

Newsletter BVDH

Statements für und Fragen an die Gesundheitspolitik

NGS-Next Generation Sequencing in ambulanter und klinischer Versorgung

Vererbte oder erworbene genetische Veränderungen können die Ursachen von Erkrankungen erklären, deren molekulargenetische Diagnosesicherung zusätzlich eine zunehmende Therapierelevanz hat. Ein entscheidender Schritt in der Weiterentwicklung der genetischen Diagnostik war die Einführung des Next Generation Sequencing (NGS), die es ermöglicht, entweder mehrere krankheitsspezifische Gene (NGS-Genpanels) oder alle für Proteine kodierenden Gene (Exome) oder das gesamte menschliche Genom (Genome) zu sequenzieren und die einen wesentlichen Fortschritt in der Diagnosefindung erbringt. Diese genetische Diagnostik wird zu einem wesentlichen Anteil in MVZs der vertragsärztlichen Versorgung mit oder ohne universitärer Anbindung erbracht und sollte ambulanten aber auch stationären PatientInnen zur Verfügung stehen.

NGS-Diagnostik ist in der Patientenversorgung angekommen, die Kosten werden oft im internationalen Vergleich bewertet, was zu der Einschätzung einer finanziellen Überbewertung in Deutschland führt: Immer wieder sehen wir uns mit der Aussage konfrontiert, dass die Abrechnung der NGS-Leistung mittels der GOP 11513 dynamisch zunimmt und dieser Entwicklung mit einer Abwertung der 11513 entgegen zu treten ist – dem möchten wir mit nachfolgenden Argumenten entgegenwirken.

Statements für die Gesundheitspolitik

- **Mit Wegfall der Begrenzung des Analyseumfangs im Jahr 2020 auf 25 kb für die EBM GOP 11513 erhalten die Krankenkassen für ihre Versicherten kostenneutral einen wesentlich höheren Leistungsumfang.**
- **Faktisch werden jetzt Exome mit 12.500 kb Analyseumfang für die Vergütung von zuvor 25 kb erbracht, das bringt bei gleicher Vergütung einen 500-fachen Analyseumfang und folglich einen deutlichen Zugewinn an Diagnosen für PatientInnen mit seltenen Erkrankungen.**
Dies zeigt auch, dass die technische Leistungserbringung den kleineren Teil der Kosten verursacht.
- **Diese Ausweitung des Analyseumfangs ist durch die zunehmende Automatisierung möglich geworden, diese kompensiert aber nicht die hierfür teilweise dynamisch steigenden flankierenden Kosten, die für eine qualitativ hochwertige Leistungserbringung notwendig sind.**
- **Der Aufwand in der klinischen Interpretation der Daten ist mit dem Aufwand in der onkologischen und pathologischen Diagnostik nicht zu vergleichen. In der humangenetischen Diagnostik seltener Erkrankungen müssen auch unklare Sequenzvarianten interdisziplinär im individuellen klinischen Kontext bewertet werden.**
- **Einer Abwertung der GOP 11513 ist aus diesen Gründen und im Sinne des Erhalts einer qualitativ hochwertigen Patientenversorgung entgegenzutreten.**

Fragen an die Gesundheitspolitik

Wurde erkannt,

- dass der Zuwachs an Diagnosen auf der Basis von großen NGS-Panels und Exomanalysen für PatientInnen mit seltenen Erkrankungen durch Wegfall der Analysebeschränkung auf 25 kb kostenneutral ist?
- dass die teilweise durch gesetzliche Vorgaben, wie z.B. IVDR, deutlichen Kostensteigerungen berücksichtigt werden müssen?
- dass die Analysequalität für Exome in vertragsärztlichen Einrichtungen unabhängig von der Anbindung an privatwirtschaftliche oder universitäre Einrichtungen ist?
- dass für kritisch kranke Kinder mit Verdacht auf Vorliegen einer genetischen Erkrankung in der stationären Betreuung eine Versorgungslücke besteht da die notwendigen OPS-Ziffern fehlen.

