struktur-, Prozess- und Ergebniskriterien in Bezug auf das ZPM-Konzept umfassen. Auf diese Weise soll geprüft werden, ob die ZPM die Strukturvoraussetzungen und Regularien dieser Fachkonzeption einhalten (wie z.B. Datenschutzkonzept, Einwilligungsregularien, Dokumentationsstandards etc.). Außerdem ist über die Leistungen und Ergebnisse der ZPM zu berichten (wie z.B. Therapieempfehlungen und -durchführungen, Entscheidungen des *Data-Monitoring*-Komitees, Initiierung von Studien etc.). Auf Basis der Berichte wird den ZPM eine Rückmeldung gegeben, wie Prozesse oder Ergebnisse verbessert werden können, im Ergebnis einer solchen Prüfung sollten ggf. Konsequenzen abgeleitet werden. Die ZPM berichten zudem nach Veröffentlichung über ihre Publikationen und machen diese dem Landesgremium bei der Berichterstattung zugänglich.

Die Nutzung der ZPM-Datensammlung innerhalb der BW-Health-Cloud durch die ZPM und durch Dritte ist im Voraus durch ein auszuarbeitendes Datenschutzkonzept zu regeln, das dem Landesgremium zur Freigabe vorgelegt werden muss. Dem Landesgremium muss insbesondere bei Entscheidungen über die Datennutzung und -verwertung durch Dritte ein Mitentscheidungsrecht eingeräumt werden. Die wirtschaftliche Verwertung der Daten ist grundsätzlich untersagt. Bei der Erstellung des Datenschutzkonzepts ist zudem ein Votum des Landesdatenschutzbeauftragten einzuholen.

Bis zur Etablierung eines Nachweisverfahrens über die Zentrumsleitungen werden die ZPM verpflichtet, alle 2 Jahre die Erfüllung der o. g. Mindestvoraussetzungen gegenüber dem Ministerium für Soziales und Integration zu bestätigen; erstmals zum 01.02.2022 Danach ist der Nachweis im Rahmen der fortlaufenden Rezertifizierung der Zentren durch Zertifizierungsinstitutionen gegenüber dem Land zu erbringen. Die Erfüllung der ZPM-Kriterien ist gegenüber einer dafür akkreditierten unabhängigen Stelle nachzuweisen, die ein autorisiertes Zertifikat ausstellt, mit dem die Erfüllung sämtlicher ZPM-Kriterien nachgewiesen wird.

Der Prozess und die Arbeit der Zentren ist nach angemessener Zeit zu evaluieren, das Landesgremium erarbeitet hierzu ein Evaluationskonzept.



**Abbildung 1. Übergeordnete und lokale Leitungsstrukturen des ZPM-Verbunds BW.** Die operative Leitung des ZPM-Verbunds übernimmt ein von den ZPM-Vorständen der vier Standorte besetztes Leitungsboard, welches durch eine zentrale Geschäftsstelle administrativ unterstützt wird. Das Monitoring der Arbeit des ZPM-Verbunds und des Leitungsboards erfolgt durch ein vom Ministerium für Soziales und Integration eingesetztes Landesgremiums PM. Alle Strukturen arbeiten eng mit den ZPM-Vorständen der einzelnen ZPM und deren lokalen ZPM-Geschäftsstellen zusammen, die als Bindeglied zu den lokalen Klinikstrukturen und regionalen Behandlern agieren.

Es liegt in der Verantwortung des Leitungsboards mit Unterstützung der zentralen Geschäftsstelle, sicherzustellen, dass nicht nur eine Harmonisierung zwischen den Standorten erfolgt, sondern dass gemeinschaftlich erarbeitete Vorgaben eingehalten werden, damit Datenabrufe und -auswertungen etc. überall gleichermaßen möglich sind. Dabei arbeitet die zentrale Geschäftsstelle eng mit den lokalen Geschäftsstellen zusammen. Patientensteuerungsaufgaben hingegen gehören nicht zu den übergeordneten, koordinativen Aufgaben der zentralen Geschäftsstelle und fallen in den Zuständigkeitsbereich der lokalen Geschäftsstellen. Diese stellen das Bindeglied zu den lokalen Klinikstrukturen und regionalen Behandlern dar.

## 1.2 Übergeordnete Funktionen der zentralen Geschäftsstelle

Die zentrale Geschäftsstelle organisiert die Vernetzung zwischen den einzelnen Zentren sowie die Kommunikation mit allen beteiligten Interessensgruppen. Sie ist für die Außendarstellung des ZPM-Verbunds zuständig und bearbeitet Aufgaben im Bereich Öffentlichkeitsarbeit, die alle Zentren betreffen, wie z.B. die Pflege des Personalisierte Medizin (PM)-Informationsportals. Das Leitungsboard, unterstützt durch die zentrale Geschäftsstelle, kümmert sich um die standortübergreifende Anpassung von Statuten (z.B. ZPM-Statut, MTB-Statut) und verfolgt die Umsetzung der *Standard Operating Procedures* (SOPs) in der Diagnostik und Therapie und Datenanalyse/Datenstandards an den lokalen ZPM. Die

Bearbeitung relevanter ethischer und rechtlicher Themen, z.B. im Kontext der Gendiagnostik, wird ebenfalls von der zentralen Geschäftsstelle unterstützt.

Die geplanten IT-Infrastrukturen zur PM, wie die BW-Health-Cloud, vernetzen die ZPM und ermöglichen standortübergreifende Datensammlungen. Im Hinblick auf die Datenintegration und eine standortübergreifende Auswertung ist die Verwendung von einheitlichen Datenstandards Voraussetzung für eine langfristige Interoperabilität. Daher sind standortübergreifend einheitliche Dokumentations- und Datenstandards erforderlich. Diese werden von der zentralen Geschäftsstelle erarbeitet und vom Leitungsboard verabschiedet und sind von den ZPM verpflichtend zu implementieren. Die zentrale Geschäftsstelle unterstützt beim Aufbau von Datenbankstrukturen für eine zentrale, integrative ZPM-IT und ist für die BW-Health-Cloud zuständig.

Die Verwendung einer einheitlich geltenden Einwilligungserklärung an allen ZPM-Standorten dient der Sicherstellung der rechtlichen Rahmenbedingung zur Nutzung- und Speicherung der erhobenen Daten in einer integrativen Forschungsdatenbank und zur weiteren Verwendung im Rahmen der gesetzlich definierten Aufgaben in pseudonymisierter Form. Die rechtlichen und ethischen Fragen, auch speziell im Hinblick auf die Verwendung der genetischen Daten, sind so zu regeln, dass ein Datenaustausch und eine gemeinsame Nutzung der Daten unter Berücksichtigung der datenschutzrechtlichen Regelungen möglich sind. Daher hat die zentrale Geschäftsstelle die Aufgabe, ein standardisiertes Datenschutzkonzept inkl. Patienteneinwilligungsformularen zu erarbeiten und gemäß geltender rechtlicher Rahmenbedingungen fortzuentwickeln, welches die ZPM-Standorte verwenden sowie Treuhandstellen („*Local Trust Center*“) einzurichten, um die Grundvoraussetzungen für einen Datenaustausch zwischen den Zentren zu schaffen. Der Aufbau der Cloudstruktur, Informationen zu den Datenflüssen sowie Sicherheitsstandards und Verantwortlichkeiten sind im Datenschutzkonzept verbindlich zu verankern. Die standortübergreifend einheitlich definierten Patientenaufklärungen und -einwilligungen stellen Transparenz über Art und Umfang der Datenerhebung sicher und gewährleisten die Einbindung des Patienten in die Abläufe des ZPM-Gesamtkonstrukts. Diese Aufgaben erfüllt die zentrale Geschäftsstelle nach Maßgabe der im ZPM-Leitungsboard beschlossenen Vorgehensweisen.

Innerhalb des ZPM-Verbunds ist vorgesehen, dass die Spezialexpertise eines ZPM, z.B. im Bereich der molekularen Diagnostik, anderen ZPM zugänglich gemacht werden soll. Auch hierbei übernimmt die zentrale Geschäftsstelle eine wesentliche Steuerungsfunktion in enger Zusammenarbeit mit den jeweiligen lokalen Geschäftsstellen. Im Bereich der Qualitätssicherung erarbeitet die zentrale Geschäftsstelle die Einführung und Abstimmung von SOPs für spezifische Prozesse in der Diagnostik und Therapie in Absprache mit den ZPM und stellt die Standardisierung von Analysemethoden zur Interpretation molekularer Befunde sicher.

Die lokalen ZPM übernehmen zudem Aus- und Weiterbildungsaufgaben, um die Grundsätze der PM im ZPM-Verbund zu etablieren und den wissenschaftlichen sowie medizinischen Nachwuchs auf die neuen Herausforderungen vorzubereiten. Dazu werden von der zentralen Geschäftsstelle externe Fortbildungsveranstaltungen zur PM durchgeführt. Einzelne Fortbildungsmaßnahmen sollen vor allem die Konzepte der Molekularen Diagnostik, der Befundinterpretation und die daraus resultierenden Therapieoptionen weitergeben (z.B. Seminare, Fallvorstellungen, Symposien).

### 1.3 Koordinative Aufgaben der lokalen Geschäftsstellen

Die lokalen ZPM-Geschäftsstellen unterstützen den ZPM-Vorstand in verwaltungstechnischen Belangen und dienen als zentrale Verwaltungseinheit innerhalb des ZPM. Sie übernehmen koordinative Aufgaben vor Ort, setzen die Vorgaben der zentralen Geschäftsstelle verantwortlich um und sind die ersten Ansprechpartner für alle Ärzte, Patienten und interessierten Bürger aus der jeweiligen Region. Die lokalen Geschäftsstellen nehmen somit eine wichtige Lotsenfunktion bei der Steuerung interner und externer Patienten ein. Das Management des regionalen ZPM-Netzwerks wird von den lokalen Geschäftsstellen verantwortet. Sie organisieren die Zusammenarbeit mit anderen ZPM des ZPM-Verbunds und Kooperationsstandorten und stellen das Bindeglied zu den etablierten Strukturen vor Ort (wie z.B. den organspezifischen Tumorboards) dar. Die ZPM setzen sich für die Vermeidung von Doppelstrukturen ein und arbeiten daraufhin, Kompetenzen zu bündeln und Fachwissen auszutauschen. So sollen beispielsweise an einzelnen ZPM, welche Innovationsführer in einer bestimmten Technologie sind, Spezialschwerpunkte entstehen, mit Nutzung des Leistungsangebots durch andere ZPM im Sinne der Kompetenzbündelung und Vermeidung von Doppelstrukturen. Es ergibt sich eine grundsätzlich regionale Zuständigkeit für die lokalen Geschäftsstellen. Patienten aus der jeweiligen Region sollen sich am für sie zuständigen ZPM vorstellen, Mehrfachvorstellungen an verschiedenen ZPM und ein Wechsel der ZPM sind zu vermeiden (siehe auch *Outreach*-Konzept unter Abschnitt 3.5). Bei der Kommunikation mit regionalen Behandlern ist die Lotsenfunktion der lokalen Geschäftsstellen sowohl zur Organisation der Vorstellung der Patienten am ZPM als auch für die Koordination der darauffolgenden Prozesse von Bedeutung. So leiten die lokalen Geschäftsstellen die Therapieempfehlungen aus den molekularen Tumorboards weiter, stellen bei Rückfragen den Kontakt zwischen regionalen Behandlern und passenden Ansprechpartnern an den ZPM her und stellen eine Rückspiegelung der Behandlungsdaten durch die Behandler sicher. Sie übernehmen damit die Organisation der Zuweisung und Rückverweisung der Patienten.

Die lokalen Geschäftsstellen unterstützen neben koordinativen Aufgaben auch IT-Aufgaben im Rahmen der Datenintegration und sind für die Vernetzung der ZPM-IT mit lokalen IT-Strukturen zuständig. Neben Diagnostik, Beratung und Therapie stellt somit auch die IT-Infrastruktur einen wesentlichen Bestandteil der ZPM dar. Von Bedeutung ist insbesondere eine hohe Interoperabilität der Systeme, so müssen die ZPM-IT-Strukturen schnittstellenkompatibel untereinander sein, um eine optimale Integration vor Ort zu gewährleisten. Für die Analyse, Bereitstellung und Einspeisung der Daten in die BW-Health-Cloud benötigt jedes ZPM ausreichende Kapazitäten und Expertise auf dem Gebiet der Medizin- und Bioinformatik. Entsprechende Infrastrukturen und Analysepipelines sind essentiell und in das Datenmanagementkonzept der ZPM einzubinden, wobei die lokalen Geschäftsstellen eine beratende Funktion einnehmen sollten. Die Etablierung eines einheitlichen digitalen Einwilligungsmanagements in allen ZPM ist Voraussetzung, um eine automatisierte Weiterverarbeitung und Auswertung der Daten unter Einhaltung der Datenschutzbestimmungen zu gewährleisten, und somit von den lokalen Geschäftsstellen zu fördern.

Schließlich nehmen die lokalen Geschäftsstellen auch eine wichtige Rolle bei der Qualitätssicherung ein. Sie stellen eine umfassende, strukturierte Dokumentation und Nachverfolgung der Behandlungsverläufe sicher und sind für die Berichterstattung über die Prozess- und Ergebnisqualität zuständig.

