



**hche** | Hamburg Center  
for Health Economics

---

*Interdisziplinäre Forschung  
für Effizienz und Qualität  
im Gesundheitswesen*

### **Evaluationskonzept**

**Evaluation des Modellvorhabens Genomsequenzierung bei seltenen und  
bei onkologischen Erkrankungen (EGSOE)**

Das Evaluationskonzept für das Modellvorhaben Genomsequenzierung (MVGGS) wurde vom Hamburg Center for Health Economics (HCHE) der Universität Hamburg in Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik der Medizinischen Universität Innsbruck (MUI) erstellt.

Autor:innen



Jonas Schreyögg

Tom Stargardt

Carolin Brinkmann

Sebastian Neumann-Böhme

Daniel Veit

Johannes Zschocke

Gunda Schwaninger

Martina Messner

Kathrin Taxer

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	6
1. Vorgehen Evaluation des Modellvorhabens Genomsequenzierung (MVGS).....	7
1.1 Relevanz und Vorstellung des Konsortiums .....	7
1.2 Ziele .....	9
1.3 Datenschutz und Ethikvotum im Evaluationskonzept.....	10
2. Evaluationsdesign (Forschungsfragen aus Anlage A und B) .....	11
2.1 AP1: Prozessmerkmale, Erfolgskennzahlen und Inanspruchnahme (A1, A3, A4, A5, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A20, A24, A25, A26, A27, A28, A29, A35) .....	11
2.2 AP2: Verständnis und Akzeptanz der Genomsequenzierung sowie Implementierung in die Regelversorgung (B39) .....	11
2.3 AP3: Diagnose- und Therapieempfehlungen (A15, A16, A17, A19, A21, A22, A23, A34) .....	12
2.4 AP4: Morbidität (A2, A6, A7, A8, A30, A31, A32, A33, A34).....	12
2.5 AP5: Mortalität (A30, A31, A32, A33).....	13
2.6 AP6: Lebensqualität (A30, A31).....	13
2.7 AP7: Kosten (A18).....	14
3. Datenquellen.....	14
3.1 GenDV-Daten.....	14
3.2 GKV-Routinedaten am FDZ Gesundheit und ihre Verknüpfung mit den GenDV-Daten.....	15
3.2.1 GKV-Routinedaten am FDZ Gesundheit .....	15
3.2.2 Verknüpfung der GenDV-Daten und GKV-Routinedaten am FDZ Gesundheit.....	16
3.3 Eigene Datenerhebungen .....	16
4. Methoden .....	17
4.1 Abschnitt A: Deskriptive statistische Methoden / GenDV-Daten (AP 1, 3-7) .....	17
4.2 Abschnitt B: Lebendiger Literaturreview (AP 2) .....	40
4.3 Abschnitt C: e-Delphi-Studie / Datenerhebung (AP 2).....	40
4.4 Abschnitt D: Patient:innenerhebung / Datenerhebung (AP 2, AP6).....	41
4.5 Abschnitt E: Differenz-in-Differenzen-Methode / GenDV-Daten & Routinedaten (für OE: AP4, AP 6, AP 7) ..	45
4.5.1 Auswahl der betrachteten OE und der Definition der betrachteten Endpunkte .....	45
4.5.2 Vergleich zwischen Gruppen im MVGS und der Routineversorgung.....	46
4.5.3 Differenz-in-Differenzen-Methode (DiD) zur Schätzung von Effekten im Vergleich zur Routineversorgung .....	50
4.6 Abschnitt F: Time-To-Event-Analysen / GenDV-Daten & Routinedaten (für OE: AP 5).....	50
4.7 Abschnitt G: Gesundheitsökonomische Modellierung / Datenerhebung (für SE/ HT: AP4-AP7) .....	52
4.7.2 Auswahlprozess der zu modellierenden Erkrankungen .....	53
4.7.3 Modellierung der seltenen Erkrankungen.....	54
4.7.4 Modellierung der hereditären Tumorprädispositionssyndrome .....	56
4.8 Abschnitt H: Schätzung der Versorgungskosten / GenDV-Daten (AP 7) .....	58
4.9 Abschnitt I: [Zusatzmodul] Versorgungskosten (AP 7) .....	60
5. Zeitplanung .....	63
Literaturverzeichnis.....	66

## Abkürzungsverzeichnis

ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CGP	Complex Genomic Profiling
CP	Custom Panel
DiD	Differenz-in-Differenzen-Methode
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft
EB	Entropy Balancing
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECI	Elixhauser Comorbidity Index
FDZ	Forschungsdatenzentrum
GenDV	Genomdatenverordnung
GfH	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GRZ	Genomrechenzentren
HCHE	Hamburg Center for Health Economics
HT	hereditäre Tumorprädispositionssyndrome
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio (inkrementelles Kosten-Effektivitäts-Verhältnis)
ICU	Intensive Care Unit (Intensivstation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KDK	klinische Datenknoten
ML	Machine Learning
MTB	Molecular-Tumor-Board (Molekulares Tumorboard)
MUI	Medizinische Universität Innsbruck
MV	Modellvorhaben
MVGS	Modellvorhaben Genomsequenzierung
NGS	next generation sequencing
OE	onkologische Erkrankungen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PEPP	Pauschalierendes Entgeltsystem für psychiatrische und psychosomatische Einrichtungen
PSM	Propensity-Score-Matching
QALY	Quality Adjusted Life Years (qualitätsadjustiertes Lebensjahr)
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studien)
RKI	Robert Koch-Institut
RMST	Restricted Mean Survival Time
SE	seltene Erkrankungen
TOMs	technische und organisatorische Maßnahmen
TTE	Time-to-Event-Analysen
USZ	Universitätsspital Zürich
VUD	Verband der Universitätsklinika Deutschlands
WES	whole exome sequencing (Ganzexomsequenzierung)
WGS	whole genome sequencing (Ganzgenomsequenzierung)

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Vorläufige Variablenselektion.....	18
Tabelle 2: Beispielhafte Baseline Merkmale für das Entropy Balancing .....	49
Tabelle 3: Beispielhafte Elixhauser Indikatoren für die Bestimmung der Komorbiditätsstruktur.....	49
Tabelle 4: Landesüberblick zur Genomsequenzierung .....	60

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Organigramm Konsortium.....	8
Abbildung 2: Vergleichsgruppen für Evaluationskonzept .....	47
Abbildung 3: Beispielmodell einer gesundheitsökonomischen Evaluation .....	57

