

## **Protokoll zur Sitzung der Zertifizierungskommission Zentren für Personalisierte Medizin (ZPM)**

08.11.2023, 10:00 – 15:00 Uhr, Online-Sitzung via Zoom

**Vorsitz:** Prof. N. Malek, Prof. U. Keilholz

**Begrüßung** (Vorsitzende, Wesselmann)

### **TOP 1 Aktueller Stand Zertifizierungssystem (Odenwald/OnkoZert)**

Der aktuelle Stand des Zertifizierungssystems wird berichtet: Mit Stand 08.11.2023 gibt es 8 zertifizierte ZPM, aktuell 8 laufende Erstzertifizierungen. Für 2024 ist bereits eine weitere Erstzertifizierung geplant. Im Auditjahr 2022/2023 wurden insgesamt 10 Audits durchgeführt. Insgesamt wurden in 2 Audits 3 Abweichungen ausgesprochen.

Zum Ende des 1. Quartals 2024 wird mit 14 Fachexperten gerechnet. Bei voraussichtlich 18 zert. ZPM zum Ende des 1. Quartals 2024 ist die Fachexpertensituation als gut zu bewerten. Im 1. Halbjahr 2024 wird voraussichtlich ein Fachexpertenlehrgang ZPM bei OnkoZert angeboten.

### **TOP 2 Vorstellung Jahresbericht (Vorsitzende, Wesselmann)**

Die Ergebnisse der Basisdaten und Kennzahlen (KeZa) aus dem Auditjahr 2023 werden vorgestellt. Im Jahresbericht sind alle 8 bis dato zertifizierten Zentren berücksichtigt. In diesen wurden im Geltungsbereich ZPM 2022 knapp 6.000 molekularpathologische Untersuchungen (Median 656,5) durchgeführt und insgesamt 3.405 Pat. (Median 381) im MBT vorgestellt. Die Studienquote schließt Pat. ein, bei denen eine Phase I-III Studie empfohlen wurde, und liegt im Median bei 21,3% (Gesamtquote 27,2%). In 57,2% der MTB-Vorstellungen (Median 49,4%) erfolgte eine Empfehlung für eine off-label-use Therapie.

Die Kommission diskutiert die insgesamt erfreulichen Ergebnisse in den Zentren und hält fest, dass mittelfristig in der Studienquote nur noch Pat. berücksichtigt werden sollen, die in eine Studie eingeschlossen werden (s. auch TOP 2 KeZa 5).

### **TOP 2 Diskussion der Änderungseingaben für Erhebungsbogen und Datenblatt** (Vorsitzende, Wesselmann)

#### Anmerkungen zum Erhebungsbogen (EB) allgemein:

Während der Sitzung wurde der im Vorfeld versandte Erhebungsbogen (EB) besprochen und konsentiert. Das Ergebnis der Sitzung ist der konsentierte EB inkl. der grün markierten Änderungen in der rechten Spalte, die während der Sitzung abgestimmt wurden.

Die Kommission nimmt die redaktionellen Änderungen an und ersetzt im EB ZPM durch ZPM-O (Zentrum für Personalisierte Medizin – Onkologie), Meta-SOPs durch SOPs (Kap. 1.1.6; B1.1.3; B1.1.4; 1.2.6); die Bezeichnungen der SOPs werden an die SOPs im DNPM angepasst (Kap. 1.1.9; B1.1.4; 1.2.3a; 1.2.4; 1.2.5; 1.2.6; 1.2.7; 1.5.2; 2.1.6; 2.2.7; 3.5; 5.4; 7.1; 7.2; 7.3; 7.6).

#### Anmerkungen zu ausgewählten Punkten des EB ZPM:

##### 1.1.11 Zusammenarbeit mit den zertifizierten Zentren

Die Aufklärung der Pat. ist gesetzlich geregelt und vorgeschrieben, so dass der Satz „~~Aufklärung entsprechend Pat.-Rechtgesetz (§630c/e BGB)~~“ gestrichen wird.

##### 1.1.13 Fortbildung für Partner des ZPM

Die Eingabe eines Fachexperten, die verpflichtende Zusammenarbeit mit den Disziplinen Nuklearmedizin und Neuroradiologie aus den Anforderungen an ein ZPM zu streichen, wird gemeinsam mit den Änderungseingaben an das Kapitel 5 „Bildgebung“ diskutiert.