Entwicklung der Kosten und der Diagnosen bei der Abklärung seltener Erkrankungen in der Humangenetik

Für eine transparente Bewertung der Kostenentwicklung sollte man die Entwicklung der Gesamtkosten in der Humangenetik betrachten und nicht isoliert die Dynamik der NGS-Sequenzierung (EBM GOP 11513). In den Jahren 2018 – 2020 ist kein dynamisches Wachstum zu verzeichnen (Abbildung 1). Des Weiteren sollte man die Leistungsfähigkeit der Exomdiagnostik betrachten, die einen deutlichen diagnostischen Zugewinn und somit eine qualitative Verbesserung der Patientenversorgung bringt (Abbildung 2).

Entwicklung der Gesamtkosten in der Humangenetik

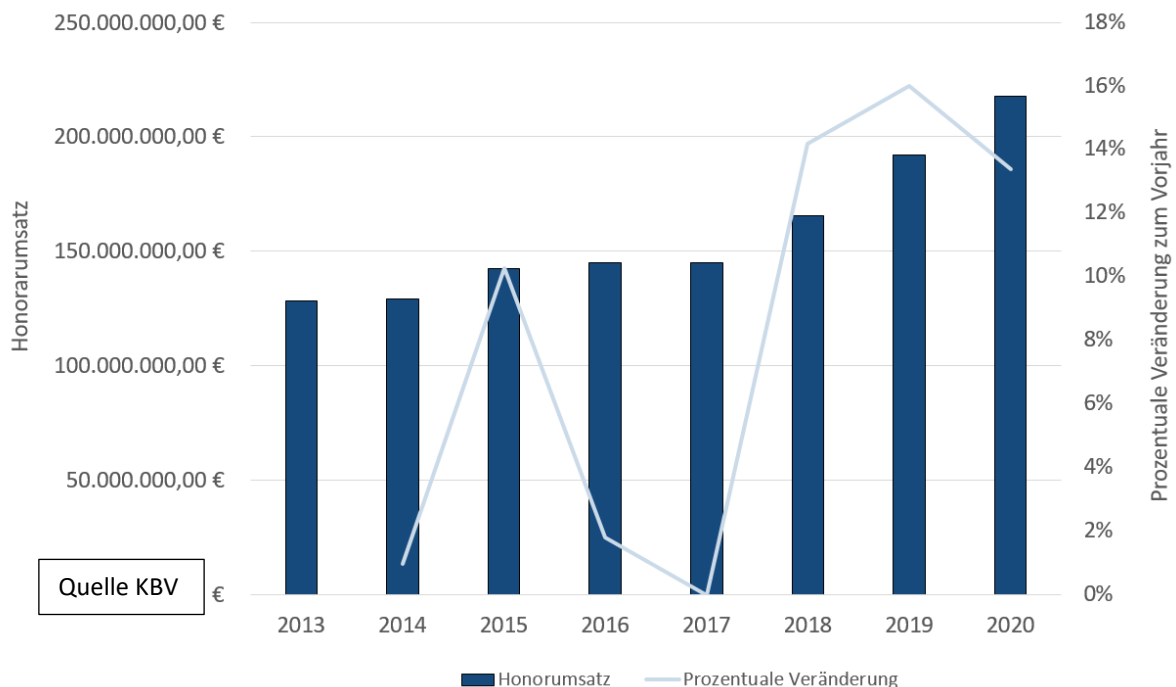


Abbildung 1:

Bundesweite Gesamtkosten in der Humangenetik (Daten KBV).

Originalien/Übersichten

Exomdiagnostik bei Kindern mit Entwicklungsverzögerung – Erfahrungen aus Diagnostikzentren in Deutschland

T. M. NEUHANN¹, B. SCHULTE², M. LÜDEKE³, L. VON DER HEYDEN³, P. LORENZ⁴, B. EICHHORN⁴, S. KLEIER⁵, K. HÖRTNAGEL⁶, A. MUNZIG-SCHMIDT⁶, R. GLAUBITZ⁷, S. BISKUP², A. ABICHT¹

¹ MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum, München

² Zentrum für Humangenetik Tübingen

³ MVZ Genetikum Neu-Ulm

⁴ Mitteldeutscher Praxisverbund Humangenetik

⁵ Gemeinschaftspraxis für Humangenetik, Hamburg

⁶ MVZ Martinsried

⁷ amedes genetics Hannover

Abbildung 2:

Publikation: Neuropädiatrie in Klinik und Praxis 21. Jg. (2022) Nr. 3. Einbezogen wurden PatientInnen aus sieben Diagnostiklaboren in Deutschland aus dem ersten Halbjahr 2022, für die (ggfs. unter anderem) der HPO-Term „Global developmental delay“ (HP:0001263*) angegeben wurde; insgesamt wurden 1030 Datensätze ausgewertet. Bei 26,21 % (n=270) der PatientInnen konnte eine Ursache für die Entwicklungsstörung identifiziert werden. Für weitere 18,35 % (n=189) konnten unklare Sequenzvarianten in Genen, die mit dem HPO-Term:0001263* assoziiert sind, nachgewiesen werden. Die pathogenen oder wahrscheinlich pathogenen Varianten (258 SNVs, 12 CNVs) betreffen 185 verschiedene Gene.

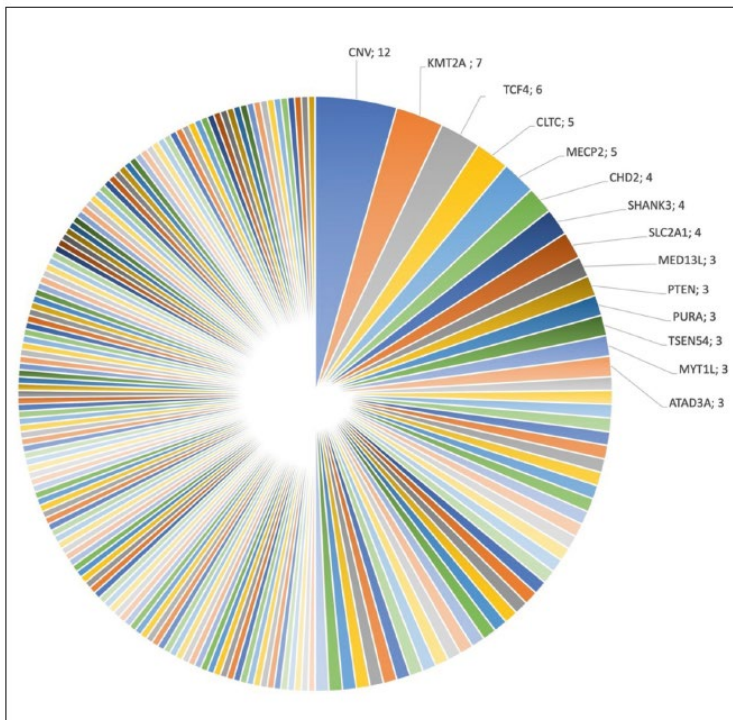


Abb. 1: Verteilung der gestellten Diagnosen durch die Exomsequenzierung; Diagnosen, die mehr als 2x erhoben wurden, sind beschriftet mit Name des Gens und Anzahl der Fälle. CNV = Kopienzahlveränderungen/copy number variants; mehr als 75% der Diagnosen wurden nur einmal bzw. zweimal erhoben (nicht beschriftete Daten, s. a. Tabelle 2).

Fazit:

- Die Abbildung 1 zeigt, dass die Kostenentwicklung relativ linear über die Jahre ansteigt, eine leichte Dynamik erkennt man zwischen 2017 - 2018 mit Etablierung der NGS-Diagnostik in den meisten Laboren. Kein dynamischer Anstieg ergibt sich durch den Wegfall der Beschränkung des Analyseumfangs 2020, es zeigt sich ein Abfall der prozentualen Steigerung.
- Die vorgestellte NGS Exom-Studie bei Kindern mit unspezifischer Entwicklungsverzögerung zeigt, dass selbst bei diesem Kollektiv mittels Exomanalyse eine hohe Diagnoserate möglich ist, obwohl zunächst mal zu vermuten war, dass hier auch häufig exogene Ursachen eine Rolle spielen.
- Die NGS Exom-Studie zeigt weiterhin, wie heterogen die genetischen Ursachen dieser angeborenen Erkrankung sind. Diese Heterogenität ist nur mit einer Exomanalyse schnell und kostengünstig erfassbar.