## 1. Vorgehen Evaluation des Modellvorhabens Genomsequenzierung (MVGGS)

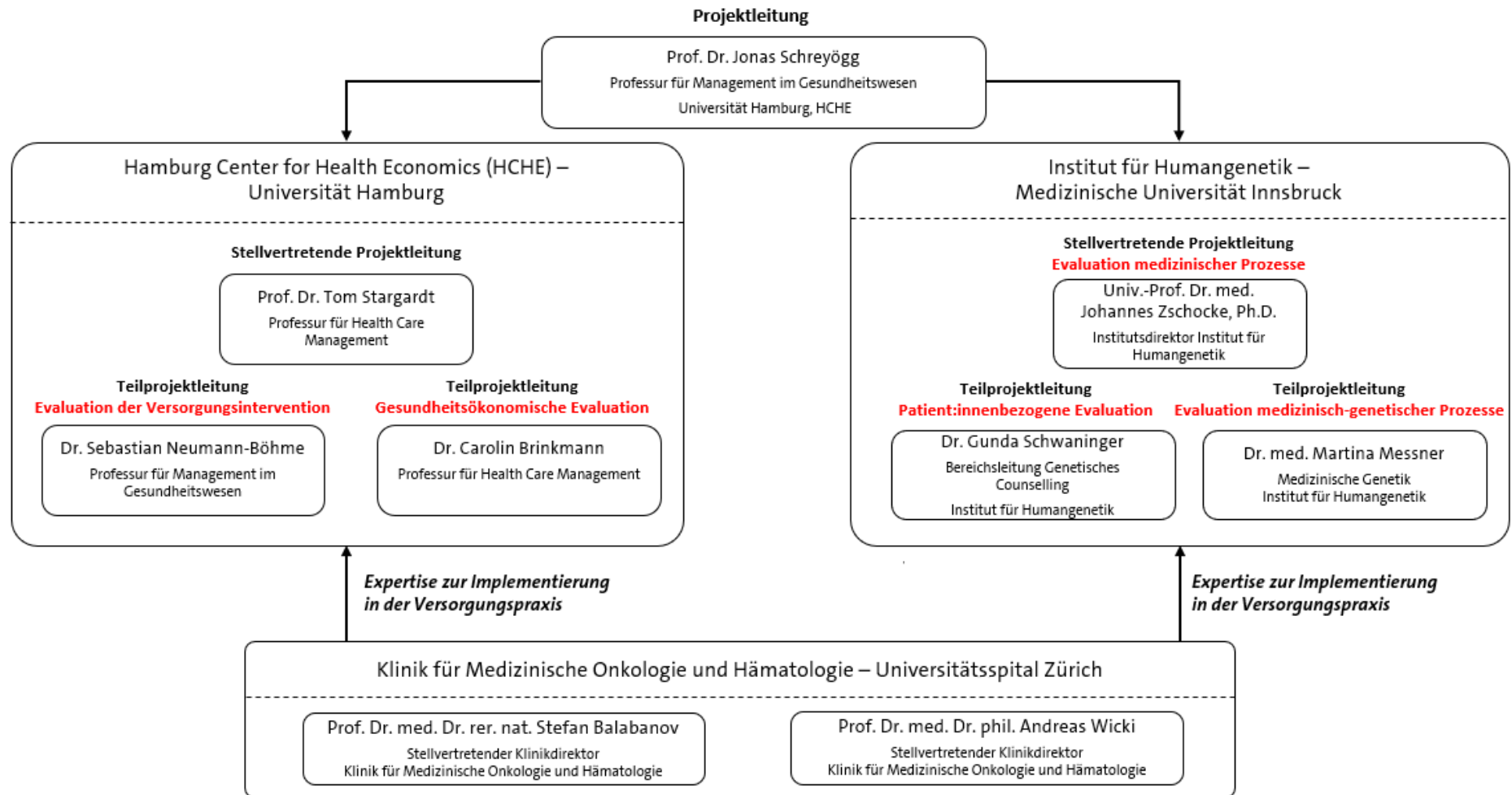
### 1.1 Relevanz und Vorstellung des Konsortiums

Die massiv-parallele Sequenzierung (Next Generation Sequencing, NGS) in Kombination mit der steigenden Rechenkapazität für große Datenmengen kann einen enormen Fortschritt für die Versorgung bedeuten (Nakagawa & Fujita, 2018), insbesondere bei Patient:innen mit onkologischen Erkrankungen (OE), seltenen Erkrankungen (SE) oder bei hereditären Tumorprädispositionssyndromen (HT). Die Ganzgenomsequenzierung (WGS), bei welcher auch der nicht-proteinkodierende Teil des Genoms sequenziert wird, bietet durch die umfassendere Analyse gegenüber der Ganzexomsequenzierung (WES) erweiterte Informationen zu pathogenen Veränderungen im Genom und kann bei neuen Erkenntnissen zur Pathogenese von Erkrankungen ohne die Einholung neuer Blut- bzw. Gewebeproben erneut analysiert werden (Bagger et al., 2024).

Das **interdisziplinäre Konsortium** verbindet für das umfassende Konzept zur Evaluation des Modellvorhabens Genomsequenzierung (MVGGS) verschiedene Perspektiven, um eine fundierte Bearbeitung sicherzustellen. Dies umfasst die Bereiche (s. Abbildung 1):

- (i) **Versorgungsmanagement**, durch langjährige Erfahrung in der **Leitung von großen Projekten** im Bereich Versorgungsforschung mit Sekundär- bzw. Routinedaten, sowie der Entwicklung von **Handlungsempfehlungen** für Politik, Kassen und Verbände; langjährige Erfahrung in der **Analyse von großzahligen Datensätzen** unter anderem zu seltenen und onkologischen Erkrankungen (Projektpartner: *HCHE*),
- (ii) **Gesundheitsökonomische Evaluation** sowohl unter **Nutzung etablierter Modelle aus der onkologischen Versorgungsforschung** als auch neuerer Entwicklungen im Bereich der **Ökonometrie bzw. der kausalanalytischen Evaluationsforschung**; langjährige Erfahrung in der **Durchführung von ökonomischen Evaluationen und Modellierungen** bei seltenen und onkologischen Erkrankungen (Projektpartner: *HCHE*),
- (iii) Evaluation von **medizinischen Prozessen der Genomsequenzierung sowie der Patient:innen Beratung basierend auf Genominformationen** für seltene und onkologische Erkrankungen; langjährige Erfahrung mit der **Durchführung und Interpretation verschiedener Arten von Genomsequenzierungen** (Projektpartner: *Medizinische Universität Innsbruck, Institut für Humangenetik*) und
- (iv) Erfahrungen in der **Nutzung von Genominformationen für klinische Entscheidungen bei onkologischen und seltenen Erkrankungen in der Versorgungspraxis**; **Erfahrungen mit dem Betrieb von Genomsequenzierungsplattformen** (Projektpartner: *Universitätsspital Zürich, Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie*).

