



2. Ansprechpartner/-in (wenn nicht mit 1. identisch)

Organisation *	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.
Offizielles Kürzel der Organisation (sofern vorhanden)	DGKJ e.V.
Internetadresse der Organisation (sofern vorhanden)	www.dgkj.de
Anrede (inkl. Titel) *	Frau Dr.
Name *	Lutterbüse
Vorname *	Nicola
Straße *	Wilhelmstr. 2a
PLZ *	93049
Ort *	Regensburg
E-Mail *	nicola.lutterbuese@gkind.de
Telefon *	0941-2983668

Einwilligung zur Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten

- * Ich bin als Ansprechpartner/-in für diesen Vorschlag damit einverstanden, dass der Vorschlag einschließlich meiner unter Punkt 2 genannten personenbezogenen Daten zum Zweck der Vorschlagsbearbeitung verarbeitet und ggf. an Dritte weitergegeben wird, die an der Bearbeitung des Vorschlags beteiligt sind (z.B. Vertretende der Selbstverwaltung und der Fachverbände sowie der Organisationen oder Institutionen, die durch gesetzliche Regelungen mit der Qualitätssicherung im ambulanten und stationären Bereich beauftragt sind, Mitglieder der Arbeitsgruppe ICD und der Arbeitsgruppe OPS sowie ggf. weitere Expertinnen und Experten). Ich kann meine Einwilligung jederzeit widerrufen.
- Ich bin als Ansprechpartner/-in für diesen Vorschlag damit einverstanden, dass der Vorschlag **einschließlich** meiner unter Punkt 2 genannten personenbezogenen Daten auf den Internetseiten des BfArM veröffentlicht wird. Ich kann meine Einwilligung jederzeit widerrufen.
Sollten Sie damit nicht einverstanden sein, wird der Vorschlag ab Seite 4 veröffentlicht.



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) *

Basisdiagnostik bei unklarem Symptomkomplex um die Exomsequenzierung erweitern

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 BfArM 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:

Verbändeübergreifende DRG-AG mit Vertretern der Subdisziplinen der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.v. (DGKJ), der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH) und dem Berufsverband für Kinderkrankenpflege Deutschland e.V. (BeKD), Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)
und in Zusammenarbeit mit Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)

5. Der Vorschlag betrifft ein Verfahren, das durch die Verwendung eines oder mehrerer Medizinprodukte charakterisiert ist oder bei dem für die Durchführung der Prozedur ein Medizinprodukt benötigt bzw. eingesetzt wird*

- Nein
- Ja

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

b. Datum der letzten CE-Zertifizierung und Zweckbestimmung laut Gebrauchsanweisung. Es wird darum gebeten, die CE-Zertifizierung und die Gebrauchsanweisung zusammen mit dem Vorschlag zu übersenden oder nachzureichen



6. Der Vorschlag betrifft ein Verfahren, das durch die Verwendung eines oder mehrerer Arzneimittel charakterisiert ist oder bei dem für die Durchführung der Prozedur ein Arzneimittel benötigt bzw. eingesetzt wird *

Nein

Ja

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

b. Datum der letzten Arzneimittelzulassung, Name der erteilenden Institution und Zweckbestimmung laut Fachinformation. Es wird darum gebeten, die Fachinformation zusammen mit dem Vorschlag zu übersenden oder nachzureichen

7. Inhaltliche Beschreibung des Vorschlags *

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

Erweiterung der Prozedur 1-944 Basisdiagnostik bei unklarem Symptomkomplex bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern um eine NGS-basierte Gesamt-Exomsequenzierung

1-944.4 Mit molekulargenetischer Diagnostik durch Gesamt-Exomsequenzierung (NGS-basiert)

Hinw.: Eine zusätzliche durchgeführte erweiterte molekulargenetische Diagnostik und/oder einer Chromosomenanalyse ist gesondert zu kodieren (1-994.1, 1-994.2, 1-994.3). Eine gleichzeitige Untersuchung von Probenmaterial der Eltern ist nicht gesondert zu kodieren

Mindestmerkmale:

- Veranlassung einer diagnostischen genetischen Analyse durch den behandelnden Arzt mit Aufklärung und Einwilligung beider Eltern gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG)