#### **1.4 Klinische Forschung**

Die ZPM sind für die Schaffung von wissenschaftlicher Evidenz zu den Therapiemöglichkeiten in der PM verantwortlich. Sie generieren durch die Therapieempfehlungen und deren Durchführung Forschungspotenzial. Wissenschaftliche Nachweise zu Wirksamkeit, Schaden und Nutzen sind unabdingbar für die evidenzbasierte Medizin, die dem Qualitätsgebot des SGB V zugrunde liegt. Die zentrale Geschäftsstelle führt ein Verzeichnis, in dem alle von den ZPM initiierten Studien registriert sind. Die Mittelgewinnung obliegt den ZPM. Die Forschungstätigkeit erfolgt nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Außerdem werden die ZPM in einem geschlossenen Bereich des PM-Informationsportals eine Datenbank für Behandler und Leistungsträger aufbauen, welche die international veröffentlichte Evidenz und Studienlage zu personalisierten Therapieansätzen abbildet.

## 2. Aufgaben und Qualitätskriterien für ZPM

Zentren für Personalisierte Medizin (ZPM) bieten bis auf weiteres im Bereich der Onkologie Patienten, bei denen die etablierten leitliniengerechten bzw. dem Stand der medizinischen Kenntnis entsprechenden Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind, Leistungen der Personalisierten Medizin an. Um als ZPM ausgewiesen zu werden, muss ein Krankenhaus folgende Merkmale als Mindestvoraussetzung erfüllen:

### 2.1 Koordination

<b>Übergeordnete, zentrale GS</b>	
<b>Koordination</b>	Maßnahmen zur Außendarstellung des ZPM-Verbunds (z.B. Pflege des PM-Portal BW); Durchführung von Informationsveranstaltungen und Bearbeitung von Aufgaben im Bereich Öffentlichkeitsarbeit, die alle Zentren betreffen (z.B. Information über das Angebot und die Zugangswege und -kriterien der ZPM)
	Bearbeitung ethischer und rechtlicher Themen (z.B. im Bereich Gendiagnostik)
	Definition einheitlicher Statute (ZPM-Statut, Statut für interdisziplinäre molekulare Boards)
	Erstellung, Aktualisierung eines einheitlichen verbindlichen Datenschutzkonzepts für den ZPM-Verbund gemäß der jeweils aktuellen datenschutzrechtlichen Rahmenbedingungen
	Einführung einer abgestimmten, standortübergreifenden Patienteneinwilligung (angepasst an bundesweite Konzepte z.B. im Rahmen der Biobanking- und Medizininformatikinitiativen)
	Erarbeitung von Regelungen zum Austausch der molekularen und klinischen Daten zwischen den verschiedenen ZPM
	Führung eines Verzeichnisses, in dem die durch die ZPM initiierten klinischen Studien aufgeführt sind
<b>IT-Infrastruktur</b>	Aufbau von Datenbankstrukturen für eine zentrale, integrative IT-Infrastruktur und Vorhaltung eines Konzepts zur Datenintegration, Zuständigkeit für die BW-Health-Cloud
	Vorlage eines standortübergreifenden Datenkonzeptes mit Standards zur Generierung der Interoperabilität, die für einen Datenaustausch zwischen den Zentren benötigt wird
	Einführung von Vertrauensstellen zur datenschutzkonformen Entschlüsselung von Pseudonymen („ <i>Local Trust Center</i> “)

<b>Qualitätsmanagement</b>	Einführung und Abstimmung von einheitlichen SOPs für spezifische Prozesse in der Diagnostik und Therapie, welche durch das Leitungsboard verabschiedet werden
	Standardisierung von Analysemethoden zur Interpretation molekularer Befunde
	Standardisierung des Reportings von diagnostischen und therapeutischen Befunden
<b>Qualitätssicherung</b>	<p>Mittelfristig [innerhalb von 2 Jahren] sollen für die Behandlung der Personalisierten Medizin Qualitätssicherungsverfahren und Qualitätsindikatoren entwickelt werden</p> <p>Angestrebt wird die Aufnahme dieser Qualitätssicherungsmaßnahmen in die gesetzliche Qualitätssicherung. Dazu ist das IQTiG miteinzubeziehen.</p> <p>Die Verfahren zur Validierung der im Rahmen der Qualitätssicherung erhobenen/ zu erhebenden Daten sind zu beschreiben.</p> <p>Ein Standardvorgehen bei Qualitätsabweichungen ist verbindlich zu verankern.</p>
<b>Aus-und Weiterbildung</b>	Organisation von ZPM-bezogenen Fortbildungsveranstaltungen
<b>Anforderungen an die lokalen GS</b>	
<b>Koordination</b>	Festlegung und Überwachung der Verantwortlichkeiten und Aufgabengebiete in der Geschäftsordnung des ZPM
	Patientensteuerung: Lotsenfunktion bei der Zuweisung/ Weiterleitung von externen Patienten
	Abstimmung mit bereits etablierten Strukturen, z.B. Tumorboards in der Onkologie und Kommunikation mit anderen Abteilungen des Klinikums (Geschäftsbereich IT, diagnostische Abteilungen, Studienzentralen, etc.) und anderer Leistungserbringer zur Vermeidung von Doppelstrukturen
	Kommunikation mit anderen ZPM und Management des ZPM-Netzwerks aus Kooperationspartnern, z.B. regionalen Krankenhäusern, die ein TZ oder OSP haben; Koordination verbindlicher Kooperationen mit anderen ZPM und ZPM-Kooperationsstandorten, Nachweis durch schriftliche Kooperationsvereinbarungen, die die jeweiligen Leistungen der Kooperationsstandorte strukturiert und nachvollziehbar definieren

<b>Dokumentation</b>	Sicherstellung der strukturierten Dokumentation, Nachverfolgung und Auswertung der Therapieverläufe
	Einspeisung der im MTB erhobenen Daten durch Dokumentare in die BW-Health-Cloud unter Berücksichtigung des abgestimmten Minimaldatensatz-Schemas und Sicherstellung der darin vorgegebenen Datenqualität
<b>IT-Infrastruktur</b>	Aufbau von lokalen Konzepten zur Integration der ZPM-IT in die lokale IT, Maßnahmen zur Umsetzung der ZPM-IT-Konzepte am Standort
	Einbindung der Infrastruktur zur Datenauswertung/ der Analysepipelines in das Datenmanagementkonzept des Standorts
	Datenanalyse-Expertise im Bereich Bioinformatik/Systemmedizin, sowie Maßnahmen zur Nachwuchsförderung in diesem Bereich
	Bereitstellung von Metadaten, Dateneinspeisung in die BW-Health-Cloud
	Etablierung eines digitalen Einwilligungsmanagements im jeweiligen ZPM
<b>Krankenhausinfrastruktur</b>	Universitätsklinik mit Hochschulambulanz gem. § 117 Abs. 1 SGB V
<b>Qualitätsmanagement</b>	Berichterstattung über Prozess-, Struktur- und Ergebnisqualität der Versorgungsleistungen des ZPM gemeinsam im ZPM-Verbund an das Landesgremium
	Integration der Qualitätssicherungsmaßnahmen in das Qualitätsmanagementkonzept der Einrichtung
<b>Aus- und Weiterbildung</b>	Information und Aufklärung der ZPM-Kooperationsstandorte

## 2.2 Diagnostik

### a) Molekulare Diagnostik

<b>Technologien und Technologieentwicklung/ -kompetenz</b>	Koordination der Leistungen innerhalb des baden-württembergischen ZPM-Verbunds zur Erbringung der molekulardiagnostischen Leistungen für andere Kliniken
	Vorhaltung eines Angebots an allen für zugelassene oder leitlinien-gerechte Diagnostik erforderlichen molekularen Technologien einschließlich Panel-basiertes <i>Next-Generation Sequencing</i> (NGS), FISH/CISH, IHC, Einzelgen-Sequenzierung (Sanger)
	Immunhistochemie oder Proteomdiagnostik u.ä. zur spezifischen Prüfung der therapeutischen Relevanz einer potentiellen genomischen Zielstruktur

	Humangenetische Aufklärung und Beratung durch die ZPM in eigener Verantwortung (nicht in Kooperation mit Dritten)
	Validierung der molekularen Befunde durch unabhängige Verfahren
	Implementierung einer oder mehrerer der folgenden zu erwartenden diagnostischen Technologien oder einer ersetzenden Nachfolgetechnologie spätestens innerhalb eines Jahres nach Zeitpunkt der Ausweisung: <i>Whole Genome Sequencing (WGS)</i> , <i>Whole Exome Sequencing (WES)</i> , <i>RNA-Sequencing</i> , Methylierungsanalytik, RNA-basierte Panelsequenzierung (Fusionsdiagnostik), Mutationslastbestimmung (große Panel mit >1 Mbp), <i>Liquid Biopsy</i>
	Einführung weiterer Omics-Technologien wie z.B. Metabolom-, Proteom-, Immunom-, Mikrobiom-Analytik spätestens innerhalb eines Jahres nach Zeitpunkt der Ausweisung. Diese Analysen sind innerhalb des ZPM-Verbunds zu erbringen.
<b>Assays</b>	Medizinisch erforderliche Nachweise (per Sequenzierung, <i>in situ</i> -Hybridisierung, Immunhistochemie) therapeutischer Zielstrukturen in qualitätsgesicherter Form verfügbar, einschließlich Assays für: Pan-RAS, EGFR (incl. T790M), ALK, ROS1, BRAF, BRCA1/2, ER, PR, HER2, PD-L1, MSI, HPV/p16
	Diagnostisches Reporting der Assaydaten entlang der internationalen Standard-Nomenklatur
<b>Qualitätssicherung</b>	Implementierung eines extern validierten Qualitätsmanagements (bevorzugt Akkreditierung nach DIN 17020 (DAkkS)) unter Einbeziehung der molekularpathologischen Diagnostik spätestens innerhalb eines Jahres nach Zeitpunkt der Ausweisung.
	Erfolgreiche Beteiligung an qualitätssichernden Ringversuchen
	Beteiligung an ZPM-bezogener Validierung molekular diagnostischer Befunde
<b>Studien-/Off Label-Diagnostik</b>	Nachgewiesene Kompetenz (z.B. durch Publikationen) in der Studien- oder <i>Off Label</i> -bezogenen molekularen Diagnostik, z.B. Validierung von WES/WGS-Daten, studienbezogene oder <i>Off Label-Use</i> bezogene diagnostische Testung
<b>IT/ Datenbanken/ Bioinformatik</b>	Nachgewiesene Kompetenz (z.B. durch Publikationen) in der bioinformatischen Aufarbeitung von NGS-Analyseergebnissen (WGS, WES, RNA-Seq, Methylom, siehe Technologien)
	Sichere Speicherung und Durchsuchbarkeit der molekularen Diagnostikdaten in austauschbarem Format, Austausch/Bereitstellungen/Möglichkeiten von Analysepipelines
	Einhaltung der Minimalstandards zur Analyse, Dokumentation und Datenformaten molekular diagnostischer Daten als Voraussetzung für Interoperabilität

<b>Kommunikation/ Interaktion</b>	Aktive protokollierte Beteiligung der diagnostischen und therapeutischen Abteilungen an den interdisziplinären Molekularen Tumorboards, um die vorgestellten Fälle adäquat beurteilen zu können.
	Vorhaltung von SOPs für fachübergreifende Diagnostikkonzepte
	Bereitschaft und Fähigkeit zum Austausch molekulardiagnostischer Daten

### b) Biobanking<sup>1</sup>

<b>Infrastruktur</b>	Dezidierte Biobank-Struktur
	Spezifisch zugeordnete Infrastruktur (Personal, Räumlichkeiten, Verbrauchskosten)
	Projekterfassung/-management
	Zugang zu Paraffin- und Frischgewebe
	Voraussetzungen für eine standortübergreifende Vernetzungsstrategie entlang der nationalen (GBA) und internationalen Vorgaben (BBMRI)
<b>Validierung</b>	Biobank-Lösungen für IT, QM, ELSI (Ethikvoten, Aufklärung, Datenschutz)
	Expertenvalidierung (Entry/Exit)
	Qualitätsmanagement (Prozessierung/Lagerung entlang von SOPs, Dokumentation der Probenmetadaten)
	Zertifizierung/Akkreditierung der Biobank

### c) Bildgebung

<b>Molekulare und funktionelle Bildgebung</b>	Medizinisch indizierte, evidenzbasierte Erhebung komplementärer, qualitativer und quantitativer Parameter der PM zur Ergänzung der molekularen Diagnostik durch CT, MRT, PET/CT, PET/MRT-Untersuchungen
	Durchführung von kombinierter Bildgebung zur frühen Prädiktion von Behandlungserfolgen, zur Therapiesteuerung und zur longitudinalen Beobachtung des Therapieerfolges der maßgeschneiderten Therapien
	Verwendung von für den ZPM-Verbund standardisierten Bildgebungsprotokollen

<sup>1</sup> Eine schematische Verdeutlichung des klinischen Leistungsanteils im ZPM-Biobanking ist dem Abschnitt 8.1 im Anhang zu entnehmen.