Abbildung 1: Organigramm Konsortium



## 1.2 Ziele

Das vorliegende Evaluationskonzept stellt den **patient:innenrelevanten Nutzen** der genommedizinischen Versorgung, d.h. für die erkrankten Personen, in den Vordergrund. Neben einer beschreibenden Analyse erfolgt durch die Bildung geeigneter Kontrollgruppen, wo immer möglich, eine Analyse mit kausalem Anspruch. Dies ist deshalb entscheidend, da nur so eine Trennung der Wirkungen des MVGS von den über die Zeit eintretenden Veränderungen möglich ist. Das Konzept folgt dabei dem Papier „Allgemeine Methoden“ des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2023). Zusätzlich soll das Projekt aus Patient:innenperspektive durch eine Primärerhebung evaluiert werden und eine gesundheitsökonomische Betrachtung (Kosten und Nutzen) unter Berücksichtigung des Einflusses der Genomsequenzierung auf die Versorgungskosten im Projekt erfolgen.

### **Welchen Vorteil haben *kausale Analysen* gegenüber deskriptiven Prozessindikatoren?**

Deskriptive Analysen von Projekt- und Prozessindikatoren ermöglichen es zunächst, Rückschlüsse auf die untersuchte Population zu ziehen, um Muster und Korrelationen zu beschreiben. Kausale Analysen mit Kontrollgruppe ermöglichen durch die Kontrolle von Störfaktoren hingegen verlässliche Schlussfolgerungen hinsichtlich der Existenz und Größe des Projekteffektes über die untersuchte Population hinaus. Wenn als Ziel der Evaluation Aussagen über die Implementierung des MVGS in der Regelversorgung getroffen werden sollen, sind kausale Methodiken essentiell.

### **Warum ist eine *Kontrollgruppe* für die Evaluation notwendig?**

Analog zum Vorgehen bei der Evaluierung von Wirkeffekten in klinischen Studien ist die Nutzung einer Kontrollgruppe auch im Nachweis des Wirkeffekts des MVGS essentiell. Durch den Vergleich mit einer Kontrollgruppe lässt sich feststellen, ob der beobachtete Effekt (z. B. Diagnose, bessere Morbidität, Kostenvorteile) tatsächlich auf die Genomsequenzierung oder auf andere Faktoren zurückzuführen ist. Dies ist besonders relevant, wenn Aussagen über die Implementierung des Modellvorhabens in die Regelversorgung aus der Evaluation abgeleitet werden sollen.

### **Warum erfordert die Evaluation eine *Verknüpfung* zwischen GenDV-Daten und GKV-Routinedaten?**

Um mithilfe einer Kontrollgruppe Kausalität für Wirkeffekte in einer beobachteten Patient:innengruppe etablieren zu können, sind vielfältige Informationen notwendig. Die Verknüpfung zwischen GenDV-Daten und GKV-Routinedaten ermöglicht zwei zentrale Erfordernisse für die kausale Analyse:

1. Die Interventionsgruppe der Patient:innen im MVGS kann durch die Informationen aus den GenDV-Daten charakterisiert werden, aber zeitlich umfangreiche, standardisierte Informationen zu Morbidität, Komorbiditäten und der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen vor und nach Einschluss in das MVGS sind nur aus den GKV-Routinedaten derselben Patient:innen identifizierbar.
2. Aus den GKV-Routinedaten am FDZ Gesundheit kann eine Kontrollgruppe identifiziert werden, welche anhand ähnlicher Charakteristika in Bezug auf die Interventionsgruppe für die kausale Analyse gematcht werden soll. Zur Ermittlung des Erkrankungsstadiums für die Kontrollgruppe soll mittels Machine Learning und auf Basis der verknüpften Daten für die Interventionsgruppe ein Algorithmus entwickelt werden.

Eine kausale Analyse ohne die Verknüpfung zwischen GenDV-Daten und GKV-Routinedaten ist innerhalb des hier vorgestellten Evaluationsvorhabens nicht möglich.

### **1.3 Datenschutz und Ethikvotum im Evaluationskonzept**

Im Projekt werden eine Vielzahl verschiedener Datenquellen mit unterschiedlichen Datenschutzanforderungen verwendet. Das HCHE verfügt über umfassende Erfahrung im Umgang mit sensiblen Gesundheitsforschungsdaten durch laufende und frühere Projekte, bei denen ähnliche Datenquellen zum Einsatz kamen (z.B. die Innovationsfondsprojekte „Gesundes Billstedt-Horn“, „CED-Bio“, „M@ditä“, „VERhO“). Unter Einhaltung der Datensparsamkeit und um den Anforderungen der Datenschutz-Grundverordnung (Art. 5, 24, 25 und 32 DSGVO) zur sicheren Speicherung von sensiblen Gesundheitsforschungsdaten zu entsprechen, werden die technischen und organisatorischen Maßnahmen (TOMs) am HCHE bis 12/2025 dokumentiert. Ebenfalls erfolgt bis 12/2025 der Eintrag in das Verarbeitungsverzeichnis der UHH. Im Rahmen des Vergabeprozesses wurde ein AVV zur Verarbeitung der Daten nach Art. 28 DSGVO getroffen. Neben den Daten aus der Genomdatenverordnung (GenDV) wird der Einbezug weiterer Datenquellen (siehe Kapitel 3. Datenquellen) angestrebt.

Das HCHE plant ein Ethikvotum für das Gesamtprojekt bei der Landesärztekammer Hamburg einzuholen. Für die Erhebungen, bei welchen die Erfahrungen der Patient:innen erhoben werden, wird zusätzlich ein Ethikvotum bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Innsbruck angestrebt. Im Ethikantrag werden die verwendeten wissenschaftlichen Methoden, sowie die Rekrutierung und Befragung der Studienteilnehmer:innen im Detail dargelegt. Es wird spezifiziert, welche Patient:innen an der Befragung teilnehmen können und wie (Definition von

Ein- und Ausschlusskriterien, genaue Beschreibung der Kohorte inklusive Darlegung/Begründung für die Auswahl und Beschreibung des Ablaufs der Zustimmung zur Teilnahme). Ebenso wird das Rekrutierungsverfahren der Studienteilnehmer:innen über die Leistungserbringer im Ethikantrag spezifiziert, welche Fallzahlen dabei angestrebt werden und wie die Pseudonymisierung der Patient:innendaten erfolgt. Möglicherweise auftretende Probleme werden identifiziert und genannt, wie auch der Wissenszuwachs, der durch die Studie erzielt werden soll, sowie dessen Bedeutung für die Patient:innen. Alle Zentren, die an der Patient:innenbefragung mitwirken, sowie die jeweiligen Verantwortlichen in den Einrichtungen, werden genannt. Vor Einreichung des Ethikvotums ist die Verknüpfung von Patient:innendaten aus der GenDV mit den empirisch erhobenen Daten der Patient:innenbefragung vom GKV-Spitzenverband in Zusammenarbeit mit den Evaluator:innen, RKI und BfArM sicherzustellen.

