

# Herausforderungen und Handlungsoptionen bei der molekularen Diagnostik des nicht-kleinzelligen Lungenkrebs in Deutschland

---

Diskussionsimpulse für die Umsetzung einer Reflextestung

Whitepaper

WHITEPAPER

---

# Herausforderungen und Handlungsoptionen bei der molekularen Diagnostik des nicht-kleinzelligen Lungenkrebs in Deutschland

---

Diskussionsimpulse für die Umsetzung einer Reflextestung

Whitepaper

Valeria Weber

Lara Luisa Wolff

Dr. med. Markus Thalheimer

Prof. Dr. med. Ludger Fink

Prof. Dr. med. Frank Griesinger

Anja Mocek

Berlin, Juli 2024

Valeria Weber<sup>a\*</sup>, Lara Luisa Wolff<sup>a\*</sup>, Dr. med. Markus Thalheimer<sup>b</sup>,  
Prof. Dr. med. Ludger Fink<sup>c</sup>, Prof. Dr. med. Frank Griesinger<sup>d</sup>,  
Anja Mocek<sup>a</sup>

\* geteilte Erstautorenschaft

<sup>a</sup> IGES Institut GmbH, Berlin, Deutschland

<sup>b</sup> Geschäftsbereich Erlösmanagement, Universitätsklinikum Heidelberg; stellv. Vorsitzender des Arbeitskreises DRG und Gesundheitsökonomie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutschland

<sup>c</sup> ÜGP MVZ Institut für Pathologie, Dermatopathologie, Zytologie und Molekularpathologie GbR, Wetzlar, Deutschland

<sup>d</sup> Direktor der Klinik für Hämatologie und Onkologie – Universitätsklinik für Innere Medizin-Onkologie; Koordinator des Cancer Center Oldenburg, Pius-Hospital, Universitätsmedizin Oldenburg, Deutschland

---

## Inhalt

<b>Zusammenfassung</b>	<b>7</b>
<b>1. Hintergrund</b>	<b>8</b>
<b>2. Aktuelle Situation der Behandlung und der molekularen Diagnostik bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs in Deutschland</b>	<b>12</b>
<b>2.1 Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkrebs</b>	<b>12</b>
<b>2.2 Molekulare Diagnostik des nicht-kleinzelligen Lungenkrebs</b>	<b>15</b>
2.2.1 Teststraten der molekularen Diagnostik	15
2.2.2 Herausforderungen im Kontext der molekularen Diagnostik	17
<b>3. Stadienunabhängige Reflextestung beim nicht-kleinzelligen Lungenkrebs</b>	<b>23</b>
<b>3.1 Argumente für eine stadienunabhängige Reflextestung beim nicht-kleinzelligen Lungenkrebs</b>	<b>24</b>
<b>3.2 Kritische Merkmale einer stadienunabhängigen Reflextestung beim nicht-kleinzelligen Lungenkrebs im deutschen Versorgungskontext</b>	<b>26</b>
<b>3.3 Abgeleitete Diskussionsimpulse für die Umsetzung einer Reflextestung beim nicht-kleinzelligen Lungenkrebs im deutschen Versorgungskontext</b>	<b>28</b>
3.3.1 Testprocedere	28
3.3.2 Vernetzung und Wissenstransfer	29
3.3.3 Finanzierung	32
3.3.4 Standardisierung und Qualitätssicherung	34
<b>4. Fazit</b>	<b>37</b>
<b>5. Literaturverzeichnis</b>	<b>39</b>
Abbildungen	4
Tabellen	4
Infoboxen	4
Abkürzungsverzeichnis	5

---

**Abbildungen**

Abb. 1	Therapiestruktur des nicht-kleinzelligen Lungenkrebs nach Onkopedia-Leitlinie	13
Abb. 2	Schematische Darstellung des üblichen Ablaufs der Anforderung und Abrechnung der molekularen Diagnostik	18
Abb. 3	Merkmale der in diesem Whitepaper anvisierten Reflextestung im deutschen Versorgungskontext	27
Abb. 4	Schematische Darstellung einer sektorenunabhängigen Vergütung der molekularen Diagnostik im Zuge einer Reflextestung	34

**Tabellen**

Tab. 1	Lungenkrebsinzidenz nach Geschlecht und Jahr	8
Tab. 2	Übersicht über therapierelevante prädiktive Biomarker beim nicht-kleinzelligen Lungenkrebs	14

**Infoboxen**

Infob. 1	Nationales Netzwerk genomische Medizin (nNGM) Lungenkrebs	10
Infob. 2	Reflextestung beim nicht-kleinzelligen Lungenkrebs in Österreich	24

---

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ASV	Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung
BRAF-V600	Mutation des BRAF (B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma) Gens im Codon 600
CAR-T	Chimärer Antigenrezeptor, T-Zellen (Form der Krebsimmuntherapie)
CRISP	Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DRG	Fallpauschale für die Vergütung von Leistungen pro stationärem Behandlungsfall (engl. Diagnosis Related Groups)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GVWG	Gesundheitsversorgungsweiterentwicklungsgesetz
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
IARC	Internationale Agentur für Krebsforschung (engl. International Agency for Research on Cancer)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homologue
MET	Mesenchymal Epithelial Transition Factor
MTB	Molekulares Tumorboard
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
NGS	Next-Generation-Sequencing
nNGM	Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs
NSCLC	Nicht-kleinzelliger Lungenkrebs (engl. Non-Small Cell Lung Cancer)
NTRK	Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
OR	Odds Ratio
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PRO	Von Patienten berichtete Endpunkte (engl. Patient-Reported Outcomes)
RET	Rearranged During Transfection

ROS1	C-ros Oncogene 1
SGB	Sozialgesetzbuch
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (fr. Union Internationale Contre le Cancer)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZPM	Zentren für Personalisierte Medizin

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen sind geschlechtsneutral und beziehen sich auf Angehörige aller Geschlechter.

---



## Zusammenfassung

In Deutschland erkranken jährlich etwa 60.000 Menschen neu an Lungenkrebs; Tendenz steigend. Bei etwa 79 % der Patienten wird ein nicht-kleinzelliger Lungenkrebs (engl. Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) diagnostiziert.

In Anbetracht der Tatsache, dass es sich bei Lungenkrebs bei Frauen um die zweithäufigste bzw. bei Männern um die häufigste krebsbedingte Todesursache handelt, ist der medizinische Fortschritt im Bereich der zielgerichteten Therapien in dieser Indikation enorm. Wird im Rahmen einer molekularen Diagnostik die treibende Mutation (als sog. „Biomarker“) identifiziert, besteht für die Patienten die Chance auf eine biomarkerstratifizierte, d. h. zielgerichtete Therapie. Derzeit stehen für etwa 40 % der Patienten mit NSCLC derart zielgerichtete Therapieoptionen im Rahmen der klinischen Routine zur Verfügung.

Obwohl die Testraten der therapierelevanten Biomarker tendenziell steigen, ist die molekulare Diagnostik (in der Regelversorgung) des NSCLC bisweilen von verschiedenen Herausforderungen geprägt – insbesondere im Rahmen des Testprozederes selbst, der Vernetzung und des Wissenstransfers, der Erstattungssystematik und der Standardisierung und Qualitätssicherung. Diese Herausforderungen stehen dem übergeordneten Ziel, allen Patienten mit NSCLC eine biomarkerstratifizierte Therapie (sofern verfügbar) zu ermöglichen, entgegen.

Mit dem Vorschlag der Einführung einer bundesweiten Reflextestung, deren kritische Merkmale im vorliegenden Whitepaper definiert werden, soll das vorliegende Paper die Diskussion zur Verbesserung der aktuellen Versorgungssituation von Patienten mit NSCLC in Deutschland anregen. Es stellt die zentralen Herausforderungen in diesem Versorgungskontext dar und unterbreitet Diskussionsimpulse für die Umsetzung einer Reflextestung im deutschen Versorgungssetting, um die versorgungspolitische Diskussion mit relevanten Akteuren aus Versorgung und Politik voranzutreiben.

## 1. Hintergrund

In Deutschland erkranken jedes Jahr fast 60.000 Menschen neu an Lungenkrebs, davon sind etwa 40 % Frauen und 60 % Männer (s. Tab. 1) – Tendenz steigend (1).

Tab. 1 Lungenkrebsinzidenz nach Geschlecht und Jahr

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
<b>Frauen</b>	21.086	<b>21.651</b>	<b>21.900</b>	<b>22.296</b>	<b>23.546</b>	<b>22.590</b>
[n (%)]	(36 %)	(38 %)	(38 %)	(38 %)	(40 %)	(40 %)
<b>Männer</b>	<b>36.710</b>	<b>35.951</b>	<b>36.145</b>	<b>35.694</b>	<b>35.675</b>	<b>34.100</b>
[n (%)]	(64 %)	(62 %)	(62 %)	(62 %)	(60 %)	(60 %)
<b>Gesamt (100 %)</b>	<b>57.796</b>	<b>57.602</b>	<b>58.045</b>	<b>57.990</b>	<b>59.221</b>	<b>56.690</b>

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut 2022, 2023 (1, 2)

Anmerkung: *n* Anzahl

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag im Zeitraum 2017 bis 2018 bei Frauen bei etwa 22 %, bei Männern bei etwa 17 % (3). Bei Frauen lag die lungenkrebsassoziierte Sterblichkeit im Jahr 2020 bei 22,2 Fällen je 100.000 Einwohner, bei Männern bei 41,1 Fällen je 100.000 Einwohner (4). Bei Frauen ist Lungenkrebs nach Brustkrebs die zweithäufigste, bei Männern die häufigste krebsbedingte Todesursache (5).

Ausgehend von den Risikofaktoren wie (Passiv-)Rauchen sowie der Exposition gegenüber Radon, ionisierender Strahlung und Luftverschmutzung durch z. B. Dieselmotoremissionen empfehlen die Leitlinien als wichtigste Präventionsmaßnahmen zur Verhinderung von Lungenkrebs das Nicht-Rauchen und damit die Rauchentwöhnung sowie die Vermeidung von Passivrauchen (6, 7). Zu weiteren präventiven Maßnahmen gehören dementsprechend die Vermeidung von Risikostoffen im Berufsalltag, die Reduktion der Radonbelastung in Risikogebieten und durch bautechnische Maßnahmen, die Reduktion von Luftschadstoffen sowie ein gesunder Lebensstil mit ausreichender körperlicher Aktivität und gesunder Ernährung (6, 7).

Eine systematische Früherkennung von Lungenkrebs unter asymptomatischen Risikopatienten ist in Deutschland bisher nicht implementiert. Ein Früherkennungsprogramm mittels jährlicher Low-Dose-Computertomographie des Thorax wird jedoch empfohlen (6).

## Häufigkeit und Versorgungspfad des nicht-kleinzelligen Lungenkrebs

Bei etwa 79 % der Patienten mit Lungenkrebs (basierend auf Daten von 2017 bis 2019) wird ein nicht-kleinzelliger Lungenkrebs (engl. Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) diagnostiziert (7). Histologisch wird nach Einteilung der Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization, WHO) und der Internationalen Agentur für Krebsforschung (engl. International Agency for Research on Cancer, IARC) in Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, großzellige Karzinome und neuroendokrine Tumore unterschieden (7). Die häufigsten Subtypen sind Adenokarzinome, die bei 46 % der Frauen und bei 36 % der Männer mit NSCLC auftreten, und Plattenepithelkarzinome, die bei 15 % der Frauen und 29 % der Männer mit NSCLC auftreten (8). Aufgrund fehlender oder unpräziser Angaben auf den Totenscheinen (etwa 12 %), bei denen in der Regel keine histologische Differenzierung möglich ist, sind die Zahlen nur als Mindestangaben zu verstehen (7, 8).

NSCLC wird häufig erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose befinden sich etwa 60 % der an Lungenkrebs erkrankten Personen im Stadium IV gemäß der Definition der Union Internationale Contre le Cancer (UICC), etwa 20 % im Stadium III und weitere 20 % in den Stadien I oder II (9).

Gemäß Leitlinien erfolgt bei einem Verdacht die Erstdiagnostik durch klinische und/oder bildgebende Verfahren (u. a. Labordiagnostik, Computertomographie bzw. Magnetresonanztomographie bzw. Positronen-Emissionstomographie, Bronchoskopie, Biopsie) (6, 7). Wurde die Diagnose eines primären Lungenkarzinoms gesichert und differenziert, erfolgt das Staging als gezielte Ausbreitungsdiagnostik unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik (6, 7).

Aufgrund der zunehmenden Komplexität der differenzierbaren Mutationen bei Lungenkrebserkrankungen und den damit einhergehenden rasanten Fortschritten im Bereich der biomarkerstratifizierten Therapien in den letzten Jahren, gewinnt die molekulare Diagnostik bei Patienten in verschiedenen Stadien des NSCLC zunehmend an Bedeutung (10, 11). Sie stellt die Voraussetzung für den Einsatz einer biomarkerstratifizierten Therapie dar und dient der Identifizierung therapierrelevanter Treibermutationen (6, 7).

Die Behandlung des NSCLC erfolgt derzeit stadienabhängig beispielsweise in ambulanten onkologischen Praxen, Organkrebszentren und onkologischen (Spitzen-)Zentren (7). Auch die selektivvertragliche Versorgung nach § 140a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) spielt bei der Versorgung von Patienten mit NSCLC eine bedeutende Rolle, beispielsweise im Rahmen des nationalen Netzwerks Genomische Medizin Lungenkrebs (nNGM; s. Infob. 1).

### Infob. 1 Nationales Netzwerk genomische Medizin Lungenkrebs

Ziel des nationalen Netzwerks Genomische Medizin Lungenkrebs (nNGM) ist es, allen Patienten mit fortgeschrittenem, nicht-kurativ behandelbarem Lungenkrebs den Zugang zur molekularen Diagnostik (inkl. Besprechung der Diagnostikerggebnisse in einem interdisziplinären nNGM-Tumorboard mit molekularer Expertise) und zu innovativen Therapien – auch im Rahmen von Studien – zu ermöglichen (12, 13). Seit 2023 können auch kurativ behandelbare Patienten eingeschlossen werden (14). Bis heute (Stand: März 2024) haben sich 28 Zentren, darunter alle onkologischen Spitzenzentren, und diverse Partner dem Netzwerk angeschlossen (15). Die Erstattung der Leistungen ist durch Selektivverträge nach § 140a SGB V mit Kooperationskrankenkassen gesichert. Von den gesetzlich Versicherten haben derzeit theoretisch etwa 95 % die Möglichkeit, im Rahmen des nNGM versorgt zu werden (14, 16). Eine Evaluationsstudie, welche die Versorgung von Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs im nNGM (n = 509) mit einer Kontrollgruppe (n = 7.213) verglich, kam zu dem Ergebnis, dass das mediane Überleben bei einer Behandlung innerhalb des nNGM bei 10,5 Monaten lag, während es in der Regelversorgung bei 8,7 Monaten lag (16, 17). Das signifikant bessere Gesamtüberleben (95 %-Konfidenzintervall: 0,74 – 0,95, p = 0,008) bei einer Behandlung im nNGM ergibt sich laut Autoren der Publikation insbesondere aus dem vergleichsweise höheren Anteil an Patienten, die mit zielgerichteten Therapien in der Erstlinie versorgt werden, wobei ein Selektionsbias nicht auszuschließen ist (16, 17). Seit Juli 2023 kann über die Selektivverträge des nNGM auch die Liquid Biopsy für die umfassende Diagnostik für Patienten in fortgeschrittenen, nicht-kurativ behandelbaren Stadien (bzw. für 10 % der Gesamtzahl der nNGM-Fälle) abgerechnet werden (14).