	Bereitstellung von Austauschmöglichkeiten für Bilddaten
	Anwendung multiskalischer Analysemethoden, (Weiter-) Entwicklung von Imaging-Biomarkern
<b>Analyse und strukturierte Befundung</b>	Etablierung objektiver, quantitativer und reproduzierbarer Standards zur parametrisierten Befundung
	(Semi-)automatisierte Bildauswertung
	Verfolgung von <i>Image-Mining</i> Ansätzen

## 2.3 Behandlung

### a) Interdisziplinäre Molekulare Tumorboards

<b>Funktion der Molekularen Tumorboards</b>	Beratungsleistung und qualitätsgesicherte Therapieempfehlungen für onkologische Patienten, deren leitliniengerechte bzw. dem Stand der medizinischen Kenntnis entsprechende Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft sind, unter Verwendung standardisierter Evidenzbewertungen gemäß der unter nachfolgendem Absatz („Beratung und Therapieempfehlung“) aufgeführten Kriterien
<b>Beratung und Therapieempfehlung</b>	Strukturierte Integration molekulardiagnostischer und bildgebender Daten (wenn vorhanden) als Bewertungsgrundlage sowie Durchführung standardisierter Befundauswertungen für die interdisziplinären Molekularen Tumorboards
	Dokumentation der MTB-Beschlüsse auf Basis einheitlicher, zentrumsübergreifender Statute und einer zwischen den Zentren abgestimmten Evidenzgraduierung inkl. Protokollierung der Teilnehmer an den Molekularen Tumorboards und Nachverfolgung
<b>Patientenaufklärung</b>	Detaillierte Aufklärung der Patienten nach § 630e BGB gemäß eines ZPM-weiten Aufklärungskonzepts, das den jeweils aktuellen rechtlichen Rahmenbedingungen entspricht

### b) Personalisierte Therapie

<b>Angebot</b>	Durchführung von <i>targeted therapies</i> , Kombinationstherapien und Immuntherapien in ambulanten und speziellen stationären Versorgungsstrukturen
	Einleitung von Aktivitäten zur Einrichtung neuer klinischer Studien gemäß des unter 5.2 beschriebenen Vorgehens ab 15 gleichgerichteten Heilversuchen mit Arzneimitteln im <i>Off Label-Use</i> verpflichtend als Qualitätsziel
	<i>Phase I-Unit</i> zur Durchführung früher klinischer Studien insbesondere „ <i>First-in-man</i> -Studien“
	Verfügbarkeit und Zugang zu Phase II und Phase III-Studien

<b>Verlaufsauswertung</b>	Standardisierte Verlaufsuntersuchungen, insbesondere zur frühen Prädiktion von Behandlungserfolgen
	Standardisierte Verlaufsdocumentation und Auswertung auf Basis abgestimmter, standortübergreifender Minimal-Datensätze
	Zusammenarbeit mit dem landesweiten Klinischen Krebsregister

### c) Forschung und Lehre

<b>Infrastruktur</b>	Infrastruktur zur zentralen Erfassung und Organisation von Versorgungsforschung und Grundlagenforschung für personalisierte Therapiekonzepte
	Zusammenarbeit mit einem übergeordneten ZKS (Zentrum für Klinische Studien) zur Umsetzung standardisierter Prozesse und Dokumentation der Studien im Rahmen der PM
<b>Initiativen</b>	Durchführung von Registerstudien (einschließlich Entwicklung der Registerstudien, Bereitstellung des Registers, Führung und Auswertung inklusive Forschungsquote)
	Koordination von bzw. Teilnahme an <i>Multicenter</i> -Studien in Zusammenarbeit mit anderen ZPM-Standorten

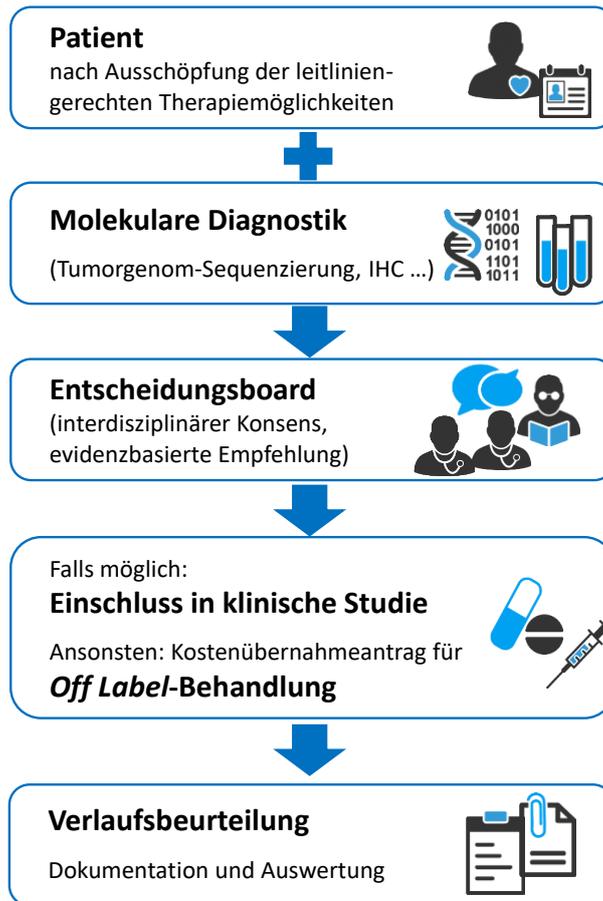
### 3. Zugang zu den ZPM

Die Entwicklungen in der PM eröffnen in der Onkologie derzeit für einzelne, über molekulare Diagnostikverfahren zu identifizierende Patientengruppen, weitere Therapieoptionen. Insofern nimmt die Onkologie bei der Nutzung der PM eine Vorreiterrolle ein. In Baden-Württemberg bestehen mit den Tumorzentren und Onkologischen Schwerpunkten flächendeckende Versorgungsstrukturen, in denen eine interdisziplinäre Patientenversorgung nach aktuellem internationalem Standard erfolgt. Durch die ZPM sollen die Therapiemöglichkeiten der PM als Ergänzung in die onkologischen Versorgungsstrukturen integriert werden. In weiteren Schritten können nach Beratung und Beschlussfassung im Landesgremium PM andere medizinische Bereiche folgen, wenn evidenzbasierte wissenschaftliche Daten zu personalisierten diagnostischen Strategien und/oder Therapien vorliegen. Die insoweit notwendige Anpassung dieser Fachkonzeption bedarf zu ihrer Wirksamkeit einer krankenhauplanerischen Umsetzung.

#### 3.1 Molekulare Tumorboards

Die Etablierung Molekularer Tumorboards (MTB) in Kooperation mit den organspezifischen Tumorboards der Tumorzentren (TZ) und Onkologischen Schwerpunkte (OSP) ist erforderlich, um der Bewertung der komplexen molekularen Befunde gerecht zu werden (Abb. 2). Aufgrund dessen weisen die Molekularen Tumorboards eine deutlich breitere interdisziplinäre Zusammensetzung auf als die klassischen Tumorboards und umfassen neben Onkologen und Radiologen auch Molekularpathologen, Humangenetiker, Bioinformatiker/Systemmediziner, Molekularbiologen und optional Pharmakologen. Neu sind bei dieser Organisationsstruktur der Einsatz komplexer molekularer Diagnostik, eine umfassende Beratung über Entitätsgrenzen hinweg und die Empfehlung und Nachverfolgung Biomarker-gestützter *Off Label*-Therapieansätze. Als Besprechungsgrundlage der Boards sind insbesondere Ergebnisse aus Tumorpanel- oder Exom-Sequenzierungen, Transkriptom-Analysen und ergänzender *in situ*-Diagnostik (z.B. Immunhistochemie, FISH-Analysen) essentiell und werden dort zusammen mit den klinischen Informationen des Patienten bewertet.

Die Aufgabenstellung, Strukturen und Kernprozesse der Molekularen Tumorboards (MTB) sind in entsprechenden Statuten/Richtlinien festzuhalten, welche die Zuständigkeiten, Konsensfindung und Dokumentationsverpflichtungen regeln. Die MTB-Statute der ZPM entsprechen einem einheitlichen Standard, um eine einheitlich hohe Qualität und Nachverfolgbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Die detaillierten Prozessabläufe für die MTB sind in SOPs exakt zu beschreiben und an den ZPM in vergleichbarer Weise zu implementieren. Insbesondere die Nutzung einheitlicher Evidenzgraduierungen zur Bewertung der Empfehlungen ist entscheidend. Die MTB dokumentieren die Therapieentscheidungen auf Basis der Untersuchungsdaten, insbesondere der molekularen Daten, welche den indikationsgesteuerten Einsatz der molekularen Diagnostik nach einem einheitlich definierten Standard sichern. Der Vereinheitlichung der Dokumentation kommt somit ein hoher Stellenwert zu. Ein einheitlicher, klinischer Minimaldatensatz für die Dokumentation der MTB ist von den ZPM verpflichtend umzusetzen. Um die Transparenz des Verfahrens zu gewährleisten und den Einfluss kommerzieller Anbieter auf die Entscheidungsfindung im Tumorboard auszuschließen, wird im Zuge der Protokollierung für jede MTB-Konferenz eine unterschriebene Teilnehmerliste angefertigt und bei Bedarf offengelegt.



**Abbildung 2. Funktion und Arbeitsweise des Molekularen Tumorboards.** Im Molekularen Tumorboard werden die Ergebnisse der molekularen Diagnostik von einem interdisziplinären Expertengremium, bestehend aus Onkologen, Radiologen, Humangenetikern, Molekularpathologen, Bioinformatikern/Systemmedizinern, Molekularbiologen und Pharmakologen (optional), bewertet. Sofern eine Empfehlung für einen weiterführenden, personalisierten Therapieansatz ausgesprochen werden kann, wird zunächst die Möglichkeit eines Studieneinschlusses überprüft. Falls keine geeignete klinische Studie zur Verfügung steht, wird ein Kostenübernahmeantrag für eine *Off Label*-Behandlung im Rahmen eines individuellen Heilversuchs an die GKV gestellt. Die durchgeführten Therapien aller Patienten werden unter Sicherstellung einer umfassenden Dokumentation und Verlaufsbeurteilung umgesetzt.

Zur Vermeidung serieller Heilversuche müssen die molekulardiagnostisch begründeten Therapieempfehlungen der MTB darauf abzielen, die betroffenen Patienten möglichst in klinische Studien einzuschließen. Diese Studien werden im Studienverzeichnis bei der zentralen Geschäftsstelle registriert. Die ZPM vernetzen zukünftig ihre Aktivitäten im Bereich früher klinischer Studien und initiieren gemeinsam innovative Studien zur Erprobung der personalisierten Behandlungsansätze, um Studieneinschlüsse innerhalb des ZPM-Verbands zu vereinfachen. Es wird zuerst geprüft, ob ein Patient in eine laufende Studie eingeschlossen werden kann, bevor ein Heilversuch initiiert wird.

### 3.2 Patientenkollektiv der ZPM

Erst nach Ausschöpfung sämtlicher leitliniengerechter bzw. dem Stand der medizinischen Kenntnis entsprechender Behandlungsangebote ist eine personalisierte Entscheidungs-

findung im Molekularen Board des ZPM sinnvoll. Die insoweit austherapierten Patienten bilden das Patientenkollektiv, welches für personalisierte Therapieansätze in Frage kommt und von einer Vorstellung am ZPM profitieren kann, vorausgesetzt die Patienten befinden sich nach Einschätzung des behandelnden Arztes körperlich und geistig in einem für eine nicht etablierte Therapie geeigneten Zustand. Eine Vorstellung im MTB kann unter Berücksichtigung der individuellen Situation erfolgen, wenn sich ein Patient in der letzten leitliniengerechten Therapielinie befindet, um rechtzeitig weitere Behandlungsoptionen für den Fall eines Progresses der Erkrankung evaluieren zu können. Sobald Patienten identifiziert werden, für die es noch Standardoptionen gibt, ist dies ein Fall für die Lotsenfunktion der ZPM-Geschäftsstellen, die eng mit den Tumorzentren und den organspezifischen Tumorboards zusammenarbeiten und an diese zurücküberweisen. Für Tumorerkrankungen mit einer niedrigen Inzidenz und fehlenden evidenzbasierten Therapieempfehlungen (seltene Erkrankungen) kann ggf. ein frühzeitigerer Zugang zum MTB erfolgen.

### **3.3 Zugangswege zu den ZPM**

ZPM sind Teil der etablierten klinischen Strukturen und bieten zusätzliche Leistungen an, die im Wesentlichen konsiliarisch erbracht werden. Die Geschäftsstellen der ZPM koordinieren die Zuweisung und Weiterleitung von Patienten innerhalb des ZPM und beantworten Behandler- und Patientenfragen zu den Angeboten und Zugangswegen der ZPM auf Überweisung des Vorbehandlers. Sie tragen durch Bekanntgabe entsprechender Informationen zur Differenzierung bei, welche Patienten von einer konsiliarischen Beratungsleistung durch das ZPM profitieren und für welche hingegen das Angebot bereits etablierter Versorgungsstrukturen ausreichend und zielführend ist.

Niedergelassene Fachärzte und regionale Kliniken müssen ihre Patienten, die noch nicht in einem Tumorzentrum vorgestellt wurden, zunächst den Tumorzentren / Onkologischen Schwerpunkten vorstellen. Innerhalb der bestehenden Strukturen der Tumorzentren und Onkologischen Schwerpunkte wird, beispielsweise über ein organspezifisches Board der Tumorzentren, nach transparenten Kriterien über eine Vorstellung des Patienten zur Beratung im Molekularen Tumorboard der ZPM entschieden (in Abb. 3 beispielhaft dargestellt). Folgende Zugangskriterien sind für eine Vorstellung im Molekularen Tumorboard zu erfüllen:

- Patient mit definierter onkologischer Erkrankung / eindeutiger Zugangsdiagnose
- Zuweisung erfolgt über organspezifisches Tumorboard eines Tumorzentrums oder onkologischen Schwerpunktes
- Körperlicher und geistiger Zustand und die Lebenserwartung rechtfertigen eine Weiterführung der Behandlung
- Ausschöpfung der leitliniengerechten bzw. dem Stand der medizinischen Kenntnis entsprechende Therapien
- Für seltene onkologische Erkrankungen kann eine frühzeitigere Vorstellung erfolgen

Die zusätzlichen Leistungen der ZPM stellen nur für einen gewissen Prozentsatz an Patienten in der Onkologie eine weitere Option dar. Aufgabe der ZPM ist es je nach Einzelfall auch, dem Patienten transparent darzulegen, wenn aus einer weiterführenden Diagnostik keine therapeutische Konsequenz mehr besteht.