## **2. Evaluationsdesign (Forschungsfragen aus Anlage A und B)**

### **2.1 AP1: Prozessmerkmale, Erfolgskennzahlen und Inanspruchnahme (A1, A3, A4, A5, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A20, A24, A25, A26, A27, A28, A29, A35)**

Zur Evaluation des Modellvorhabens Genomsequenzierung ist es zunächst zweckmäßig, die Prozessmerkmale, Erfolgskennzahlen und die Inanspruchnahme bzw. Nutzung von Genomsequenzierung festzustellen. Kern des Evaluationskonzepts ist damit die Beantwortung der Forschungsfragen aus Anlage A und B der Leistungsbeschreibung zur Ausschreibung. Hier werden die Forschungsfragen A1, A3, A4, A5, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A20, A24, A25, A26, A27, A28, A29, A35 (nachdem ein Konzept zur Reanalyse vorliegt) mittels Daten der GenDV bearbeitet. Zur Bearbeitung werden **deskriptive statistische Methoden** genutzt (siehe **Methoden** Abschnitt A). Um einen detaillierten Einblick geben zu können, erfolgt eine Stratifizierung der Ergebnisse nach Art der Erkrankung (OE, SE, HT) sowie an geeigneten Stellen getrennt nach Leistungserbringern (z. B. bei der Analyse der Rekrutierungsverläufe).

### **2.2 AP2: Verständnis und Akzeptanz der Genomsequenzierung sowie Implementierung in die Regelversorgung (B39)**

AP2 bearbeitet die Forschungsfrage B39. Aus den Erkenntnissen des Arbeitspaketes werden Faktoren identifiziert, die eine patient:innengerechte, effiziente und effektive Überführung der Leistungserbringung in die Regelversorgung ermöglichen und helfen, die Beibehaltung der darin etablierten Qualitätsstandards sicherzustellen.

Dafür ist es notwendig, zu verstehen, wie sich die Empfehlungen zur Durchführung der Genomsequenzierung international über die Zeit hin verändern, wie Stakeholder in Deutschland das Modellvorhaben einschätzen, bewerten und welche Erfahrungen sie mit den Prozessen des Modellvorhabens gesammelt haben und wie die Akzeptanz der Genomsequenzierung und der Prozesse des Modellvorhabens aus Patient:innen-Sicht ist.

- (i) Die Veränderung der internationalen Empfehlungen für die Durchführung von Genomsequenzierung wird durch **Literaturrecherchen** erarbeitet. Hierzu wird ein „le-

bendiger systematischer Review“, also das wiederholte Durchführen einer systematischen Recherche und Auswertung, über den Projekthorizont durchgeführt (siehe **Methoden** Abschnitt **B**).

- (ii) Die **Involvierung von Stakeholdern**, um verschiedene Sichtweisen auf Abläufe bei der Implementation in der Regelversorgung zu beschreiben, soll mittels einer zweistufigen e-Delphi-Studie erfolgen (siehe **Methoden** Abschnitt **C**).
- (iii) Weiterhin soll eine **quantitative Befragung der Patient:innen** über einen Online-Fragebogen durchgeführt werden (siehe **Methoden** Abschnitt **D**). Diese wird einerseits relevante Endpunkte als auch Informationen zur Lebensqualität aus Patient:innen-Sicht erheben (siehe Arbeitspaket **2.6**). Zum anderen werden die Akzeptanz der Genomsequenzierung und mögliche Implementationsfaktoren aus Patient:innen-Sicht untersucht.

**Folgen einer verzögerten oder fehlenden Mitarbeit durch die Leistungserbringer und ausbleibende Verknüpfung der Fragebogenergebnisse mit GenDV-Daten**

Wir weisen darauf hin, dass für das Durchführen der Patient:innenbefragung eine Mitarbeit der Leistungserbringer zwingend notwendig ist, da den Evaluator:innen die Kontaktdaten im Rahmen des Projektes nicht direkt zur Verfügung gestellt werden. Eine erfolgreiche Befragung setzt eine intensive Unterstützung und Kooperation der Leistungserbringer voraus.

Die geplante Evaluation ist insofern nur dann möglich, wenn das Evaluator:innenteam über die Leistungserbringer Zugang zu den zu befragenden Personen erhält. Auch die Verknüpfung von Patient:innendaten aus der GenDV mit den empirisch erhobenen Daten der Patient:innenbefragung ist durch Zusammenarbeit aller Beteiligten (Evaluator:innen, BMG, RKI, BfArM, GKV-Spitzenverband) sicherzustellen.

### **2.3 AP3: Diagnose- und Therapieempfehlungen (A15, A16, A17, A19, A21, A22, A23, A34)**

Dieses Arbeitspaket fokussiert auf die durch die Genomsequenzierung veränderte Diagnostik und die Therapieempfehlung (Fragen A15, A16, A17, A19, A21, A22, A23, A34).

- (I) Zur Bearbeitung werden **deskriptive statistische Methoden** genutzt (siehe **Methoden** Abschnitt **A**). Um einen detaillierten Einblick geben zu können, erfolgt eine Stratifizierung der Ergebnisse nach Art der Erkrankung (OE, SE, HT) sowie an geeigneten Stellen getrennt nach Leistungserbringern.

### **2.4 AP4: Morbidität (A2, A6, A7, A8, A30, A31, A32, A33, A34)**

Das Arbeitspaket fokussiert auf Veränderungen in der Morbidität durch die Genomsequenzierung (Fragen A2, A6, A7, A8, A30, A31, A32, A33, A34).

- (I) Zur Bearbeitung werden einerseits **deskriptive statistische Methoden** genutzt (siehe **Methoden** Abschnitt **A**). Um einen detaillierten Einblick geben zu können, erfolgt eine Stratifizierung der Ergebnisse nach Art der Erkrankung (OE, SE, HT) sowie an geeigneten Stellen getrennt nach Leistungserbringern.
- (II) Anschließend wird aufbauend auf den **mit Routinedaten verknüpften GenDV-Daten** und dem **Differenz-in-Differenzen-Ansatz** für 2 OE ein (kausaler) Vergleich der Personen im MVGS mit Personen aus der Regelversorgung durchgeführt (siehe **Methoden** Abschnitt **E**).
- (III) Die Analysen zu Morbiditätsveränderungen von SE und HT erfolgen anhand je 2 ausgewählter SE bzw. HT mittels einer **gesundheitsökonomischen Modellierung** auf Basis bester empirischer Evidenz (siehe **Methoden** Abschnitt **G**). Die zu analysierenden OE, SE und HT werden in Abstimmung mit dem Auftraggeber ausgewählt.

