

Bitte beachten Sie: Wenn Sie damit einverstanden sind, dass die Seiten 2 und 3 mitveröffentlicht werden, setzen Sie bitte das entsprechende Häkchen auf Seite 2 bzw. Seite 3. Sollten Sie nicht damit einverstanden sein, wird der Vorschlag ab Seite 4, also ab hier, veröffentlicht.

3. Prägnante Kurzbeschreibung Ihres Vorschlags (max. 85 Zeichen inkl. Leerzeichen) *

MicroRNA basierte Tumordiagnostik mittels qPCR

4. Mitwirkung der Fachverbände *

(siehe **Hinweise** am Anfang des Formulars)

- Es liegen keine schriftlichen Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der Fachverbände vor.
- Dem DIMDI werden zusammen mit dem Vorschlag schriftliche Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der folgenden Fachverbände übersendet.

Bitte entsprechende Fachverbände auflisten:

Der Vorschlag ist mit Herrn Professor Volkmer, Deutsche Gesellschaft für Urologie, abgestimmt.

5. Der Vorschlag betrifft ein Verfahren, das durch die Verwendung eines bisher nicht spezifisch kodierbaren Medizinproduktes charakterisiert ist *

- Nein
- Ja

a. Name des Medizinproduktes und des Herstellers (Ggf. mehrere. Falls Ihnen ähnliche Produkte bekannt sind, führen Sie diese bitte auch auf.)

M371-Test

Postanschrift:

mir|detect GmbH

Fischkai 1

27572 Bremerhaven

Geschäftsadresse:

mir|detect GmbH

Fahrenheitstraße 1

28359 Bremen

b. Datum der letzten CE-Zertifizierung und Zweckbestimmung laut Gebrauchsanweisung

Die CE-Zertifizierung nach IVDD Richtlinie 98/79/EG wird im April 2020 abgeschlossen sein. Die Antragsteller werden das CE-Zertifikat nachreichen, sobald es vorliegt.

Die CE-Zertifizierung gemäß IVDR Verordnung (EU) 2017/746 ist bereits in Vorbereitung zur Sicherung der weiteren Inverkehrbringung nach Geltungsbeginn der Verordnung in 2022.

Die ausgewiesene Zweckbestimmung des Produkts lautet:

Der M371-Test ist ein In-Vitro-Diagnostikum zum Nachweis von testikulären Keimzelltumoren aus Serum von Patienten. Der Test quantifiziert die im Serum vorhandene Menge des Tumormarkers miR-371a-3p (microRNA), um qualitativ Patienten mit Keimzelltumor von Patienten ohne Keimzelltumor zu differenzieren. Der Test wird von diagnostischen Laboren angewendet, um die Primärdiagnose bei Verdachtsfällen abzusichern oder den Therapieverlauf bei Patienten mit nachgewiesenem Keimzelltumor zu überwachen.

6. Inhaltliche Beschreibung des Vorschlags *

(ggf. inkl. Vorschlag für (neue) Schlüsselnummern, Klassentitel, Inklusiva, Exklusiva, Hinweise und Klassifikationsstruktur; bitte geben Sie ggf. auch Synonyme und/oder Neuzuordnungen für das Alphabetische Verzeichnis an)

Aufnahme einer neuen OPS Sub-Kategorie und eines neuen OPS-Codes:

1-995: microRNA basierte Tumordiagnostik

Inkl.: Analysen zur Prognosebestimmung und zur Therapieplanung und -steuerung bei einem malignen Tumor

1-995.0 mittels quantitativer PCR (qPCR)

7. Problembeschreibung und Begründung des Vorschlags

a. Problembeschreibung *

1. Das Krankheitsbild Hodenkrebs

Hodenkrebs gehört mit ca. 4100 Neuerkrankungen pro Jahr zu den seltenen Krebsarten in Deutschland. Tumoren des Hodens betreffen vor allem junge Männer zwischen 20 und 45 Jahren und sind mit rund 25 % die häufigste bösartige Tumorerkrankung in dieser Populationsgruppe (RKI Krebsregisterdaten, 2016).

