

Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus
 Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Claudia Baldus
 Vorsitzende

Prof. Dr. med. Martin Bentz
 Mitglied im Vorstand

Dr. med. Carsten-Oliver Schulz
 Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin
 Tel.: 030 27876089-0
 info@dgho.de

Berlin, 21.11.2025

**Gemeinsames Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für
 Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.**

in Kooperation mit¹

 Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie ADO	 AGO ARBEITSGEMEINSCHAFT GYNÄKOLOGISCHE ONKOLOGIE E.V.	 1913 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.	 HNO	 DGIM Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
 MKG MUND KIEFER GESICHT CHIRURGIE	 Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde DGN	 DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PATHOLOGIE E.V. Seit 1897 - dem Leben verpflichtet
 Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.	 DEGR DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR RADIOONKOLOGIE E.V.	 Deutsche Gesellschaft für Senologie e.V.
 DGU Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.	 dnpm Deutsches Netzwerk für Personalisierte Medizin	 GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE GPOH
 HAUS DER KREBS-SELBSTHILFE Bundesverband e.V.	 nNGM Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs	 noa

¹In alphabetischer Reihenfolge

Geschäftsführender Vorsitzender
 Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

Vorsitzende
 Prof. Dr. med. Claudia Baldus

Mitglied im Vorstand
 Prof. Dr. med. Martin Bentz

Mitglied im Vorstand
 Dr. med. Carsten-Oliver Schulz

¹Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Prof. Dr. med. Ralf Gutzmer

Vorsitzender

Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie

Prof. Dr. med. Annette Hasenburg

Vorsitzende

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V.

Prof. Dr. med. Heiner Wedemeyer

Präsident

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.

Prof. Dr. med. Gert Naumann

Präsident

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde – Kopf- und Halschirurgie

Prof. Dr. med. Thomas K. Hoffmann

Präsident

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V.

Prof. Dr. med. Georg Ertl

Generalsekretär

Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e. V.

Prof. Dr. Dr. Jörg Wiltfang

Präsident

Deutsche Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie e.V.

Prof. Dr. med. Till Acker

Vorsitzender

Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V.

Prof. Dr. med. Christoph Röcken

Vorsitzender

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.

Prof. Dr. med. Thomas Bahmer

Generalsekretär

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V.

Prof. Dr. med. Wilfried Budach

Generalsekretär

Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V.

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss
Vorsitzender

Deutsche Gesellschaft für Urologie

Prof. Dr. med. Maximilian Burger
Generalsekretär

Deutsches Netzwerk für personalisierte Medizin

Prof. Dr. med. Nisar Malek
Sprecher

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e. V.

Prof. Dr. med. Birgit Burkhardt
Vorsitzende

Haus der Krebs-Selbsthilfe - Bundesverband e.V.

Bernd Crusius
Geschäftsführer

Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs

Prof. Dr. med. Jürgen Wolf
Sprecher

Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft

Prof. Dr. Dr. med. Stephanie Combs
Vorsitzende

¹In alphabetischer Reihenfolge

Personalisierte Krebstherapie mit nicht zugelassenen Arzneimitteln auf Basis von Empfehlungen zertifizierter molekularer Tumorboards

Vorschlag für ein evidenzbasiertes bundesweit einheitliches, standardisiertes Prüfverfahren von Krankenkassen und Medizinischen Diensten für Kostenübernahmeanträge

Hintergrund und Bedarf

Molekulare Tumoranalysen mit dem Ziel einer personalisierten Therapie werden in der Routine zunehmend durchgeführt. In Deutschland wurden in den letzten Jahren an fast allen Universitätskliniken sowie an einigen außeruniversitären Zentren sogenannte molekulare Tumorboards (MTBs) eingerichtet. Ziel dieser hochspezialisierten Tumorboards ist es, für Patientinnen und Patienten (Pat.) mit i. d. R. weit fortgeschrittenen und mehrfach vorbehandelten Krebserkrankungen, bei denen die leitliniengerechte Therapie absehbar ausgeschöpft ist oder mit seltenen Tumoren, bei denen nur eingeschränkt Therapieoptionen verfügbar sind, maßgeschneiderte Therapieempfehlungen auf Grundlage molekularer Profile zu erarbeiten. Die Wirksamkeit eines solchen Ansatzes konnte in zahlreichen Studien, einschließlich randomisiertem Studiensetting, gezeigt werden (Botticelli et al. Ann Oncol 2024, Krämer et al. Lancet 2024, Hlevnjak et al. JCO Precis Oncol 2021, Horak et al. Cancer Discovery 2021).