### 2.5 AP5: Mortalität (A30, A31, A32, A33)

Das Arbeitspaket fokussiert auf Veränderungen in der Mortalität durch die Genomsequenzierung (Fragen A30, A31, A32, A33).

- (I) Zur Bearbeitung werden einerseits **deskriptive statistische Methoden** genutzt (siehe **Methoden** Abschnitt **A**). Um einen detaillierten Einblick geben zu können, erfolgt eine Stratifizierung der Ergebnisse nach Art der Erkrankung (OE, SE, HT) sowie an geeigneten Stellen getrennt nach Leistungserbringern.
- (II) Anschließend wird aufbauend auf den **mit Routinedaten verknüpften GenDV-Daten** und **Time-To-Event-Analysen** für 2 OE ein Vergleich der Personen im MVGS mit Personen aus der Regelversorgung durchgeführt (siehe **Methoden** Abschnitt **F**). Vor dem Hintergrund der derzeit verfügbaren Therapieoptionen und der Laufzeit des Modellvorhabens ist es allerdings ungewiss, dass sich WGS in der Gesamtpopulation in einer deutlich messbaren Reduktion der Mortalität niederschlägt. Die Mortalität wird daher primär als langfristiger Endpunkt betrachtet; für die Abbildung potenzieller Nutzenwirkungen von WGS sind patient:innenrelevante Zwischen- und Linienendpunkte besonders bedeutsam.
- (III) Die Analysen zu Veränderungen der Mortalität bei SE und HT erfolgen anhand je 2 ausgewählter SE bzw. HT mittels einer **gesundheitsökonomischen Modellierung** auf Basis bester empirischer Evidenz (siehe **Methoden** Abschnitt **G**). Die zu analysierenden OE, SE und HT werden in Abstimmung mit dem Auftraggeber ausgewählt.

### 2.6 AP6: Lebensqualität (A30, A31)

Das Arbeitspaket fokussiert auf Veränderungen in der Lebensqualität durch die Genomsequenzierung (Fragen A30, A31).

- (I) Zur Bearbeitung werden einerseits **deskriptive statistische Methoden** genutzt (siehe **Methoden** Abschnitt **A**). Hierbei werden die GenDV-Daten um eine Erhebung eigener

Daten bei Patient:innen ergänzt (siehe **Methoden** Abschnitt **D**). Um einen detaillierten Einblick geben zu können, erfolgt eine Stratifizierung der Ergebnisse nach Art der Erkrankung (OE, SE, HT) sowie an geeigneten Stellen getrennt nach Leistungserbringern.

- (II) Die Analysen zur Veränderung der Lebensqualität bei SE und HT erfolgen anhand je 2 ausgewählter SE bzw. HT mittels einer **gesundheitsökonomischen Modellierung** auf Basis bester empirischer Evidenz (siehe **Methoden** Abschnitt **G**). Die zu analysierenden SE und HT werden in Abstimmung mit dem Auftraggeber ausgewählt.

## 2.7 AP7: Kosten (A18)

Das Arbeitspaket fokussiert auf Veränderungen in den Kosten durch die Genomsequenzierung (Frage A18). Dabei werden die wichtigsten Leistungsbereiche (stationär, ambulant, Arzneimittel, Krankengeld) für die Analysen herangezogen. Für einzelne Krankheiten können abweichend davon andere Leistungsbereiche von besonderer Relevanz sein (z. B. Heilmittel).

- (I) Zur Bearbeitung werden einerseits **deskriptive statistische Methoden** genutzt (siehe **Methoden** Abschnitt A bzw. H). Um einen detaillierten Einblick geben zu können, erfolgt eine Stratifizierung an geeigneten Stellen getrennt nach Leistungserbringern (z. B. bei der Analyse der Rekrutierungsverläufe).
- (II) Aufbauend auf den **mit Routinedaten verknüpften GenDV-Daten** und dem Differenz-in-Differenzen-Ansatz für 2 OE wird ein (kausaler) Vergleich der Personen im MVGS mit Personen aus der Regelversorgung durchgeführt (siehe **Methoden** Abschnitt **E**).
- (III) Die Analysen zu Kostenveränderungen von SE und HT erfolgen anhand je 2 ausgewählter SE bzw. HT mittels einer **gesundheitsökonomischen Modellierung** auf Basis bester empirischer Evidenz (siehe **Methoden** Abschnitt **G**). Die zu analysierenden OE, SE und HT werden in Abstimmung mit dem Auftraggeber ausgewählt.
- (IV) [Zusatzmodul] Schätzung der Versorgungskosten auf Basis von selbst erhobenen Daten (siehe **Methoden** Abschnitt I).

## 3. Datenquellen

### 3.1 GenDV-Daten

Im Rahmen der Versorgung durch das MVGS werden **klinische und genomische Daten** von Patient:innen auf Grundlage des § 64e SGB V und der Genomdatenverordnung erhoben, hier als GenDV-Daten betitelt. Diese Daten enthalten technische Informationen zur Meldung, Charakteristika der Genomsequenzierung, umfassen die Einwilligung und Teilnahmeerklärung, sowie Versorgungsdaten zu Vorbefunden, der durchgeführten Versorgung im MVGS und zur Nachverfolgung (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2025). Neben der Nutzung für die Durchführung des MVGS werden die GenDV-Daten ebenfalls für die Evaluation verwendet,

um die Fragen der Anlage A in der Leistungsbeschreibung des GKV-Spitzenverbandes zu beantworten.

Der **Zugang** zu den GenDV-Daten wird den Evaluator:innen über einen Datendienst des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ermöglicht (§ 64e Abs. 11 a und b SGB V). Die Abstimmung des Datenzugriffs in einer gesicherten Datenumgebung wird zwischen den Evaluator:innen und dem BfArM bilateral erfolgen, wobei die GenDV-Daten nur in pseudonymisierter Form zur Analyse zur Verfügung gestellt werden. Die zwei Datenplattformen der klinischen Datenknoten (KDK) und genomischen Rechenzentren (GRZ) werden im Rahmen der Phase 0 initial von den Leistungserbringern nach Vorgaben des BfArM befüllt (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2025). Für die Beantwortung einiger Fragen der Anlage A der Leistungsbeschreibung zur Evaluation ist die Verknüpfung der Daten von KDK und GRZ erforderlich (siehe auch Kapitel 4.1 bzw. Methoden des *Abschnitts A*), was in Phase 1 seitens des BfArMs und des Robert-Koch-Instituts (RKI) vorgesehen ist. Phase 1 wird für Q3/26 erwartet.