#### 1.2.3a Vorzustellende Patientinnen/Patienten

§64e Die Kommission hält auch hier nochmals fest, dass „Für die Zählung der Vorstellungen im Molekularen Tumorboard MTB (Kennzahl 1) [können] nur Fälle gezählt werden, die im Zentrum eine weiterführende komplexe molekulare Diagnostik (mind. 1Mbp, WES, WGS) erhalten haben und mit dieser im MTB besprochen wurden, mit dem Ziel einer therapeutischen Intervention“. Eine entsprechende FAQ wird mit Hr. Lange abgestimmt.

Darüber hinaus stellt das Gremium klar, dass „Unabhängig von der Zählung für die Kennzahl 1 [können] Pat. mit unklaren oder ungewöhnlichen molekularen Befunden, die interpretatorisch nicht in einer Leitlinienempfehlung abgebildet sind und von der Expertise und der Beratung eines MTBs profitieren könnten, im MTB besprochen werden.“

Ein Fachexperte hat eingegeben, dass die Formulierung „Pat, die für eine molekularbasierte Th qualifizieren“ nicht spezifisch genug ist und schlägt vor, den Performance-Status ECOG  $\leq 2$  zu berücksichtigen. Die Kommission modifiziert den Passus wie folgt:

Vorgestellt werden Pat.:

- [...] die nach Einschätzung der klinischen Parameter in der Lage sind, eine molekularbasierte Therapie zu erhalten ~~die klinisch für eine molekularbasierte Therapie qualifizieren~~ [...]

Aufgrund einer Anfrage eines Zentrums, ob Pat. des nNGM bei der „Vorstellung MTB“ mitgezählt werden können, nimmt die Kommission eine FAQ auf:

*Frage: Wie werden Lungenfälle des nNGM gezählt? Können diese in die Vorstellung MTB mitgezählt werden?*

*Antwort: nNGM-Pat, die den Einschlusskriterien des ZPMs entsprechen (s. 1.2.3a), können für das MTB gezählt werden.*

#### 1.2.3b Beteiligte am MTB

§64e Die Vertretenden der Pathologie haben eingegeben, dass die bisherigen Anforderungen der Organisation standortübergreifender MTB nicht ausreichend Rechnung tragen und nicht ressourcenschonend sind. Die Kommission hält fest, dass die Anforderungen an das MTB standortbezogen erfüllt werden müssen und beschließt zur Klarstellung eine FAQ aufzunehmen, die im Nachgang der Sitzung zu formulieren ist.

In den Anforderungen an die Teilnahme der einzelnen Fachdisziplinen an den MTB wird „fallbezogen“ gestrichen.

#### 1.2.6 Protokoll MTB

Die Anlage 1 des EB „Evidenzgraduierung“ wird gestrichen, da die Übersicht Bestandteil einer SOP ist. Es erfolgt daher in Kap. 1.2.6 nicht mehr ein Verweis auf die Anlage, sondern auf die SOP.

#### 1.2.7 Umsetzung der MTB-Empfehlungen

§64e U.a. wegen der Kommunikation für die Kostenübernahme von off-label-Therapien, beschließt die Kommission für die nächste Sitzung einen Vertretenden des Medizinischen Dienstes als Gast einzuladen. Darüber hinaus wird festgehalten, dass eine SOP Kostenübernahme auf lokaler Ebene zu erstellen und anzuwenden ist.

#### 1.4.3 Allgemeines Informationsmaterial für Pat.

Für die Einbindung von Selbsthilfegruppen soll über das DNPM ein Vorschlag erarbeitet werden. Dabei soll auf bereits Bestehendes (CCC, genom.de) zurückgegriffen werden. Gleichzeitig soll in Abstimmung mit der Vertretenden der Selbsthilfe überlegt werden, wie Informationen über PM in die organspezifischen Erhebungsbogen integriert werden könnten.

In den EB wird aufgenommen, dass den Pat. nicht nur Material mit Informationen über das ZPM, sondern auch über Selbsthilfegruppen zur Verfügung gestellt werden muss.

#### 2.1.3 Molekulare Diagnostik – Pathologie - Bioinformatik

Die Kommission sieht die in der Sitzung 2022 konsentierten Anforderungen für die Bioinformatik (v.a. Kap. 3) als tragfähig und funktional an. Aus diesem Grund wird die Eingabe der Pathologie, die am Tag vor der letzten Sitzung 2022 eingegeben wurde, nicht angenommen. Die Anforderung 2.1.3 bleibt unverändert.