**Abbildung 3. Zugangswege zu den ZPM im Bereich Onkologie.** Für Krebspatienten erfolgt der Zugang zu den ZPM über langjährig etablierte, bestehende Strukturen in Form der organspezifischen Tumorboards der Tumorzentren und Onkologischen Schwerpunkte.

### 3.4 Einbindung bestehender Strukturen

Die Zentren werden eng mit bestehenden Versorgungsstrukturen zusammenarbeiten, um die interdisziplinäre Versorgung durch die Möglichkeit der PM bedarfsgerecht zu ergänzen. Die Arbeit der ZPM wird in intensivem Austausch mit den Tumorzentren und Onkologischen Schwerpunkten geschehen. Diese bewährten Strukturen werden personalisierte Therapieansätze dann einbinden, wenn dies aufgrund der vorliegenden Tumorentität bzw. dem Fortschreiten der Erkrankung und der Ausschöpfung der leitliniengerechten Behandlung indiziert ist. In den Tumorzentren und Onkologischen Schwerpunkten ist die interdisziplinäre Patientenversorgung unter Berücksichtigung aktueller Entwicklungen seit vielen Jahren etabliert. Die Ergänzung der PM zu den interdisziplinären Tumorboards ist daher ein logischer und konsequenter Schritt, um die Qualität der Versorgung durch die Erkenntnisse der PM zu verbessern. Die geltenden Rahmenbedingungen, insbesondere die Arzneimittelrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses und das Leistungsrecht des SGB V bleiben unberührt.

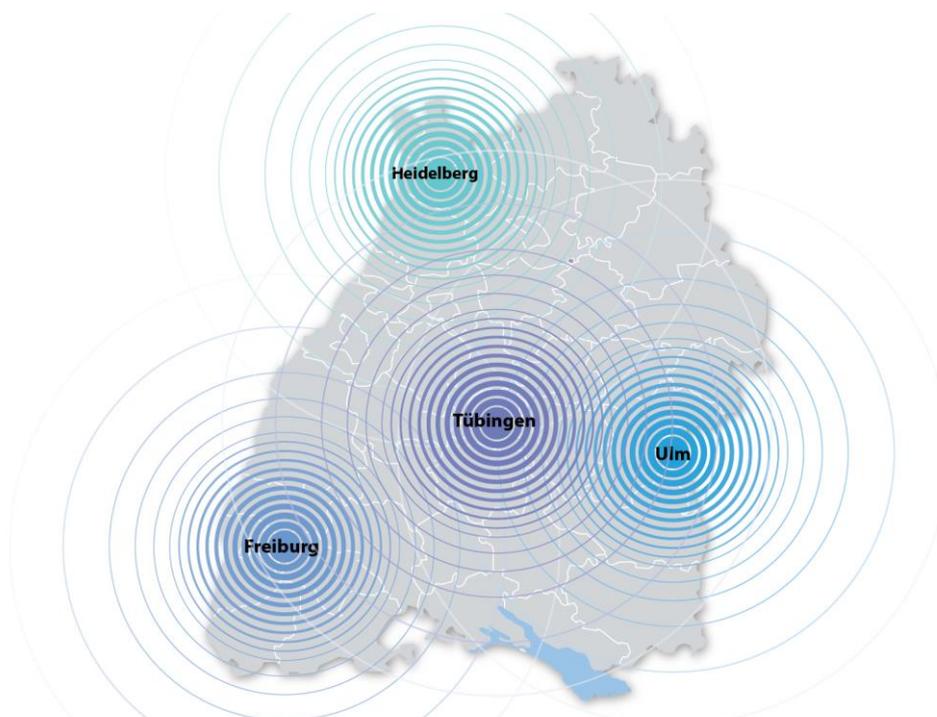
Bei der Einbindung der PM in bestehende Strukturen ist der Aufbau von Doppelstrukturen zu vermeiden und im Sinne der Qualität und Wirtschaftlichkeit auf eine passgenaue Verknüpfung zu achten. Zeit- und inhaltsgleiche Doppel- bzw. Parallelabrechnungen von im ZPM erbrachten Leistungen und in den bestehenden Strukturen erbrachten Leistungen sind nicht zulässig. Über die aufgebauten Strukturen berichtet der ZPM-Verbund im Landesgremium. Vorhandene interdisziplinäre Organisationsstrukturen und etablierte Standards sind zu nutzen, um von einer bereits bestehenden Konzentration an Versorgungsangeboten und Behandlungskompetenzen zu profitieren. Die Leistungen der ZPM stellen ein qualitätsgesichertes Angebot dar, welches als Ergänzung zu bisherigen Strukturen zu verstehen ist, diese jedoch nicht ersetzen kann. Die Leistungen der ZPM schließen sich für das Patientenkollektiv der ZPM an die Leistungen der Tumorzentren und Onkologischen Schwerpunkte an.

Im Bereich der Onkologie muss eine enge Vernetzung der ZPM mit dem landesweiten klinischen Krebsregister erfolgen, um verpflichtende gesetzliche Vorgaben zu erfüllen, auf etablierte Dokumentationsstandards zurückzugreifen und Parallelstrukturen/ Doppelerhebungen zu vermeiden. Außerdem ist bei Fällen mit seltenen, erblichen Tumorerkrankungen, eine Zusammenarbeit der ZPM mit den Zentren für seltene Erkrankungen (ZSE) im Rahmen einer Datenweitergabe und Zuweisung an das ZSE zur

weiterführenden (konsiliarischen) Beratung verpflichtend umzusetzen. Eine Parallelbehandlung dieser Klientel am ZSE ist allerdings ausgeschlossen.

### 3.5 *Outreach*-Konzept und Kriterien für Mitbehandler

Die Zusammenarbeit der ZPM mit regionalen Krankenhäusern und niedergelassenen Onkologen, die an der Onkologie-Vereinbarung (Anlage 7 Bundesmantelvertrag-Ärzte) teilnehmen, wird in einzelnen Ausbaustufen auf einem *Outreach*-Konzept in Form eines Schalenmodells basieren (Abb. 4). In der ersten Ausbaustufe konzentriert sich die Behandlung der Patienten auf die ZPM. In einer zweiten Ausbaustufe wird die Behandlungsmöglichkeit auf Krankenhäuser mit Onkologischen Schwerpunkten (OSP) oder Tumorzentren (TZ) erweitert. In einer dritten Stufe kann eventuell eine Ausweitung auf niedergelassene Onkologen, die an der Onkologie-Vereinbarung (Anlage 7 Bundesmantelvertrag-Ärzte) teilnehmen und Kooperationspartner der OPS/TZ sind, in Betracht kommen.

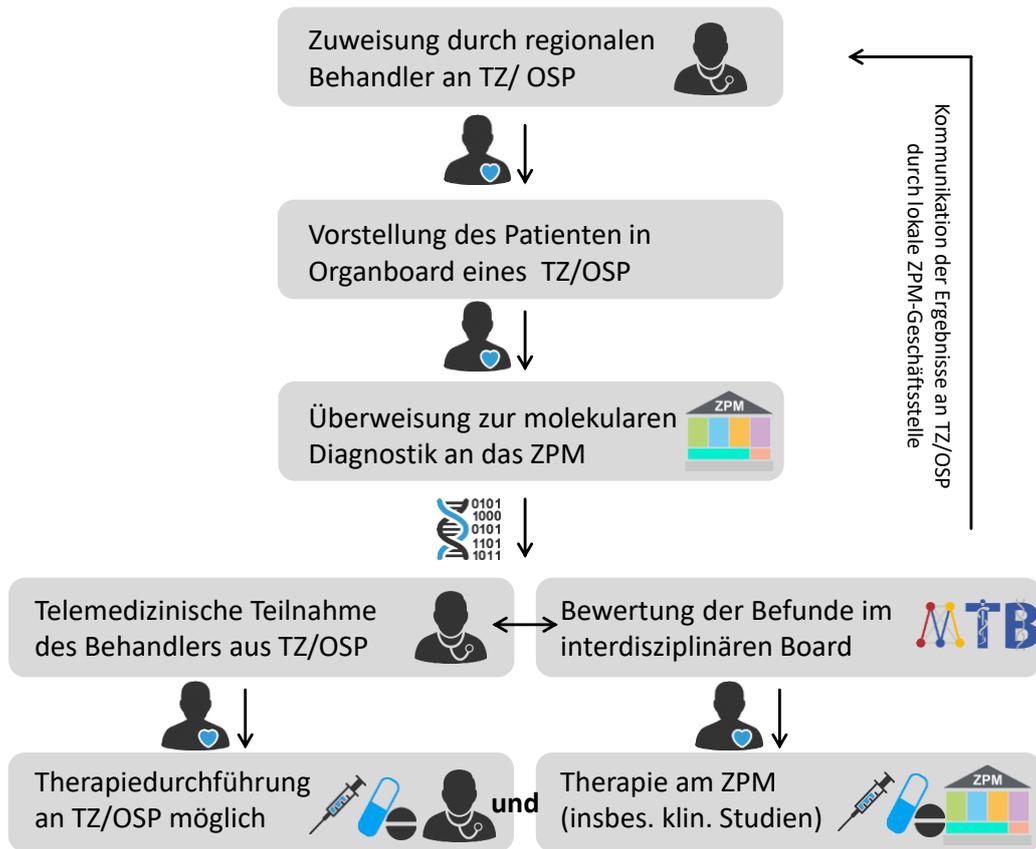


**Abbildung 4. Outreach-Konzept des ZPM-Verbunds zum Aufbau einer regionalen Versorgungsstruktur.** Die sektorübergreifende Versorgung im Bereich der PM soll durch ein Schalenmodell sichergestellt werden. Kooperationsstandorte außerhalb der ZPM arbeiten eng mit den Zentren zusammen.

Dieses beinhaltet eine zentrale Vorhaltung der Expertise zur Diagnostikbewertung und Therapieberatung. Zudem werden sich die ZPM untereinander fortlaufend über die Weiterentwicklung ihrer Expertise informieren. Dieses Konzept sorgt für einen verbesserten und qualitätsgesicherten Zugang aller Patienten zu komplexer molekularer Diagnostik und innovativen Behandlungsformen durch die ZPM. Somit können in der zweiten Ausbaustufe Krankenhäuser mit Onkologischen Schwerpunkten oder Tumorzentren, die mit ZPM vernetzt sind, Leistungen der PM in ihr Portfolio aufnehmen, die bislang nur an den Uniklinika angeboten werden können. Außerdem ermöglichen die ZPM-Struktur und die dadurch etablierten, koordinierten interdisziplinären Patientenpfade im Rahmen der ZPM-Vorgaben eine zeitnahe innovative onkologische Versorgung über die leitliniengerechte bzw. dem Stand

der medizinischen Kenntnis entsprechenden Versorgung hinaus. Der Aufbau der regionalen Versorgungsstrukturen setzt folglich eine enge Zusammenarbeit aller Beteiligten voraus. Ärzte regionaler Krankenhäuser können ihre Patienten - sofern diese vorab in den Tumorboards bzw. Fallkonferenzen der Tumorzentren / Onkologischen Schwerpunkte vorgestellt wurden - in den Molekularen Tumorboards (MTB) vorstellen, ihnen eine spezielle Diagnostik an den ZPM anbieten und werden dabei in die Prozesse eingebunden. Telemedizinische Maßnahmen sollen zukünftig diese Vorgänge verbessern und eine optimale Vernetzung des ZPM-Verbunds gewährleisten. Die meisten personalisierten onkologischen Therapien sollen zukünftig auch in den OPS/TZ durchgeführt werden können. Voraussetzung dafür sind entsprechende Schulungen und die Erstellung von Patientenunterlagen, wie mit den Nebenwirkungen dieser neuartigen Medikamente umzugehen ist und vor allem wann sofort die behandelnde stationäre Einrichtung aufzusuchen ist. Die ZPM sind für die Information der jeweiligen kooperierenden Einrichtungen über das Angebot der ZPM sowie für die Kommunikation zwischen den Akteuren verantwortlich. Die bestehenden Zulassungsvoraussetzungen für die Leistungserbringung bleiben unberührt.