Beim Hodenkrebs, ICD-10 kodiert mit der C62, handelt es sich zumeist um Keimzelltumoren (ca. 90 %), wovon ca. 60 % Seminome darstellen. Der zweithäufigste histologische Typ wird durch die malignen Teratome und seine Mischformen gebildet. (Referenzjahr 2016 vgl. Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch Instituts, https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Hodenkrebs/hodenkrebs_node.html abgerufen am 28.01.2020)

2. Aktuelle diagnostische Maßnahmen nach Leitlinien-orientiertem Behandlungspfad

Gegenwärtig gibt es keine positiven Versorgungseffekte bzw. Nutzen durch bekannte Screeningmaßnahmen. Daher werden nur die präventive Aufklärung und die Selbstuntersuchung durch Abtasten empfohlen. Gemäß der aktuell gültigen S3-Leitlinie stützt sich die Primärdiagnostik auf klinische Auffälligkeiten, wie Vergrößerungen und Verhärtungen des Hodens, Palpationsuntersuchungen nach berichteten Patientenbeschwerden, wie Schmerzen, Ziehen oder

Schweregefühle von Hoden, sowie lokale Diagnostik, wie die beidseitige Hodensonographie und ausnahmsweise die MRT-Diagnostik.

Zur Verifikation wird die Initialdiagnostik überdies vor einer jeden Ablatio testis wiederholt, zumeist stationär durchgeführt und durch die Bestimmung der Serumtumormarker AFP (α -Fetoprotein), Beta-hCG (humanes Choriongonadotropin) und LDH (Laktatdehydrogenase) ergänzt. Diese Serumtumormarker werden auch postoperativ bei Patienten mit präoperativ erhöhten Werten ca. wöchentlich bis zum Erreichen des Normalwertes/des jeweiligen Nadirs kontrolliert und in Kombination mit weiteren bildgebenden diagnostischen Maßnahmen auch zum Langzeitmonitoring eingesetzt.

Orientierende und zusätzliche diagnostische Maßnahmen, vor allem auch in der Ausbreitungsdiagnostik, können überdies das CT Thorax/ Abdomen und Becken sein.

Für die Ausbreitungsdiagnostik bei bereits gesichertem Keimzelltumor kann zudem auch ausnahmsweise FDG-PET/CT eingesetzt werden.

3. Methode und Prozedur

Als neuer Serumtumormarker konnte nun die microRNA miR-371a-3p validiert werden. Die microRNAs sind kleine, nicht-kodierende RNA-Moleküle (18-23 Nukleotide), die eine regulative Funktion in der Genexpression haben und somit eine Rolle als direkte Translationsregulatoren einnehmen.

Die miR-371a-3p konnte hierbei als alleiniger Marker für die Diagnose eines testikulären Keimzelltumors evaluiert werden [Dieckmann et al., 2017; Nappi et al., 2019]. Der Marker weist eine diagnostische Sensitivität von 90,1 % und eine Spezifität von 94,0 % für die Primärdiagnose von testikulären Keimzelltumoren auf [Dieckmann et al., 2019].

Die miR-371a-3p Messwerte korrelieren nach aktuellem Wissensstand mit der Tumorlast und können das Therapieergebnis der chirurgischen Intervention vor allem auch im Hinblick auf die Stratifizierung für eine spätere Chemotherapie wertvoll ergänzen und eventuelle Mikrometastasen im Verlauf nach initialer Therapie eher detektieren. Die microRNA miR-371a-3p eignet sich dabei aber nicht für die Diagnostik von reinen Teratomen und nur eingeschränkt für die Diagnostik von reiner Keimzellneoplasie in situ (GCNIS: Germ cell neoplasia in situ) [van Agthoven & Looijenga, 2016; Dieckmann et al., 2017; Radtke et al., 2017].