Ist die NGS-Analyse in der Patientenversorgung angekommen?

Die gesetzlichen Krankenkassen ermöglichen für ihre PatientInnen eine moderne Diagnostik, die dem internationalen Standard entspricht. Mit Wegfall der Beschränkung des Analyseumfangs für die EBM GOP 11513 können nun auch Exome analysiert werden, was gegenüber der vorhergehenden Beschränkung dem ca. 500-fachen Analyseumfang entspricht.

Für die privaten Krankenkassen müssen Kostenübernahmeanträge gestellt werden, oft wird ein Antrag nur genehmigt, wenn sich aus dem Ergebnis schon vorausblickend eine unmittelbare therapeutische Konsequenz ergeben wird. Eine Frage zur potentiellen Therapie vor der Diagnostik und somit Diagnose zu beantworten, ist in den allermeisten Fällen nicht möglich.

In der stationären Regelversorgung ist praktisch keine NGS-Diagnostik möglich, weil die hierfür notwendigen OPS-Ziffern in den Regularien nicht hinterlegt sind. Als Grund hierfür wird die fehlende Evidenz der Effektivität dieser Diagnostik angegeben, die nun im Rahmen des Modellvorhabens bzw. GenomDE geklärt werden soll. International wird die NGS-Diagnostik z.B. bei kritisch kranken Kindern längst als erste Maßnahme (mit der im Vergleich z.B. zur Stoffwechselfeldiagnostik in vielen Studien dokumentierten höchsten Diagnostikrate) empfohlen und durchgeführt. In der klinischen Versorgung haben die PatientInnen, meist sehr kleine Kinder, hier im internationalen Vergleich eine deutlich schlechtere Versorgung in Bezug auf NGS-Diagnostik als Voraussetzung für eine gezielte und ggf. ursächliche Therapierrelevanz. Die gezielte frühe therapeutische Intervention kann Leben retten bzw. schwere Behinderung vermeiden, wie z.B. bei klinisch schwer zu diagnostizierenden Stoffwechsel-erkrankungen oder angeborenen epileptischen Erkrankungen. Aktuell ist nur für die spinale Muskelatrophie eine sehr frühe Diagnostik und folglich Therapie auch im Stationären Setting möglich, ein deutlicher Nachteil für die Kinder, deren Diagnose anders lautet. Interessanterweise ist die NGS-Diagnostik bei Tumorerkrankungen in den OPS-Ziffern hinterlegt, sodass aktuell im stationären Setting nur für TumorpatientInnen eine individualisierte Therapie möglich ist, nicht aber für kritisch kranke Kinder.

Fazit: NGS-Diagnostik derzeit nicht stationär über OPS-Ziffer dargestellt - dadurch oft lebensnotwendige Diagnostik nicht durchführbar.

Welche Erkenntnisse soll das Modellvorhaben bzw. GenomDE bringen?

Der klinische Nutzen der Exomanalyse bei unterschiedlichen diagnostischen Fragestellungen ist mittlerweile eindeutig belegt. Bei dieser Analyse werden die DNA-Sequenzen analysiert, die später in der Zelle in Proteine übersetzt werden. Diejenigen Sequenzen, die die Aktivität eines Gens steuern, werden derzeit nicht erfasst, ebenso wenig strukturelle Veränderungen oder andere seltene molekulare Pathomechanismen, die man möglicherweise mit einer vollständigen Analyse des Genoms erfassen würde. Mit dem Modellvorhaben bzw. GenomDE soll nun geklärt werden, welchen diagnostischen Zugewinn eine solche zukünftige Analyse des Genoms für klinisch definierte PatientInnen mit unauffälligem Exombefund bringen kann. Diese Fragestellung ist sinnvoll, entsprechend ersten internationalen Ergebnissen ist ein diagnostischer Zugewinn zumindest im niedrigen einstelligen Prozentbereich zu erwarten. Möglicherweise ist sie höher, wenn spezifische

klinische Indikationskriterien entwickelt werden. Unbetroffen hiervon bleibt aber die hohe Diagnoserate der Exomanalyse, die je nach klinischer Fragestellung bei 30-60% liegt. Der diagnostische Ansatz mittels Exomanalyse ist „Nachweisen oder Ausschließen“, der der Genomanalyse ist „Finden“, d.h. dass die Daten der Genomanalyse oft schwierig zu interpretieren sind, da in den Datenbanken noch nicht ausreichend Vergleichsdaten zur Verfügung stehen. Diese beiden diagnostischen Schritte sind in der Anwendbarkeit in der unmittelbaren Patientenversorgung synergistisch und daher zu trennen.