Die Zusammenarbeit der ZPM mit regionalen onkologischen Behandlern (Abb. 5) setzt voraus, dass letztere sich zur Einhaltung definierter Qualitätsmerkmale verpflichten. Im Rahmen einer wissensgenerierenden Versorgung ist die Dokumentation und Auswertung der Therapieverläufe entscheidend und muss verbindlich für alle Patienten durchgeführt werden. Dies ist insbesondere zur Evidenz-Generierung beim Einsatz von Medikamenten im *Off Label-Use* von Bedeutung. Die Kooperationsstandorte des ZPM-Verbunds müssen neben der Einhaltung von Dokumentationsstandards auch eine umfassende Rückspiegelung der *Follow-Up*-Informationen an die ZPM innerhalb festzulegender Fristen garantieren. Die verantwortlichen Behandler stellen die Einspeisung der Verlaufsdaten der in den OPS/TZ durchgeführten Therapien in die BW-Health-Cloud sicher. Um entsprechende Qualitätsstandards gewährleisten zu können, konzentriert sich die Behandlung der Patienten in der ersten Ausbaustufe auf die ZPM. Das ZPM-*Outreach*-Konzept sieht in der zweiten Stufe eine Kooperation der ZPM mit zertifizierten Zentren (Tumorzentren und Onkologischen Schwerpunkten) im stationären Bereich vor. Wann die Aufnahme der Patienten in *Off Label-Use*-Behandlung in klinische Studien erfolgt und wann ein Heilversuch durchgeführt wird, wird unter Abschnitt 5.2 präzisiert. Die Vermeidung von Heilversuchen in Serie auch bei den regionalen, im Verbund organisierten onkologischen Behandlern ist erklärtes Ziel der ZPM. Der Aufbau klinischer Netzwerke zwischen den ZPM und den Kooperationsstandorten, an welchen schließlich die Umsetzung der personalisierten Therapien stattfindet, nimmt daher einen wichtigen Stellenwert im ZPM-Verbund ein. Diese Vernetzung zielt darauf ab, allen Patienten in Baden-Württemberg einen verbesserten Zugang zu personalisierten onkologischen Diagnostik- und Behandlungsangeboten zu ermöglichen entsprechend des medizinischen Bedarfs.



**Abbildung 5. Zusammenarbeit der ZPM mit regionalen Behandlern.** Der Zugang zu den ZPM erfolgt über die Organboards der Tumorzentren (TZ) oder Onkologischen Schwerpunkte (OSP), an welchen der regionale Behandler seinen Patienten zur Vorstellung anmeldet. Die am ZPM durchgeführte molekulare Diagnostik wird durch das Molekulare Tumorboard bewertet, unter Einbindung des regionalen Behandlers, welcher beispielsweise über telemedizinische Zugangswege an der Fallkonferenz teilnimmt und den Fall vorstellt. Die lokalen ZPM-Geschäftsstellen sind für die weitere Kommunikation mit dem regionalen Behandler verantwortlich und stellen bei Rückfragen den Kontakt zu passenden Ansprechpartnern an den ZPM her. Schließlich kann die Therapiedurchführung in einer künftigen Ausbauphase vorzugsweise in den OSP/TZ stattfinden, klinische Studien und spezielle Behandlungsangebote werden hingegen an den ZPM angeboten.

## 4. Qualitätsmanagement der ZPM

Die Funktion der ZPM besteht darin, komplexe Diagnostik, interdisziplinäre Beratung und individuelle Therapieempfehlungen kontrolliert und qualitätsgesichert zu erbringen. Somit ist die Vorhaltung und Entwicklung von Maßnahmen zur Qualitätssicherung und Berichterstattung ein wesentliches Kriterium für eine Zentrumsausweisung. Patienten, Versicherte, Ärzte und Leistungsträger haben Anspruch auf eine umfassende Information darüber, welche Versorgungsangebote und Strukturen in den ZPM vorhanden sind und wie es um die Prozess- und Ergebnisqualität bestellt ist.

Die Qualitätssicherung erfolgt durch eine nachträgliche vorgenommene Analyse ergriffener Maßnahmen. Dies setzt die kontinuierliche Messung und Darlegung von Qualität voraus. Dafür sind Messgrößen, Ziel- und Toleranzbereiche und die Messverfahren zu definieren, die es ermöglichen im Soll/Ist-Abgleich die Zielerreichungsgrade und auch Abweichungen zu ermitteln und darzustellen. Die insoweit nötigen Konzepte und deren Umsetzung werden im Landesgremium beraten und verabschiedet.

Zur Sicherstellung der Versorgungsqualität sind an den ZPM abgestimmte SOPs für spezifische Prozesse in der Diagnostik und Therapie vorzuhalten. Aufbau und Prozessorganisation der MTB sind für alle ZPM in SOPs zu regeln, welche den von der zentralen Geschäftsstelle definierten und im Leitungsboard beschlossenen verbindlichen Standards entsprechen. Sowohl in der Diagnostik als auch in der operationalen Abwicklung an den ZPM sind entsprechende Qualitätssicherungsmaßnahmen umzusetzen. Diese beinhalten die Ableitung von Qualitätsindikatoren und messbaren Qualitätszielen, welche durch die lokalen Geschäftsstellen erhoben werden. Dokumentationsstandards, Dokumentationsqualität und Dokumentenlenkung sind gemäß des einheitlichen ZPM-Standards, der durch die zentrale Geschäftsstelle definiert und vom Leitungsboard beschlossen wird, konzeptionell zu verankern und transparent und nachvollziehbar umzusetzen. Eine Berichterstattung bzw. Transparenzpflicht insbesondere in Hinblick auf die Fallzahlen der durch die ZPM beratenen und an den ZPM behandelten Patienten, die Beratungs- und Behandlungsergebnisse und den Erkenntnisgewinn über die Wirksamkeit und Unwirksamkeit der personalisierten Therapien muss verbindlich eingeführt werden.

Im Bereich der molekularen Diagnostik ist für die Zentrumsbildung eine Akkreditierung/Zertifizierung erforderlich und die Teilnahme an qualitätssichernden Ringversuchen nachzuweisen, um einen konstanten, standardisierten und validierten Ablauf zu gewährleisten. Ein Qualitätsrahmenkonzept für die molekulare Diagnostik und Datenanalyse ist in für alle ZPM standardisierter Form einheitlich umzusetzen innerhalb von zwei Jahren nach Ausweisung der ZPM. In diesem Format werden Diagnostikstandards und Qualitätsmerkmale für die Probenverarbeitung, Sequenzierung und Bioinformatik ausformuliert. Spätestens zwei Jahre ab Inkrafttreten der Fachkonzeption sind die genutzten Analysen zur Befundung und Therapieentscheidung in das Qualitätsmanagement-Konzept der Einrichtung zu integrieren. Die Implementierung eines extern validierten Qualitätsmanagements der molekularen Diagnostik ist vom ZPM zu unterstützen und ist eine wesentliche Voraussetzung für eine Zertifizierung des Zentrums.

Die Vorgaben des Qualitätsmanagements gemäß §§ 135a und 136 SGB V gelten auch für die ZPM. Alle Qualitätssicherungsmaßnahmen sind konform der gesetzlichen Vorgaben

auszugestalten. Der ZPM-Verbund berichtet regelmäßig über den Stand des Qualitätsmanagements und der Qualitätssicherung im Landesgremium im Rahmen eines strukturierten Qualitätsberichtwesens.

Ergänzend ist die Integration eines zusätzlichen festen Berichtspunkts zu den ZPM in die Berichterstattung des landesweiten klinischen Krebsregisters anzustreben. Auf diese Weise können Synergien zwischen ZPM und klinischem Krebsregister genutzt und zu einer aussagekräftigen, einheitlichen Qualitätsberichterstattung für Leistungserbringer, Entscheidungsträger, Leistungsträger und Patienten beigetragen werden.

## 5. Off Label-Behandlung

### 5.1 Kontrollierter Einsatz von Medikamenten im Off Label-Use

Als „Off Label-Use“ ist die Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb der von nationalen und europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsgebiete (Indikationen) definiert. Angesichts der zu erwartenden Zahl an Kostenübernahmeanträgen für individuelle Heilversuche mit zielgerichteten Krebsmedikamenten im Off Label-Einsatz gilt es, eine Lösung für die aktuellen Herausforderungen in der personalisierten Onkologie zu finden, die eine qualitätsgesicherte Diagnostik und Behandlung sicherstellt, den wissenschaftlichen Fortschritt einbezieht, Evidenzgenerierung ermöglicht und somit einen Patientennutzen nachweisbar dokumentiert. Nach dem Urteil des Bundessozialgerichts vom 13.12.2016 (B 1 KR 1/16 R) ist die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln (Off Label-Use) sowohl im ambulanten als auch im stationären Sektor leistungsrechtlich grundsätzlich nicht zulässig. Die gültige Fassung der Arzneimittel-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), Anlage VI, gilt auch im Krankenhaus. Das zuständige Expertengremium nach § 35c SGB V befasst sich damit in einem kontinuierlichen Beratungsprozess. Aus diesem Grund sollte ein darüber hinausgehender Einsatz zielgerichteter Krebsmedikamente im Rahmen von Off-Label-Therapien an den ZPM außerhalb von Studien ausschließlich im Rahmen strukturierter, gut dokumentierter Heilversuche erfolgen. Diese können die klinische Forschung keinesfalls ersetzen, diese aber sinnvoll ergänzen und zu einer erheblichen Verbesserung der aktuellen Situation mit vielen nicht dokumentierten Behandlungsversuchen ohne ableitbaren Erkenntnisgewinn führen.

Neue Konzepte und Verfahren zu diagnostischen und therapeutischen Methoden der PM, über Biomarker-stratifizierte Arzneimitteltherapien müssen sowohl innerhalb als auch außerhalb zugelassener Indikationen in klinischen Studien systematisch prospektiv evaluiert werden, um zu ermitteln, ob mit der Innovation auch ein Patientennutzen verbunden ist. Bei der Entwicklung neuer Behandlungsmethoden oder Arzneimitteltherapien sind Grundlagenforschung, klinische Forschung sowie Versorgungsforschung voneinander abzugrenzen.

Die ZPM melden ihre Molekularen Tumorboards als prospektive Register(-Studien) an und verpflichten sich zur vollständigen Übertragung der MTB-Daten in die BW-Health-Cloud gemäß dem MTB-Minimaldatensatz. Die BW-Health-Cloud stellt folglich ein zentrales Archiv dar, in welchem die MTB-Daten aller ZPM zusammengeführt werden und einen einheitlichen Datensatz umfassen. Ein Review-Komitee, das u. a. für die Qualitätssicherung der in die BW-Health-Cloud eingespeisten Daten verantwortlich ist, ist zentrumsübergreifend an der zentralen Geschäftsstelle einzusetzen. Darüber hinaus muss sichergestellt werden, dass in der BW-Health-Cloud jederzeit zentrale Abfragen über die Datensammlung des gesamten ZPM-Verbunds möglich sind. Diese standortübergreifenden Abfragen dienen als Entscheidungsgrundlage, ob gemäß dem unter 5.2 beschriebenen Vorgehen Aktivitäten zur Initiierung einer Studie einzuleiten sind (durch Kooperation mit Partnern aus der Pharmaindustrie oder durch die Einwerbung von Drittmitteln), um Heilversuche in Serie auszuschließen.

Neben einer strukturierten und qualitätsgesicherten Diagnostik, Therapieempfehlung und Behandlung ist essentieller Bestandteil des ZPM-Konzepts die Gewährleistung eines

strukturierten Erkenntnisgewinns, dadurch dass die ZPM sowie deren Kooperationsstandorte im ZPM-Verbund eine umfassende Verlaufsdokumentation auf Basis des abgestimmten Datenkonzeptes der molekularen Boards sicherstellen. Eine präzise Verlaufsauswertung und strukturierte Dokumentation nach einheitlichen Vorgaben sind Voraussetzungen, damit der Patient und die Solidargemeinschaft von den neuen Verfahren der PM profitieren und die Risiken minimiert werden können. Die Evidenzgenerierung, d.h. die Herstellung eines Erkenntnisgewinns über die Wirksamkeit von personalisierten Behandlungen bei Patienten mit einer bestimmten Erkrankung und einem spezifischen molekularen Profil, erfolgt durch die Therapiedurchführung, deren standardisierte Dokumentation und eine standardisierte Auswertung nach einheitlichen Vorgaben aller Behandlungsverläufe. Neben der Dokumentation der Behandlungsverläufe in der BW-Health-Cloud erzielen die ZPM dadurch Transparenz, dass sie die Daten über den klinischen Nutzen molekular-zielgerichteter Therapien in Form wissenschaftlicher Publikationen regelmäßig der Fachwelt mitteilen. Die ZPM berichten dem Landesgremium über ihre Publikationen nach der Veröffentlichung und stellen diese im Rahmen der Berichterstattung zur Verfügung.

Die aus den durchgeführten Heilversuchen gewonnenen Daten bieten Ansätze für die Grundlagenforschung, welche den Fokus auf molekular-pathogenetisch ausgerichtete Ansätze, also die möglichst präzise Erklärung kausaler Zusammenhänge legt. Dies schließt u.a. die Aufstellung und Untersuchung von Forschungshypothesen ein z.B. zur Untersuchung der Ursachen, warum eine Therapie erfolgreich oder nicht erfolgreich war. Das Konzept der ZPM ermöglicht zudem die Bildung neuer Patientencluster, es fordert dadurch Studieneinschlüsse und ermöglicht auf diese Weise eine Datenbereitstellung für die klinische Forschung. Wenn eine positive Bewertung vorliegt, sind gemäß der unter 5.2 beschriebenen Vorgehensweise ab 15 gleichgerichteten Behandlungsversuchen Aktivitäten zur Initiierung einer klinischen Studie verpflichtend einzuleiten. Für jeden an den ZPM vorgestellten Patienten wird zudem zuerst geprüft, ob er in eine vorhandene Studie eingeschlossen werden kann, was höchste Priorität gegenüber anderen Behandlungsempfehlungen im Heilversuch oder *Off Label-Use* hat. Nur wenn kein Studieneinschluss in eine vorhandene Studie in Frage kommt, darf auf Empfehlung des Molekularen Tumorboards eine Antragstellung für einen individuellen Heilversuch in die Wege geleitet werden.