Die Quantifizierung des Biomarkers miR-371a-3p und die diagnostische Aussage kann mittels des M371-Tests, einer CE-gekennzeichneten Diagnostik auf Basis von qPCR (quantitative polymerase chain reaction) Technik, standardisiert erfolgen.

4. Das Problem bei der Verschlüsselung des Verfahrens

Die OPS-Ziffer 1-991.1 nutzt methodisch ebenso wie das vorschlagsgegenständliche Verfahren die quantitative Polymerasekettenreaktionen (qPCR). Allerdings ist dieser OPS-Code spezifisch für die Diagnostik bei Leukämiepatienten (AML und ALL) im Therapieverlauf und schließt hierbei unter OPS 1-991.0 die molekulargenetische Identifikation und Herstellung von patientenspezifischen Markern für die Bestimmung der Resttumorlast (Minimal Residual Diseases (MRD)) und unter 1-991.1 die patientenspezifische molekulargenetische Quantifizierung der Resttumorlast (MRD-Monitoring) als Patienten-individualisiertes Verfahren ein, das sich in Abhängigkeit von der berücksichtigten Mutation und Basistechnologie hinsichtlich diagnostischer Leistungsfähigkeit stark unterscheiden kann (vgl. Kodierleitfaden der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie: https://www.dgho.de/arbeitskreise/a-g/drg-gesundheitsoekonomie/kodierleitfaden/dgho-kodierleitfaden_2018_web.pdf).

Ein standardisiertes Therapie-steuerndes Erheben des Biomarkers miR-371a-3p ist davon also deutlich abzugrenzen, und muss separat verschlüsselt werden können.

Ähnlich unzutreffend in Bezug auf die Quantifizierung des Biomarkers miR-371a-3p ermöglicht die OPS-Ziffer 1-992.0 zwar die Durchführung von Genmutationsanalysen und Genexpressionsanalysen bei soliden bösartigen Neubildungen, allerdings berücksichtigt sie methodisch weder die Erfassung von Expressions-steuernden Nukleinsäuren, noch die Therapiesteuerung.

Referenzen:

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens, Langversion 1.0, 2019,

AWMF-Registernummer: 043/049OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodentumoren> (abgerufen am: 21.01.2020)

- Dieckmann et al., 2017: Eur Urol. 2017 Feb;71(2):213-220. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.029. Epub 2016 Aug 2.
- Dieckmann et al., 2019: J Clin Oncol. 2019 Jun 1;37(16):1412-1423. doi: 10.1200/JCO.18.01480. Epub 2019 Mar 15.
- Nappi et al., 2019: J Clin Oncol. 2019 Nov 20;37(33):3090-3098. doi: 10.1200/JCO.18.02057. Epub 2019 Sep 25.
- Radtke et al., 2017: J Cancer Res Clin Oncol. 2017 Nov;143(11):2383-2392. doi: 10.1007/s00432-017-2490-7. Epub 2017 Aug 1.
- van Agthoven & Looijenga, 2016 : Oncotarget. 2016 Jul 27;8(35):58037-58049. doi: 10.18632/oncotarget.10867. eCollection 2017

b. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der Entgeltsysteme relevant? *

Für den stationären Versorgungsbereich zur Bestimmung des operativen Therapieerfolgs und der Evaluation der Notwendigkeit einer nachfolgenden Chemotherapie im Rahmen der Hodenkrebstherapie mittels microRNA-Biomarker gibt es aktuell keine adäquate Möglichkeit der Verschlüsselung.

Aktuelle Verschlüsselungsoptionen in der Therapie-steuernden molekularen Diagnostik im OPS-Katalog 2020 schließen nur das Molekulare Monitoring der Resttumormarkierung (MRD), OPS: 1-991.0-1 sowie die Durchführung von Genmutationsanalysen und Genexpressionsanalysen bei soliden bösartigen Neubildungen, OPS: 1-992.0/2/3 ein.

Bei Anwendung der speziellen microRNA-basierten Diagnostik kann somit bisher keine sachgerechte Abbildung im DRG-System erreicht werden.