Zunehmend wird auch in Entitäten-spezifischen Leitlinien die Empfehlung zur Prüfung personalisierter Therapieansätze auf der Basis hoher Evidenzniveaus inkludiert. Beispielsweise empfiehlt die Onkopedia-Leitlinie Magenkarzinom ab der dritten Therapielinie eine personalisierte Therapie mit hohem Evidenzgrad nach Empfehlung eines molekularen Tumorboards (<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@guideline/html/index.html>). Auch beim Mammakarzinom wird gemäß der S3-Leitlinie der DGS (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom>) und den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie eine erweiterte Mutationsdiagnostik und Diskussion im molekularen Tumorboard im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf empfohlen (<https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>). Beim Krebs unbekannter Primärlokalisation (CUP-Syndrom) mit ungünstiger Prognose wird in der aktuellen Onkopedia-Leitlinie bereits in der Erstlinie eine personalisierte Therapie bei Vorliegen einer relevanten Treiberalteration empfohlen (<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/cup-syndrom-krebserkrankungen-mit-unbekanntem-primartumor/@@guideline/html/index.html>).

Größte Limitation im Rahmen eines Biomarker-gestützten Behandlungsansatzes ist die Verfügbarkeit von Studienoptionen und zugelassenen Substanzen.

Im Rahmen des Forschungsprojekts „Deutsches Netzwerk für Personalisierte Medizin“ (DNPM), das vom Innovationsfonds gefördert wurde, wurden Strukturen geschaffen, die die molekulare Diagnostik für Fallbesprechungen im MTB sowie die Bewertung und Interpretation von Varianten harmonisieren und flächendeckend für Pat. in Deutschland einen Zugang zur Präzisionsonkologie schaffen sollten (Illert et al. Nat Med 2023). Die im DNPM erarbeiteten und konsentierten Standards bilden auch die Grundlage für die Zertifizierung von Zentren für Personalisierte Medizin-Onkologie (ZPM-O) durch die Deutsche Krebsgesellschaft. Bisher wurden 24 ZPM-O zertifiziert. Diese Zertifizierung ermöglicht die Sicherung eines hohen Qualitätsniveaus bei der Durchführung und Interpretation molekularer Tumordiagnostik.

Das nationale Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs (nNGM) hat seit 2018 ein bundesweites Netzwerk zur Implementierung personalisierter Lungenkrebstherapie in der Breite der Versorgung etabliert, in dem rund 30 spezialisierte Zentren mit mehr als 500 regionalen Partnerkliniken und Praxen zusammenarbeiten. Der Fokus liegt auf der gesamten Behandlungskette ab der Erstlinientherapie und potenzieller Off-Label-Optionen v.a. im Rezidiv.

Bundesweit harmonisierte Strukturen sichern einheitliche Qualität in Diagnostik, Befundinterpretation und Therapieempfehlung. Diesen liegen auch die evidenzbasierten Entscheidungshilfen der DKTK-Klassifikation zugrunde. Die klinischen Empfehlungen werden automatisiert an pathologische Befunde angehängt und bilden eine einheitliche Grundlage für die molekularen Tumorboards.

Kern des Programms ist eine zentrale, prospektive Datenbank mit systematischem Follow-up. Sie ermöglicht die Auswertung der klinischen Wirksamkeit diagnostik- und therapiebasierter Entscheidungen – ein Aspekt, der insbesondere für die Bewertung möglicher Off-Label-Finanzierungen essenziell ist. Rund 40 % der Fallanmeldungen stammen von externen Kolleginnen und Kollegen aus dem Versorgungssystem außerhalb der Universitätsmedizin.