## **Rahmen und Zielsetzung des Whitepapers**

Im Rahmen eines Projektes zur Analyse der aktuellen Versorgungssituation von Patienten mit Lungenkrebs in Deutschland (mit Fokus auf NSCLC) führte das IGES Institut Experteninterviews und einen Expertenworkshop unter Beteiligung von Patientenorganisationen sowie Vertretern relevanter an der Versorgung beteiligter Akteure (nicht-nNGM und nNGM-kooperierende Onkologen, Pneumologen und Pathologen im stationären und niedergelassenen Bereich, Krankenkassen, stationäres Erlösmanagement) durch. Ziel war es dabei, Herausforderungen in der Versorgung zu identifizieren und gemeinsam Handlungsoptionen zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit Lungenkrebs in Deutschland zu diskutieren.

Das vorliegende Whitepaper knüpft an diese Arbeitsergebnisse an und beleuchtet den Status quo der dafür erforderlichen molekularen Diagnostik mit dem übergeordneten Ziel, allen Patienten mit NSCLC den Zugang zu einer passenden biomarkerstratifizierten Therapie zu ermöglichen. Es stellt die zentralen Herausforderungen in diesem Versorgungskontext dar und unterbreitet Diskussionsimpulse für die Umsetzung einer Reflexion im deutschen Versorgungssetting, um die Diskussion mit relevanten Akteuren aus Versorgung und Politik voranzutreiben.

---

## **2. Aktuelle Situation der Behandlung und der molekularen Diagnostik bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs in Deutschland**

### **2.1 Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkrebs**

Zwei Sprunginnovationen haben die Behandlung des NSCLC in den letzten Jahren geprägt: Biomarkerstratifizierte Therapien als molekular personalisierte Behandlungsoption und Immuntherapien (18).

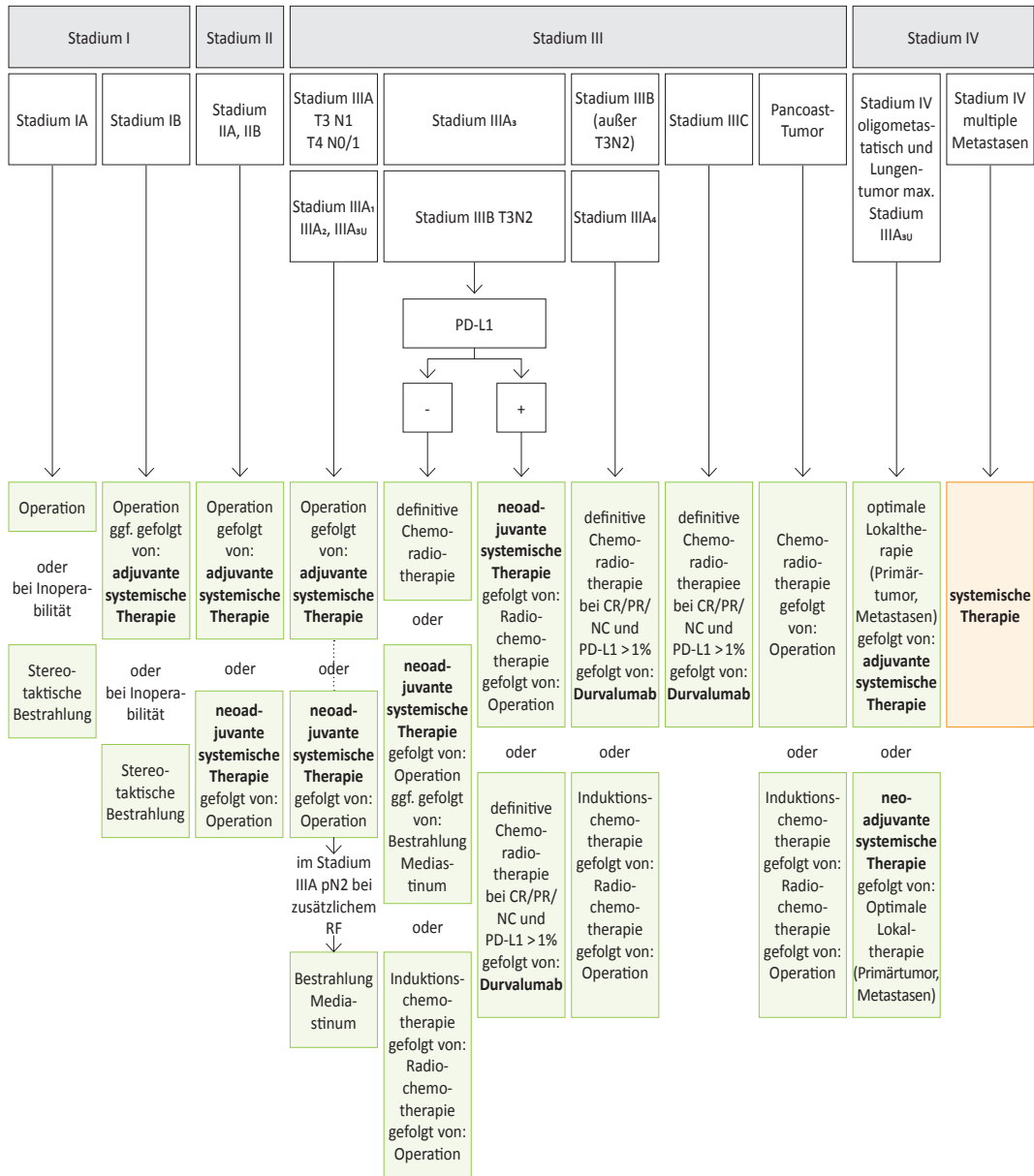
Die Therapie des NSCLC sollte gemäß Leitlinien stadienabhängig unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der funktionellen Lungenreserve und der Komorbiditäten erfolgen (6, 7, 19). Der Therapiealgorithmus ist komplex und wird daher in vereinfachter Form in Abb. 1 dargestellt.

Die Molekularpathologie ist mit der Bestimmung prädiktiver Biomarker ein integraler Bestandteil der Diagnostik aller Tumorstadien des NSCLC und steuert den Einsatz molekular zielgerichteter Therapien und Immuntherapien (19). Eine Übersicht zu den therapielevanten prädiktiven Biomarkern beim NSCLC bietet Tab. 2.

In allen Fällen wird die Festlegung der individuellen Therapie in einem interdisziplinären Tumorboard, präferentiell in einem zertifizierten Lungenkrebszentrum, empfohlen (6, 7).

---

Abb. 1 Therapiestruktur des nicht-kleinzelligen Lungenkrebs nach Onkopedia-Leitlinie



Quelle: IGES, eigene Darstellung nach Griesinger et al. (2022) (7)

Anmerkung: █ kurativ intendierte Therapie █ nicht-kurativ intendierte Therapie

CR Vollremission, PR Teilremission, NC keine Veränderung, PD-L1 Programmed Death-Ligand 1, RF Risikofaktor

Tab. 2 Übersicht über therapierelevante prädiktive Biomarker beim nicht-kleinzelligen Lungenkrebs

Biomarker	Stadium					Therapeutika mit Biomarker-konditionaler Zulassung
	IB	II	III (op)	III (crtx)	IV	
ALK	+°	+°	+°	-	+	Alectinib, Brigatinib, Ceritinib, Crizotinib, Lorlatinib
BRAF	-	-	-	-	+	Dabrafenib + Trametinib
EGFR	+°	+°	+°	-	+	Afatinib, Amivantamab#, Dacomitinib, Erlotinib, Gefitinib, Mobocertinib*, Osimertinib
HER2	-	-	-	-	+*	Poziotinib*, Trastuzumab-Deruxtecan*
KRAS	-	-	-	-	+	Sotorasib, Adagrasib*
MET	-	-	-	-	+	Capmatinib#, Tepotinib, Crizotinib
NTRK1-3	-	-	-	-	+	Entrectinib, Larotrectinib
PD-L1	+	+	+	+	+	Atezolizumab, Cemiplimab, Durvalumab, Pembrolizumab, Nivolumab, Cemiplimab, Opilimumab, Tremelimumab, Bevacizumab, Ipilimumab, Ramucirumab
RET	-	-	-	-	+	Pralsetinib, Selpercatinib
ROS1	-	-	-	-	+	Crizotinib, Entrectinib, Lorlatinib (off-label), Cabozantinib (off-label), Repotrectinib*

Quelle: IGES modifiziert nach Schuler et al. (2023) (19), Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (2024) (6) und Griesinger et al. (2022) (7)

Anmerkung: III (op) Stadium III primäre Operation, III (crtx) Stadium III definitive Chemoradiotherapie

+\* derzeit noch keine europäische Zulassung in der Indikation

° Testung als Voraussetzung für Anwendung von adjuvanter Therapie mit Osimertinib, Atezolizumab, Pembrolizumab

# Marktrücknahmen Capmatinib und Amivantamab erfolgten jeweils im Jahr 2023 und 2022 (20)

ALK Anaplastic Lymphoma Kinase, BRAF Mutation des BRAF (B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma) Gens, EGFR Epidermal Growth Factor Receptor, HER2 Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, KRAS Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homologue, MET Mesenchymal Epithelial Transition Factor, NTRK1-3 Neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase, PD-L1 Programmed Death-Ligand 1, RET Rearranged During Transfection, ROS1 C-ros Oncogene 1



## Status Quo des Einsatzes biomarkerstratifizierter Therapien

Laut den Ergebnissen einer Analyse von Abrechnungsdaten einer gesetzlichen Krankenkasse aus den Jahren 2011 bis 2016 erhielten 26,6 % der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (n = 1.741) im 12-monatigen Nachbeobachtungszeitraum eine zielgerichtete Therapie aufgrund eines positiven EGFR/ALK/ROS-1 Testresultats in der molekularen Diagnostik (21). Während 6,6 % aller positiv getesteten Patienten überhaupt keine systemische Therapie erhielten, erhielten 37,7 % eine systemische Therapie in der Erstlinie, 38,5 % in Erst- und Zweitlinie, 13,9 % in Erst- bis Drittlinie und 3,3 % in späteren Therapielinien (21). Dabei ist jedoch zu beachten, dass das Ergebnis möglicherweise durch Näherungen bei der Identifizierung von Mutationstests in der Datenbasis beeinflusst wurde (21).

In einer bundesweiten Online-Befragung unter Beteiligung von Ärzten aus Lungenspezialkliniken, Universitätskliniken, nicht-universitären Krankenhäusern und onkologischen Schwerpunktpraxen bzw. medizinischen Versorgungszentren (MVZ) (davon insgesamt 34 nNGM-Partnerinstitutionen) wurde (bezogen auf 2021) bei 17 % der Patienten im Stadium IV eine Erstlinienbehandlung mit einer biomarkerstratifizierten Therapie berichtet, 83 % der Patienten erhielten eine Chemotherapie (10).

## 2.2 Molekulare Diagnostik des nicht-kleinzelligen Lungenkrebs

Damit Patienten mit NSCLC von innovativen biomarkerstratifizierten Therapien (s. Kapitel 2.1) profitieren können, ist die exakte Untersuchung der Tumorzelle von großer Bedeutung. Hierzu ist eine molekulare Testung auf genetische Veränderungen notwendig. Die molekulare Diagnostik erfolgt derzeit stadienabhängig und sollte gemäß Leitlinienempfehlung qualitätsgesichert sowie zeitnah, d. h. innerhalb von 10 Arbeitstagen, erfolgen (6, 7). Die molekulare Diagnostik steht derzeit jedoch noch vor vielfältigen Herausforderungen.

### 2.2.1 Testraten der molekularen Diagnostik

In der bereits erwähnten retrospektiven Analyse basierend auf deutschen Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erhielten etwa 74 % der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC keine molekulare Diagnostik für EGFR, ALK oder ROS-1 in der Zeit ab Diagnosestellung bis zum Ende des 12-monatigen Beobachtungszeitraums (21). Das weibliche Geschlecht war mit einer höheren Wahrscheinlichkeit verbunden, eine Mutationsanalyse zu erhalten (Odds Ratio [OR]: 1,68;  $p < 0,001$ ). Bei Patienten, die im 12-monatigen Vorbetrachtungszeitraum (vor der Diagnose eines fortgeschrittenen NSCLC) mindestens eine Hospitalisierung aufwiesen, war die Wahrscheinlichkeit für die Durchführung einer Testung signifikant reduziert (OR: 0,73;  $p = 0,012$ ) (21). Wie von den Autoren diskutiert, ist jedoch zu beachten, dass die Mutationstests während eines stationären Aufenthaltes möglicherweise nicht adäquat dokumentiert wurden, da die entsprechenden Codes gemäß Fallpauschalen-

katalog (engl. Diagnosis Related Groups, DRG) nicht gesondert erstattet werden. Dies wiederum kann zu einer Unterschätzung der Testrate geführt haben (21).

Die bereits erwähnte bundesweite Online-Ärztebefragung zu den Testraten ergab, dass im Jahr 2021 (ebenso wie bereits im Jahr 2019) bei 90 % der Patienten mit NSCLC im Stadium IV eine prätherapeutische Mutations- bzw. Biomarker-Analyse durchgeführt wurde (10). Allerdings ist aufgrund des Befragungsdesigns eine Verzerrung aufgrund von sozial erwünschtem Antwortverhalten nicht auszuschließen, sodass der Anteil der nicht-getesteten Patienten potenziell unterschätzt wird. Im Vergleich verschiedener Institutionen wurde deutlich, dass die Raten prätherapeutischer molekularer Testungen beim NSCLC im Stadium IV im Jahr 2021 im niedergelassenen Bereich bzw. in MVZs mit 97 % höher waren als in nicht-universitären Krankenhäusern (91 %), Universitätskliniken (88 %) und Lungenfachkliniken (85 %) (10). Einen Unterschied zwischen den nNGM-Partnern und nicht-nNGM-Partnern gab es im Gesamtüberblick zwar nicht, jedoch hinsichtlich der jeweils getesteten Marker: Während die Testraten für EGFR, ALK, ROS1, BRAF-V600 und KRAS ähnlich waren, wurden MET, RET, NTRK und HER2 von nNGM-Partnern um 10-15 % häufiger getestet (10). Der Anteil an Reflextestungen (unabhängig vom Erkrankungsstadium bzw. für einzelne Biomarker) lag bei nNGM-Partnern durchschnittlich etwa 25 % höher im Vergleich zu nicht-nNGM-Partnern (10).