Daher schlagen wir die unter 6. beschriebenen Neuaufnahmen in den OPS-Katalog vor, um die neue Diagnostik auf Basis von microRNAs differenziert dokumentierbar und sachgerecht im DRG-System abbildbar zu machen.

Die DRG M04B, in die die chirurgische Intervention (i.d.R. Ablatio testis) mit anschließender Versorgung im stationären Bereich mehrheitlich gruppiert wird, erlöst gegenwärtig bei einer mittleren Verweildauer von 3,8 Tagen bei einem Basisfallwert von 3679,62 EUR in Summe aus DRG- und Pflege-Entgelt 3633,34 EUR bei 3 Tagen Verweildauer. Die Kostenmatrix weist im Bereich Labor einen Betrag von 316,56 EUR (InEK Report-Browser) aus.

Wird während des Klinikaufenthaltes eine Quantifizierung der micro RNA miR-371a-3p durchgeführt, entstehen also zusätzliche Kosten von 900,00 - 1200,00 EUR (siehe Kosten des Verfahrens unter 7d), für die Nutzung des neuen diagnostischen Markers, sodass eine sachgerechte Vergütung der Leistung im G-DRG-System 2020 nicht geleistet ist.

Wird die Quantifizierung des Biomarkers miR-371a-3p in der Therapieverlaufskontrolle zukünftig angewendet, könnten sich möglicherweise Einsparpotentiale in den nachgeschalteten Chemotherapieformen für die heterogenen Hodentumoren ergeben, die je nach Verträglichkeit entweder dem

PEB-Schema: Cisplatin (Tag 1-5) + Etoposid (Tag 1-5) + Bleomycin (Tag 1-5)

PE-Schema: Cisplatin (Tag 1-5) + Etoposid (Tag 1-5)

PEI-Schema: Cisplatin (Tag 1-5) + Etoposid (Tag 1-5) + Ifosfamid (Tag 1-5)

PIV-Schema: Cisplatin (Tag 1-5) + Ifosfamid (Tag 1-2) + Vinblastin (Tag 1-2)

entsprechen und in der Regel nach initialer Verheilung der OP-Region wiederum stationär für 3-5 Zyklen durchgeführt werden. Alle Schemata werden hierbei in 5-8 Tagen als eine Blockchemotherapie mit mindestens 2 Zytostatika intravenös durchgeführt. Die Kodierung erfolgt hierbei über den OPS 8-544.0 als hochgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie.

Pro Zyklus fallen hierbei bei einer Verweildauer von 6 Tagen in der DRG M60B noch einmal 3021,08 EUR an.

Durch die Integration der neuen diagnostischen Maßnahme ist es also denkbar, dass sich in einer umsichtigen und optimierten Therapieplanung aufgrund präziser und spezifischer Markerdiagnostik, vor allem in Bezug auf die Diagnostik von Mikrometastasen, unnötige Chemotherapie-Zyklen verhindern ließen, aber auch frühzeitige chemotherapeutische Interventionsnotwendigkeiten aufgezeigt werden können und somit Einsparungen der nicht fallzusammenlegungsrelevanten DRGs bedeuten.

c. Verbreitung des Verfahrens *

- Standard (z.B., wenn das Verfahren in wissenschaftlichen Leitlinien empfohlen wird)
- Etabliert (z.B., wenn der therapeutische Stellenwert in der Literatur beschrieben ist)
- In der Evaluation (z.B., wenn das Verfahren neu in die Versorgung eingeführt ist)
- Experimentell (z.B., wenn das Verfahren noch nicht in die Versorgung eingeführt ist)
- Unbekannt

Angaben zu Leitlinien, Literatur, Studienregistern usw. (maximal 5 Angaben)