Das nNGM konnte als erstes nationales Programm zur Präzisionsmedizin in der Onkologie einen Überlebensvorteil für Pat. durch die Teilnahme am Netzwerk belegen (Kästner et al., Lancet Regional Health – Europe 2024).

Die besonderen Herausforderungen bei der Behandlung von Pat. mit seltenen Krebserkrankungen verdeutlichen den Bedarf einer Off-Label-Therapie in dieser Patientengruppe (Behjati et al. Trends Cancer 2025). Das DKFZ/NCT/DKTK MASTER-Programm ist eine zentrale Plattform für die multidimensionale Charakterisierung von Pat. mit fortgeschrittenen seltenen Krebserkrankungen und hat wesentlich zur Entwicklung der Strukturen für Präzisionsonkologie in den NCT- und DKTK-Netzwerken beigetragen (Mock et al. NPJ Precis Oncol, 2023).

Aktuell erarbeiten die MTBs ihre Therapieempfehlungen auf Grundlage großer Next-Generation-Sequencing (NGS-) Genpanels und gezielter RNA-Sequenzierung oder Whole-Exome-Sequenzierungen, die diagnostisch, prognostisch und/oder therapeutisch relevante kurze

Sequenzvarianten (SNPs/Indels), Genfusionen oder Kopienzahlvariationen detektieren können. Im Rahmen des Modellvorhabens Genomsequenzierung nach SGB5 §64e sind ab 2025 für bestimmte Pat. auch Ganzgenomsequenzierungen möglich.

Die therapeutische Konsequenz wird anhand molekularer Evidenzkriterien standardisiert bewertet, die initial im Rahmen des DKFZ/NCT/DKTK MASTER Programms am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg erarbeitet, und dann von den ZPM-O übernommen wurden (**Tabelle 1**).

Tabelle 1: Klassifikation Evidenzlevel NCT (Horak et al. Genes Chromosomes and Cancer 2022)

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

Darüber hinaus wurden international weitere Klassifizierungssysteme für Biomarker-basierte Therapien im Hinblick auf Evidenzlevel und klinische Implikation konsentiert, u.a. die von der European Society of Medical Oncology (ESMO) erarbeitete Skala ESCAT (ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets, Mateo et al. Ann Oncol 2018).

Basierend auf den Ergebnissen der Genomsequenzierung werden in ca. 60-80% der MTB-Fallvorstellungen Empfehlungen für molekular zielgerichtete Therapien ausgesprochen, wobei es sich beim Großteil der Empfehlungen um nicht zugelassene Therapieoptionen handelt. Aufgrund der zahlreichen Vortherapien und/oder seltenen Tumorsubgruppen ist – trotz

umfangreicher Recherchen – zudem eine Studienteilnahme nur für einen kleinen Teil dieser Pat. möglich.

Aus diesem Grund ist eine Therapieumsetzung für den Großteil der Pat. nur im Rahmen einer Off-Label-Anwendung nach Kostenübernahme durch die Krankenkassen möglich. Nach SGB5 §2 stellen Krankenkassen ihren Versicherten bei lebensbedrohlicher oder regelmäßig tödlicher Erkrankung oder mit einer zumindest wertungsmäßig vergleichbaren Erkrankung entsprechende Leistungen zur Verfügung, wenn eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht und eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung nicht zur Verfügung steht.

Problembeschreibung und bisherige Erfahrungen

Die oben beschriebene Situation macht im Hinblick auf die Umsetzung der MTB-Empfehlungen für den Großteil der Pat. die Einleitung einer nicht zugelassenen Therapie im Rahmen eines individuellen Heilversuchs erforderlich. Aufgrund des oft fortgeschrittenen Tumorleidens bedarf es häufig einer raschen Therapieeinleitung. Für die Initiierung der Therapie im Rahmen eines individuellen Heilversuchs ist in der Regel das Vorliegen einer Kostenübernahmeerklärung erforderlich, wofür vorab ein entsprechender Antrag durch die molekularen Tumorboards an die Krankenkasse des Pat. gestellt wird.