Eine Analyse von Daten des CRISP-Registers (engl. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of (non-)Small cell lung carcinoma Patients) mit 3.717 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC aus 150 deutschen Therapiestandorten im Zeitraum von Dezember 2015 bis Juni 2019 ergab, dass 12,4 % der Patienten nicht auf Biomarker getestet wurden (22). Davon entfielen 7,8 % auf Patienten mit Nicht-Plattenepithel-NSCLC und 29,3 % Patienten mit Plattenepithel-NSCLC. Die biomarkerspezifischen Testraten lagen bei 72,5 % für EGFR, 74,5 % für ALK, 66,1 % für ROS-1 und 53,0 % für BRAF (22). Im Zeitverlauf nahmen die Testraten tendenziell zu: 80,8 % (2015/2016), 86,1 % (2017), 90,3 % (2018), mit Ausnahme von 88,9 % im Jahr 2019 (22). Bei der Betrachtung der Entwicklung im Zeitverlauf sind Änderungen in den Empfehlungen zur molekularen Diagnostik jedoch zu berücksichtigen (22).

Obwohl alle Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC auf entsprechende molekulare Veränderungen getestet werden sollten (6), zeigen sich in dieser Analyse Auffälligkeiten hinsichtlich der Abhängigkeit der Testraten vom Raucherstatus, der Histologie und dem Geschlecht (22). Patienten, die keine molekulare Diagnostik erhielten, waren häufiger männlich (66,2 % bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen, 72,8 % bei Plattenepithelkarzinomen) oder wiesen eine Raucherhistorie auf (87,2 % bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen, 83,0 % bei Plattenepithelkarzinomen) (22).

Obwohl die Testraten insgesamt steigen (10, 22–24), werden trotz Leitlinienempfehlungen nicht alle Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC auf alle therapierbaren genetischen Alterationen getestet. Dies führt zu einer Lücke zwischen dem möglichen Einsatz molekularstratifizierter Therapien

und der Versorgungsrealität (10, 25). Die ausbleibende oder unvollständige molekulare Diagnostik hat somit unmittelbare Konsequenzen für die Therapie der Patienten.

### **2.2.2 Herausforderungen im Kontext der molekularen Diagnostik**

Im Folgenden werden die Herausforderungen dargestellt, die sich im Kontext der molekularen Diagnostik des NSCLC im deutschen Versorgungssetting ergeben.

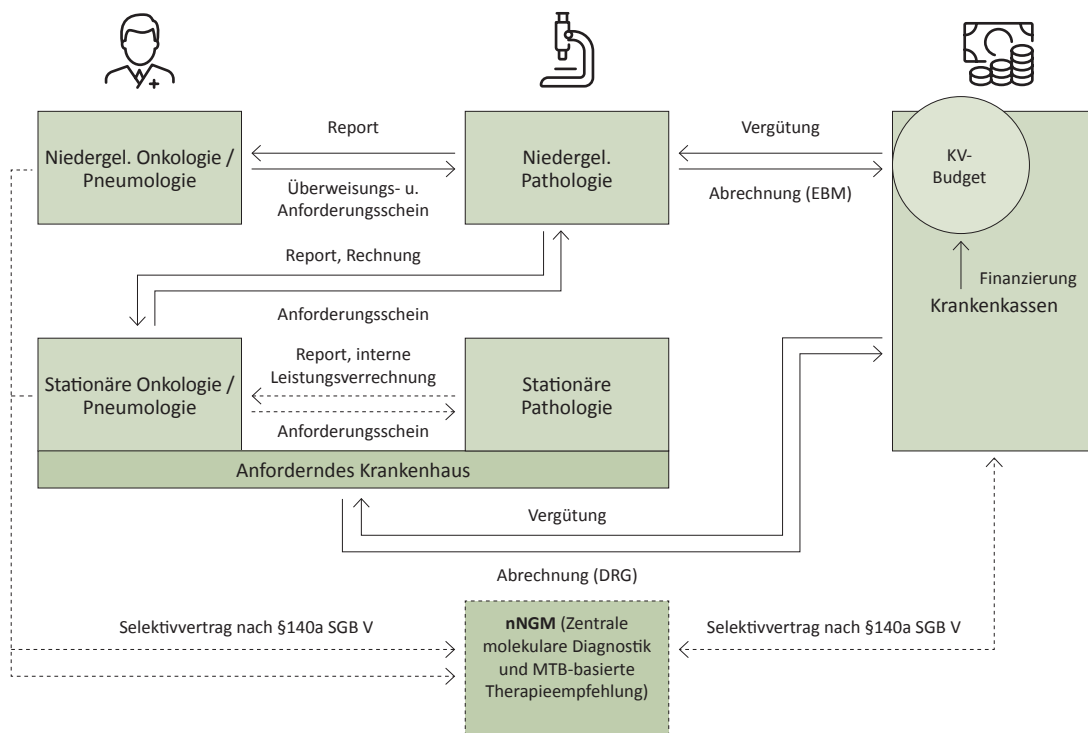
#### **Testprocedere**

Wurde die molekulare Diagnostik vom Onkologen (oder Pneumologen) per Anforderungs- und Überweisungsschein angefordert, führt eine Pathologie im niedergelassenen oder stationären Bereich die Testung durch und erstellt einen Report über deren Ergebnisse (s. Abb. 2) (26).

In der Versorgungsrealität können jedoch verschiedene Prozesse eine Herausforderung für den Erhalt korrekter Diagnostikergebnisse darstellen. Bereits bei der Probengewinnung können schwer zugängliche Tumorlokalisationen oder eine späte Diagnose einschließlich Metastasierung das Erreichen eines angemessenen relativen Anteils von Tumorzellen gegenüber nicht-neoplastischen Zellen erschweren, was die Sensitivität der molekularen Diagnostik beeinflusst (27–29). Falsch-negative Befunde können das Resultat einer insuffizienten Biopsie oder eines geringen Tumorzellgehalts sein (19). Nicht selten fehlt Tumormaterial in ausreichender Menge und adäquater Qualität, sodass eine molekulare Diagnostik nicht durchgeführt werden kann (22, 25, 30). Eine erneute, risikobehaftete und zum Teil belastende Biopsie ist die Konsequenz für die Patienten.

---

Abb. 2 Schematische Darstellung des üblichen Ablaufs der Anforderung und Abrechnung der molekularen Diagnostik



Quelle: IGES, eigene Darstellung

Anmerkung: *nNGM* Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs, *DRG* Diagnosis Related Groups, *EBM* Einheitlicher Bewertungsmaßstab, *KV* Krankenversicherung, *MTB* Molekulares Tumorboard

Bei der Probenkonservierung gilt es, eine Degradierung des Materials zu verhindern, indem die Proben zügig fixiert werden, damit die Nukleinsäuren während des Transports erhalten bleiben (27–29, 31). Das Fehlen standardisierter Prozesse bei der Probenaufbereitung oder beim Transport kann zu Zeit- und Informationsverlusten führen (27).

Untersuchungen im Rahmen des CRISP-Registers ergaben Turnaroundzeiten (definiert als Dauer vom Zeitpunkt der Anforderung bis zum Erhalt der Testergebnisse) von bis zu 13 Kalendertagen (22). Auch Loges et al. (10) berichten eine Dauer von 12 bis 14 Tagen bis zum Vorliegen der vollständigen Testergebnisse, was in etwa der Empfehlung von 10 Arbeitstagen der aktuellen Leitlinie entspricht (6). Dennoch können z. B. logistische Hürden wie der Probenversand oder die Probenaufbereitung (z. B. die Datenbankvorbereitung) bzw. die Sequenzierung, mehr Zeit beanspruchen und die Turnaroundzeit verlängern (32).

Falsch-negative Testergebnisse oder Informations- und Zeitverluste im Zuge der molekularen Diagnostik, können den Zugang zu einer biomarkerstratifizierten Therapie erschweren.

## Vernetzung und Wissenstransfer

Die stetige Weiterentwicklung biomarkerstratifizierter Therapien geht mit einer zunehmenden Komplexität des Wissens über analysierbare Biomarker und entsprechende Therapieoptionen einher, insbesondere auch dann, wenn Alterationen vorliegen, für die noch keine zugelassene Therapie verfügbar ist (27, 31, 33). Die klinische Interpretation der Ergebnisse der molekularen Diagnostik ist dementsprechend komplex und setzt genetische und molekularbiologische Kenntnisse sowie eine interdisziplinäre und sektorenübergreifende Zusammenarbeit voraus (25, 26, 31, 33).

Darüber hinaus ist die Erfassung von Versorgungsdaten, z. B. zu Diagnosen, Behandlungsschritten und Komplikationen, in klinischen Krebsregistern oder geeigneten Datenbanken sowie die Rückkopplung von Erkenntnissen aus der Versorgungspraxis in die Versorgung erforderlich (33, 34). In der Regelversorgung können jedoch z. B. der zeitliche Aufwand für die Einbindung in ein (molekulares) Tumorboard, die infrastrukturelle Anbindung an ein (molekulares) Tumorboard sowie die (fehlende) Vergütung des Zeitaufwands Hürden aus Sicht der Versorgenden darstellen (31, 35–37). Hinsichtlich der zentralen Sammlung von Versorgungsdaten sind zum einen Patientendaten nicht einheitlich und vollständig digitalisiert und zum anderen können Patienten kaum selbstbestimmt Forschungsvorhaben unterstützen, da sie zumeist auf die Vermittlung durch Versorgende angewiesen sind (38). Zudem sind bisweilen überwiegend universitäre Versorgende an Netzwerkaktivitäten beteiligt, die Einbindung nicht-universitärer (auch niedergelassener) Versorgenden ist ausbaufähig (33).

Aufgrund der stetigen Weiterentwicklung im Bereich der biomarkerstratifizierten Therapien ist eine möglichst flächendeckende Vernetzung der Versorgenden und der Transfer von (Daten-)Wissen aus der Versorgungspraxis in die Forschung sowie der Rückfluss der daraus gewonnenen Erkenntnisse essenziell. Der (teilweise nicht vergütete) Zeitaufwand und ausbaufähige (digitale) Infrastrukturen stellen hierbei aus Sicht der Versorgenden Hürden dar, da z. B. die interdisziplinäre Therapieentscheidung erschwert wird und Daten aus der Anwendung biomarkerstratifizierter Therapien noch nicht bundesweit standardisiert und zentral erfasst werden.

## Erstattungssituation der molekularen Diagnostik

Die Erstattungssituation der molekularen Diagnostik stellt eine weitere Herausforderung dar, die bereits umfassend in einem Positionspapier zur Testung in der Onkologie von Barreton et al. (2020) aufgearbeitet wurde (39).

In Summe ergibt sich für die Regelversorgung die größte Hürde aus der sektorenungleichen Vergütungssystematik (s. Abb. 2): Die Abrechnung im ambulanten Bereich erfolgt über die jeweilige Kassenärztliche Vereinigung aus dem Budget der GKV, entweder über den Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog (EBM-Kapitel 19.4.2 und 19.4.4) oder direkt mit der GKV mittels einer Hochschulambulanzpauschale bei Erbringung durch universitäre Pathologieinstitute. Die Abrechnung erfolgt bei Anforderung aus einem stationären Fall heraus (in diesem Fall ist kein Überweisungsschein zulässig) nicht durch den Pathologen selbst, sondern bei stationärer Erbringung durch das anfordernde Krankenhaus über die DRG-Fallpauschale. Diese Pauschale enthält auch Pathologieleistungen, allerdings nur in geringem Umfang und in der Regel nicht kostendeckend (39–42). So können im ambulanten Sektor etwa 3.000 Euro für die molekulare Diagnostik abgerechnet werden, während im stationären Sektor auf die Kostenstelle des diagnostischen Bereichs in den DRG-Fallpauschalen weniger als 300 Euro (1–9 % der DRG-Fallpauschale) entfallen (43). In der Konsequenz werden Patienten aus dem stationären Bereich entlassen, um die diagnostischen Leistungen in den ambulanten Sektor zu verschieben, was jedoch nicht mit den DRG-Regularien konform ist (44). Eine weitere mögliche Konsequenz ist, dass die molekulare Diagnostik zu Lasten des Krankenhauses durchgeführt wird oder, dass die Companion-Diagnostik (dt. therapiebegleitende Diagnostik) ausbleibt (39). Die Companion-Diagnostik definiert sich als eine Testung auf genetische Biomarker, die von den Zulassungsbehörden zwingend gefordert wird und die für einen evidenzbasierten Einsatz von zielgerichteten Arzneimitteln sorgen soll. Insbesondere das Ausbleiben der Companion-Diagnostik ist kritisch zu bewerten, da es den Erhalt einer biomarkerstratifizierten Therapie für die Patienten verhindert.

Versuche, die Situation im stationären Bereich über Entgelte für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) zu lösen, sind bisher, seitdem die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) eine jährlich aktualisierte Antragsvorlage zur Verfügung stellt, gescheitert (39). Im Jahr 2024 stellten 445 Krankenhäuser beim Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) einen NUB-Antrag für die molekulare Diagnostik bei bösartiger Neubildung der Lunge, um krankenhausesindividuelle NUB-Entgelte verhandeln zu können (43, 45). Nach wie vor (Stand 2024) werden entsprechende NUB-Anträge für die molekulargenetische Testung seitens InEK mit Status 2 bewertet, wonach die benannten Methoden / Leistungen den Kriterien der NUB-Vereinbarung nicht genügen und die Vereinbarung eines krankenhausesindividuellen Entgelts nach § 6 Absatz 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) nicht zulässig ist (39, 43, 45–47).

Im Rahmen der selektivvertraglichen / besonderen Versorgung im nNGM (s. Abb. 2) und im NOWEL Lungennetzwerk übernehmen die Kooperationskrankenkassen für ihre Versicherten die Kosten für die molekulare Diagnostik (und die Zweitmeinung) (15, 48). Als teilweise herausfordernd im Kontext der selektivvertraglichen Versorgung wird aus Sicht der Leistungserbringer jedoch z. B. der hohe bürokratische Aufwand für den erforderlichen Einschluss der Zentren und Patienten gesehen (vgl. 49).

Die Erstattung der molekularen Diagnostik im stationären Bereich über die DRG-Fallpauschale ist derzeit unzureichend. Dies führt im ungünstigsten Fall dazu, dass die molekulare Diagnostik unterbleibt, sofern eine Abwicklung über die selektivvertragliche Versorgung nicht möglich ist. Eine optimale Therapieempfehlung für den Patienten, auf der Basis eines umfassenden molekularpathologischen Befundes, ist damit nicht möglich.