- Durchführung einer dokumentierten, ggfs. telemedizinischen Fallkonferenz, an der mindestens ein behandelnder Arzt (FA für Kinder- und Jugendmedizin) und ein FA für Humangenetik aus dem die Diagnostik durchführenden Labor beteiligt sind

- Durchführung der Exomdiagnostik in einem nach DIN EN ISO 15189 akkreditierten Labor

.40 Bei Neugeborenen und Säuglingen, Single-Exomsequenzierung

.41 Bei Neugeborenen und Säuglingen, Trio-Exomsequenzierung

Hinw.:Die Untersuchung des Probenmaterials der Eltern ist nicht gesondert zu kodieren

.42 Bei Kindern, Single-Exomsequenzierung

Hinw.:Dieser Kode gilt für Patienten, die bei stationärer Aufnahme älter als 365 Tage sind, aber das 18. Lebensjahr noch nicht vollendet haben

.43 Bei Kindern, Trio-Exomsequenzierung

Zusätzlich beantragen wir analog der Vorgespräche beim BfArM unter 1-944.1

Inkl.: Einzelgenanalyse, Multigenanalyse

und unter 1-944.2

Inkl.: Array-CGH (Comparative Genomic Hybridisation), vergleichende genomische Hybridisierung

8. Problembeschreibung und Begründung des Vorschlags

a. Problembeschreibung *

Bei der Gesamt-Exomsequenzierung werden im Gegensatz zur Gesamt-Genomsequenzierung nur die kodierenden Sequenzen aller Gene eines Menschen analysiert, das entspricht ca. 1-2% des gesamten Genoms. Die Exomanalyse erfolgt entweder als Einzelanalyse (Single) bzw. auch unter Einbeziehung beider Eltern (Trio). Die Trio-Exomanalyse ermöglicht im Vergleich zur Single-Exomanalyse den sicheren Nachweis von Varianten sowie die sofortige Bewertung von Deletionen und Duplikationen (de novo bzw. parental vererbt). Insbesondere bei kongenital schwer kranken Kindern erklären de novo Varianten einen signifikanten Anteil der Krankheitsursache. Der Sequenzvergleich mit verfügbaren Datenbankstrukturen ermöglicht eine sichere Interpretation der Sequenzierdaten.

Welche Vorteile bietet das Verfahren:

A. Diagnoserate: Die Gesamt-Exomsequenzierung ist in Ländern mit vergleichbarer Versorgungsstruktur ein etabliertes diagnostisches Verfahren bei kritisch kranken Kindern und neuropädiatrischen Krankheitsbildern mit der im Vergleich zu allen anderen Untersuchungsverfahren höchsten Diagnoserate von 30-50%. Auch für andere klinische Entitäten ist die Exomanalyse first tier in der Diagnostik, z. B. der Entwicklungsverzögerung (Dong et al., 2020), primären Immundefizienzen (Arts et al., 2019), epileptischer Enzephalopathie (Palmer et al., 2018) oder mitochondrialen Syndromen (Gusic and Prokisch, 2021).

B. Therapierelevanz: Bei vielen Patienten ergeben sich aus der schnell und frühzeitig gegebenen genetischen Diagnose unmittelbare Konsequenzen für die Therapie, z. B. eine spezifische Behandlung von angeborenen Stoffwechselerkrankungen, bei Epilepsien die Auswahl des bestgeeignetsten anfallshemmenden Medikamentes, u. U. aber auch ein palliativmedizinisches Vorgehen (Tarailo-Graovac M et al., 2016; Splinter et al., NEJM 2018; Snoeijen-Schouwenaars FM, Epilepsia. 2019)

C. Kosten der Nicht-NGS-Diagnostik: Der bisher übliche langwierige und kostspielige Untersuchungsgang mit zahlreichen ambulanten und stationären Untersuchungen (diverse Laboruntersuchungen, EEG, Evozierte Potentiale, zahlreiche CTs, wiederholte MRTs, Muskelbiopsie, Hautbiopsie, spezielle Stoffwechseluntersuchungen u.a.m.) wird abgekürzt, das spart Geld. Aus diesem bisherigen diagnostischen Vorgehen ergaben sich auch Kosten für unnötige Transportwege kritisch kranker Kinder. Sollte die Diagnose dann tatsächlich eine Betreuung in einem spezialisierten Zentrum notwendig machen, ist der Verlegungsaufwand natürlich gerechtfertigt. Für Kinder, die vor Ort behandelt werden können oder die in eine palliative Therapie gehen, ist dieser Aufwand und die damit einhergehende Belastung für die Eltern nicht gerechtfertigt. (Chung CCY et al., Lancet Reg Health West Pac. 2020; Hajeems RZ et al., Genet Med 2021)