In der Praxis treffen wir bei Kostenübernahmeanträgen auf eine heterogene Situation. **Tabelle 2** zeigt aktuelle Kostenübernahmestatistiken von insgesamt fünf ZPM-O zu MTB-Therapieempfehlungen auf Basis von Evidenz-Level m1-m2.

Tabelle 2: Beispielhafter Überblick zu Kostenübernahmestatistiken für m1-m2-Evidenzen molekularer Tumorboards auf der Basis lokal verfügbarer Daten

Zentrum	Anzahl Pat.	Zeitraum	Häufigste Entitäten	Häufigste Alterationen	Ablehnungsrate erster Antrag zur Kostenübernahme	Durchschnittliche Dauer erste Anfrage bis Ablehnung	Ablehnungsrate nach Widerspruch gegen erste Ablehnung	Durchschnittliche Dauer zweite Anfrage bis Ablehnung
UKE	15	2024	Pankreas-, Magen-, Kolon- und Analkarzinom	TROP2	100%	4 Wochen	50%	3 bis 4 Wochen
Charité	47	2023-24	ZNS-Tumore	BRAF p.V600E, HER2	40%	3,5 Wochen	80%	n. a.
Marburg	5	Daten nicht vorliegend	Daten nicht vorliegend	Daten nicht vorliegend	80%	4 Wochen	100%	4 Wochen
TU München	54	2023-24	ZNS-Tumore, Pankreas-, Bronchial- und Cholangiokarzinome	PD(L)1, PIK3C A/AKT, FGFR, NF1	25,9%	Daten nicht vorliegend	Daten nicht vorliegend	Daten nicht vorliegend
ZPM-O BW	977*	2021-23	GI-Tumore, ZNS-Tumore, Urothel- und Prostatakarzinome	PD(L)1, TMB, HRD, IDH1/2, ERBB2, PIK3CA/AKT, BRAF/MAPK	32%	2 Wochen	33%	2 Wochen
NCT-Heidelberg**	89	2018-21	Mammakarzinom	Daten nicht vorliegend	52.3%	Daten nicht vorliegend	Daten nicht vorliegend	Daten nicht vorliegend

*Anträge bei insgesamt 715 Pat.; **Daten der gynäkologischen Onkologie (Pixberg et al. Breast Care 2024)

Hierbei erfolgt eine Ablehnung von Kostenübernahmen auch bei Vorliegen von m1a-Evidenz. **Tabelle 3** zeigt konkrete beispielhaft Fälle von Ablehnungen einer Kostenübernahme trotz hoher verfügbarer Evidenz.

Tabelle 3: Beispielhafte Übersicht von Ablehnungen einer Kostenübernahme trotz Vorliegen von m1-Evidenzen aus internen Datenbanken beteiligter molekularer Tumorboards.

Kurze Fallbeschreibung	Begründung der Ablehnung
Ablehnung der Kostenübernahme für eine Therapieumstellung von Pralsetinib auf Selpercatinib nach Marktrücknahme Pralsetinib beim RET-fusionspositiven Adenokarzinom der Lunge	Es seien keine Studien verfügbar, dass Selpercatinib besser sei als Chemotherapie.
Ablehnung der Kostenübernahme von Nivolumab/Ipilimumab beim metastasierten, POLE-defizienten, hypermutierten Kolonkarzinom	Keine Lebensgefahr, keine Phase-3 Daten
Ablehnung Kostenübernahme Atezolizumab bei metastasierter Krebserkrankung unbekannter Primärlokalisation (CUP-Syndrom) mit Mikrosatelliteninstabilität.	Keine ausreichenden Daten.
Ablehnung Kostenübernahme Entrectinib beim ROS1-fusionspositiven Glioblastom	Keine ausreichenden Daten.
Ablehnung Trastuzumab deruxtecan beim HER2-mutierten Speicheldrüsenangkarzinom	Keine ausreichenden Daten.