### **Standardisierung und Qualitätssicherung**

Damit allen Patienten eine passende biomarkerstratifizierte Therapie ermöglicht werden kann, muss die molekulare Diagnostik qualitätsgesichert und standardisiert durchgeführt werden. Nur so kann sichergestellt werden, dass die Therapieentscheidung auf einer adäquaten Grundlage getroffen wird. Die Notwendigkeit der Teilnahme an externen Qualitätskontrollen in Ringversuchen wird auch in der aktuellen S3-Leitlinie betont (6).

Die meisten pathologischen Labore folgen den strengen Qualitätssicherungsrichtlinien der Deutschen Akkreditierungsstelle und/oder nehmen an unabhängigen Qualitätssicherungsmaßnahmen (z. B. Peer-Review-Verfahren und Ringversuchen) teil (22, 50). In Deutschland hat jede Pathologie ihr eigenes Vorgehen bei der molekularen Diagnostik, indem z. B. unterschiedliche kommerzielle Sequenzierungssysteme verwendet werden. Eine bundesweit einheitliche Testmethodik, ein einheitliches Panel für die molekulare Diagnostik bzw. festgelegte Datenmanagementprozesse existieren in der Regelversorgung nicht (22, 51). Auch nicht-akkreditierte und nicht an Ringversuchen teilnehmende Pathologien können Leistungen der molekularen Diagnostik durchführen (und abrechnen), denn das Durchlaufen eines Akkreditierungsprozesses basiert auf dem Interesse der Pathologieinstitute, da ein Antrag bei der Deutschen Akkreditierungsstelle gestellt werden muss (52).

Darüber hinaus erfordert die Durchführung einer adäquaten molekularen Diagnostik mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) entsprechende technische Voraussetzungen (mit hohen Anschaffungskosten für die Geräte) und entsprechend ausgebildetes Personal (26, 53).

Ohne eine Standardisierung der molekularen Diagnostik kann nicht sichergestellt werden, dass alle Patienten unabhängig von Merkmalen wie Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Wohnort, Versichertenstatus und dem

jeweiligen pathologischen Institut adäquat versorgt werden. Ohne eine entsprechende Qualitätssicherung besteht die Gefahr, dass die Ergebnisse der molekularen Diagnostik keine adäquate Grundlage für Therapieentscheidungen darstellen und Leistungen vergütet werden, die nicht dem erforderlichen Standard entsprechen.

---



### **3. Stadienunabhängige Reflextestung beim nicht-kleinzelligen Lungenkrebs**

Mit dem Ziel, allen Patienten mit NSCLC den Zugang zu den jeweils geeigneten biomarkerstratifizierten Therapien zu ermöglichen, sollte zeitnah nach der Diagnosestellung eine molekulare Diagnostik erfolgen, aus der eine Therapieempfehlung abgeleitet werden kann. Neben allen Patienten im Tumorstadium IV wird die molekulare Diagnostik und biomarkerstratifizierte Therapie zunehmend auch in den frühen Stadien bedeutsam. Angesichts der in Kapitel 2.2 dargelegten ausbaufähigen Testraten im fortgeschrittenen Stadium in Deutschland stellt sich die Frage, wie die Biomarker-Analyse umfassend und zugleich effizient gestaltet werden kann, sodass kein Patient ungetestet bleibt, der für eine entsprechende Therapie in Frage kommt. Eine Reflextestung wird hierbei als möglicher Lösungsansatz diskutiert. In der Literatur wird sie als molekulare Testung definiert, die unabhängig vom Tumorstadium bei der Diagnose eines Lungenkarzinoms automatisch als integraler Bestandteil der Diagnostik durchgeführt wird, ohne dass eine zusätzliche Beauftragung durch den Einsender erforderlich ist (54).

Während beispielsweise Österreich bereits eine Reflextestung beim NSCLC eingeführt hat (s. Infob. 2), wird in Deutschland die Testung von Biomarkern in der Regelversorgung derzeit nur bei unmittelbarer therapeutischer Konsequenz von den Kostenträgern akzeptiert. Da beim NSCLC die in Kapitel 2.2 benannten Biomarker bisher nur in bestimmten Stadien therapiestratifizierend sind, war eine Reflextestung bisher nicht konsensfähig (54), obwohl eine Erhöhung der Testraten zu erwarten wäre (55–57). Auch im nNGM konnte eine Testung in den frühen Stadien wegen der unmittelbaren therapeutischen Konsequenz bisher nur für EGFR (Ex19del, L858R, T790M), ALK und PD-L1 erreicht werden (58). Die Testung auf diese Biomarker ist gemäß Zulassung in den Fachinformationen der jeweiligen Medikamente in der Induktion und adjuvanten Therapie vorgeschrieben (Stichwort: Companion-Diagnostik; d. h. Osimertinib adjuvant (59–63), Atezolizumab adjuvant (64, 65), Nivolumab neoadjuvant (66), Durvalumab als Konsolidierung nach Strahlen-Chemotherapie (67, 68)).

## **Infob. 2 Reflextestung beim nicht-kleinzelligen Lungenkrebs in Österreich**

Die österreichische Arbeitsgruppe für Lungenpathologie und Onkologie empfiehlt die Durchführung einer molekularen Testung für alle neu diagnostizierten Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (69). Darüber hinausgehend soll im Falle von jungen (Alter: < 50 Jahre), nicht-rauchenden Patienten eine molekulare Testung a priori durchgeführt werden (70). Die molekulare Testung sollte gemäß den Empfehlungen stadienunabhängig erfolgen, um Zeitverluste zu vermeiden und auch im Rezidivfall auf ein Biomarkerprofil zurückgreifen zu können (70). Die Reflextestung umfasst dabei mindestens diejenigen Treibermutationen, für die zugelassene Medikamente zur Verfügung stehen oder deren Zulassung unmittelbar bevorsteht. Sie sollte von allen Lungenkrebs diagnostizierenden Instituten angeboten werden und kann sowohl als sequentielle Einzelgentestung als auch als Teil eines zugelassenen NGS-Panels durchgeführt werden und unmittelbar vom diagnostizierenden Pathologen initiiert werden. Folgende Treibermutationen sollten bei einer Reflextestung mittels NGS primär berücksichtigt werden, da zugelassene Medikamente zur Verfügung stehen oder deren Zulassung unmittelbar bevorsteht: EGFR, ALK, ROS1, BRAF-V600, NTRK, KRAS, HER2, MET und RET (70). Des Weiteren empfiehlt die österreichische Arbeitsgruppe den immunhistochemischen Nachweis von PD-L1-Expression als Reflextestung bei allen neu diagnostizierten Fällen mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs.

### **3.1 Argumente für eine stadienunabhängige Reflextestung beim nicht-kleinzelligen Lungenkrebs**

#### **Medizinischer Nutzen**

Mittels einer stadienunabhängigen Reflextestung könnten alle Patienten mit der Diagnose NSCLC (im Rahmen des Stagings) getestet werden. Dies würde dazu führen, dass z. B. in der metastasierten Situation keine Patienten ungetestet behandelt werden und dass auch Patienten in frühen Stadien mit Rezidiv eine adäquate zielgerichtete Therapie erhalten (56, 71, 72). Somit könnte eine stadienunabhängige Reflextestung die Detektionsraten von entsprechenden Mutationen erhöhen und die Turnaroundzeit sowie die Zeit bis zur Einleitung einer zielgerichteten Erstlinientherapie verringern (55, 73–77). Demnach kann auch bei Patienten mit NSCLC in frühen Stadien, bei denen sich eine hohe Rezidivrate von 30 % bis 55 % nach kurativer Resektion zeigt, eine umfassende Testung vor dem Auftreten des Rezidivs zu späterem Zeitpunkt herangezogen werden (28, 73, 78). So kann z. B. die Zeit bis zum Beginn einer zielgerichteten Erstlinientherapie verkürzt werden, wenn im Falle eines Rezidivs die Ergebnisse einer umfassenden Multigentestung in frühen Stadien genutzt werden (73).

In einer US-amerikanischen Studie verkürzte sich die mediane Zeit bis zum Beginn der Erstlinientherapie bei Patienten mit Adenokarzinom im Stadium I-IIIa, die bereits vor dem Auftreten eines Rezidivs eine umfassende Multigentestung erhielten, um 2,4 Wochen im Vergleich zu Patienten im entsprechenden Stadium, bei denen die umfassenden Multigentestung erst nach dem Rezidiv anhand einer vorhandenen Probe veranlasst wurde (Median 3,6 vs. 6 Wochen;  $p < 0,001$ ) (73). Auch in der Subgruppe der Patienten, bei denen eine zielgerichtete EGFR-, ALK-, RET- oder ROS1-Treibermutation nachgewiesen wurde, verkürzte sich die mediane Zeit bis zum Beginn der Erstlinientherapie im Median um 4 Wochen (Median 2,7 vs. 6,7 Wochen;  $p < 0,001$ ) (73).

Obwohl eine Rebiopsie (oder Liquid Biopsy) häufig bei Progression oder erworbener Resistenz gegenüber zielgerichteten Therapien des NSCLC erforderlich ist, kann der Biomarkerstatus als Ergebnis einer initialen Reflextestung insbesondere jedoch bei einem Rezidiv genutzt werden, da es sich beispielsweise bei EGFR-Mutationen und ALK-Fusionsgenen fast immer um „Stammzellen“ handelt (25, 75).

### **Ökonomischer Nutzen**

Eine Reflextestung kann die Detektionsrate von genetischen Aberrationen mit therapeutischer Konsequenz erhöhen (55, 74, 75, 77) und damit zu einem potenziellen Anstieg der Ausgaben für molekular zielgerichtete Therapien und zu einem längeren Gesamtüberleben (und somit zu höheren indirekten Kosten, z. B. durch Krankengeld oder Invalidenrente) führen (28, 79, 80). Dennoch könnten zunächst Kosten durch beispielsweise therapieassoziierte Nebenwirkungen und ungeplante Hospitalisierungen eingespart werden (80).

Eine umfassende Multigentestung, die bereits in frühen Stadien ansetzt, könnte laut einer US-amerikanischen Analyse einen kosteneffektiven Ansatz darstellen, indem eine potenziell unwirksame adjuvante Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit vorliegenden therapierbaren Treibermutationen, bei denen entsprechende Immuntherapien zumindest in der metastasierten Situation und auch in der nicht-metastasierten Situation nach Operation oder nach Radio-Chemotherapie keine Wirkung gezeigt haben, vermieden werden kann (73). So würden pro Patient im Frühstadium 3.175 US-Dollar mehr für die Diagnostik ausgegeben werden, wenn ein umfassender Multigentest anstelle eines EGFR-Einzelgentests durchgeführt würde; gleichzeitig könnten aber durchschnittlich 4.773 US-Dollar pro Patient eingespart werden, indem die Kosten für eine Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie bei solchen Patienten vermieden werden, bei denen sowohl eine PD-L1-Expression von  $\geq 1$  % als auch die Treiber ALK, RET oder ROS1 nachgewiesen wurden, wobei die Seltenheit dieser Mutationen zu berücksichtigen ist. Den Autoren zufolge kann eine umfassende Multigentestung in frühen Stadien eine insgesamt kostensparende Teststrategie darstellen, mit einer erwarteten inkrementellen Kostenreduktion von insgesamt 1.597 US-Dollar pro Patient (73).

Auch im Vergleich zur sequenziellen Testung ergäben sich ökonomische Vorteile durch eine umgehend ausgelöste umfassende molekulare Diagnostik (25, 80, 81). Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass eine verminderte Erwerbstätigkeit, z. B. durch Nebenwirkungen, die die Erwerbsfähigkeit beeinträchtigen, oder durch vorzeitigen Tod, indirekte ökonomische Folgen wie Produktionsausfälle oder entgangene Steuereinnahmen haben kann (82).

### **Lebensjahre, Lebensqualität**

Ein (fortgeschrittenes) NSCLC geht für die Patienten z. B. aufgrund von Nebenwirkungen mit einer reduzierten Funktionalität, einer beeinträchtigten Aktivität und Teilhabe (z. B. Erwerbstätigkeit) sowie verringerter Lebensqualität einher (83). Zu den häufigsten immunologisch bedingten unerwünschten Ereignissen, die zu einem Abbruch der Behandlung oder zumindest zu einer Unterbrechung führen, gehören z. B. Pneumonitis, Kolitis, Ausschläge und Anomalien der Leberenzyme; wobei sich die Nebenwirkungen (und ihre Intensität) zwischen den Therapeutika unterscheiden können (84–87).

Die Durchführung einer Reflextestung hingegen bietet die Chance, rechtzeitig eine adäquate Therapie einzuleiten, inadäquate Therapien und deren Nebenwirkungen zu vermeiden und das progressionsfreie Überleben zu verbessern (72, 87–89). Für die Patienten bedeutet dies somit Hoffnung auf eine verbesserte Lebenserwartung und Lebensqualität (89). Verschiedene Phase III-Studien identifizierten eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Verbesserung der Lebensqualität und dem progressionsfreien Überleben für zielgerichtete Therapien (insbesondere bei EGFR- und ALK- Tyrosinkinase-Inhibitoren [TKIs]) (90).

## **3.2 Kritische Merkmale einer stadienunabhängigen Reflextestung beim nicht-kleinzelligen Lungenkrebs im deutschen Versorgungskontext**

Mit zunehmender Verfügbarkeit biomarkerstratifizierter Therapien auch in frühen Stadien müssen die Teststraten weiter optimiert werden. Im Hinblick auf das übergeordnete Ziel, allen Patienten mit der Diagnose NSCLC eine geeignete biomarkerstratifizierte Therapie zu ermöglichen, stellt eine Reflextestung unter Berücksichtigung der in Kapitel 3.1 angeführten Argumente eine mögliche Handlungsoption dar.

Mit einer solchen Reflextestung könnte sowohl Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen, metastasierten Stadium eine biomarkerstratifizierte Therapie angeboten werden, als auch die Grundlage für eine Anwendung im adjuvanten Setting und somit in früheren Stadien geschaffen werden.

Im nachfolgenden Kapitel 3.3 werden Impulse formuliert, die der versorgungspolitischen Diskussion um die Implementierung einer Reflextestung im deutschen

---

Versorgungskontext beim NSCLC zugrunde gelegt werden sollten. Ein zentraler Aspekt ist dabei, dass die Rahmenbedingungen des Versorgungssystems nicht aus dem Blick geraten.

Über die literaturbasierte Definition einer Reflextestung hinaus, sollte die in diesem Whitepaper anvisierte Reflextestung daher auch die in Abb. 3 dargestellten Merkmale aufweisen. Diese Merkmale bildeten im vorliegenden Paper den Ausgangspunkt zur Entwicklung von Diskussionsimpulsen für die Umsetzung einer Reflextestung im deutschen Versorgungskontext.