Obwohl die Bearbeitung der Fragen aus Anlage A der Leistungsbeschreibung zur Ausschreibung einen Überblick über das MVGS erlaubt, ist dieser für die Beurteilung von Effekten bei einer Implementierung der genombasierten Versorgung in die Regelversorgung nur eingeschränkt nutzbar (Frage B36). Dies liegt daran, dass bei den GenDV-Daten insbesondere (i) die Vor- und Nachbeobachtung nach Therapieentscheidung aufgrund von freiwilligen Einträgen nicht gesichert ist, und (ii) Kontrollgruppen nur bedingt aus den GenDV-Daten konstruiert werden können.

### **3.2 GKV-Routinedaten am FDZ Gesundheit und ihre Verknüpfung mit den GenDV-Daten**

#### **3.2.1 GKV-Routinedaten am FDZ Gesundheit**

Um den patientenrelevanten Nutzen möglichst kausal erfassen und quantifizieren zu können, werden folgende weitere Daten verwendet (Frage B37):

**GKV-Routinedaten** ermöglichen es, (i) eine detaillierte, lückenlose Beobachtung vor der Genomsequenzierung zu erhalten (relevant für die Zeit bis zur Diagnose und die Kosten), (ii) eine detaillierte, lückenlose (therapieseitige) Nachbeobachtung zu gewährleisten (relevant für die Morbidität, Mortalität und Kosten) und (iii) eine Kontrollgruppe über die bereits in der Regelversorgung erfolgten Sequenzierungen (z. B. Einheitlicher Bewerbungsmaßstab Ziffer 11522) zu bilden.

Der Zugang zu den GKV-Routinedaten erfolgt am Forschungsdatenzentrum (FDZ) Gesundheit; dieser Datensatz wird in diesem Konzept als GKV-Routinedaten betitelt. Die Antragstellung zum Datenzugang erfolgt über den GKV-Spitzenverband kostenneutral für die Evaluator:innen. Eine initiale bilaterale Abstimmung zum Datenzugang zwischen FDZ Gesundheit und Evaluator:innen ist für Q4/25 vorgesehen. Die Bearbeitung erfolgt anhand der pseudonymisierten Daten in einer sicheren Verarbeitungsumgebung, die vom FDZ Gesundheit bereitgestellt wird.

Da sich das FDZ Gesundheit zurzeit in der Aufbauphase befindet, existieren verschiedene Datenmodelle. Datenmodell 3 enthält Versichertendaten ab 2019 und ist aufgrund des deutlich umfassenderen Dateninhalts sowie eindeutiger Primärschlüssel für die hier vorgesehenen Analysen

geeignet. Datenmodell 3 beinhaltet Versichertenstammdaten, die Inanspruchnahme (d.h. Versorgungsleistungen), Diagnosen und Kosten zu stationären und ambulanten Leistungen sowie Arzneimitteldaten (Forschungsdatenzentrum Gesundheit, 2025). Ein periodenübergreifendes Pseudonym im Datensatz ermöglicht die jahresübergreifenden Analysen. Neuere Datenmodelle (bspw. Version 4 inklusive der Daten des Pflegesektors ab Berichtsjahr 2024), welche im Laufe der Evaluation erweiterte Informationen zu spezifischeren Analysen bieten, werden mithilfe der dann veröffentlichten Datensatzspezifikationen auf ihre Eignung für die Kausalanalysen geprüft.

### 3.2.2 Verknüpfung der GenDV-Daten und GKV-Routinedaten am FDZ Gesundheit

Zur Sicherstellung einer adäquaten Risikoadjustierung (siehe **Methoden** Abschnitt **E, F, H**), insbesondere der Kontrolle für das Stadium einer diagnostizierten Krebserkrankung, wird eine **Verknüpfung der GKV-Routinedaten mit den GenDV-Daten** am FDZ Gesundheit benötigt (§ 64e Abs. 9c Satz 13 SGB V). Eine initiale Abstimmung zum Datenzugang zwischen FDZ Gesundheit und Evaluator:innen ist für Q4/25 vorgesehen. Der verknüpfte Datensatz wird über die Dateninfrastruktur des FDZ Gesundheit bereitgestellt und wird **für Q3/27 erwartet**. Wie in Kapitel 3.2.1 ausgeführt, werden die verknüpften Daten in einer sicheren Verarbeitungsumgebung den Evaluator:innen kostenneutral zur Verfügung gestellt und pseudonymisiert ausgewertet.

#### Folgen einer verzögerten Datenlieferung und ausbleibenden Verknüpfung

Wir möchten anmerken, dass ohne die rechtzeitige (siehe Zeitplanung, Abschnitt 5) Verknüpfung eine adäquate Risikoadjustierung nicht sichergestellt werden kann. Dies hätte zur Folge, dass das Ableiten kausaler Rückschlüsse zum Modellvorhaben nicht möglich sein wird und sich auf Assoziationen beschränken wird. Somit könnte ohne die rechtzeitige Verknüpfung **im Abschlussbericht nicht bewertet werden, ob das Modellvorhaben einen patientenrelevanten Mehrwert gegenüber der bisherigen Regelversorgung bietet.**

Die auszuwählenden OE (siehe Kapitel 4.5.1) determinieren dann (in **AP4, AP5, AP7** beschriebene Fragestellungen mittels **Methoden** aus Abschnitten **E, F, H**), für welche Subpopulationen die mit GKV-Routinedaten verknüpften GenDV-Daten ausgewertet werden.

### 3.3 Eigene Datenerhebungen

Außerdem halten wir in Ergänzung eigene **quantitative Erhebungen** bei Patient:innen für wichtig, um die Perspektiven der beteiligten Stakeholder auf das MVGS und die Perspektive der Patient:innen und damit den Grad der Patient:innenzentrierung festzustellen. Im Rahmen des Projektes sind folgende eigene Datenerhebungen geplant:

- (I) Befragung von Stakeholdern über eine e-Delphi-Studie (siehe **Methoden** Abschnitt **C**)
- (II) Befragung von Patient:innen (siehe **Methoden** Abschnitt **D**)
- (III) Erhebung von Daten zur Parametrisierung gesundheitsökonomischer Modelle aus Literatur und ggfs. Routinedaten / GenDV-Daten (siehe **Methoden** Abschnitt **G**)

(IV) Erhebung von Daten zur Ermittlung der Versorgungskosten [Zusatzmodul] (siehe **Methoden** Abschnitt I)

Für die unter (ii) erhobenen Daten wird ebenfalls eine Verknüpfung mit den GenDV-Daten angestrebt (siehe Abschnitt 4.4).