Die Komplexität der molekularen Diagnostik, der klinischen Interpretation und die Heterogenität der biomedizinischen Literatur stellen eine große Herausforderung für alle Beteiligten dar.

Vorschlag eines bundesweit einheitlichen, evidenzbasierten Beratungs- und Bewertungsansatzes für Biomarker-gesteuerte Therapieempfehlungen

Wir möchten auf ein abgestimmtes und einheitliches Vorgehen im Hinblick auf Kostenübernahmeanträge zu Therapieempfehlungen durch MTBs hinwirken.

Im Zuge des vermehrten Einsatzes umfangreicher molekularer Tumoranalysen im Rahmen des Modellvorhabens Genomsequenzierung ist eine zunehmende Anzahl von Kostenübernahmeanträgen zu erwarten.

Insbesondere Pat. mit seltenen Tumorentitäten stehen vor besonderen Herausforderungen. Es existiert häufig keine bzw. rasch ausgeschöpfte Standardtherapie, Studienoptionen sind nur sehr eingeschränkt verfügbar und Evidenz liegt oft nur übertragbar aus anderen Tumorentitäten oder in Form von prä-klinischen Daten vor. Wir wollen, dass sich für diese Pat. aus der Seltenheit ihrer Erkrankung kein zusätzlicher Nachteil in der Versorgung ergibt.

In Baden-Württemberg wurde in der Vergangenheit im Rahmen der Zentren für Personalisierte Medizin-Baden Württemberg ein harmonisiertes Antragsverfahren umgesetzt.

Angelehnt an das ZPM-Antragsverfahren in Baden-Württemberg schlagen wir ein bundesweit einheitliches Vorgehen vor, welches für Kostenübernahmeanträge durch zertifizierte ZPM-O gelten soll. Ein entsprechendes Vorgehen ist in **Tabelle 4** aufgeführt.

Tabelle 4: Vorschlag zum einheitlichen Vorgehen bei der Bearbeitung von Kostenübernahmeanträgen zu MTB-Empfehlungen durch die Krankenkasse auf Basis von Evidenzlevel und Verfügbarkeit zugelassener Therapieoptionen

Evidenzlevel	Zugelassene Therapieoption verfügbar	Vorgehen
m1 oder m2	Nein	Prüfung im „Fast track“-Verfahren*; bei Vorliegen aller vorab definierten Antragsdaten** sollte eine Bewilligung befürwortet werden
m1 oder m2	Ja	Prüfung im „Fast track“-Verfahren*
m3 oder m4	Alle	Prüfung im „Fast track“-Verfahren* unter Einbeziehung des Kompetenz-Centrums Onkologie

*Fast-Track-Verfahren mit angestrebter Beschlussfassung innerhalb von 14 Tagen

**Aktueller zusammenfassender Arztbericht, Beschluss molekulares Tumorboard ZPM-O, histopathologischer Befundbericht einschließlich Molekulardiagnostik, Literaturnachweis, Ausschluss von Studienoptionen im Umkreis von mind. 200 km mit Angabe konkret geprüfter Studiendatenbanken (u. a. www.quickqueck.de, www.clinicaltrials.gov, <https://dtkk.dkfz.de/klinische-plattformen/dtkk-studienregister>)

Durch die bereits etablierten Qualitätskriterien für MTBs, welche im Rahmen der zertifizierten ZPM-O nachgewiesen werden müssen, ist die Einhaltung von Qualitätsstandards auf Seiten der ZPM-O zertifizierten MTBs gewährleistet.

Eine Kostenübernahme gilt für den ambulanten Bereich und setzt eine regelmäßige Überprüfung mittels klinischer und radiologischer Verlaufskontrollen analog leitliniengerechter Therapiestandards voraus.