Die personalisierte Therapie im Rahmen eines kontrollierten *Off Label-Use* kann folglich ein sinnvolles Konzept darstellen, wenn sie auf Empfehlung der molekularen Boards anhand einheitlicher Kriterien basiert, der Behandlungsverlauf strukturiert erfasst wird und nach den für die gesetzliche Krankenversicherung geltenden Vorgaben erfolgt. Die von den ZPM vorgeschlagenen Therapieempfehlungen können nur gemäß der geltenden sozialrechtlichen Vorgaben durchgeführt werden. Die Kostenübernahmeverfahren sollen den individualisierten Therapieformen entsprechend angemessen ausgestaltet werden. Ein strukturiertes Antragsverfahren zur Kostenübernahme von *Off Label*-Behandlungen auf Basis eines standardisierten Formularwesens wird angestrebt. Die Abrechnung der in Institutsambulanzen eingesetzten Arzneimittel erfolgt über Verordnungen nach Muster 16 der Vordruckvereinbarung wie in den Verträgen nach § 129aSGB V vorgesehen. Über die Durchführung von Begutachtungsverfahren durch den MDK entscheidet der jeweils zuständige Leistungsträger. Die Datenhoheit über die im Rahmen der Diagnostik, Therapieempfehlung und Behandlungsversuche gesammelten Daten obliegt den ZPM. Die Nutzung dieser Daten zu Forschungszwecken durch die ZPM ist ausdrückliches Ziel der Konzeption. Die Datennutzung/ -verwertung durch die ZPM und durch Dritte ist in einem auszuarbeitenden Datenschutzkonzept zu regeln, welches dem Landesgremium zur Freigabe vorgelegt werden

muss. Dem Landesgremium muss insbesondere bei Entscheidungen über die Datennutzung und -verwertung durch Dritte ein Mitentscheidungsrecht eingeräumt werden. Die wirtschaftliche Verwertung der Daten ist grundsätzlich untersagt. Bei der Erstellung des Datenschutzkonzepts ist ein Votum des Landesdatenschutzbeauftragten einzuholen.

## 5.2 Initiierung interventioneller klinischer Studien

Mit den in den Molekularen Tumorboards der ZPM empfohlenen Behandlungen außerhalb arzneimittelrechtlich zugelassener Indikation geht die Problematik der Entstehung von Heilversuchsserien einher. Es gilt daher eine Trennschärfe zwischen individuellen und seriellen Heilversuchen herzustellen. Letztere sind aus ethischen und rechtlichen Gründen sowie aus Gründen der *good clinical practice* (GCP) zu vermeiden. Die ZPM-Fachkonzeption dient auch dem Ziel, medizinische Innovationen dem Patienten rasch zugänglich zu machen. Dabei stehen das Patientenwohl und als Teil dessen der Patientenschutz und geltende rechtliche Rahmenbedingungen im Vordergrund. Außerdem sollen der Zusammenschluss im ZPM-Verbund und die Erzeugung einer gemeinsamen Datengrundlage in der BW-Health-Cloud dazu beitragen, schneller auswertbare, aussagekräftige Fallzahlen zu erreichen. Um auch aus wissenschaftlicher Perspektive eine möglichst umfassende Auswertung der molekular gerichteten Therapien gewährleisten zu können und Heilversuche in Serie zu vermeiden, muss beim Vorliegen eines Schwellenwerts von 15 gleichgerichteten Heilversuchen eine Bewertung des Therapieansprechens durch ein *Data-Monitoring*-Komitee erfolgen. Mit einer positiven Bewertung durch das *Data-Monitoring*-Komitee geht eine Verpflichtung der ZPM einher, Aktivitäten zur Durchführung einer klinischen Studie in Kooperation mit der Pharmaindustrie oder durch Drittmittelinwerbung in die Wege zu leiten.

Die ZPM sind verpflichtet, die im Kontext der Molekularen Tumorboards erhobenen Daten basierend auf dem MTB-Minimaldatensatz zu dokumentieren und nach Qualitätsprüfung durch ein zentrumsübergreifend eingesetztes *Review*-Komitee standardisiert elektronisch in der BW-Health-Cloud zu erfassen. In regelmäßigen Abständen erfolgen Abfragen durch die zentrale Geschäftsstelle anhand fester Such-*Strings* über das gesamte Patientenkollektiv der BW-Health-Cloud, um die Anzahl gleichgerichteter Heilversuche zu ermitteln. Als „gleichgerichteter Heilversuch“ bzw. Patientengruppe mit denselben Merkmalen werden Patienten mit gleicher Tumorentität und vergleichbarer molekularer Signatur aufgefasst, die mit der gleichen Substanz außerhalb der zugelassenen Indikationen behandelt wurden.

Werden durch die Datenbankabfragen der zentralen Geschäftsstelle anhand der oben beschriebenen Kriterien 15 gleichbehandelte Patienten im gesamten ZPM-Verbund identifiziert, erfolgt eine Bewertung dieser Falldaten durch ein *Data-Monitoring*-Komitee. Über die exakte Zusammensetzung des *Data Monitoring*-Komitees, welches Fachexperten der einzelnen Tumorentitäten und Vertreter des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung (MDK) enthalten muss, sowie die Verfahrensweise des Komitees entscheidet das Landesgremium. Das *Data-Monitoring*-Komitee bewertet unter Einbezug der Primärdaten das Therapieansprechen, dessen Signalstärke und die Nebenwirkungen der Behandlung innerhalb jeder einzelnen Patientengruppe vor dem Hintergrund der jeweiligen Tumorentität. Falls ein sinnvolles positives Signal im Sinne eines Therapieansprechens ausgemacht werden kann (kontinuierliches Datenmonitoring vor jeder Anwendung), sind die ZPM verpflichtet, Aktivitäten zur Einrichtung einer interventionellen, klinischen Studie einzuleiten, die nicht zu Lasten der GKV durchgeführt wird. Die ZPM verpflichten sich dazu, auf die Pharmaindustrie

zuzugehen oder sich um alternative Finanzierungsmöglichkeiten durch die Einwerbung von Drittmitteln zu bemühen.

Sobald die klinische Studie eingerichtet ist, werden die dafür in Frage kommenden Patienten, soweit sie zustimmen, in diese Studie eingeschlossen. Das detaillierte Studiendesign (Art, Umfang und Endpunkte der Studie) ist abhängig von der Tumorentität und muss im Einzelfall sinnvoll festgelegt werden. Kommt das *Data-Monitoring*-Komitee zu dem Ergebnis, dass eine Behandlung nach 15 gleichgerichteten, Heilversuchen bei einem bestimmten Patientenkollektiv keinen Anhalt für eine mögliche Wirksamkeit bietet („sign of hope“) oder Zeichen (Unerwünschte Wirkungen, Progress) einer negativen Wirkung zeigen, wird diese Information an alle ZPM bzw. Molekulare Tumorboards zurück gespiegelt, um diese Art der Therapieempfehlung fortan einzustellen. Die Ergebnisse der Beratungen des *Data Monitoring*-Komitees, werden in einem schriftlichen Bericht dargelegt, welcher dem Landesgremium vorgelegt wird.

Ob in der Übergangszeit bis zum Studienbeginn eine analoge Behandlung im Rahmen individueller Heilversuche aus ethischen und rechtlichen Gründen bei der Erfüllung der Nikolauskriterien und dem Vorliegen einer Evidenz erfolgen kann, muss im Einzelfall und gemäß der für die GKV geltenden Vorgaben geprüft werden. Die ZPM setzen sich jedoch für eine rasche Auflage der Studie ein. In der Übergangszeit werden sie die prospektiven MTB-Register weiter pflegen und für die behandelten Patienten an allen ZPM die vollständige Datenübertragung gemäß MTB-Minimaldatensatz in der BW-Health-Cloud fortsetzen. Sobald die interventionelle klinische Studie verfügbar ist, werden, dem wissenschaftlichen Interesse der ZPM folgend, alle weiteren Patienten, soweit sie zustimmen, darin eingeschlossen werden. Die Entscheidung zum weiteren Verfahren, wenn keine Finanzierung zur Durchführung einer Studie gefunden werden kann, trifft das Landesgremium. Es berät über weitere Lösungsmöglichkeiten basierend auf einem transparenten Bericht der ZPM zur jeweiligen Sachlage und zu den Aktivitäten, die beim Versuch die Studie einzurichten, bereits erfolgt sind.

### **5.3 Evidenz der Therapieempfehlungen**

Der ZPM-Verbund verpflichtet sich zur Verwendung einer zwischen den ZPM abgestimmten Evidenzgraduierung für die Empfehlungen der Molekularen Tumorboards. Das in Tabelle 1 aufgeführte Schema ist angelehnt an die Graduierungen großer Krebszentren, wie die des MD Anderson Cancer Center. Ein Vergleich dieser zwischen den ZPM, dem Nationalen Zentrum für Tumorerkrankungen (NCT) und dem Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) abgestimmten Klassifizierung mit der Evidenzskala der Europäischen Gesellschaft für Onkologie (ESMO) ist im Abschnitt 8.2 im Appendix zu finden. Die Ausführung führt die Gründe auf, weshalb sich der ZPM-Verbund für den Einsatz der vorliegenden Graduierung ausgesprochen hat. Durch Verwendung der einheitlichen Einstufung soll die vorliegende Evidenz für eine Biomarker-basierte Therapieempfehlung klar ersichtlich und die Entscheidungsfindung des molekularen Boards nachvollziehbar dargelegt werden. Die Tabelle ist daher lexikonartig zu verstehen und bewirkt keine leistungsrechtlichen Definitionen. Die von den ZPM vorgeschlagenen Therapieempfehlungen können nur gemäß der geltenden sozialrechtlichen Vorgaben und der ständigen höchstrichterlichen Rechtsprechung durchgeführt werden.

**Tabelle 1. Evidenzgraduierung der ZPM für die MTB**

<b>Gleiche Tumorentität</b>	<b>m1A</b>	In der <b>gleichen Tumorentität</b> wurde der prädiktive Wert des Biomarkers oder die klinische Wirksamkeit in einer <b>Biomarker-stratifizierten Kohorte</b> einer adäquat gepowerten <b>prospektiven Studie</b> oder <b>Metaanalyse</b> gezeigt.
	<b>m1B</b>	In der <b>gleichen Tumorentität</b> wurde der prädiktive Wert des Biomarkers oder die klinische Wirksamkeit in einer <b>retrospektiven Kohorte</b> oder <b>Fall-Kontroll-Studie</b> gezeigt.
	<b>m1C</b>	Ein oder mehrere <b>Fallberichte</b> in der <b>gleichen Tumorentität</b> .
<b>Andere Tumorentität</b>	<b>m2A</b>	In einer <b>anderen Tumorentität</b> wurde der prädiktive Wert des Biomarkers oder die klinische Wirksamkeit in einer <b>Biomarker-stratifizierten Kohorte</b> einer adäquat gepowerten <b>prospektiven Studie</b> oder <b>Metaanalyse</b> gezeigt.
	<b>m2B</b>	In einer <b>anderen Tumorentität</b> wurde der prädiktive Wert des Biomarkers oder die klinische Wirksamkeit in einer <b>retrospektiven Kohorte</b> oder <b>Fall-Kontroll-Studie</b> gezeigt.
	<b>m2C</b>	Unabhängig von der Tumorentität wurde beim Vorliegen des Biomarkers eine <b>klinische Wirksamkeit</b> in einem oder mehreren <b>Fallberichten</b> gezeigt.
<b>In vitro oder Tiermodell</b>	<b>m3</b>	<b>Präklinische Daten</b> ( <i>in vitro</i> / <i>in vivo</i> -Modelle, funktionelle Untersuchungen) zeigen eine Assoziation des Biomarkers mit der Wirksamkeit der Medikation, welche durch eine wissenschaftliche Rationale gestützt wird.
<b>Biologische Rationale</b>	<b>m4</b>	Eine <b>wissenschaftliche, biologische Rationale</b> legt eine Assoziation des Biomarkers mit der Wirksamkeit der Medikation nahe, welche bisher <b>nicht durch (prä)klinische Daten</b> gestützt wird.