#### 2.1.5 Molekulare Diagnostik – Pathologie - Vorzuhaltende Analytik

§64e Entsprechend der Eingabe, sind „Sanger-/ Pyro-Sequenzierung, sonstige PCR und ihre Varianten (RT-PCR, quantitative PCR)“ zukünftig nicht mehr als zusätzliche Standardmethoden obligat vorzuhalten, sondern werden als fakultative Methoden angesehen. Die Vertretenden der Fachdisziplin Pathologie werden für die nächste Sitzung eine Eingabe für die weitere vorzuhaltende molekulare Analytik vorbereiten.

#### 2.1.6 Molekulare Diagnostik – Pathologie - Assays

Die Kommission beschließt, dass unabhängig von dem Kapitel Pathologie *„In Ausnahmefällen eine Akkreditierung nach DIN EN 15189 nachgewiesen werden kann (Sonderbewertung)“*.

#### 2.2.9 Molekulare Diagnostik – Humangenetik - Zeit bis Befunderstellung

Die Kommission definiert, dass für die Humangenetik die Zeit bis Befunderstellung ab Untersuchungsbeginn *„bzw. nach Eingang des Befundmaterials und der Pat.-Einwilligung in der Humangenetik“* max. 4 Wochen betragen darf.

#### 3.2 Bioinformatik - Verantwortliche Bioinformatiker/in

§64e Die Eingabe der Vertretenden Pathologie u. Humangenetik, dass auch Biologen und Biochemiker mit Master-Abschluss als Qualifikation für verantwortliche Bioinformatiker anerkannt werden, wird durch die Kommission mit Verweis auf die Vorgaben des §64e u. Konformität mit dem Gesetz nicht angenommen.

#### 3.7 Bioinformatik - Infrastruktur

Die Eingabe eines Fachexperten, die Dimension des vorzuhaltenden Speicherplatzes näher zu definieren wird diskutiert. Die Kommission hält fest, dass im Audit durch die Zentren quantitativ darzustellen ist, wieviel Speicherplatz vorgehalten wird und welche Prozesse möglich sind. Eine Vorgabe für die vorzuhaltende Speicherkapazität wird nicht festgelegt, sondern ist standort- und zeitabhängig. Gesetzliche Mindestanforderungen für die Aufbewahrung von Rohdaten gibt es nicht. Das Gremium hält fest, dass die Thematik in der §64-Kommission betrachtet werden soll.

#### 5.1 Radiologie und Nuklearmedizin - Fachärzte/innen Bildgebung

Die Eingabe eines Fachexperten, die Anforderung, „eine(n) FÄ/FA für Nuklearmedizin u. für Radiologie mit Schwerpunkt Neuroradiologie“, zu streichen, wird durch die Kommission nicht angenommen. Die Einbindung dieser Fachdisziplinen ist an allen ZPM in Abhängigkeit von den ZPM-Schwerpunkten etabliert. Die Anforderung soll in der nächsten Sitzung erneut betrachtet werden. Die Kommission beschließt, dass die Anforderung „Nachweis der Forschungstätigkeit“ durch mind. 5 wissenschaftliche Publikationen (im peer-review-Verfahren) im Auditjahr bzw. einem der beiden Vorjahre auch für die Disziplin Nuklearmedizin gilt.

### 5.3 Radiologie und Nuklearmedizin - Durchführung Bildgebung

Das Gremium bestätigt die Anforderung, dass das MTB eine Empfehlung zur weiteren Bildgebung im Befund festhält. Diese ermögliche eine systematische Auswertung der Behandlungsverläufe.

#### **Datenblatt** (Vorsitzende, Wesselmann)

##### KeZa 1 - Vorstellung molekulares Tumorboard (MTB)

Die Kommission stellt nochmals klar, dass unabhängig von der Anzahl der Vorstellungen Pat. nur einmal in die KeZa 1 (Vorstellung MTB) gezählt werden dürfen.

##### Eingabe Zentrum – Aufnahme neue KeZa

Die Kommission spricht sich zum jetzigen Zeitpunkt gegen die Aufnahme einer neuen KeZa zur Erfassung des Anteils der im MTB vorgestellten Pat. mit Tumorkonferenzbeschluss aus. Nach weiterer Festigung der Strukturen soll die Aufnahme einer solchen KeZa in der nächsten Sitzung nochmals besprochen werden.