Einbringen von Expertise zur Optimierung von Antrags- und Entscheidungsprozessen

Um die Qualität und Effizienz der Antragsverfahren für die Kostenübernahme molekular stratifizierter Therapieempfehlungen zu verbessern, stellen sich die Ärztinnen und Ärzte aus zertifizierten ZPM-Os mit ihrer Expertise als Ansprechpartner für die Kostenträger zur Verfügung:

Dies kann beispielsweise die Bereitstellung von Zweitmeinungen durch unabhängige MTBs in besonders komplexen Fällen und/oder im Widerspruchsverfahren beinhalten.

Darüber hinaus bieten wir an, die Kostenträger durch Schulungen gezielt in der Bewertung molekularer Therapieentscheidungen zu unterstützen. Dies kann dazu beitragen, die Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Entscheidungsprozesse zu verbessern.

Zudem schlagen wir die Entwicklung eines einheitlichen Antragsformulars vor, das die relevanten Informationen standardisiert und die Bearbeitung von Kostenübernahmeanträgen erleichtert. Neben einem einheitlichen Prüfverfahren sollte der Fokus auch auf der Qualitätssicherung und Standardisierung der MTB-Empfehlungen liegen. Hierfür arbeiten wir aktiv und interdisziplinär an Lösungsansätzen.

Grundsätzlich unterstützen wir alle Maßnahmen zur Weiterentwicklung von Registern, um die Datengrundlage für zukünftige Therapieentscheidungen zu stärken und den wissenschaftlichen Fortschritt in der personalisierten Onkologie voranzutreiben.

Zusammenfassung

Das verbesserte Verständnis von Krebserkrankungen und die zunehmende Anzahl prädiktiver Biomarker ermöglicht effektive personalisierte Therapieoptionen für immer mehr Pat. Aufgrund der Seltenheit vieler molekularer Subgruppen, langsamer Zulassungsprozesse und des Fehlens von klinischen Studien ist eine Behandlung oftmals nur im Rahmen von individuellen Heilversuchen nach Kostenübernahmeerklärung durch die Krankenkassen der Pat. möglich.

Das aktuelle Vorgehen und die hohe Komplexität in der personalisierten Tumorthherapie führen zu einer regelmäßigen Ablehnung evidenzbasierter personalisierter Therapieoptionen unter hohem Zeit- und Ressourcenaufwand für alle Beteiligten bei erheblichen regionalen Unterschieden.

Wir schlagen daher mit diesem Positionspapier vor, in Gesprächen ein bundesweit vereinheitlichtes und vereinfachtes Kostenübernahmemodell für zertifizierte Zentren für personalisierte Medizin-Onkologie zu konsentieren. Dieses Modell muss fortlaufend kritisch überprüft und bei positiver Bewertung auf weitere, durch definierte Qualitätsstandards und -kontrollen gesicherte Versorgungseinrichtungen ausgeweitet werden, um eine flächendeckende Versorgung aller Pat. sicherzustellen.

Über den Bereich der Präzisionsonkologie hinaus stellt der therapeutische Off Label-Use von Arzneimitteln in der Hämatologie und Onkologie eine zentrale und zunehmende Herausforderung für Pat., behandelnde Ärztinnen und Ärzte, Kostenträger, gesundheitspolitische Entscheidungsträger und pharmazeutische Unternehmen dar. Neben der Entwicklung eines bundesweit einheitlichen Prüfverfahrens in der Präzisionsonkologie möchten wir deshalb tragfähige und

patientenorientierte Lösungsansätze erarbeiten, die alle Beteiligten sowohl in der Konzeption als auch Umsetzung aktiv einbeziehen.

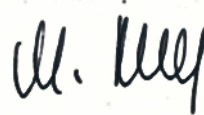
Für Rückfragen und Diskussionen stehen wir jederzeit zur Verfügung.