D. Kosten der NGS-Diagnostik: Die Überlegenheit der Trio-Exomsequenzierung wurde schon vielfach nachgewiesen, sowohl was die kürzere Untersuchungsdauer und die höhere Diagnoserate als auch

die höhere Wirtschaftlichkeit angeht (Córdoba M et al., PLoS One. 2018; Monroe GR et al., Genet Med 2018; Schofield D et al., Genet Med 2019).

E. Analogie: Zum Zeitpunkt der Notwendigkeit dieser Diagnostik sind die betroffenen Kinder oft noch stationär in der Neonatologie oder auf der pädiatrischen Intensivstation. Ihr Zustand ermöglicht keine Entlassung und damit auch keine ambulante Diagnostik. Im Gegensatz dazu ist mit der Maßgabe, keinen therapeutischen Ansatz zu übersehen, die Gesamt-Exomsequenzierung in den OPS-Regularien für die Therapieplanung von Tumorpatienten bereits etabliert. Damit ist für Tumorpatienten eine zeitgemäße und optimale genetische Diagnostik sowohl im ambulanten, als auch im stationären Bereich sichergestellt. Das sollte auch kranken Kindern ermöglicht werden. Aktuell ist diese Diagnostik jedoch nur für ambulant versorgte Kinder möglich.

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

Das beschriebene Untersuchungsverfahren wird in Kliniken im Routinebetrieb immer häufiger eingesetzt. Die Einführung der Prozedur 1-944.4 ist hier als Kostentrenner geeignet. Beim InEK wird später ein Antrag als Zusatzentgelt gestellt.

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

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

Zuordnung zu der Aufzählung 7.a:

Zu A: Diagnoserate

Dong, X., Liu, B., Yang, L., Wang, H., Wu, B., Liu, R., Chen, H., Chen, X., Yu, S., Chen, B., et al. (2020). Clinical exome sequencing as the first-tier test for diagnosing developmental disorders covering both CNV and SNV: a Chinese cohort. *Journal of medical genetics* 57, 558-566. • Die Studie zeigt für 1090 pädiatrische Patienten eine Diagnoserate von 41% und eine Kostenersparnis für die Gesamt-Exomsequenzierung.

Arts, P., Simons, A., AlZahrani, M.S., Yilmaz, E., Alldrissi, E., van Aerde, K.J., Alenezi, N., AlGhamdi, H.A., AlJubab, H.A., Al-Hussaini, A.A., et al. (2019). Exome sequencing in routine diagnostics: a generic test for 254 patients with primary immunodeficiencies. *Genome medicine* 11, 38. • Die Studie zeigt für 254 Patienten mit einer Immundefizienz eine Diagnoserate 28%, in einem Drittel der Fälle ergab sich eine Therapierelevanz.

Zu B: Therapierelevanz

Tarailo-Graovac M, et al. Exome Sequencing and the Management of Neurometabolic Disorders. *N Engl J Med.* 2016;374:2246-55. • WES bei 41 Patienten mit neurometabolischen Erkrankungen ergab in 68% eine definitive genetische Diagnose und führte in 44% zu Änderungen des therapeutischen Vorgehens. Splinter K, et al., Undiagnosed Diseases Network.

Splinter K, et al., Undiagnosed Diseases Network. Effect of Genetic Diagnosis on Patients with Previously Undiagnosed Disease. *N Engl J Med.* 2018;379:2131-2139. • Bei 36% der Patienten mit neu durch WES erhaltener Diagnose ermöglichte dies eine spezifische genetische Beratung zum Wiederholungsrisiko

Snoeijen-Schouwenaars FM, et al. Diagnostic exome sequencing in 100 consecutive patients with both epilepsy and intellectual disability. *Epilepsia.* 2019;60:155-164. • In dieser Studie ergaben sich bei 40% der Patienten, die durch WES eine genetische Diagnose erhielten, Änderungen der Therapie der Epilepsie.