Fazit: Exomanalysen sind bereits fest in der Standarddiagnostik verankert. Das Modellvorhaben oder GenomDe haben das Ziel, neue Erkenntnisse aus Genomdaten zu generieren. Die Exomanalyse sollte somit nicht Bestandteil dieser Vorhaben sein.

Gibt es einen qualitativen Unterschied in der NGS-Diagnostik zwischen klinischer und ambulanter Versorgung?

Humangenetische Diagnostik erfolgt entweder in universitären Laboren oder in der vertragsärztlichen Versorgung, wobei letztere ebenfalls im Rahmen von MVZs an die Universitäten angegliedert sein können.

Die meisten Labore sind akkreditiert oder sie unterliegen zumindest den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung. Es werden routinemäßig Genpanels bis hin zu Exomen analysiert. Neben diesen labortechnischen Abläufen ist die Interpretation der Daten durch bioinformatisch geschulte NaturwissenschaftlerInnen in Zusammenarbeit mit FachärztInnen für Humangenetik ein entscheidender qualitativer Punkt. Die Variantenbewertung folgt internationalen Standards, diagnostisch schwierige Fälle werden entweder in-house oder in nationalen, interdisziplinären Fallbesprechungen (z.B. www.nasge.de) weiterbearbeitet. Schulungen in der Variantenbewertung erfolgen in gemeinsamen nationalen und internationalen Veranstaltungen mit organisatorischer Beteiligung der vertragsärztlichen Versorgung und der Universitäten ([veptc 2023 program \(variome.org\)](https://veptc2023.program.variome.org)). Insgesamt arbeiten und kooperieren alle humangenetischen Labore durch die strengen Vorgaben in der Qualitätssicherung auf einem sehr vergleichbaren diagnostischen Niveau.

Fazit: Universität oder vertragsärztliche Versorgung stellt kein Kriterium für die Qualität der NGS-Diagnostik dar.

Wird die NGS-Diagnostik immer günstiger?

Aufgrund der Aktivitäten einiger venturekapital- und häufig verlustgetriebener internationaler Konzerne kann man den Eindruck bekommen, dass NGS-Diagnostik immer günstiger wird. Die aufgerufenen Preise für ein Genom liegen bei den günstigsten Anbietern unter den Einkaufspreisen, die wir in Deutschland für die Analysechemie bezahlen müssen. Neben der Analysechemie sind aber viele andere, z.T. strukturspezifische Kostenpunkte zu bedenken, die nicht automatisierbar sind oder nicht unmittelbar die Sequenzierleistung betreffen. Dabei handelt es sich vor allem auch um zeitintensive intellektuelle Leistungen des naturwissenschaftlichen und ärztlichen Personals.

- Für jeden Auftrag müssen Datenbank- bzw. bioIT-verständliche englische HPO-Terms (human phenotype ontology terms) definiert werden. Diese müssen aus deutschen Arztbriefen oder aus der Indikation definiert und für jeden Patienten/jede Patientin einzeln übersetzt und eingegeben werden. Jedes analysierte Gen ist mit HPO-Terms verknüpft und wird damit für die bioinformatische Auswertung priorisiert, falsche HPO-Terms führen im diagnostischen Algorithmus nicht zum richtigen Gen bzw. erschweren erheblich dessen Identifikation, daher ist dies eine ärztliche Tätigkeit.
- Bioinformatisch geschulte NaturwissenschaftlerInnen bewerten die patientenspezifischen pathogenen und unklaren DNA-Sequenzvarianten aus der automatisierten Auswertepipeline vor dem Hintergrund der HPO-Terms, dem Alter des Patienten/der Patientin, dem möglichen Erbgang, des ethnischen Hintergrundes und der klinischen Fragestellung. Ggf. veranlassen sie weitere Analysen.
- Ein Arzt/eine Ärztin bewertet diese ausgewählten Varianten im individuellen medizinischen Kontext, formuliert die Interpretation und Diagnose.