Abb. 3 Merkmale der in diesem Whitepaper anvisierten Reflextestung im deutschen Versorgungskontext

---

### Merkmale

Automatisiert (ohne zusätzliche Beauftragung durch den Einsender)
Unmittelbar mit Feststehen der histologischen Diagnose
Umfassend (alle therapierelevanten Biomarker einschließend)
Unabhängig vom Tumorstadium
Unabhängig von Patientenmerkmalen
Unabhängig vom Versorgungssektor
Eingebettet in interdisziplinäre und -sektorale Zusammenarbeit
Datengenerierend
Standardisiert
Qualitätsgesichert

---

Quelle: IGES, eigene Darstellung

---

### **3.3 Abgeleitete Diskussionsimpulse für die Umsetzung einer Reflextestung beim nicht-kleinzelligen Lungenkrebs im deutschen Versorgungskontext**

Die im vorangegangenen Kapitel dargelegten Merkmale einer Reflextestung beim NSCLC im deutschen Versorgungssetting werden im Folgenden detailliert erläutert und entsprechende Impulse zur Diskussion abgeleitet.

#### **3.3.1 Testprocedere**

- I. Die Reflextestung sollte, im Einklang mit der literaturbasierten Definition, automatisch als integraler Bestandteil der Diagnose erfolgen, ohne eine zusätzliche Beauftragung durch den Einsender der Probe. Die molekulare Testung sollte dementsprechend, sobald die histologische Diagnose „NSCLC“ feststeht, unmittelbar vom diagnostizierenden Pathologen initiiert werden können, ohne dass dazu eine separate Anforderung durch den behandelnden Onkologen notwendig ist.
  - II. Angesichts dessen, dass biomarkerstratifizierte Therapien in frühen Stadien mehr und mehr an Relevanz gewinnen (fortlaufender Trend), sollte die Reflextestung unabhängig vom Tumorstadium erfolgen.
  - III. Damit kein Patient mit NSCLC ungetestet bleibt, sollte die Reflextestung (inkl. der Bestimmung des immunhistochemischen Markers PD-L1) unabhängig von Patientenmerkmalen wie dem Alter, dem Geschlecht, dem Raucherstatus oder dem NSCLC-Subtyp erfolgen.
  - IV. Die Reflextestung sollte umfassend sein, d. h. alle therapierelevanten Biomarker (inkl. PD-L1-Expression) abdecken. Mindestens sollten dabei diejenigen Biomarker inkludiert sein, für die zugelassene Medikamente zur Verfügung stehen. Sinnvoll wäre es, in Analogie zum österreichischen Beispiel (s. Infob. 2), ebenfalls solche Treibermutationen einzuschließen, für die Medikamente verfügbar sind, deren Zulassung jedoch unmittelbar bevorsteht. Damit Patienten, die nur im Rahmen von Studien eine Chance auf eine Behandlung haben, nicht unberücksichtigt bleiben, sollte darüberhinausgehend in Betracht gezogen werden, studienrelevante Biomarker bei der Reflextestung zu berücksichtigen (wobei die Erstattungsfrage zu klären wäre; s. Kapitel 3.3.3). Letztgenanntes erscheint insbesondere vor dem Hintergrund erstrebenswert, dass die Reflextestung unabhängig vom Tumorstadium erfolgen sollte, da so die Entwicklung von biomarkerstratifizierten Therapien auch für Patienten in frühen Stadien unterstützt werden kann.
-

- V. Der Umfang der Reflextestung sollte durch ein interdisziplinär besetztes Expertengremium festgelegt und regelmäßig aktualisiert werden. Denkbar wäre, dass dieses Gremium in Anlehnung an das österreichische Vorgehen ein NGS-Panel definiert, das offiziell zugelassen wird und als Standard gilt. Der Umfang der Reflextestung sollte differenziert nach Testanlässen (z. B. Testung zur Einleitung einer Erstlinientherapie vs. Testung bei Rezidiv) festgelegt werden. Die Bestimmungen sollten im Sinne einer Standardisierung in einem bundesweit geltenden Protokoll festgehalten werden (s. Kapitel 3.3.4).

### 3.3.2 Vernetzung und Wissenstransfer

Gemäß Handlungsfeld 2 „Weiterentwicklung der onkologischen Versorgungsstrukturen und der Qualitätssicherung“ des Nationalen Krebsplans soll eine sektorenübergreifende, integrierte onkologische Versorgung sichergestellt werden, z. B. durch die Verbesserung der interdisziplinären Zusammenarbeit und der sektoren- und berufsgruppenübergreifenden Vernetzung der onkologischen Versorgung (vgl. Ziel 7) (91). Um die Reflextestung adäquat umzusetzen, sollten die relevanten Disziplinen der Versorgung (u. a. Molekularpathologie, Onkologie) über die Sektorengrenzen hinweg zusammenarbeiten. Entscheidend ist hier vor allem die Einbindung eines molekularbiologisch spezialisierten Pathologen, der die Ergebnisse der Reflextestung korrekt interpretieren kann und die diagnostischen Daten auch mit klinischen Daten aus Phase I-IV Studien und ggf. Einzelfallberichten oder präklinischen Daten (bei seltenen Mutationen) abgleichen kann. Dies ist insbesondere in solchen Fällen relevant, in denen bislang noch keine biomarkerstratifizierte Therapie zugelassen ist, aber eine Studienteilnahme oder eine Off-Label-Therapie in Frage kommt. Die flächendeckende Anbindung der onkologischen Fachkräfte an (molekulare) Tumorboards, in denen die relevanten Fachdisziplinen teilnehmen, sollte daher gewährleistet werden.

Dass die Patienten von einer multidisziplinären Zusammenarbeit profitieren, zeigte die MASTER-Studie, die die molekularen Profile und klinischen Ergebnisse von etwa 1.300 Patienten verschiedener Tumorentitäten untersuchte (92). Dabei wurden in 88 % der Fälle in einem einrichtungsübergreifenden molekularen Tumorboard (MTB) evidenzbasierte Therapieempfehlungen gegeben (z. B. zu diagnostischer Neubewertung, genetischer Beratung und experimenteller Behandlung) (92). Bei insgesamt 31,8 % der Patienten wurden die Therapieempfehlungen umgesetzt, was im Vergleich zur früheren Therapie bei 23,9 % zu einer verbesserten Gesamtansprechrate bzw. bei 55,3 % zu einer verbesserten Krankheitskontrolle führte (92). Für 35,7 % der Patienten verlängerte dies das progressionsfreie Überleben um mehr als 30 % (92).

Um dies zu erreichen, sollten bestehende Hürden mit Blick auf die zeitlichen Ressourcen der ärztlichen Leistungserbringer und die Infrastruktur angegangen werden. Es sollte die dazu notwendige digitale Infrastruktur geschaffen werden (93).

Der Anschluss an ein (molekulares) Tumorboard gelingt am besten über den Anschluss an vernetzte Strukturen.

Im Rahmen der selektivvertraglichen Versorgung existieren bereits entsprechend vernetzte Strukturen. Mit dem nNGM steht den Patienten ein bundesweites Netzwerk von Zentren und Partnern zur Verfügung (s. Infob. 1). Im nNGM werden u. a. Befunde, bei denen nicht auf Basis der aktuellen Leitlinien entschieden werden kann, in interdisziplinären MTBs unter Berücksichtigung der verfügbaren Evidenz und möglicher Off-Label-Therapien besprochen (94). Das Projekt „Netzwerk der hämatologischen und onkologischen Praxen zur Wissen generierenden Versorgung (NeoWis)“, das durch die Stiftung Deutsche Krebshilfe gefördert wird, hat die strukturierte Einbindung der niedergelassenen Praxen in die Wissen generierende Versorgung für Patienten mit Lungenkrebs im System des nNGM zum Ziel. Niedergelassene Ärzte für Hämatologie und medizinische Onkologie sollen im Zuge dessen optimal an die regionalen Tumorboards der Onkologischen Spitzenzentren angebunden werden (95). Als Voraussetzungen gelten hierbei eine Harmonisierung von Arbeitsabläufen, eine gemeinsame Koordination bzw. Zeitplanung sowie entsprechende digitale Zugänge und Datentransfer (95). Auch das baden-württembergische Netzwerk der „Zentren für Personalisierte Medizin“ (ZPM) beinhaltet Komponenten, die eine mit den Kostenträgern und dem Medizinischen Dienst abgestimmte Vorgehensweise bei experimentellen Therapieansätzen und Off-Label-Use sowie die Prüfung und Entscheidung in MTBs beinhalten (96). Damit gibt es bundesweit mehrere etablierte Modelle als Grundlage für Vernetzung und Wissenstransfer.

- VI.** Die Reflextestung erfordert eine weitreichende interdisziplinäre und intersektorale Zusammenarbeit, um im Interesse der Patienten eine Diagnostik und Therapie nach dem neuesten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse zu ermöglichen.
  - VII.** Hierzu ist mindestens die flächendeckende Integration aller Fälle in (molekulare) Tumorboards unter Einbindung eines molekularpathologischen Spezialisten erforderlich. Der Anschluss an entsprechende (molekulare) Tumorboards sollte für alle behandelnden Onkologen verbindlich sein und in einem bundesweit geltenden Protokoll festgehalten werden (s. Kapitel 3.3.4). Zugleich sollten ressourcenbezogene und infrastrukturelle Hürden mit Blick auf die Teilnahme an (molekularen) Tumorboards abgebaut werden, indem die Vergütungssystematik geprüft und bei Bedarf entsprechend angepasst wird sowie der Ausbau der digitalen Infrastrukturen in niedergelassenen Praxen weiter vorangetrieben wird.
  - VIII.** Um eine interdisziplinäre und intersektorale Zusammenarbeit sowie eine flächendeckende Integration in (molekulare) Tumorboards zu erreichen, stellt die Anbindung an bestehende Netzwerkstrukturen eine Lösungsmöglichkeit dar. An bereits etablierte selektivvertragliche Strukturen wie die des nNGM könnte angeknüpft werden.
-



- IX. Es sollten Anreize geschaffen werden, um niedergelassene Onkologen als Partner für bestehende Netzwerke zu gewinnen und parallele periphere Strukturen zu vermeiden.
- X. Für Netzwerkpartner sollte die Durchführung einer Reflexatestung im Rahmen der bestehenden Netzwerkstrukturen verbindlich sein (s. Kapitel 3.3.4).

Parallel zur Reflexatestung und der anschließenden (biomarkerstratifizierten) Therapie müssen versorgungsnahe Daten generiert werden. Ziel ist es, die Daten aller Versorgenden in einer harmonisierten zentralen Datenbank zusammenzuführen. Diese Daten können sowohl zu Versorgungsanalysen als auch zu Zulassungsstudien einen wichtigen Beitrag leisten, insbesondere vor dem Hintergrund teils erschwerter Rekrutierung bzw. sehr kleinen Studienpopulationen bei seltenen Mutationen. Durch eine Reflexatestung kann quasi ein „Screening“ auf Aberrationen erfolgen, was in Zusammenarbeit mit klinischen Registern die Rekrutierung von Teilnehmenden z. B. in Basket-Studien erleichtern könnte. Auch eine enge Einbindung der Patienten selbst sollte hierbei berücksichtigt werden. Im Sinne des Patient Empowerments sollten Patienten die Möglichkeit haben, ihre Daten über den Behandlungsverlauf einzusehen, zu ergänzen, und zu nutzen.

Zur digitalen Vernetzung wird im Rahmen des nNGM die Software „OncoBox Lunge“ herangezogen (14). Damit sollen Therapie- und Follow-Up-Daten über den gesamten Behandlungsweg zusammengeführt werden (14). DigiNet ist ein vom Innovationsausschuss des Gemeinsamer Bundesausschusses (G-BA) gefördertes Projekt und dockt ebenfalls an das nNGM an, im Rahmen dessen in zwei Modellregionen eine tiefe, sektorenübergreifende digitale Vernetzung realisiert und als neue Versorgungsform evaluiert wird (97). Durch die kontinuierliche Erfassung und Auswertung von Informationen zur Therapieumsetzung (und Therapiewirksamkeit) auf Basis von nNGM-Befunden der molekularen Diagnostik sowie von patientenberichteten Endpunkten (engl. Patient-Reported Outcomes, PRO) kann insgesamt eine Steuerung und Evaluation über den gesamten Behandlungsverlauf gewährleistet werden (14, 97). Darüber hinaus bietet DigiNet über den Verein ZielGENau e. V. Patienten eine Form der aktiven Beteiligung, die über die Erfassung von PROs hinausgeht: Mitglieder des ZielGENau e. V. haben Fragebögen entwickelt, die in DigiNet etabliert sind und von den Patienten selbst ausgewertet werden können (14). Zudem haben Patienten zukünftig die Möglichkeit, über eine zentrale nNGM-Datenplattform auf ihre eigenen Daten zuzugreifen, um diese z. B. für klinische Studien oder Veranstaltungen zur Verfügung zu stellen (14).

- XI. Um die Reflexatestung und ihren Nutzen kontinuierlich zu evaluieren und die Weiterentwicklung biomarkerstratifizierter Therapien mit versorgungsnahen Daten zu unterstützen, muss die Übermittlung der Daten, die sich aus der Reflexatestung ergeben, an die Krebsregister sowie geeignete spezialisierte Real-World-Datensätze (z. B. in Kooperation mit DigiNet bzw. OncoBox (97, 98)) sichergestellt werden. Dazu sollten, unabhängig vom Versorgungssektor, Daten harmonisiert und zentral zusammen-

geführt werden, wie dies beispielsweise bereits im Rahmen des nNGM ermöglicht wird. Um die Daten auch aus dem niedergelassenen Bereich zusammenzuführen und die Patienten partizipieren zu lassen, sollte auf bestehende Projektaktivitäten wie NeoWis und DigiNet aufgesetzt werden.

- XII.** Im Sinne der Partizipation der Patienten sollten diese die Möglichkeit haben, auf ihre Daten zuzugreifen und darüber zu entscheiden, ob ihre Daten z. B. für klinische Studien zur Verfügung gestellt werden.

### **3.3.3 Finanzierung**

In Bezug auf die Klärung der Frage der Erstattung der Reflextestung braucht es einen systematischen Austausch mit Gremien, die über die Finanzierung der Reflextestung entscheiden. Verschiedene Lösungsmöglichkeiten können diskutiert werden, darunter:

... die Umsetzung im Rahmen des nNGM, da ohnehin theoretisch bereits ca. 95 % der gesetzlich versicherten Patienten mit Lungenkrebs Zugang zur nNGM-Versorgung haben und somit eine umfassende molekulare Diagnostik durchgeführt wird (14). Der Transfer in die Regelversorgung wäre erstrebenswert (s. Kapitel 2.2.2).

... die Umsetzung der Reflextestung im Rahmen der Ambulanten Spezialfachärztlichen Versorgung (ASV, § 116b SGB V). Gemäß der Argumentation im Positionspapier „Testung in der Onkologie“, wäre der qualitätsgesicherte Nachweis relevanter Biomarker als eine hochspezialisierte Leistung, die besondere Qualifikationen und eine spezialisierte Ausstattung erfordert, zu verstehen und somit mit dem Grundverständnis der ASV vereinbar (39).