Zu C: Kosten Nicht-NGS Diagnostik

Chung CCY, Leung GKC, Mak CCY, Fung JLF, Lee M, Pei SLC, Yu MHC, Hui VCC, Chan JCK, Chau JFT, Chan MCY, Tsang MHY, Wong WHS, Tung JYL, Lun KS, Ng YK, Fung CW, Wong MSC, Wong RMS, Lau YL, Chan GCF, Lee SL, Yeung KS, Chung BHY. Rapid whole-exome sequencing facilitates precision medicine in paediatric rare disease patients and reduces healthcare costs. *Lancet Reg Health West Pac.* 2020 Jul 24;1:100001. doi: 10.1016/j.lanwpc.2020.100001. PMID: 34327338; PMCID: PMC8315561. • In einer differenzierten Analyse konnte eine Kostenersparnis hinsichtlich der Dauer des stationären Aufenthalts als auch der Kosten für Differentialdiagnostik gezeigt werden.

Hayeems RZ, Michaels-Igbokwe C, Venkataramanan V, Hartley T, Acker M, Gillespie M, Ungar WJ, Mendoza-Londona R, Bernier FP, Boycott KM, Marshall DA. The complexity of diagnosing rare disease: An organizing framework for outcomes research and health economics based on real-world evidence. *Genet Med.* 2021 Dec 3:S1098-3600(21)05383-1. doi: 10.1016/j.gim.2021.11.005. Epub ahead of print. PMID: 34906497. • Die Studie erarbeitet einen effizienten Diagnostik work flow im Hinblick auf Exom- und Genom-Sequenzierung.

Zu D: Kosten NGS-Diagnostik

Córdoba M, et al.. Whole exome sequencing in neurogenetic odysseys: An effective, cost- and timesaving diagnostic approach. *PLoS One.* 2018;13:e0191228. • In dieser Studie hatten die Patienten im Durchschnitt bereits 11 Jahre herkömmliche Diagnostik vor Durchführung der WES hinter sich. Die Kosten der zuvor durchgeführten Diagnostik lagen um 60% höher als die Kosten für die WES.

Monroe GR, et al. Effectiveness of whole-exome sequencing and costs of the traditional diagnostic trajectory in children with intellectual disability. *Genet Med.* 2016;18:949-56. • Diese Studie zeigte, dass die Trio-WES im Durchschnitt nur 24% der Kosten der herkömmlichen Diagnostik verursacht.

Schofield D, Rynehart L, Shrestha R, White SM, Stark Z. Long-term economic impacts of exome sequencing for suspected monogenic disorders: diagnosis, management, and reproductive outcomes. *Genet Med.* 2019 Nov;21(11):2586-2593. doi: 10.1038/s41436-019-0534-x. Epub 2019 May 21. PMID: 31110331. Die Studie an 80 Kinder mit Verdacht auf eine monogenetische Erkrankung zeigt die Kosteneffektivität.

Zu E: Analogie: keine Literatur

e. Kosten (ggf. geschätzt) des Verfahrens *

Die geschätzten Kosten für die Durchführung und Interpretation von Trio-Gesamt-Exomsequenzierung liegen um 3.800 Euro. Basis für diese Vergütung sind die im EBM hinterlegte Vergütung von ca. 2.800 Euro pro Patient ergänzt um die Kosten für die Analyse der elterlichen Blutproben im Trioansatz.



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

entfällt

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

Die geschätzte Fallzahl liegt bei 600-700 Kinder im Jahr.

h. 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.)

entfällt

9. Bisherige Kodierung des Verfahrens

(Bitte nennen Sie, falls möglich, die Codes, die aus klassifikatorischer Sicht unabhängig vom Ergebnis der Gruppierung in Entgeltsystemen zurzeit für das Verfahren anzugeben sind)

Bislang ist die Kodierung der Gesamt-Exomsequenzierung nicht möglich.

10. Sonstiges

(z.B. Kommentare, Anregungen, Literaturangaben bitte ausschließlich unter 8.d aufführen)