Fazit: Obwohl die Einkaufspreise der Analysechemie günstiger werden, ändert das wenig am Preisgefüge der NGS-Diagnostik, da die NGS-Auswertung durch NaturwissenschaftlerInnen und ÄrztInnen immer Umfassender und zeitintensiver wird.

Welche Infrastruktur braucht man für eine NGS-Analyse?

Fakultativer interdisziplinärer Kontakt

- Präzisierung der Indikationsstellung mit veranlassendem Arzt/veranlassender Ärztin, ggfs. vorab Besprechung des Befundes im klinischen Kontext.
- Interdisziplinäre Fallbesprechung bei komplexen Befundkonstellationen

Bioinformatik, regelmäßige Maßnahmen

- Schulung der bioinformatischen NaturwissenschaftlerInnen
- Update der Auswertesoftware mit entsprechenden Schnittstellen und Modulen
- Pflege der eigenen Knowledge-Database
- Überarbeitung der indikationsbezogenen NGS-Panels (neue Gene) und Anpassung der jeweiligen Bio-IT pipeline, wenn nötig auch Wetlab-Chemie
- Regelmäßige Validierung/Verifizierung entsprechend QM-Vorgaben

Software

- Lizenzgebühren für Auswertepipelines bzw. -software (ggf. pro PatientIn/Auftrag)
- Upgrade der Speicher für kurzfristige (ca. 2 Jahre) Datenablage im Haus
- Lizenzen für Datenbanken

Hardware/Geräte

- NGS-Geräte
- Zusätzliches Laborequipment (z.B. Pipettierroboter)
- Professionelle Betreuung der Sequenziergeräte und der Pipettierroboter mit Wartungsverträgen (knapp 100.000 Euro pro Jahr für ein Hochleistung-Sequenziergerät) und Versicherungen
- IT-Kosten

Laborkosten

- Laborpersonal und Analysechemie mit Logistik der Vorhaltung, um gegebenenfalls Lieferengpässe für notwendige Laborchemie zu kompensieren.
- Verbrauchsmaterialien (jährliche Preissteigerungen von 3-4%.)
- NGS-Validierungsläufe entsprechen QM-Vorgaben
- Notstromversorgung mit hoher Leistung

Gesetzliche Vorgaben, die zu Mehrkosten führen

- Vorgaben der IVDR (in vitro Diagnostikrichtlinie)
- Datenschutz (Datensicherheit, Vernichtung einzelner Datensätze...)
- Qualitätsmanagement
- Versicherungen für ärztliches Personal
- Sehr hohe kumulative Kosten für langfristige Datenablage in Cloud (15 Jahre) (Abbildung 3)

Grafik zur Kostensteigerung für Speicherung der NGS-Datensätze

Berücksichtigt man all diese Kostenpunkte, die für eine medizinisch-diagnostische NGS-Analyse notwendig sind, wird deutlich, dass der Kostenbeitrag der reinen Laboranalyse anteilig klein ist. Dieser Anteil entspricht den Kosten, aber auch dem Inhalt, der in vielen ausländischen Laboren für relativ wenig Geld eingekauft werden kann, darin ist bei diesen Anbietern dann nur eine minimale BioIT pipeline enthalten. Es handelt sich dann nicht um eine komplexe Bewertung der umfangreichen Sequenzvarianten und keine Auswertung im Kontext der klinischen Befunde. In Deutschland kommen hohe Kosten für die Erfüllung der Qualitätsvorgaben, der Datenspeicherung, des Datenschutzes und der Versicherungen dazu, diese Kosten fallen in vielen Ländern oft nicht in dieser Höhe an. Wenn also auch weiterhin eine hochwertige Diagnostik in der Hand von qualifiziertem Personal für die Versicherten gewünscht ist, dann hat das seinen Preis, der nicht mit Billiganbietern aus dem Ausland verglichen werden sollte. Dies ist auch an den Vergütungsstrukturen seriöser

Leistungsanbieter aus der Schweiz und den USA (z.B. Baylor College) zu erkennen, die sehr nah oder sogar über unserer aktuellen Vergütung liegen. Eine Abwertung der Vergütung würde zwangsläufig zu Qualitätseinbußen, vor allem in den medizinisch relevanten personalgebundenen Leistungen, führen.