**Zusatzverweise:**

- is *In situ*-Daten aus Untersuchungen an Patientenmaterial (z.B. IHC, FISH) unterstützen den Evidenzgrad. Die unterstützende Methode kann in Klammern zusätzlich angegeben werden, z.B. Evidenzgrad 3 is (IHC).
- iv *In vitro*-Daten/ *in vivo*-Modelle (z.B. PDX-Modelle) derselben Tumorentität unterstützen den Evidenzgrad. Die unterstützende Methode kann in Klammern angegeben werden, z.B. Evidenzgrad 2 iv (PDX).
- Z Zusatzverweis für Zulassungsstatus (Z= EMA-Zulassung liegt vor; Z (FDA)= nur FDA-Zulassung vorhanden)
- R Verweis, dass es sich hierbei um einen Resistenzmarker für eine bestimmte Therapie handelt

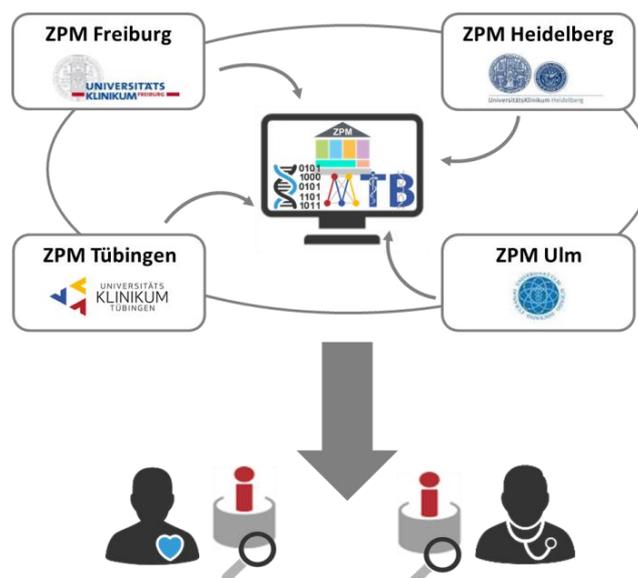
(Angelehnt an Schema des MD Anderson Cancer Center: <https://pct.mdanderson.org/pctService/resources/imageManager/image/loe>)

## 6. Information und Aufklärung der Patienten

### 6.1 Informationsplattform zur Personalisierten Medizin

Neben dem kontrollierten Einsatz der diagnostischen Maßnahmen und personalisierten Therapien im Rahmen von Versorgungsstudien, liegt der Fokus der ZPM in erster Linie auf einer erweiterten Aufklärung der Patienten über die PM und einer verbesserten Teilhabe an Therapieentscheidungen. Wichtig ist dabei, dass auch Patienten selbst in der Stärkung ihrer Gesundheitskompetenz über die Möglichkeiten und Grenzen der PM informiert werden und diese als Ergänzung, aber nicht als Alternative zu den bestehenden Versorgungskonzepten begreifen. Durch eine abgestimmte Öffentlichkeitsarbeit der ZPM-Standorte und patientengerechte Informationsmöglichkeiten sollen die Angebote der ZPM verständlich dargestellt und kommuniziert werden.

Im Rahmen der Förderlinie „Digitalisierung in der Medizin und Pflege“ fördert das Ministerium für Soziales und Integration daher die Einrichtung eines gemeinsamen „PM-Portals Baden-Württemberg“ zur unmittelbaren Information der Öffentlichkeit (Abb. 6). Ziel ist es, dass die ZPM in Abstimmung mit Leistungsträgern und Patientenvertretern unabhängige Informationen zur PM für Patienten, Angehörige und Behandler bereitstellen. Diese sollen in nutzgerechter Form präsentiert und beispielsweise als Wissensdatenbank zu den neusten Erkenntnissen in der PM aufgearbeitet werden. Die Internetplattform wird transparent über die Angebote und Zugangswege zu den ZPM informieren und präzisieren, für welches Patientenkollektiv die ergänzenden Leistungen der ZPM in Betracht kommen. Außerdem werden weiterführende Kontaktdaten für spezifische Fragestellungen Bestandteil des Portals sein. Das PM-Portal spielt zusätzlich eine wesentliche Rolle bei der digitalen Vernetzung der ZPM-Standorte. So sind im Portal Unterseiten zur Präsentation standortspezifischer Details, wie zum Beispiel zu diagnostischen Spezialschwerpunkten der einzelnen ZPM, vorgesehen. Interne Bereiche können einen Austausch von Daten zwischen den Zentren und einen Zugriff auf die gegenseitige Expertise ermöglichen.



**Abbildung 6. Informationsportal zur Personalisierten Medizin.** Im Projekt „PM-Portal BW“ findet bereits eine digitale Vernetzung der ZPM-Standorte statt. Eine gemeinsame Internetplattform zur PM soll eine abgestimmte Außendarstellung der ZPM ermöglichen und Patienten, Ärzte und Leistungsträger gezielt über die Versorgungsangebote und Zugangswege informieren.

## 6.2 Patientenbegleitung und Einwilligung

Die ZPM haben Informationspflichten auf verschiedenen Ebenen gegenüber dem Patienten wahrzunehmen. Einerseits sind sie für eine umfassende Behandlungsaufklärung zuständig. Da die Patientenaufklärung im Zusammenhang mit Heilversuchen im *Off Label-Use* aus sozialmedizinischer Sicht besonders anspruchsvoll ist, müssen Struktur und Inhalt der Aufklärung bzw. Einwilligung der Patienten klar definiert und in den ZPM einheitlich umgesetzt werden. Betroffene sind im individuellen, persönlichen Gespräch durch qualifiziertes Personal umfassend über die Möglichkeiten und Grenzen der PM aufzuklären. Dabei ist zu verdeutlichen, dass die Angebote der PM als Ergänzung zu den etablierten Versorgungskonzepten zu verstehen sind. In den Aufklärungsgesprächen sollen die Patienten an erster Stelle darüber informiert werden, dass sie mit einem Arzneimittel außerhalb seiner Zulassung therapiert werden sollen, welche positiven und negativen Auswirkungen der Therapie möglich sind und dass über den Nutzen bzw. den Schaden dieser Therapie meist nur wenige Evidenzdaten vorliegen. Die patientenindividuelle Aufklärung muss in verständlicher Art und Weise zeitgerecht zu Behandlungsbeginn und soweit erforderlich im Behandlungsverlauf sämtliche für die Behandlung wesentlichen Umstände umfassen. Dazu gehört die Diagnose, die voraussichtliche gesundheitliche Entwicklung, Art, Umfang, Durchführung, zu erwartende Folgen und Risiken der Therapie, Darstellung sämtlicher therapeutischen Alternativen mit vergleichender Darstellung der Chancen und Risiken, Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten der Therapie im Hinblick auf die Diagnose, Maßnahmen, die die Therapie begleiten.

Von der Behandlungsaufklärung über die personalisierte Behandlung abzugrenzen ist die Erfordernis zur informierten Einverständniserklärung zu Haltung, Austausch und Nutzung personenbezogener Daten und zur Verwendung überzähliger Biomaterialien. Auch wenn noch keine klinische Studie existiert, wird der Patient bereits über seine Bereitschaft zur Einwilligung in die Datennutzung im Zusammenhang mit künftig ggf. noch einzurichtenden Studien befragt. Für die PM ist eine möglichst umfassende Datengrundlage in Bezug auf die Krankheitsgeschichte, die molekularen Daten der Erkrankung und des Patienten wichtig, um vergleichbare Fälle identifizieren und Falldaten zwischen den ZPM austauschen zu können. Außerdem ergibt sich daraus zukünftig die Möglichkeit im Forschungskontext innovative, digitale Analysemethoden, wie „Mustererkennung“ oder „künstliche Intelligenz“, zur Auswertung der sehr komplexen Datensätze und zur Identifizierung neuer Therapieansätze nutzen zu können. Voraussetzung hierfür ist das Einverständnis jedes einzelnen Patienten zur Nutzung der Daten sowie zur Verwendung der überzähligen Biomaterialien. Bei der Umsetzung der informierten Einverständniserklärung gilt es insbesondere die Forderungen aus dem Gendiagnostikgesetz zu genetischen Untersuchungen verbindlich umzusetzen. Außerdem bedarf es beim aufklärenden Personal über die onkologische Expertise hinaus auch weitreichende genetische, pathologische und informatische /biostatistische Kenntnisse sowie ausgeprägte kommunikative Fähigkeiten.

Besonderer Wert beim Aufklärungsprozess ist auf den Zugang zu allen relevanten Informationen zum Thema PM zu legen unter Einbezug der derzeit vorliegenden Evidenz. Die ZPM haben ihrer Informationspflicht somit auf verschiedenen Ebenen nachzukommen. Über die Behandlungsaufklärung und die informierte Einverständniserklärung hinaus kommen hier auch der transparenten Informationsbereitstellung über das PM-Internetportal, der Angabe von Kontaktdaten bei weiterführenden Fragen und der regelmäßigen Durchführung von Informationsveranstaltungen für unterschiedliche Interessensgruppen eine wichtige

Bedeutung zu. All diese Maßnahmen sollen zur Nachvollziehbarkeit der Abläufe, der empfohlenen Behandlungsstrategien und der Datenerhebung und -verarbeitung im ZPM-Verbund beitragen und eine Einbindung des Patienten gewährleisten.

Ein für alle ZPM verbindliches einheitliches Einwilligungsverfahren ist zu etablieren, wie z.B. der *Broad Consent* des Universitätsklinikums Tübingen. Hierfür sind standardisierte SOPs zu erstellen, welche den Ablauf und Zeitpunkt der Aufklärung, die Qualifikation des aufklärenden Personals sowie die weitere Prozessierung der Einwilligung beschreiben. Ein digitales Einwilligungsmanagement für den *Broad Consent* mit Widerspruchsoptionen und die dafür erforderlichen fachlichen und technischen Maßnahmen sind innerhalb von zwei Jahren nach Ausweisung der ZPM vorzusehen. Voraussetzung ist eine umfassende Aufklärung der Patienten über die Nutzung ihrer Daten und Biomaterialien und die Möglichkeit einer differenzierten Einwilligung.

Die einheitliche Patienteneinwilligung ist gemäß der jeweils geltenden datenschutzrechtlichen Vorgaben (z.B. Stichwort Datenschutz-Grundverordnung DSGVO) auszugestalten. Auf diese Weise können die klinischen Daten sowie die vorhandenen Gewebeproben für verschiedenste Fragestellungen in pseudonymisierter und datenschutzrechtlich sowie ethisch abgesicherter Form verwendet werden. Der *Broad Consent* stellt somit einen wichtigen Baustein für erfolgreiche Grundlagen- und Versorgungsforschung sowie Entwicklung neuer Therapien im Bereich der PM dar.

## 7. Evaluation des ZPM-Konzepts

Das Fachkonzept der ZPM ist ein landesweites Konzept, mit dem die Entwicklung der Personalisierten Medizin im Hinblick auf die Patientensicherheit, den Patientennutzen, die Evidenzgenerierung der personalisierten Therapien, die Durchführung von klinischen Studien zu personalisierten Therapien und die Qualität und Wirtschaftlichkeit der Versorgung extern strukturiert begleitet werden soll. Die mit der Fachkonzeption verfolgte Zielerreichung ist drei Jahre nach Inkrafttreten der Fachkonzeption von einem unabhängigen neutralen wissenschaftlichen Institut zu evaluieren.

Nach 3 Jahren sind der Aufbau und die Funktionsweise des ZPM-Konzepts bezüglich seiner Funktionsfähigkeit und Effizienz und veränderter Rahmenbedingungen zu überprüfen.

### **Ergänzende Hinweise:**

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde in diesem Dokument bei Begriffen wie z.B. der Patient, der Behandler etc. die maskuline Form gewählt, nichts desto weniger beziehen sich die Angaben auf Angehörige beider Geschlechter.

## 8. Anhang

### 8.1 ZPM-Biobanking

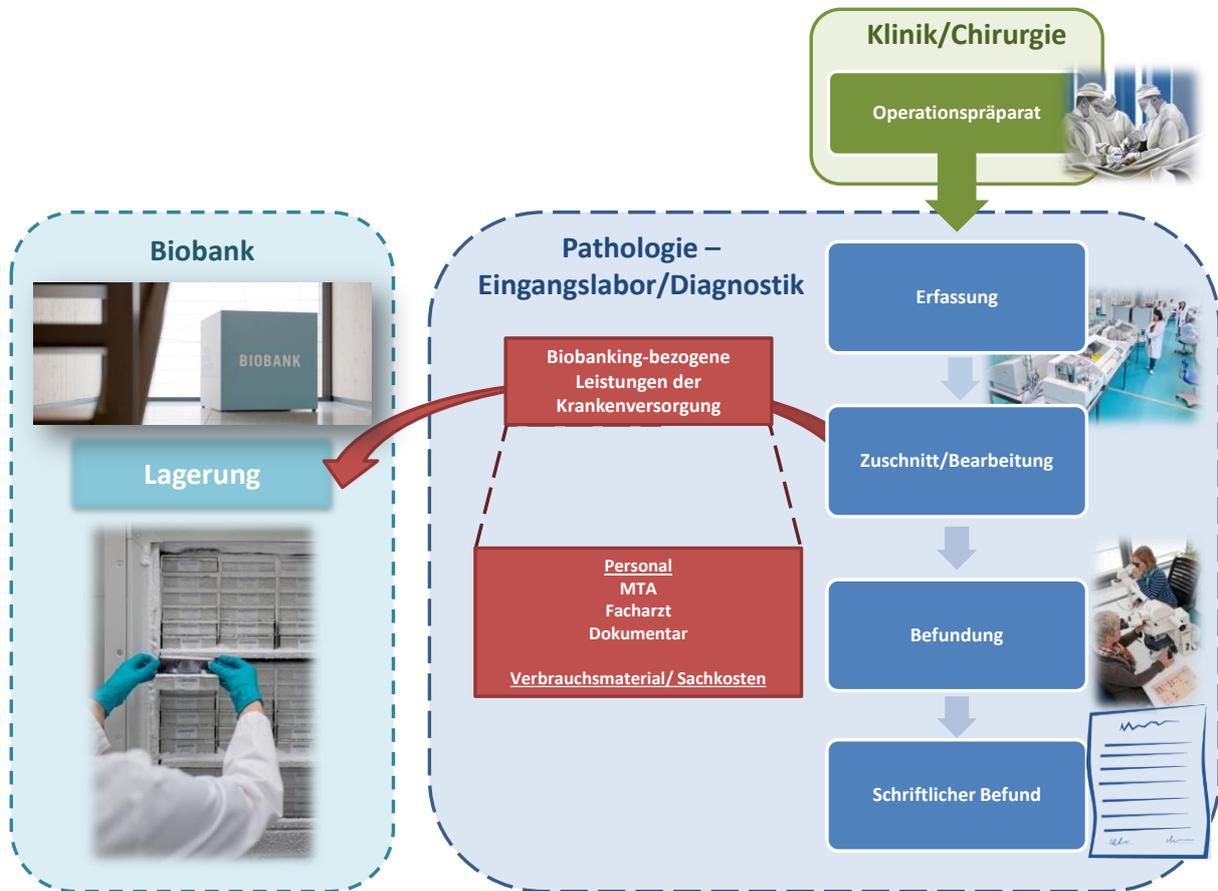


Abbildung 7. Der klinische Leistungsanteil im Biobanking.