## **4. Methoden**

### **4.1 Abschnitt A: Deskriptive statistische Methoden / GenDV-Daten (AP 1, 3-7)**

Die deskriptiven Analysen der GenDV-Daten zu den jeweiligen Fragestellungen umfassen bspw. Lage- und Streumaße wie Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum, Modus, mittlere absolute und relative Abweichung sowie Konfidenzintervalle (soweit das Skalenniveau der Daten es erlaubt), Minimum und Maximum (soweit datenschutzrechtlich möglich). Darüber kann eine grafische Ergebnisdarstellung, z. B. mit Hilfe von Boxplots und Histogrammen erfolgen. Um Vergleiche zwischen den Sequenzierungsarten WGS, WES und Custom Panel oder Gruppen von Leistungserbringern abzubilden, kommen T-Tests bzw. Chi<sup>2</sup>-Tests zum Einsatz.

Da aufgrund der erwarteten niedrigen Fallzahl bei SE bei vielen Erkrankungen keine ausreichende statistische Power erwartet wird, erfolgt eine Darstellung der absoluten Anzahl der Veränderungen und die relativen Veränderungen bezogen auf die Grundgesamtheit aller Genomsequenzierungen in der jeweiligen SE. Wenn aufgrund der Fallzahlen notwendig, wird innerhalb der SE eine Aggregation zu Krankheitsgebieten (z. B. Stoffwechselerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen) durchgeführt.

Um die Generalisierbarkeit der gefundenen Ergebnisse abzuschätzen, werden wir im Vorfeld der deskriptiven Analysen die Repräsentativität der realisierten Stichproben umfassend überprüfen. Eine Stichprobe gilt als repräsentativ, wenn die Verteilungen relevanter Merkmale in der Stichprobe und in der Grundgesamtheit vergleichbar sind. Bei Personen-Stichproben wird z. B. häufig die Alters-Geschlechts-Verteilung zur Absicherung herangezogen. In Bezug auf die Verteilung auf die unterschiedlichen Krankheitsgebiete bietet es sich an, die erwartete Häufigkeit von Erkrankungen bzw. bei großen Krankheitsgebieten die Häufigkeit der Schweregrade innerhalb einer Erkrankung mit der in der Stichprobe realisierten Häufigkeit zu vergleichen.

Eine Übersicht über die vorläufige Parametrisierung der A-Fragen enthält Tabelle 1, welche sich an der Datensatzspezifikation in Phase 0 orientiert (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2025). Fragen, welche eine Verknüpfung der Datensätze der klinischen Datenknoten (KDK) mit den genomischen Rechenzentren (GRZ) erfordern, können nach derzeitigem Kenntnisstand erst nach erfolgter Verknüpfung ab Durchführung der Phase 1 beantwortet werden.

Tabelle 1: Vorläufige Variablenselektion

Frage, Datenschema	Fragentext	Zur vorbereitenden Selektion	Zur Stratifizierung/Klassifikation erforderlich	Auszuwertende Merkmalsausprägungen (vorläufig)			
				Alle Indikationsgebiete	OE	HT	SE
1 KDK	Wie lassen sich die eingeschlossenen zu behandelnden Personen soziodemografisch charakterisieren (Alter, Geschlecht, Wohnort)?	KDK_Pseudonym	diseaseType	gender			
		type	librarytype	birthDate			
		scope[].type: permit		addressAGS			
		decisionToInclude		coverageType			
2 KDK	Wie lassen sich die eingeschlossenen zu behandelnden Personen gesundheitlich (u. a. betroffene Körperregion bzw. Krebsart, Beeinträchtigungen nach GMFCS bzw. ECOG) charakterisieren?	KDK_Pseudonym	diseaseType	decisionToInclude	mainDiagnosis{.code/.version}	siehe OE bzw. SE	phenotypes[].code+text
		type	librarytype	rejectionJustification	additionalDiagnoses		diagnoses[]
		scope[].type: permit			additionalDiagnoses[.code/.version]		noMatchingCodeExists
		decisionToInclude			ecogPerformanceStatus-Score		diagnosisGMFCS
					histology{.code/.version}		
					topography{.code/.version}		
					grading		
					tnmClassifications[.code/system]		
					additionalClassification	germlineDiagnosisConfirmed	

Frage, Datenschema	Fragentext	Zur vorbereitenden Selektion	Zur Stratifizierung/Klassifikation erforderlich	Auszuwertende Merkmalsausprägungen (vorläufig)			
				Alle Indikationsgebiete	OE	HT	SE
					additionalClassification[].system	germlineDiagnoses{.code/.version}	
					additionalClassification[].key	hpoTerms[]	
3 KDK	Wie stellen sich die wochenweisen Rekrutierungsverläufe dar?	KDK_Pseudonym	diseaseType	scope[].date			
		type	scope[].type: permit				
			decisionToInclude				
			coverageType				
			librarytype				
4 KDK	Welchen Umfang haben die abgegebenen Einwilligungserklärungen (Teilnahme am Modellvorhaben inkl. Genomsequenzierung, Fallidentifizierung zum fachlichen Austausch unter Behandlern, Re-Identifizierung der Versicherten-daten und zur Kontaktaufnahme bei einem neuen Befund in der Forschung)?	KDK_Pseudonym	scope[].type: permit	scope[].domain			
		type	(ggfs. scope[].date)	research-Consents[].schemaVersion			
		decisionToInclude		research-Consents[].scope			

Frage, Datenschema	Fragentext	Zur vorbereitenden Selektion	Zur Stratifizierung/Klassifikation erforderlich	Auszuwertende Merkmalsausprägungen (vorläufig)			
				Alle Indikationsgebiete	OE	HT	SE
5 KDK	In welchem Umfang werden die Einwilligungserklärungen im Laufe des Modellvorhabens widerrufen (Teilnahme am Modellvorhaben inkl. Genomsequenzierung, Fallidentifizierung zum fachlichen Austausch unter Behandlern, Re-Identifizierung der Versicherten-daten und zur Kontaktaufnahme bei einem neuen Befund in der Forschung)?	KDK_Pseudonym	diseaseType	scope[].type: deny			
		type	decisionToInclude	scope[].date			
		scope[].type: permit	scope[].domain				
			research-Consents[].schemaVersion				
			research-Consents[].scope				
6 KDK	Wie lange bestand die Symptomatik bei den zu behandelnden Personen vor Einschluss in das Modellvorhaben? [nur SE]	KDK_Pseudonym	diseaseType			siehe OE bzw. SE	symptomOnsetDate
		type	decisionToInclude				zseContactDate
		scope[].type: permit	librarytype				diagnosticDate
							scope[].date
7 KDK	Welche fallrelevante, genetische Diagnostik (differenziert nach Art der Genanalyse) erfolgte in welchem	KDK_Pseudonym	diseaseType		priorDiagnostic/type	siehe OE bzw. SE	genomicTestType
		type	librarytype		priorDiagnostic/date		genomicStudyType
		scope[].type: permit			priorDiagnostic/complexVariants		diagnosticDate