Über die letzten vier Jahre haben sich die Kosten in der NGS-Diagnostik verändert. Von initial hohen Analysekosten hin zu einem immer höheren personellen und verwaltungstechnischen Aufwand in der Auswertung, der fachlichen Interaktion und Speicherung der Daten. Trotz des deutlichen Zuwachses des Analyseumfangs im Rahmen der NGS-Diagnostik ist in der Humangenetik ein verantwortungsvoller Umgang mit den finanziellen Mitteln der Krankenkassen zu erkennen.

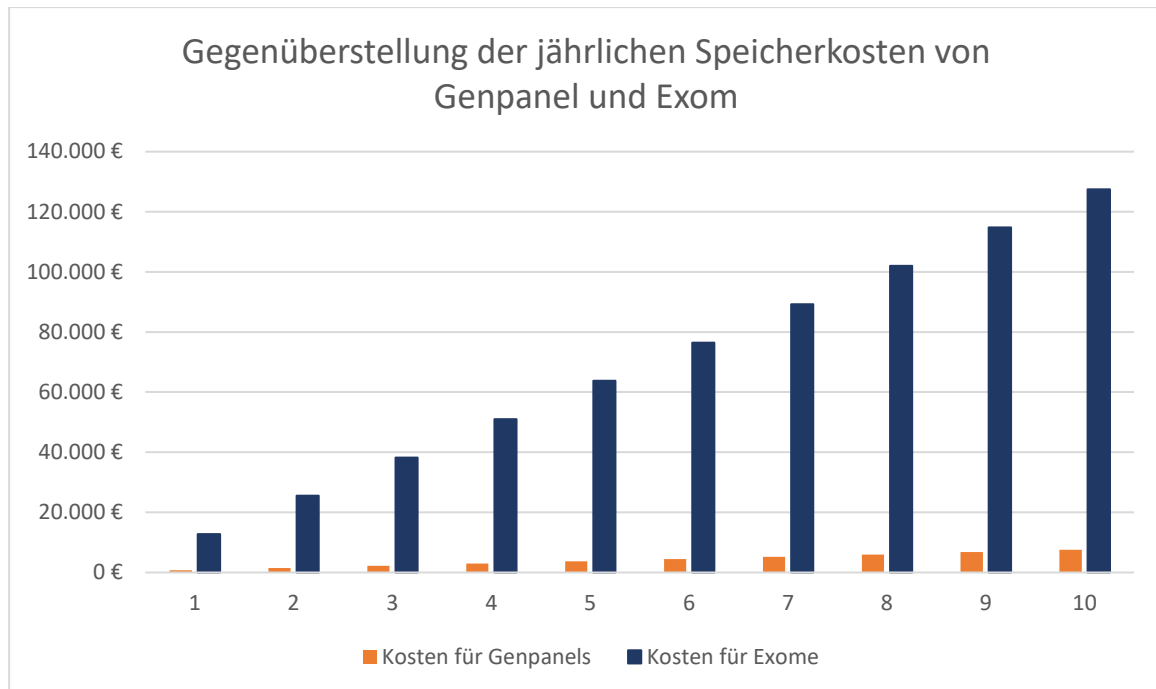


Abbildung 3:

Kumulative Kostenentwicklung für die Speicherung von Next-Generation Sequenzier-Daten wie FASTQ und Bamfile über einen Zeitraum von 10 Jahren, basierend auf 5000 neuen Analysen jährlich.

Fazit: NGS-Diagnostik aus dem Ausland entspricht oft nicht unserem Qualitätsstandard, die Kosten sind daher nicht vergleichbar. Die Kosten werden in Deutschland so gering wie möglich gehalten-liegen jedoch aufgrund höherer Qualität teilweise über internationalen Preisen.