### 8.2 Vergleich der Klassifikationen von molekularen Veränderungen für Behandlungsempfehlungen im Rahmen der Molekularen Tumorboards

#### 8.2.1 ESMO-Skala für klinische Bewertung molekularer Zielstrukturen (ESCAT) der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO)

Diese Klassifizierung (Mateo et al., 2018) wurde von der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (ESMO) entwickelt und inkorporiert klinische sowie vorklinische Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels hinsichtlich der Bestimmung eines prädiktiven Biomarkers. ESCAT I umfasst genetische Veränderungen, die zu einer leitliniengerechten Therapie führen, und inkludiert Studien mit definiertem klinischem Nutzen basierend auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) 1.1 (Cherny et al., 2017). Innerhalb der MCBS werden progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Lebensqualität sowie Toxizität (Grad 3 und 4) berücksichtigt. Zusätzlich finden sich in der ESCAT I Kategorie Biomarker-Arzneimittel Korrelationen mit klinischem Nutzen für mehrere histologische Subtypen, die in Basket Studien untersucht wurden (ESCAT I-C). ESCAT II umfasst alle molekularen Veränderungen, für die prospektive klinische Studien zwar existieren, aber deren Endpunkte nicht erreicht wurden, sowie Ergebnisse aus retrospektiven Studien mit klinisch

relevantem Nutzen. ESCAT III enthält molekulare Veränderungen bei anderen Tumorentitäten sowie molekulare Alterationen innerhalb desselben Signalwegs wie bekannte ESCAT-I/II Zielstrukturen. ESCAT IV gruppiert molekulare Biomarker mit vorklinischer Evidenz sowie solche mit *in silico* vorhergesagter Relevanz. ESCAT V umfasst Änderungen, die Zielstrukturen einer molekular-gezielten Therapie mit signifikanten Ansprechraten in klinische Studien jedoch ohne Einfluss auf das Überleben darstellen. Schließlich kategorisiert ESCAT X Änderungen, die gutartig sind oder bei denen keine Therapierelevanz besteht (Abb. 8).

	ESCAT evidence tier	Required level of evidence	Clinical value class	Clinical implication
Ready for routine use	I: Alteration-drug match is associated with improved outcome in clinical trials	I-A: prospective, randomised clinical trials show the alteration-drug match in a specific tumour type results in a clinically meaningful improvement of a survival end point I-B: prospective, non-randomised clinical trials show that the alteration-drug match in a specific tumour type, results in clinically meaningful benefit as defined by ESMO MCBS 1.1 I-C: clinical trials across tumour types or basket clinical trials show clinical benefit associated with the alteration-drug match, with similar benefit observed across tumour types	Drug administered to patients with the specific molecular alteration has led to improved clinical outcome in prospective clinical trial(s)	Access to the treatment should be considered standard of care
Investigational	II: alteration-drug match is associated with antitumour activity, but magnitude of benefit is unknown	II-A: retrospective studies show patients with the specific alteration in a specific tumour type experience clinically meaningful benefit with matched drug compared with alteration-negative patients II-B: prospective clinical trial(s) show the alteration-drug match in a specific tumour type results in increased responsiveness when treated with a matched drug, however, no data currently available on survival end points	Drug administered to a molecularly defined patient population is likely to result in clinical benefit in a given tumour type, but additional data are needed	Treatment to be considered 'preferable' in the context of evidence collection either as a prospective registry or as a prospective clinical trial
Hypothetical target	III: alteration-drug match suspected to improve outcome based on clinical trial data in other tumour type(s) or with similar molecular alteration	III-A: clinical benefit demonstrated in patients with the specific alteration (as tiers I and II above) but in a different tumour type. Limited/absence of clinical evidence available for the patient-specific cancer type or broadly across cancer types III-B: an alteration that has a similar predicted functional impact as an already studied tier I abnormality in the same gene or pathway, but does not have associated supportive clinical data	Drug previously shown to benefit the molecularly defined subset in another tumour type (or with a different mutation in the same gene), efficacy therefore is anticipated for but not proved	Clinical trials to be discussed with patients
	IV: pre-clinical evidence of actionability	IV-A: evidence that the alteration or a functionally similar alteration influences drug sensitivity in preclinical <i>in vitro</i> or <i>in vivo</i> models IV-B: actionability predicted <i>in silico</i>	Actionability is predicted based on preclinical studies, no conclusive clinical data available	Treatment should 'only be considered' in the context of early clinical trials. Lack of clinical data should be stressed to patients
Combination development	V: alteration-drug match is associated with objective response, but without clinically meaningful benefit	Prospective studies show that targeted therapy is associated with objective responses, but this does not lead to improved outcome	Drug is active but does not prolong PFS or OS, probably in part due to mechanisms of adaptation	Clinical trials assessing drug combination strategies could be considered
	X: lack of evidence for actionability	No evidence that the genomic alteration is therapeutically actionable	There is no evidence, clinical or preclinical, that a genomic alteration is a potential therapeutic target	The finding should not be taken into account for clinical decision

Abbildung 8. ESCAT Klassifizierung (aus Mateo et al., 2018).

### 8.2.2 Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen/ Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung/ Zentren für Personalisierte Medizin Baden-Württemberg

Am Nationalen Zentrum für Tumorerkrankungen (NCT) und im Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) wurde eine vierstufige Klassifizierung zur Bewertung molekularer Veränderungen in einem MTB eingeführt (Heining et al., 2016; Horak et al., 2017) und kontinuierlich in die heutige Klassifikation unter Berücksichtigung von molekularen Daten aus Panel-, Ganzexom-, Ganzgenom-, sowie RNA-Sequenzierungen weiterentwickelt. Individuelle molekulare Veränderungen werden primär in zwei Dimensionen kategorisiert. Einerseits nach Vorliegen einer klinischen Evidenz (Evidenzgrade 1 und 2) oder präklinischen Evidenz (Evidenzgrade 3 und 4) (Tab. 1). Da die Wirksamkeit einzelner Arzneimittel auf der Grundlage von prädiktiven Biomarkern von der Tumorentität abhängig ist (Hyman et al., 2018; Hyman et al., 2015) erfolgt eine weitere Kategorisierung nach Tumorentität (Tab. 1). Der Evidenzgrad 1 umfasst alle Empfehlungen für die gleiche Tumorentität, während der Evidenzgrad 2 den jeweiligen Biomarker bei anderen Tumorentitäten umfasst. Innerhalb der zwei klinischen Evidenzgrade werden je drei Untergruppen definiert, die eine Aussage über die Stärke der klinischen Evidenz erlauben. Der Evidenzgrad A umfasst Biomarker, für die ein prädiktiver Wert oder die klinische Wirksamkeit des entsprechenden Arzneimittels in einer molekular stratifizierten Kohorte einer prospektiven Studie oder einer Meta-Analyse nachgewiesen wurde. Der Evidenzgrad B umfasst Biomarker, für die der prädiktive Wert des Biomarkers oder die klinische Wirksamkeit des entsprechenden Arzneimittels in einer molekular stratifizierten retrospektiven Kohorte oder einer Fallkontrollstudie gezeigt wurde. Der Evidenzgrad C ist Fallstudien oder Berichten über einzelne, molekular charakterisierte „*exceptional responders*“ vorbehalten, die die klinische Wirksamkeit des Arzneimittels im Einzelfall belegen. Der Zulassungsstatus, Resistenzmarker sowie weitere unterstützende Evidenz werden durch Zusatzverweise abgedeckt (Tab. 1).

### **8.2.3 Fazit**

Die wachsenden Datenmengen aus der diagnostischen Tumorsequenzierung führen zu einer zunehmenden diagnostischen und therapeutischen Komplexität. Beide vorgeschlagenen Variantenklassifizierungen bieten eine Grundlage für die klinische Bewertung der identifizierten genetischen Veränderungen und ermöglichen die Priorisierung der zielgerichteten Therapien. Beide Klassifizierungen sind für die klinisch gut charakterisierten Veränderungen, welche bereits heute den Standard der molekularen Diagnostik und Therapie darstellen, leicht anwendbar (ESCAT I/II, NCT/DKTK/ZPM m1).

Die Mehrzahl der verbleibenden, neu identifizierten, seltenen oder individuellen genetischen Veränderungen wird hingegen nicht identisch klassifiziert. Unterschiede ergeben sich aus der unterschiedlichen Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz, die zu der Definition der jeweiligen Evidenzgrade führt.

ESCAT deckt den Bereich von leitliniengerechter Therapie bis hin zu Änderungen ohne Nachweis einer therapeutischen Relevanz, berücksichtigt jedoch z.B. keine Resistenzmarker oder Einzelfallberichte. Darüber hinaus definiert ESMO eigene Standards für die Bewertung des klinischen Benefits (MCBS), die eine objektive Bewertung des klinischen Nutzens erlauben. Die Komplexität der parallelen Anwendung beider Bewertungssysteme (ESCAT und MCBS) macht es jedoch schwierig, ESCAT im klinischen Alltag anzuwenden. In dem Bestreben, viele verschiedene Eventualitäten zu berücksichtigen, die für den klinischen Entscheidungsprozess relevant sind, kategorisiert ESCAT prospektive klinische Studien auf der Grundlage ihres Randomisierungsstatus einerseits und zeichnet am anderen Ende des Spektrums Evidenzlevel aus, die auf selten nützlichen *in silico* Prädiktoren basieren (Tab. 2). Die NCT-Klassifizierung greift die inhärente Komplexität der Bewertung prädiktiver molekularer Biomarker auf und versucht diese zu reduzieren, indem sie sich auf zwei Hauptkriterien

konzentriert, die Tumorentität und die klinische Datenlage. Obwohl diese nicht den klinischen Nutzen bewertet oder den Randomisierungsstatus berücksichtigt, hat sich die NCT-Klassifizierung nach unseren Erfahrungen mit über 1300 MTB-Patienten als ausreichend robust und aussagekräftig erwiesen um einen interinstitutionellen Einsatz in Molekularen Tumorboards zu gewährleisten. Darüber hinaus erlaubt diese Klassifikation die Einbindung von Fallstudien, die in vielen Fällen die einzige verfügbare Evidenz darstellen (Tab. 2). Um eine wissenschaftliche Vergleichbarkeit und Kompatibilität molekularer Tumorboards zu ermöglichen, ist eine einfache, leicht anwendbare und kommunizierbare Klassifizierung erforderlich. MTB-Bewertungen müssen verständlich, nachvollziehbar und zwischen den Einrichtungen leicht übertragbar sein. Dies ist eine Voraussetzung für die Umsetzung interinstitutioneller Präzisionsonkologieprogramme und für eine zukünftige Standardisierung in diesem Bereich. Dieser gemeinsame Standard muss die Komplexität und Einzigartigkeit molekularer Veränderungen einzelner Patienten berücksichtigen und flexibel genug sein, um auch seltene Veränderungen zu erfassen und damit molekulare Evidenz auch in seltenen Tumorentitäten klassifizieren zu können. Aufgrund dieser Tatsachen und den unten aufgeführten Vor- und Nachteilen der beiden Klassifikationen wurde eine eindeutige Favourisierung für die NCT/DKTK/ZPM Klassifikation von allen Standorten ausgesprochen. Alle Klassifikationen unterliegen einem permanenten Evaluations- und Präzisionsprozess, in dem kontinuierlich nachteilige Aspekte eliminiert, die Aussagekraft verbessert und die verschiedenen Klassifikationen harmonisiert werden.

**Tabelle 2. Vor- und Nachteile der beiden Klassifikationen**

NCT/DKTK/ZPM	ESCAT
<p><u>Vorteile:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Klare Struktur</li> <li>▪ Einfache Anwendbarkeit</li> <li>▪ Umsetzbarkeit erwiesen</li> <li>▪ Einfach strukturierte Bewertung der klinischen Evidenz</li> <li>▪ Erfassung von Einzelfallberichten</li> <li>▪ Berücksichtigung biologischer Rationale ohne zusätzliche Kategorisierung</li> </ul> <p><u>Nachteile:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Keine Aussage zur Wirkstärke</li> <li>▪ Einfach strukturierte Bewertung der klinischen Evidenz</li> </ul>	<p><u>Vorteile:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aussage zur Wirkstärke bzw. Endpunkt einer klinischen Studie</li> </ul> <p><u>Nachteile:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Komplexe Struktur</li> <li>▪ Zeitintensive Anwendung</li> <li>▪ Fehlende Erfassung von Fallberichten</li> <li>▪ Bewertung einer funktionellen Vorhersage</li> <li>▪ Bewertung durch <i>in silico</i> Prädiktoren</li> </ul>