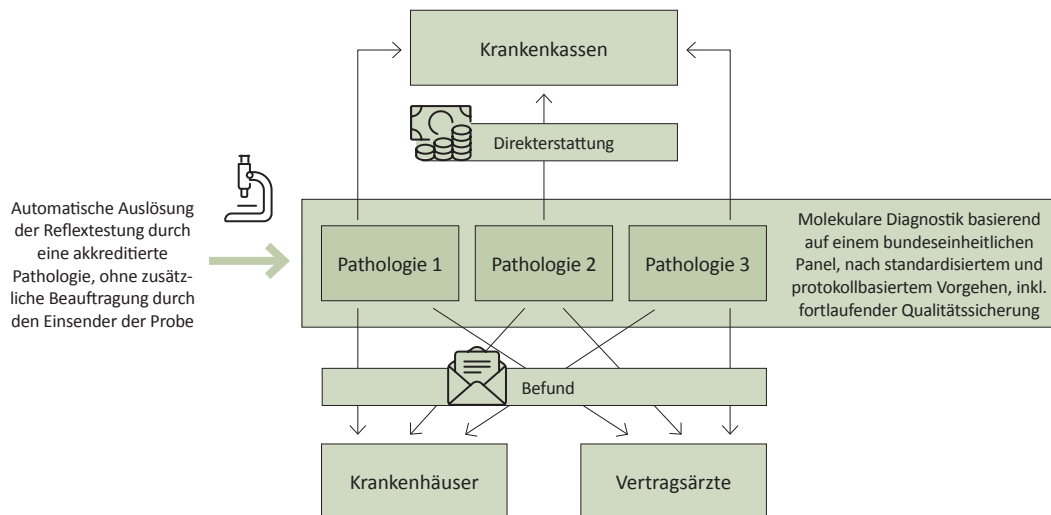
... das Eingehen von Public-Private-Partnerships mit Pharmaunternehmen in Form eines Versorgungsvertrags: Wird eine Mutation getestet, für die keine zugelassene Therapie vorliegt, aber eine Studie läuft, kann der Patient darin rekrutiert werden. Dieses Vorgehen wäre ohne finanzielle Beteiligung der Krankenversicherungen und damit einfacher umzusetzen, erfordert allerdings die Bereitschaft der pharmazeutischen Unternehmen, einen Teil der Kosten zu tragen. Falls keine Studie läuft, sollte es einen geregelten Prozess für die Erstattung eines Off-Label-Gebrauchs unter potenzieller Einbeziehung pharmazeutischer Unternehmen geben. Hierbei könnte das Medikament für einen bestimmten Zeitraum vom pharmazeutischen Unternehmen gestellt und bei Ansprechen dann von der Solidaritätsgemeinschaft übernommen werden.

... auch im Rahmen des im Jahr 2021 geschaffenen § 64e SGB V wäre ein Modellvorhaben zu Reflextestung denkbar. Das Gesundheitsversorgungsweiterentwicklungsgesetz (GVWG) vom 11.07.2021 (BGBl. I, 2754) hat in § 64e SGB V ein Modellvorhaben zur umfassenden Diagnostik und Therapiefindung

mittels Genomsequenzierung sowohl bei seltenen als auch bei onkologischen Erkrankungen bestimmt. Hierunter würde die diskutierte Maßnahme der Reflextestung bei NSCLC passen. Die Verhandlungen zu den Rahmenbedingungen des § 64e innerhalb der Selbstverwaltung sind jedoch schon weit fortgeschritten. Das Modellvorhaben ist bundesweit einheitlich durchzuführen und muss mindestens fünf Jahre laufen. Dafür ist gemäß § 64e Absatz 1 Satz 1 SGB V ein einheitlicher Vertrag über die Durchführung des Modellvorhabens abzuschließen. Ursprünglich war dieser Vertrag bis zum 01.01.2023 zu schließen. Das GKV-Finanzstabilisierungsgesetz vom 07.11.2022 (BGBl. I, 1990) hat die Frist für den Vertragsabschluss auf den 01.01.2024 verschoben; auch diese Frist konnte aber nicht gehalten werden. Da der GKV-Spitzenverband nur mit Kliniken verhandelt, die gemäß Gesetz einen Antrag auf Teilnahme gestellt hatten, wäre dieser Weg allenfalls in einem weiteren Ausbauschnitt auch für die Reflextestung denkbar (99).

... denkbar wäre auch ein Ansatz der sektorenunabhängigen Vergütung der Reflextestung direkt zwischen den erbringenden Pathologien und der Krankenversicherung (s. Abb. 4). Hierbei würden die anfordernden Ärzte ausschließlich das Untersuchungsmaterial liefern und einen Befund erhalten. Die Abrechnung der Leistungen würde dann bilateral zwischen den Pathologien und den Krankenkassen erfolgen. Dieser Ansatz erfordert zwar gesetzliche Anpassungen im SGB V, er hätte jedoch den großen Vorteil, dass für die behandelnden Onkologen keinerlei Mehraufwand entstehen würde und das bereits oben beschriebene Verschieben der molekularen Diagnostik aus dem stationären in den ambulanten Sektor verhindert werden könnte, also kein Fehlanreiz mehr an dieser Stelle bestünde.

Abb. 4 Schematische Darstellung einer sektorenunabhängigen Vergütung der molekularen Diagnostik im Zuge einer Reflextestung



Quelle: IGES, eigene Darstellung

- XIII.** Um die Reflextestung unabhängig vom Versorgungssektor in Deutschland zu ermöglichen, ist die kritische Betrachtung der bestehenden Vergütungssystematik notwendig. Mögliche Erstattungsszenarien wären sowohl im Rahmen bestehender als auch neuer gesetzlicher Rahmenbedingungen umsetzbar. In bestimmten Versorgungsszenarien wäre eine Anpassung der zugrunde liegenden bestehenden gesetzlichen Regularien notwendig (z. B. des Rahmens des Bundesmantelvertrags der Ärzte) (100).
- XIV.** Selektivvertragliche Lösungen wie die des nNGM können die Versorgungslücke zumindest teilweise schließen. Ein Übergang des nNGM in die Regelversorgung wäre jedoch anzustreben, da das Netzwerk bereits essenzielle Charakteristika und Strukturen (s. Infob. 1, Kapitel 3.2) aufweist, von denen alle Patienten profitieren sollten.

### 3.3.4 Standardisierung und Qualitätssicherung

Für die umfassende Diagnostik auf therapierelevante Marker im Sinne einer Reflex-testung müssen präanalytische Prozesse wie die Gewebeentnahme und -aufbereitung, die Extraktion der Nukleinsäuren und die Vorbereitung der Datenbank standardisiert werden (27, 54). Eine Verschwendung von Probenmaterial und damit der Verlust von Nukleinsäure sollten unbedingt vermieden werden und machen ein entsprechendes strukturiertes, standardisiertes Materialmanagement essenziell (27).

In einem Protokoll sollten die essenziellen Schritte der Vorbereitung, Durchführung und Auswertung der Reflextestung einschließlich der Rollen der jeweils Beteiligten sowie ein bundesweit einheitliches Panel der zu analysierenden Biomarker in multidisziplinärer Zusammenarbeit konsentiert und regelmäßig aktualisiert werden (54, 75). An der Entwicklung des Protokolls sollten die an der Versorgung von Patienten mit NSCLC Beteiligten mitwirken (z. B. analog zur Entwicklung solcher Verfahren bei der Einführung von CAR-T-Zell-Therapien in Deutschland ab 2019 (101)). Der Inhalt des Protokolls sollte auch die Form des Berichts über die Ergebnisse der Reflextestung umfassen. Ein zentraler Punkt ist neben dem Nachweis von Mutationen der Verweis auf aktuell laufende Studien bei positiven Befunden für ausschließlich studienrelevante Aberrationen. Hierzu sollten in Zusammenarbeit mit einem Studienregister weiterführende Informationen (z. B. Ein- und Ausschlusskriterien, Rekrutierungszeiträume) verknüpft sein.

Die erarbeitete und im Protokoll festgehaltene standardisierte Vorgehensweise ermöglicht einerseits ein zeiteffizientes Vorgehen und bietet andererseits einen Rahmen für notwendige Qualitätssicherungsprogramme und Akkreditierungen der Pathologien. Die Pathologien, die eine Reflextestung durchführen, müssen zwingend einen Qualitätsstandard erfüllen. Die Einhaltung dieses Standards sollte regelmäßig durch eine unabhängige Instanz anhand eines Maßnahmenkatalogs überprüft und an die Erstattungsfähigkeit geknüpft werden. Die Entwicklung des Maßnahmenkataloges sollte u. a. unter Beteiligung von Experten der Molekularpathologie und in Kooperation mit Patientenorganisationen erfolgen.

Im Hinblick auf die selektivvertragliche Versorgung kann das nNGM auf einen Kriterienkatalog zur Standardisierung und Qualitätssicherung verweisen, dessen Punkte zum Zeitpunkt der Aufnahme in das Netzwerk erfüllt und nachgewiesen sein müssen (49). Hierzu gehören die Offenlegung der Laborprozesse inkl. Vor-Ort-Audits, die regelmäßige Teilnahme an (inter)nationalen Ringversuchen zu diagnostischen Pflichttests bei Lungenkrebs, die regelmäßige Durchführung einer molekularen Multiplexdiagnostik und die erfolgreiche Teilnahme an einem unabhängigen NGS-Ringversuch sowie ein gleichwertiger Umfang der zu untersuchenden Gene / Genombereiche im Vergleich zu nNGM-Referenzlaboren (49). Ab dem Zeitpunkt des Beitritts gelten Kriterien, die eine qualitativ hochwertige Versorgung sicherstellen sollen, z. B. das Erreichen einer Mindestanzahl von jährlich molekularpathologisch getesteten Patienten mit NSCLC, der Nachweis einer Akkreditierung oder Zertifizierung für molekularpathologische Untersuchungen und wiederholte Performance-Testungen (49). Die im Rahmen der molekularen Diagnostik verwendeten Genpanels müssen regelmäßig in Zusammenarbeit mit der nNGM Task Force verpflichtend aktualisiert werden (49).

- XV.** Um die adäquate Umsetzung der Reflextestung sicherzustellen, müssen qualitätssichernde Maßnahmen und -kriterien mitgedacht werden. Ein zentraler Schritt stellt dabei die Erarbeitung eines bundesweit geltenden Protokolls (und damit assoziierter Qualitätskriterien) dar, das die Umsetzung der Reflextestung im deutschen Versorgungskontext festlegt.

- 
- XVI.** Zur kontinuierlichen Aktualisierung und Konsensfindung bezüglich des Protokolls sollte ein interdisziplinäres Expertengremium eingerichtet werden. Die Erarbeitung sollte u. a. unter Mitwirkung von Experten der Molekularpathologie, Onkologie sowie unter Einbindung von Patientenorganisationen erfolgen.
- XVII.** Neben der Definition der relevanten Biomarker der Reflextestung, sollten im bundesweit geltenden Protokoll alle Schritte von der Probenentnahme bis zum Ergebnisbericht festgelegt werden. Mit Blick auf Letztgenanntes sollte z. B. der Verweis auf aktuell laufende Studien festgeschrieben werden. Es sollte außerdem eine aktuell zu haltende Liste an Biomarkern mit therapeutischer Konsequenz definiert werden, auf die sich Pathologen standardmäßig beziehen können. Die Definition eines NGS-Panels, dessen Verwendung gemäß Protokoll verbindlich ist, wäre denkbar. Inhaltlich sollte sich das Protokoll mindestens an den Qualitätsanforderungen, die in der S3-Leitlinie formuliert sind, besser jedoch noch am nNGM mit Blick auf die Standardisierung der Testung, des Reportings sowie der Qualitätssicherungsstrukturen orientieren und diese nach Bedarf weiterentwickeln.
- XVIII.** Das bundesweit geltende Protokoll zur Umsetzung der Reflextestung sollte zudem Ansatzpunkte für Qualitätssicherungsmaßnahmen bieten. Die Einhaltung der im Protokoll festgelegten Qualitätsstandards sollte in regelmäßigen Abständen z. B. in Form von Audits durch eine unabhängige festzulegende Instanz geprüft und transparent ausgewiesen werden. Im Sinne von Anreizstrukturen wäre die Verknüpfung von Erstattungsfähigkeit und Qualität denkbar. Dies könnte z. B. auch der G-BA in Form einer Qualitätssicherungs-Richtlinie übernehmen.
- XIX.** Im Zuge einer begleitenden Erhebung von versorgungsnahen Daten bei der Einführung einer Reflextestung könnten ebenfalls ökonomische Parameter erhoben werden, um den Nutzen der Reflextestung langfristig zu evaluieren.
-

## 4. Fazit

Das vorliegende Whitepaper verdeutlicht, dass die molekulare Diagnostik und somit auch die biomarkerstratifizierte Therapie von Patienten mit NSCLC im deutschen Gesundheitssystem von zahlreichen Herausforderungen geprägt ist. Neben Problemen, die das Verfahren der molekularen Diagnostik an sich betreffen, bestehen Herausforderungen hinsichtlich der Vernetzung der an der Versorgung von Patienten mit NSCLC beteiligten Akteure, des Wissenstransfers zwischen Praxis und Forschung (und umgekehrt) sowie der sektoral unterschiedlichen Vergütungssystematik. Ebenso sind Standardisierung und Qualitätssicherungsmaßnahmen ausbaufähig, um allen Patienten mit NSCLC eine qualitätsgesicherte Behandlung zu gewährleisten. Die bestehenden Hindernisse im Kontext der molekularen Diagnostik können aus Patientensicht den Zugang zu einer individuell passenden biomarkerstratifizierten Therapie erschweren und müssen überwunden werden.

Es zeigt sich jedoch auch, dass insbesondere im selektivvertraglichen Kontext bereits Konzepte und Standards existieren, die bei der Entwicklung von Handlungsoptionen zur Verbesserung der Versorgungssituation des NSCLC zu berücksichtigen sind. Hervorzuheben ist hier insbesondere das nNGM, das bereits heute eine bundesweit harmonisierte und qualitätsgesicherte molekulare Diagnostik und personalisierte Therapien ermöglicht.

Mit der Einführung einer bundesweiten Reflextestung, die

- ◆ automatisiert (d. h. ohne zusätzliche Beauftragung durch den Einsender),
- ◆ unmittelbar mit Feststehen der histologischen Diagnose,
- ◆ umfassend (d. h. alle therapierelevanten Biomarker einschließend),
- ◆ unabhängig vom Tumorstadium,
- ◆ unabhängig von Patientenmerkmalen,
- ◆ unabhängig vom Versorgungssektor,
- ◆ eingebettet in interdisziplinäre und -sektorale Zusammenarbeit,
- ◆ datengenerierend,
- ◆ standardisiert und
- ◆ qualitätsgesichert

erfolgt, kann den zuvor beschriebenen Herausforderungen begegnet werden. In der Konsequenz könnte sich ein medizinischer und ökonomischer Nutzen, vor

---

allem aber eine Verbesserung der Lebensqualität und des Überlebens für die Patienten ergeben.