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens, Langversion 1.0, 2019, AWMF-Registernummer: 043/049OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hodentumoren> (abgerufen am: 21.01.2020)
- Dieckmann et al., 2017: Eur Urol. 2017 Feb;71(2):213-220. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.029. Epub 2016 Aug 2.
- Dieckmann et al., 2019: J Clin Oncol. 2019 Jun 1;37(16):1412-1423. doi: 10.1200/JCO.18.01480. Epub 2019 Mar 15.
- Nappi et al., 2019: J Clin Oncol. 2019 Nov 20;37(33):3090-3098. doi: 10.1200/JCO.18.02057. Epub 2019 Sep 25.

d. Kosten (ggf. geschätzt) des Verfahrens *

Für die initiale Diagnostik und zur Bestimmung des chirurgischen Erfolgs, bzw. zur weiteren Therapieplanung, muss jeweils eine Blutprobe genommen und die Menge an micro RNA miR-371a-3p mittels qPCR gegen einen Kontrollwert bestimmt werden. Dieses Verfahren wird zum Beispiel mit dem M371-Test möglich und schließt die Durchführung einer qPCR in einem Speziallabor ein. Die Sachkosten für den Test belaufen sich auf 600 EUR inkl. MwSt. (mittlerer Listenpreis) und benötigen Laborleistungen von 300 bis 600 EUR je nach Proben- und Infrastrukturauslastung, um ein qualitätsgesichertes Resultat mittels dieser Spezialdiagnostik zu generieren.

e. Kostenunterschiede (ggf. geschätzt) zu bestehenden, vergleichbaren Verfahren (Schlüsselnummern) *

Aktueller Standard in der initialen Labordiagnostik und zur Überwachung im Therapieverlauf ist die Bestimmung der Serumtumormarker AFP (α -Fetoprotein), Beta-hCG (humanes Choriongonadotropin) und LDH (Laktatdehydrogenase). Die Kosten für die Bestimmung dieses Marker-Triplets belaufen sich in etwa auf ca. 33 EUR (vgl. Analogie aus dem aktuell gültigen EBM der GÖPn)

32350+32352+32471). Somit ergibt sich bei der zusätzlichen Anwendung des Verfahrens eine Kostendifferenz von 900 bis 1200 EUR pro Testanwendung

f. Fallzahl (ggf. geschätzt), bei der das Verfahren zur Anwendung kommt *

Die Diagnosegruppe Bösartige Neubildungen des Hodens als Hauptdiagnose gemäß ICD 10-4: C62.0/.1/.9 wurde im letzten verfügbaren Berichtsjahr 2018 für stationäre Aufnahmen insgesamt 10722-mal (408 /7128 / 3186) als Hauptdiagnose kodiert (Destatis Daten des Berichtsjahrs 2018). Diese Fallzahl ist gemäß der Daten des Krebsregisters des RKIs in Bezug zur Hauptdiagnose in den letzten Jahren konstant und schließt sowohl Aufnahmen für die initiale Therapie als auch die chemotherapeutische Nachbehandlung ein.

g. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der externen Qualitätssicherung relevant? *

(Vorschläge, die die externe Qualitätssicherung betreffen, sollten mit der dafür zuständigen Organisation abgestimmt werden.)

8. Sonstiges

(z.B. Kommentare, Anregungen, Literaturangaben bitte ausschließlich unter 7.c. aufführen)

Kommentar zur diagnostischen Differenzierung allgemein, Stellenwert und Differenzierung der genutzten Testungen allgemein:

Spezifische diagnostische Maßnahmen steuern mehr und mehr therapeutische Interventionen, und die Differenzierung der spezifischen Diagnostik muss möglich sein, um die langfristige Qualitätssicherung der onkologischen Diagnostik und Therapie zu ermöglichen.

Außerdem gilt der Schutz vor Übertherapie aber auch die Sicherung eines langfristigen Therapieerfolgs für den Patienten und kann nur durch genaue Identifikation der leitenden Maßnahmen evaluiert werden.

Des Weiteren wird durch die Erweiterung der Kodierungsmöglichkeiten der Transfer der Leistung in den ambulanten Sektor und eine spezifische Kodierung für eine diagnostische Maßnahme neben der schon im AOP Katalog enthaltenen Orchiektomie möglich.