##### KeZa 2 - Erfahrung in der molekularpathologischen Analyse (WGS, WES oder NGS Multigen-Panel (mind. 1 Mbp) bei onkologischen Pat.

Die Kommission verdeutlicht, dass die ZPM-O entspr. EB 1.2.8 Erfahrung in der molekularpathologischen Analyse bei onkologischen Pat. nachweisen müssen und nimmt daher auch für die KeZa die redaktionelle Ergänzung „bei onkologischen Pat.“ in Definition, Ziel und Zähler der KeZa vor. Die Kommission beschließt ein gestuftes Vorgehen: Zunächst soll über eine Abfrage beim DNPM der Aufwand der Ausweisung der onkolog. Pat. an der molekular-patholog. Expertise geprüft werden. Falls dieser zu hoch sein sollte, soll eine FAQ formuliert werden, wie sehr hochvolumige Einrichtungen den Nachweis führen können.

##### KeZa 3 – Anzahl Kooperationen mit externen zertifizierten Zentren (Organkrebszentren/ Onkologische Zentren)

Die Kommission beschließt zur Definition „externe zertifizierte Zentren“ die Aufnahme einer FAQ („Mit Kooperation ist die Zusammenarbeit zwischen ZPM mit regionalen zertifizierten Zentren (Organkrebszentren/Onkologischen Zentren) für die genetische Diagnostik und Durchführung MTB gemeint“).

##### KeZa 5 - Studienquote

Für die nächste Sitzung soll ein Wechsel von „Empfehlung für Studieneinschluss“ zu „Studieneinschluss“ vorbereitet werden. Dies soll ggf. im Rahmen einer Pilotphase (z.B. ZPM nach Erstzertifizierung) erfolgen. Zur Ausarbeitung der KeZa soll eine AG berufen werden.

Die Kommission führt für die KeZa eine untere Plausibilitätsgrenze von  $\leq 15\%$  ein und nimmt eine FAQ zum Einschluss von Pat. in Basketstudien auf („*Können Pat., die in Basketstudien eingeschlossen werden*

für den Zähler gezählt werden? Antwort: ja“). Die Eingabe eines Zentrums, dass ausschließlich Phase I-II-Studien in der Studienquote berücksichtigt werden sollen, wird durch das Gremium nicht angenommen.

#### KeZa 6 - Off-label use

Die Kommission beschließt eine untere Plausibilitätsgrenze von  $\leq 30\%$ . Sie hält in einer FAQ fest, dass Pat. für die KeZa gezählt werden können, wenn die Empfehlung zur off-label-Therapie eine von mehreren, gerankten Empfehlungen des MTB ist.

Für Plausibilitätsprüfungen wird festgehalten, dass innerhalb eines ZPM die Summe der Ergebnisse der KeZa 5+6  $<100\%$  ist.

### **TOP 3 Verschiedenes** (Vorsitzende, Wesselmann)

#### **Anpassung Geschäftsordnung** (231019 Geschäftsordnung ZPM.docx)

In der Sitzung der Vorsitzenden 2022 wurden Änderungsempfehlungen für die jeweiligen entitätsspezifischen Geschäftsordnungen festgelegt. Die Kommission nimmt die Änderungen an.

#### **Verschiedenes**

- a) Eingabe der DGNN, NOA und DGNC
- b) Es wird berichtet, dass in der Sitzung der Onkologischen Zentren (25.10.23) Anforderungen (1.6 u Kap 1.2) für die Zusammenarbeit der Onkologischen Zentren mit den ZPMs aufgenommen wurden.
- c) Für die mit dem ZPM kooperierenden Organkrebszentren stehen Zertifikate („Zertifizierter Kooperationspartner“) zur Verfügung. Es wird vereinbart, dass in Abstimmung mit dem DNPM Kriterien für die Zert.erteilung definiert werden sollen (zB Studien, Vorstellung in MTB uwm). Die Kriterien werden dann mit den Vorsitzenden der Organkrebszentren besprochen.

Die Sitzung wird gegen 15:00 beendet.

Berlin, 08.11.2023

Protokoll: Wesselmann, Utzig, Vogt