Um die Umsetzung einer solchen Reflextestung im deutschen Versorgungskontext anzustoßen, haben die Autoren des Whitepapers Diskussionsimpulse entwickelt, die in enger Abstimmung mit den Akteuren der Versorgung (inkl. Patientenorganisationen) diskutiert und weiterentwickelt werden sollen. Als Plattform wird dazu die Einrichtung eines „runden Tisches“ vorgeschlagen, aus dessen Zusammensetzung heraus sich ein Expertengremium entwickeln kann, das mit einem bundesweit geltenden Protokoll einen Standard für die Umsetzung einer entsprechenden Reflextestung im deutschen Versorgungskontext entwickelt, konsentiert und regelmäßig aktualisiert. Das entsprechende Protokoll soll insgesamt als verbindlicher „Leitfaden“ für die molekulare Diagnostik verstanden werden, um somit dem Ziel, möglichst allen Patienten mit NSCLC eine biomarkerstratifizierte Therapie zu ermöglichen, näher zu kommen.

---



## 5. Literaturverzeichnis

1. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten; 2022 [Stand: 11.06.2024]. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/ErgebnisAnsicht/ErgebnisAnsicht\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/ErgebnisAnsicht/ErgebnisAnsicht_form.html).
  2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Lungenkrebs (Bronchialkarzinom); 2023 [Stand: 11.06.2024]. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html).
  3. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Lungenkrebs (Bronchialkarzinom); 2021 [Stand: 12.07.2022]. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs\\_node.html;jsessionid=6627CD133DA8749380E46DDF09D21227.internet101](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html;jsessionid=6627CD133DA8749380E46DDF09D21227.internet101).
  4. Statistisches Bundesamt. Jährliche Todesfälle aufgrund von Krebs in Deutschland in den Jahren 2000 bis 2022; 2024 [Stand: 10.06.2024]. Verfügbar unter: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/172573/umfrage/krebstote-in-deutschland/>.
  5. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Altersstandardisierte Krebssterblichkeit ging auch 2020 weiter zurück; 2021 [Stand: 11.06.2024]. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Kurzbeitraege/Archiv2021/2021\\_6\\_Todesursachenstatistik\\_krebssterblichkeit.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Kurzbeitraege/Archiv2021/2021_6_Todesursachenstatistik_krebssterblichkeit.html).
  6. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Langversion 3.0, 2024, AWMF-Registernummer: 020-0070L; März 2024 [Stand: 11.06.2024].
  7. Griesinger F, Absenger G, Bleckmann A, Eberhardt W, Eichhorn M, Früh M et al. Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); 2022 [Stand: 11.06.2024]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
  8. Kraywinkel K, Schönfeld I. Epidemiologie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms in Deutschland. *Onkologie* 2018; 24(12):946–51. doi: 10.1007/s00761-018-0480-2.
-

9. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020. Berlin; 2023 [Stand: 11.06.2024]. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html).
  10. Loges S, Söhlke B, Ostermann H. Bundesweite Erhebung der Testbereitschaft beim NSCLC in Deutschland; 2022 [Stand: 11.06.2024]. Verfügbar unter: [https://www.journalonko.de/artikel/lesen/nsclc\\_aktuelle\\_erhebung\\_testbereitschaft\\_deutschland](https://www.journalonko.de/artikel/lesen/nsclc_aktuelle_erhebung_testbereitschaft_deutschland).
  11. Ionescu DN, Stockley TL, Banerji S, Couture C, Mather CA, Xu Z et al. Konsensempfehlungen zur Optimierung von Tests auf neue geeignete Zielmutationen bei nicht kleinzelligem Lungenkrebs. *Kompass Pneumologie* 2022; 10(6):275–87. doi: 10.1159/000526948.
  12. Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs. Bundesweit harmonisierte und qualitätsgesicherte molekulare Diagnostik und personalisierte Therapie für Lungenkrebspatienten; 2022 [Stand: 11.06.24]. Verfügbar unter: <https://www.nngm.de/>.
  13. Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs. Task Force 3 - Beratung; 2024 [Stand: 11.06.24]. Verfügbar unter: <https://nngm.de/ueber-das-nngm/organisationsstruktur/task-forces/task-force-3/>.
  14. Kron A, Wolf J. Personalisierte Medizin bei Lungenkrebs am Beispiel des nationalen Netzwerks Genomische Medizin. *Forum* 2024; 39(1):53–6. doi: 10.1007/s12312-023-01295-5.
  15. Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs. Netzwerkzentren; 2024 [Stand: 11.06.24]. Verfügbar unter: <https://nngm.de/netzwerkzentren/>.
  16. Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs, Universitätsmedizin Greifswald, AOK Rheinland/Hamburg, AOK Bundesverband. Deutlich bessere Überlebensraten für Lungenkrebs-Erkrankte im nationalen Netzwerk Genomische Medizin: Verknüpfte Krankenkassendaten belegen die Wirksamkeit und Qualität der bundesweiten Vernetzung spezialisierter Zentren mit Krankenhäusern und Praxen. Berlin; 2023.
  17. Kästner A, Kron A, van den Berg N, Moon K, Scheffler M, Schillinger G et al. Evaluation of the effectiveness of a nationwide precision medicine program for patients with advanced non-small cell lung cancer in Germany: a historical cohort analysis. *The Lancet Regional Health Europe* 2024; 36:100788. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100788.
  18. Grätzel von Grätz P. Krebsforschung in Deutschland zwischen AMNOG, CTIS und digitalen Datenräumen. *Forum* 2023; 38(2):159–64. doi: 10.1007/s12312-023-01175-y.
-

19. Schuler M, Bölükbas S, Darwiche K, Theegarten D, Herrmann K, Stuschke M. Personalisierte Therapien für Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinomen. *Deutsches Ärzteblatt* 2023; 120:300–10. doi: 10.3238/arztebl.m2023.0012.
  20. Deutsches Ärzteblatt. Novartis nimmt Capmatinib vom Markt, nur noch Lagerabverkauf; 2023 [Stand: 11.06.24]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/145942/Novartis-nimmt-Capmatinib-vom-Markt-nur-noch-Lagerabverkauf>.
  21. Hardtstock F, Myers D, Li T, Cizova D, Maywald U, Wilke T et al. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: a German retrospective data analysis. *BMC Cancer* 2020; 20(1):260. doi: 10.1186/s12885-020-06738-z.
  22. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A, Reiser M, Zahn M-O, Maintz C et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer* 2021; 152:174–84. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.10.012.
  23. Monitor Versorgungsforschung. Lungenkrebs: Biomarker-Tests nehmen an Bedeutung zu; 2021 [Stand: 12.06.2024]. Verfügbar unter: <https://www.monitor-versorgungsforschung.de/news/lungenkrebs-biomarker-tests-nehmen-an-bedeutung-zu>.
  24. Ostermann H, Ukena D. Aktuelle Ergebnisse und Entwicklungen des Testverhaltens beim NSCLC seit 2012. *Journal Onkologie* 2020 [Stand: 12.06.2024]. Verfügbar unter: [https://www.journalonko.de/artikel/artikel\\_pdf/ergebnisse\\_entwicklung\\_testverhaltens\\_nsclc.pdf](https://www.journalonko.de/artikel/artikel_pdf/ergebnisse_entwicklung_testverhaltens_nsclc.pdf).
  25. Pennell NA, Arcila ME, Gandara DR, West H. Biomarker Testing for Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Real-World Issues and Tough Choices. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2019; 39:531–42. doi: 10.1200/EDBK\_237863.
  26. Haferlach T. Möglichkeiten und Grenzen von Next Generation Sequencing (NGS) in der hämatologischen Diagnostik. *Trillium Krebsmedizin* 2016; (3) [Stand: 12.06.2024]. Verfügbar unter: <https://www.trillium.de/zeitschriften/trillium-krebsmedizin/archiv/ausgaben-2016/heft-32016/moeglichkeiten-und-grenzen-von-next-generation-sequencing-ngs-in-der-haematologischen-diagnostik.html>.
  27. Ascierto PA, Bifulco C, Palmieri G, Peters S, Sidiropoulos N. Preanalytic Variables and Tissue Stewardship for Reliable Next-Generation Sequencing (NGS) Clinical Analysis. *J Mol Diagn* 2019; 21(5):756–67. doi: 10.1016/j.jmoldx.2019.05.004.
-

28. Aggarwal C, Bubendorf L, Cooper WA, Illei P, Borralho Nunes P, Ong B-H et al. Molecular testing in stage I-III non-small cell lung cancer: Approaches and challenges. *Lung Cancer* 2021; 162:42–53. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.09.003.
  29. Kim L, Tsao MS. Tumour tissue sampling for lung cancer management in the era of personalised therapy: what is good enough for molecular testing? *European Respiratory Journal* 2014; 44(4):1011–22. doi: 10.1183/09031936.00197013.
  30. Gutierrez ME, Choi K, Lanman RB, Licitra EJ, Skrzypczak SM, Pe Benito R et al. Genomic Profiling of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Community Settings: Gaps and Opportunities. *Clin Lung Cancer* 2017; 18(6):651–9. doi: 10.1016/j.clcc.2017.04.004.
  31. Hofman P, Berezowska S, Kazdal D, Mograbi B, Ilić M, Stenzinger A et al. Current challenges and practical aspects of molecular pathology for non-small cell lung cancers. *Virchows Arch* 2023. doi: 10.1007/s00428-023-03651-1.
  32. Hagemann IS, Devarakonda S, Lockwood CM, Spencer DH, Guebert K, Breidemeyer AJ et al. Clinical next-generation sequencing in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer* 2015; 121(4):631–9. doi: 10.1002/cncr.29089.
  33. Westphalen C-B, Quante M, Söhlke B, Wartenberg M, Knauf W, Illmer T et al. Sektorenübergreifende interdisziplinäre Zusammenarbeit der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Präzisionsonkologie. *Onkologie* 2022; 28(Suppl. 1):6–16. doi: 10.1007/s00761-021-01090-8.
  34. Bundesministerium für Gesundheit. Krebsregister: Bundesministerium für Gesundheit; 2023 [Stand: 12.06.2024]. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/k/krebsregister.html>.
  35. van der Velden DL, van Herpen CML, van Laarhoven HWM, Smit EF, Groen HJM, Willems SM et al. Molecular Tumor Boards: current practice and future needs. *Ann Oncol* 2017; 28(12):3070–5. doi: 10.1093/annonc/mdx528.
  36. Schreyer AG, Dendl LM, Antoch G, Layer G, Beyer L, Schleder S. Interdisziplinäre Tumorkonferenzen in der radiologischen Routine: Statuserhebung basierend auf einer Online-Befragung in Deutschland. *Der Radiologe* 2020; 60(8):737. doi: 10.1007/s00117-020-00685-3.
  37. Hermes-Moll K, Baumann W, Kowalski C, Ohlmeier C, Gothe H, Heidt V. Multidisziplinäre Tumorkonferenzen in Deutschland: Forschungsbedarf bei einem zentralen Bestandteil der Versorgung Krebskranker. *Monitor Versorgungsforschung* 2021; 14(5):61–5. doi: 10.24945/MVF.05.21.1866-0533.2346.
-

38. Appenzeller A, Bretthauer S, Birnstil P. Datensouveränität für Patienten im Gesundheitswesen: Eine Chance für die medizinische Forschung und den Datenschutz. *Datenschutz und Datensicherheit* 2021; 45:173–9. doi: 10.1007/s11623-021-1413-6.
  39. Barreton G, Bürrig K-F, Bruns J, Ostermann H, Reinmuth N, Hakenberg O et al. Positionspapier - Testung in der Onkologie. *Pathologe* 2020 [Stand: 12.06.2024]. Verfügbar unter: <https://www.pathologie-dgp.de/die-dgp/aktuelles/meldung/positionspapier-testung-in-der-onkologie/>.
  40. Bundesministerium für Gesundheit. Einheitlicher Bewertungsmaßstab - EBM; 2016 [Stand: 12.06.2024]. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/e/einheitlicher-bewertungsmaassstab-ebm.html>.
  41. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); 2.3.2022 [Stand: 07.04.2022]. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_1.\\_Quartal\\_2022.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2022.pdf).
  42. Bundesministerium für Gesundheit. Krankenhausfinanzierung: Entgelte für voll- und teilstationäre Krankenhausleistungen; 2024 [Stand: 12.06.2024]. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/krankenhausfinanzierung.html>.
  43. Kurte MS, Siefen A-C, Dengler R, Kron F. Ökonomische Analyse der molekularen Diagnostik beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom – Eine Bestandsaufnahme der Versorgungs- und Vergütungssituation in der deutschen Krankenhauslandschaft. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement* 2023. doi: 10.1055/a-2097-1375.
  44. GKV-Spitzenverband, Verband der Privaten Krankenversicherung, Deutsche Krankenhausgesellschaft, Hrsg. Vereinbarung zum Fallpauschalensystem für Krankenhäuser für das Jahr 2024 (Fallpauschalenvereinbarung 2024 – FPV 2024); 6.11.2023 [Stand: 12.06.2024]. Verfügbar unter: <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2024/abrechnungsbestimmungen/fpv-2024>.
  45. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2024: Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden; 2024 [Stand: 12.06.2024]. Verfügbar unter: <https://www.g-drg.de/aktuelles/aktuelle-aufstellung-der-informationen-nach-6-abs.-2-khentgg-fuer-neue-untersuchungs-und-behandlungsmethoden-fuer-2024>.
  46. GKV-Spitzenverband. Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) im Krankenhaus - GKV-Spitzenverband; 2023 [Stand: 12.06.2024]. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/drg\\_system/neue\\_untersuchungs\\_und\\_behand-](https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/drg_system/neue_untersuchungs_und_behand-)
-

lungsmethoden\_nub/neue\_untersuchungs\_und\_behandlungsmethoden\_nub.jsp.