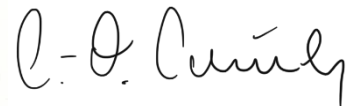
Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Claudia Baldus
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Bentz
Mitglied im Vorstand



Dr. med. Carsten-Oliver Schulz
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter



Priv.-Doz. Dr. med. Minna Voigtländer
Stellv. Medizinische Leiterin



PD Dr. med. Damian Rieke
Arbeitskreis „Molekulare Diagnostik/
Präzisionsonkologie“



PD Dr. med. Elisabeth Mack
Arbeitskreis „Molekulare Diagnostik/
Präzisionsonkologie“



Univ. Prof. Dr. Lena Illert
Arbeitskreis „Molekulare Diagnostik/
Präzisionsonkologie“



PD Dr. Maximilian Christopeit
Arbeitskreis „Molekulare Diagnostik/
Präzisionsonkologie“

Ergänzender Abschnitt der Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie: Aspekte aus der Kinderonkologie

Das molekulare Diagnostikregister INFORM mit assoziiertem molekularem Tumorboard (MTB) wird seit 10 Jahren flächendeckend von allen GPOH-Zentren als Pädiatrie-spezifische präzisionsonkologische Plattform genutzt und in Zusammenarbeit mit allen Studiengruppen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) durchgeführt.

Bisher wurden über 3500 Fälle von Kindern und Jugendlichen mit rezidierten oder Hochrisiko-Kreberkrankungen aus allen Zentren der GPOH eingeschlossen. Darüber hinaus beteiligen sich kinder-onkologische Zentren aus weiteren 9 europäischen Ländern an INFORM.

Seit dem 1.2.23 wird INFORM von der Mehrheit der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen eines Selektivvertrages nach §140a SGB V sowie auch vom Verband der Privaten Krankenversicherung e.V. unterstützt.

Die molekulare Diagnostik in INFORM umfasst eine Gesamtgenomsequenzierung (hcWGS), RNA-Sequenzierung, DNA-Methylierungsprofilierung sowie Untersuchung der Keimbahn. Darüber hinaus bietet die Plattform im Rahmen eines exploratorischen Projektes Drug-Sensitivity-Profilierung und (Phospho)Proteom-Analysen an.

Die Bewertung der molekularen Befunde erfolgt im kinder-onkologisch-spezifischen Kontext in einem wöchentlichen multidisziplinären Tumorboard (Pädiatrische Onkologie, GPOH-Entitäten-Experten, Molekularbiologie, Molekularpathologie, Humangenetik). Die molekulare Diagnostik der INFORM-Plattform ist nach DIN EN ISO/IEC 17025:2018, 17020:2012 und 15189:2014 akkreditiert. Das INFORM-MTB unterliegt im Rahmen von OnkoZert einer regelmäßigen Qualitätsprüfung.

Die therapeutische Konsequenz der gefundenen Alterationen wird anhand molekularer und klinischer Evidenzkriterien nach publizierten Kriterien der INFORM-Gruppe (PMID: 34373263, PMID: 37364231) standardisiert bewertet (Tabelle 1). Kriterien sind dabei das Vorhandensein von direkter und indirekter klinischer Evidenz, Art der genetischen Alteration, funktionelle Evidenz der Alteration bzw. in vitro/biologischer Rationale. Bei der Bewertung werden zudem spezifische pädiatrisch-onkologische Aspekte berücksichtigt.