47. Thalheimer M. DRG und Gesundheitsökonomie — Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und med. Onkologie e.V - NUB-Anträge 2024; 2024 [Stand: 12.06.2024]. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/arbeitskreise/a-g/drg-gesundheitsoekonomie>.
  48. NOWEL – Lungennetzwerk. Molekulare Diagnostik anfordern; 2024 [Stand: 12.06.2024]. Verfügbar unter: <https://www.nowel.org/molekulare-diagnostik-anfordern/>.
  49. Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs, Hrsg. Kriterienkatalog zur Aufnahme neuer Zentren; 7.4.2021 [Stand: 12.06.2024]. Verfügbar unter: [https://nngm.de/wp-content/uploads/2021/04/210408\\_nNGM-Kriterienkatalog-Aufnahme-neuer-Zentren.pdf](https://nngm.de/wp-content/uploads/2021/04/210408_nNGM-Kriterienkatalog-Aufnahme-neuer-Zentren.pdf).
  50. Schirmacher P, Schlake W. Eckpunktepapier Molekularpathologie. Pathologie 2015;529–30. doi: 10.1007/s00292-015-0051-x.
  51. Stratmann J, Tischler V, Demes M, Serve H, Wild p, Sebastian M. Molekulare Diagnostik und Differenzialtherapie des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit Treibermutationen. Hessisches Ärzteblatt 2019; 10:579–86 [Stand: 12.06.2024]. Verfügbar unter: [https://www.laekh.de/fileadmin/user\\_upload/Heftarchiv/Einzelartikel/2019/CME\\_10\\_2019.pdf](https://www.laekh.de/fileadmin/user_upload/Heftarchiv/Einzelartikel/2019/CME_10_2019.pdf).
  52. Curelea D-MS, Hartmann A, Várnai-Händel A. Die Akkreditierung in der Pathologie und Neuropathologie in Deutschland: Rahmenbedingungen und Voraussetzungen. Pathologie 2022; 43(5):334–7. doi: 10.1007/s00292-022-01097-x.
  53. De Maglio G, Pasello G, Dono M, Fiorentino M, Follador A, Sciortino M, Malapelle U, Tiseo M. The storm of NGS in NSCLC diagnostic-therapeutic pathway: How to sun the real clinical practice. Crit Rev Oncol Hematol 2022; 169:103561. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103561.
  54. Griesinger F, Thomas M. Biomarker-stratifizierte Therapie des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms. Deutsche Medizinische Wochenschrift 2021; 146(8):559–61. doi: 10.1055/a-1383-5231.
  55. Anand K, Phung TL, Bernicker EH, Cagle PT, Olsen RJ, Thomas JS. Clinical Utility of Reflex Ordered Testing for Molecular Biomarkers in Lung Adenocarcinoma. Clin Lung Cancer 2020; 21(5):437–42. doi: 10.1016/j.clc.2020.05.007.
-

56. Zacharias M, Absenger G, Kashofer K, Wurm R, Lindenmann J, Terbuch A et al. Reflex testing in non-small cell lung carcinoma using DNA- and RNA-based next-generation sequencing-a single-center experience. *Translational Lung Cancer Research* 2021; 10(11):4221–34. doi: 10.21037/tlcr-21-570.
  57. Eide IJZ, Nilssen Y, Stensland EM, Brustugun OT. Real-World Data on EGFR and ALK Testing and TKI Usage in Norway-A Nation-Wide Population Study. *Cancers (Basel)* 2023; 15(5). doi: 10.3390/cancers15051505.
  58. Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs. Home - nNGM Anforderungsscheine; 2023 [Stand: 12.06.2024]. Verfügbar unter: <https://anforderungsscheine.nngm.de/>.
  59. Wu Y-L, Herbst RS, Mann H, Rukazenzov Y, Marotti M, Tsuboi M. ADAURA: Phase III, Double-blind, Randomized Study of Osimertinib Versus Placebo in EGFR Mutation-positive Early-stage NSCLC After Complete Surgical Resection. *Clin Lung Cancer* 2018; 19(4):e533-e536. doi: 10.1016/j.clc.2018.04.004.
  60. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(18):1711–23. doi: 10.1056/NEJMoa2027071.
  61. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376(7):629–40. doi: 10.1056/NEJMoa1612674.
  62. Goss G, Tsai C-M, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang G-C et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17(12):1643–52. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30508-3.
  63. Yang JC-H, Ahn M-J, Kim D-W, Ramalingam SS, Sequist LV, Su W-C et al. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *JCO* 2017; 35(12):1288–96. doi: 10.1200/JCO.2016.70.3223.
  64. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Pawel J von et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10066):255–65. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X.
  65. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label,
-

- phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030):1837–46. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0.
66. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(2):198–211. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30641-0.
  67. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(20):1919–29. doi: 10.1056/NEJMoa1709937.
  68. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018; 379(24):2342–50. doi: 10.1056/NEJMoa1809697.
  69. Zacharias M, Konjic S, Kratochwill N, Absenger G, Terbuch A, Jost PJ et al. Expanding Broad Molecular Reflex Testing in Non-Small Cell Lung Cancer to Squamous Histology. *Cancers (Basel)* 2024; 16(5). doi: 10.3390/cancers16050903.
  70. Popper HH, Gruber-Mösenbacher U, Pall G, Müllauer L, Hochmair M, Krenbek D et al. The 2020 update of the recommendations of the Austrian working group on lung pathology and oncology for the diagnostic workup of non-small cell lung cancer with focus on predictive biomarkers. *memo* 2020; 13(1):11–26. doi: 10.1007/s12254-019-00565-0.
  71. Miller TE, Yang M, Bajor D, Friedman JD, Chang RYC, Dowlati A et al. Clinical utility of reflex testing using focused next-generation sequencing for management of patients with advanced lung adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2018; 71(12):1108–15. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205396.
  72. Cheema PK, Menjak IB, Winterton-Perks Z, Raphael S, Cheng SY, Verma S et al. Impact of Reflex EGFR/ALK Testing on Time to Treatment of Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Oncology Practice* 2017; 13(2). doi: 10.1200/JOP.2016.014019.
  73. Muthusamy B, Raskina K, Lofgren KT, Li G, Tolba K, Schwed K et al. Quantifying the Value of Multigene Testing in Resected Early Stage Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2023; 18(4):476–86. doi: 10.1016/j.jtho.2022.11.027.
  74. Hooper K, Witten T, Leader B, Fesko YA, Kruzel M. Molecular reflex testing in non-small cell lung cancer: An optimal approach? *JCO* 2022; 40(16\_suppl):3127. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.3127.
-



75. Gosney JR, Paz-Ares L, Jänne P, Kerr KM, Leighl NB, Lozano MD et al. Pathologist-initiated reflex testing for biomarkers in non-small-cell lung cancer: expert consensus on the rationale and considerations for implementation. *ESMO Open* 2023; 8(4):101587. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.101587.
  76. Marmarelis M, Berman A, Scholes D, Thompson J, Doucette A, Gabriel P et al. P59.21 Impact of Reflex Testing on Pathology Based Molecular Testing in Patients With Advanced Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Journal of Thoracic Oncology* 2021; 16(10):S1157. doi: 10.1016/j.jtho.2021.08.610.
  77. Walley DR, Thomas JS. Reflex ordered testing for molecular biomarkers in lung adenocarcinoma: An update. *Journal of Cancer Biology* 2020; 1(3). doi: 10.46439/cancerbiology.1.012.
  78. Uramoto H, Tanaka F. Recurrence after surgery in patients with NSCLC. *Translational Lung Cancer Research* 2014; 3(4):242–9. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2013.12.05.
  79. Vergnenègre A, Chouaïd C. Review of economic analyses of treatment for non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 2018; 18(5):519–28. doi: 10.1080/14737167.2018.1485099.
  80. Hofmarcher T, Malmberg C, Lindgren P. A global analysis of the value of precision medicine in oncology - The case of non-small cell lung cancer. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10:1119506. doi: 10.3389/fmed.2023.1119506.
  81. Sheffield B, Eaton K, Emond B, Lafeuille M-H, Hilts A, Lefebvre P et al. MA12.05 Economic Impact of Delaying Care with Single-Gene Testing Versus Next-Generation Sequencing in Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2022; 17(9):S86-S87. doi: 10.1016/j.jtho.2022.07.145.
  82. Wood R, Taylor-Stokes G, Lees M, Chirita O. Cost Burden Associated with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (A-NSCLC): Impact of Disease Stage. *Value in Health* 2017; 20(9):A427. doi: 10.1016/j.jval.2017.08.170.
  83. Wood R, Taylor-Stokes G, Smith F, Chaib C. The humanistic burden of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) in Europe: a real-world survey linking patient clinical factors to patient and caregiver burden. *Qual Life Res* 2019; 28(7):1849–61. doi: 10.1007/s11136-019-02152-6.
  84. Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, Ni A, Lacouture ME, Gambarin-Gelwan M et al. Safety and Efficacy of Retreating with Immunotherapy after Immune-Related Adverse Events in Patients with NSCLC. *Cancer Immunol Res* 2018; 6(9):1093–9. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0755.
-

85. Vaddepally R, Doddamani R, Sodavarapu S, Madam NR, Katkar R, Kutadi AP et al. Review of Immune-Related Adverse Events (irAEs) in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC)—Their Incidence, Management, Multiorgan irAEs, and Rechallenge. *Biomedicines* 2022; 10(4):790. doi: 10.3390/biomedicines10040790.
  86. Wang P-F, Chen Y, Song S-Y, Wang T-J, Ji W-J, Li S-W et al. Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2017; 8:730. doi: 10.3389/fphar.2017.00730.
  87. Letsch A, Nehls W. Personalisierte Therapien bei Lungenkarzinom – Herausforderungen und Optionen. *AT* 2020; 46(07):388–94. doi: 10.5414/atx02523.
  88. Kieser RB, Burns E, Gong Z, Guan J, Ajmal Z, Adroja S et al. Clinical outcomes of patients with early-stage epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated non-small cell lung cancer who underwent reflex molecular testing. *JCO* 2023; 41(16\_suppl):e20531. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.e20531.
  89. Lassen UN, Makaroff LE, Stenzinger A, Italiano A, Vassal G, Garcia-Foncillas J et al. Precision oncology: a clinical and patient perspective. *Future Oncol* 2021; 17(30):3995–4009. doi: 10.2217/fon-2021-0688.
  90. Servetto A, Di Maio M, Salomone F, Napolitano F, Paratore C, Di Costanzo F et al. Analysis of phase III clinical trials in metastatic NSCLC to assess the correlation between QoL results and survival outcomes. *BMC Med* 2023; 21(1):234. doi: 10.1186/s12916-023-02953-0.
  91. Bundesministerium für Gesundheit. Ziele des Nationalen Krebsplans; 2023 [Stand: 13.06.2024]. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/nationaler-krebsplan/handlungsfelder/ziele-des-nationalen-krebsplans.html>.
  92. Horak P, Heining C, Kreutzfeldt S, Hutter B, Mock A, Hülle J et al. Comprehensive Genomic and Transcriptomic Analysis for Guiding Therapeutic Decisions in Patients with Rare Cancers. *Cancer Discov* 2021; 11(11):2780–95. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0126.
  93. Deutsche Gesellschaft für Integrierte Versorgung im Gesundheitswesen e. V., Hrsg. DGV-Positionspapier Digitalisierung: Zügige Digitalisierung des deutschen Gesundheitssystems als Katalysator intersektoraler, interprofessioneller und interdisziplinärer Versorgung: Realität und Forderungen; 2022 [Stand: 13.06.2024]. Verfügbar unter: <https://dgiv.org/wp-content/uploads/2022/08/DGV-Positionspapier-Digitalisierung.pdf>.
-

- 
94. Nationales Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs. Task Force 3 - Beratung; 2024 [Stand: 11.06.24]. Verfügbar unter: <https://nngm.de/ueber-das-nngm/organisationsstruktur/task-forces/task-force-3/>.
  95. Goetzenich A, Illmer T. Wissen generierende Versorgung – Aktueller Stand und zukünftige Entwicklungen. Hamburg; 2023 [Stand: 13.06.2024]. Verfügbar unter: [https://www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/kuenstliche\\_intelligenz/v92\\_goetzenich\\_wissen-generierende-versorgung.pdf](https://www.onkopedia.com/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/kuenstliche_intelligenz/v92_goetzenich_wissen-generierende-versorgung.pdf).
  96. ZPM - Zentrum für Personalisierte Medizin. ZPM-Initiative des Landes Baden-Württemberg; 2024 [Stand: 13.06.2024]. Verfügbar unter: <https://zpm-verbund.de/de/ueber-die-zpm/zpm-verbund/>.
  97. DigiNET. Projektbeschreibung; 2024 [Stand: 13.06.24]. Verfügbar unter: <https://diginet.nngm.de/projektinformationen/>.
  98. Deutsche Krebsgesellschaft, OnkoZert, Hrsg. Leitfaden Schnittstelle Onco-Box Lunge; 22.12.2022 [Stand: 13.06.2024]. Verfügbar unter: <https://www.xml-on-cobox.de/DownloadData/Dokumente/Lunge/Leitfaden%20Schnittstelle%20OncoBox%20Lunge.pdf>.
  99. GKV-Spitzenverband. Modellvorhaben Genomsequenzierung nach § 64e SGB V; 2023 [Stand: 13.06.2024]. Verfügbar unter: [https://gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/forschung\\_modellvorhaben/mv\\_genomsequenzierung/genomsequenzierung.jsp](https://gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/forschung_modellvorhaben/mv_genomsequenzierung/genomsequenzierung.jsp).
  100. Kassenärztliche Bundesvereinigung, GKV-Spitzenverband, Hrsg. Bundesmantelvertrag - Ärzte; 1.10.2023 [Stand: 13.06.2024]. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/media/sp/BMV-Aerzte.pdf>.
  101. Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Spitzenverband Bund der Krankenkassen, Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Kompetenz-Centrum Onkologie, Medizinischer Dienst der Kassenversicherungen, Hrsg. CAR-T-Zelltherapie: Qualitätsgesicherte Durchführung in Deutschland; 13.3.2019 [Stand: 13.06.2024]. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/car-t-zelltherapie/car-t-zellen-strukturkriterien-20190313.pdf>.
-





**Disclaimer****Erklärung zur Finanzierung**

Das Whitepaper entstand mit finanzieller Unterstützung durch die Novartis Pharma GmbH.

**Erklärung zu den finanziellen Interessen**

VW, LLW und AM sind bzw. waren zum Zeitpunkt der Erstellung des Whitepapers Angestellte der IGES Institut GmbH. Es bestehen keine finanziellen Interessenkonflikte.

MTh ist am Universitätsklinikum Heidelberg angestellt, es bestehen keine finanziellen Interessenkonflikte.

LF ist am ÜGP MVZ Institut für Pathologie, Dermatopathologie, Zytologie und Molekularpathologie angestellt, er berichtet für den Projektzeitraum die Teilnahme an einem von AstraZeneca organisierten AdBoard.

FG ist an der Universitätsklinik Oldenburg angestellt, es bestehen keine finanziellen Interessenkonflikte.

Die Finanzierung durch die Novartis Pharma GmbH hatte keinen Einfluss auf die Erstellung des Manuskripts dieses Whitepapers. Dies schließt das volle Recht ein, die Ergebnisse ohne Einschränkung zu veröffentlichen.

**Beiträge der Autoren**

LLW und VW schrieben das Manuskript mit Unterstützung von Dr. med. Markus Thalheimer, Prof. Dr. med. Ludger Fink, Prof. Dr. med. Frank Griesinger und Anja Mocek.

Alle Autoren lasen und genehmigten das endgültige Manuskript.

**Danksagung**

Wir danken den beteiligten Experten der Gespräche und des Workshops für die Bereitschaft und Offenheit zur Teilnahme sowie unseren IGES-Kolleginnen Manuela Bamberger und Fiona Hoffmann für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

---

---

---

---

**IGES Institut GmbH**

Friedrichstraße 180  
10117 Berlin

[www.iges.com](http://www.iges.com)

ISBN 978-3-9819715-3-8  
Stand: Juli 2024