Tabelle 1: Klassifikation Evidenzlevel INFORM

Datenquelle	INFORM Evidenzlevel	Beschreibung
Tumorrelevante genetische Alteration oder Expression eines bestätigten Markers mit klinischer Evidenz	High	In der gleichen Tumorentität wurde die klinische Wirksamkeit eines zielgerichteten Medikaments in einer biomarkerstratifizierten Kohorte einer klinischen Studie oder Metaanalyse gezeigt.
Bekannter oder vermuteter genetischer Tumortreiber ohne klinische Evidenz	Moderate	Die vorliegende Alteration ist ein bekannter oder vermuteter genetischer Tumortreiber, jedoch konnte bisher noch keine klinische Wirksamkeit der zielgerichteten Medikamente gezeigt werden.
Möglicher Tumortreiber ohne klinische Evidenz	Borderline	Die vorliegende Alteration ist möglicherweise tumorrelevant, jedoch konnte bisher noch keine klinische Wirksamkeit der zielgerichteten Medikamente gezeigt werden.
Angreifbare Zielstruktur unklarer Relevanz ohne klinische Evidenz	Low	Die vorliegende Alteration ist eine indirekt angreifbare Zielstruktur von unklarer Relevanz. Bislang konnte noch keine klinische Wirksamkeit der zielgerichteten Medikamente gezeigt werden.
Nicht-angreifbare potentiell relevante Zielstruktur	NA	Die vorliegende Alteration ist zum jetzigen Zeitpunkt (noch) keine angreifbare Zielstruktur und daher nur von biologischem Interesse.

Die Daten aus INFORM zeigen, dass bei ca. 10-20% der MTB-Fallvorstellungen Empfehlungen für molekular zielgerichtete Therapien ausgesprochen werden bzw. molekular-matching Therapieoptionen identifiziert werden. Beim Großteil der Empfehlungen handelt es sich um nicht zugelassene Therapieoptionen. Eine Teilnahme an pädiatrisch-onkologischen Studien ist in der Regel nicht möglich (passende Studien nicht vorhanden, Ein/Ausschlusskriterien nicht erfüllt, Studienzentren weit entfernt). Aus diesem Grund ist eine Therapieumsetzung für diese Pat. oft nur im Rahmen einer Off-Label-Anwendung nach Kostenübernahme durch die Krankenkassen gem. SGB5 §2 möglich.

Pädiatrische Tumore zeigen in der Rezidivsituation in der Regel eine rasche Progredienz mit einem mittleren progressionsfreien Überleben von 3 Monaten, sodass für die Pat. eine zeitnahe Umsetzung einer Therapieoption klinisch relevant ist. Daher schlagen wir für Pat. mit INFORM-Evidenzlevel „high“ gemäß der Tabelle 2 ein „Fast-Track“-Verfahren vor.

Tabelle 2: Vorschlag zum einheitlichen Vorgehen bei der Bearbeitung von Kostenübernahmeanträgen zu MTB-Empfehlungen in der pädiatrischen Onkologie durch die Krankenkasse auf Basis von Evidenzlevel und Verfügbarkeit zugelassener Therapieoptionen

Evidenzlevel	Zugelassene Therapieoption verfügbar	Vorgehen
INFORM - High	Nein	Prüfung im „Fast track“-Verfahren*; bei Vorliegen aller vorab definierten Antragsdaten** sollte eine Bewilligung befürwortet werden
INFORM - High	Ja***	Prüfung im „Fast track“-Verfahren*
INFORM – Moderate, borderline, low	ALLE	Prüfung im „Fast track“-Verfahren* unter Einbeziehung des Kompetenz-Centrums Onkologie

*Innerhalb von 14 Tagen

**Aktueller zusammenfassender Arztbericht, Beschluss INFORM molekulares Tumorboard, histopathologischer Befundbericht einschließlich Molekulardiagnostik, Literaturnachweis, Ausschluss von Studienoptionen im Umkreis von mind. 200 km mit Angabe konkret geprüfter, nationaler Studiendatenbanken (u. a. www.quickqueck.de, www.clinicaltrials.gov, <https://dtkk.dkfz.de/klinische-plattformen/dtkk-studienregister>; <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/trial-map/?lang=en>)

***Die Verfügbarkeit von zugelassenen Therapieoption ist in der pädiatrischen Onkologie in der Rezidiv-Situation eher die Ausnahme.

Professor Dr. med. Olaf Witt

Koordinator INFORM Programm Pädiatrische Präzisionsonkologie

Prof. Dr. Dr. Birgit Burkhardt

Vorsitzende der GPOH e.V.