Frage, Datenschema	Fragentext	Zur vorbereitenden Selektion	Zur Stratifizierung/Klassifikation erforderlich	Auszuwertende Merkmalsausprägungen (vorläufig)			
				Alle Indikationsgebiete	OE	HT	SE
	Umfang und mit welchem Ergebnis vor Teilnahme am Modellvorhaben?	decisionToInclude					diagnosticResult
							scope[].date
8 KDK	Welche Vortherapien, wie Anzahl und Dauer der stationären Behandlungen bei SE bzw. Wirkstoffe und Therapieansprechen bei OE, erfolgten in welchem Umfang vor Teilnahme am Modellvorhaben?	KDK_Pseudonym	diseaseType		treatmentType	siehe OE bzw. SE	hospitalizationPeriods
		type	librarytype		intention		hospitalizationDuration
		scope[].type: permit			substances[](.code/.system/.version)		zseContactDate
		decisionToInclude			substances[].name		
					therapyStartDate		
					therapyEndDate		
					terminationReasonOBDS		
					therapyResponseDate		
					therapyResponse		
9 KDK	Wie hoch ist der Anteil an zu behandelnden Personen, denen bereits in der Fallkonferenz und ohne WGS eine Diagnose gestellt werden kann (differenziert nach klinisch gesicherter seltener Erkrankung, klinisch gesicherter häufiger	KDK_Pseudonym	diseaseType			siehe OE bzw. SE	diagnosticResult
		type	librarytype				diagnoses[]
		scope[].type: permit	diagnoses[]				phenotypes[].code+text
		decisionToInclude					phenotypes[].change
							diagnosesEstablished

Frage, Datenschema	Fragentext	Zur vorbereitenden Selektion	Zur Stratifizierung/Klassifikation erforderlich	Auszuwertende Merkmalsausprägungen (vorläufig)			
				Alle Indikationsgebiete	OE	HT	SE
	Erkrankung, psychosomatischer Erkrankung)? [nur SE]						
10 KDK	Wie viele WGS, WES und Panels wurden durchgeführt? [nur HT + OE]	KDK_Pseudonym	diseaseType	librarytype			
		type		diagnosticAssessment			
		scope[].type: permit					
		decisionToInclude					
11 GRZ	Wie lässt sich der Sequenzierungsprozess beschreiben (u. a. Hersteller und Modell des Sequenziergerätes sowie Probenotyp)?	donorPseudonym	diseaseType	genomicStudyType			
		submission-Date		genomicStudySubtype			
		submission-Type		tissueOntology.name			
				tissueOntology.version			
				tissueTypeld			
				tissueTypeName			
				sampleConservation			
				sequenceType			
				sequenceSubtype			
		fragmentationMethod					

Frage, Daten- schema	Fragentext	Zur vorberei- tenden Selektion	Zur Stratifizierung/ Klassifikation erforder- lich	Auszuwertende Merkmalsausprägungen (vorläufig)			
				Alle Indikations- gebiete	OE	HT	SE
				libraryType			
				libraryPrepkit			
				libraryPrepkitManufac- turer			
				sequencerModel			
				sequencerManufactu- rer			
				kitName			
				kitManufacturer			
				enrichmentKitManufac- turer			
				enrichmentKitDescrip- tion			
				sequencingLayout			
				tumorCellCount[].me- thod			
				bioinformaticsPipeline- Name			
				bioinformaticsPipeline- Version			
				referenceGenome			
				percentBase- sAboveQualityTh- reshold			

Frage, Datenschema	Fragentext	Zur vorbereitenden Selektion	Zur Stratifizierung/Klassifikation erforderlich	Auszuwertende Merkmalsausprägungen (vorläufig)			
				Alle Indikationsgebiete	OE	HT	SE
				percentBase-sAboveQualityThreshold.miniumQuality			
				percentBase-sAboveQualityThreshold.percent			
				meanDepthOfCoverage			
				minCoverage			
				targetedRegionsAbove-MinCoverage			
				nonCodingVariants			
12 GRZ/ KDK	Wie hoch ist der Anteil an zu behandelnden Personen mit Single-, Trio- und Duo-Sequenzierung? [nur SE+HT]  <b>Verknüpfung GRZ und KDK erforderlich (KDK: Behandlungen/ GRZ: Diagnostik)</b>	<b>GRZ:</b>		<b>GRZ:</b>	<b>KDK:</b>	<b>KDK:</b>	<b>KDK:</b>
		donorPseudonym	diseaseType	genomicStudyType	studyRecommended	siehe OE bzw. SE	studyRecommended
		submission-Date	librarytype		counsellingRecommended		counsellingRecommended
		submission-Type			reEvaluationRecommended		reEvaluationRecommended
		<b>KDK:</b>			interventionRecommended		therapyRecommended
		KDK_Pseudonym	diseaseType		otherRecommendations		clinicalManagementRecommended
		type	librarytype				clinicalManagement-Descriptions

Frage, Datenschema	Fragentext	Zur vorbereitenden Selektion	Zur Stratifizierung/Klassifizierung erforderlich	Auszuwertende Merkmalsausprägungen (vorläufig)			
				Alle Indikationsgebiete	OE	HT	SE
		scope[].type: permit			recommendedSystemicTherapies/therapeuticStrategy		recommendedTherapies/strategy
		decisionToInclude					recommendedTherapies/type
							recommendedTherapies/strategy
		Pseudonym					recommendedTherapies/strategyOther
						preventiveMeasures/ type	recommendedTherapies/strategyCombination
13 KDK	Wie hoch ist der Anteil an gesicherten Diagnosen durch Panels, WES und WGS (differenziert nach Tumordiagnose und -klassifikation)? [nur OE und HT]	KDK_Pseudonym	diseaseType	molecularBoardDecisionDate	mainDiagnosis{.code/.version}	siehe OE bzw. SE	
		type:initial vs. follow-up	librarytype		mainDiagnosis.date		
		scope[].type: permit	grading		additionalDiagnoses[]{.code/.version}		
		decisionToInclude	tnmClassifications[].(code/system)		additionalDiagnoses[].date	germlineDiagnosisConfirmed	
						germlineDiagnoses{.code/.version}	
						hpoTerms[]	

Frage, Datenschema	Fragentext	Zur vorbereitenden Selektion	Zur Stratifizierung/Klassifikation erforderlich	Auszuwertende Merkmalsausprägungen (vorläufig)			
				Alle Indikationsgebiete	OE	HT	SE
						diagnosticAssessment	
14 KDK	Wie ist die genetische Diagnostik für die zu behandelnden Personen zu bewerten (zu welchen Anteilen ist keine genetische Diagnosestellung erfolgt, eine genetische Verdachtsdiagnose gestellt, weiterführende genetische Diagnostik empfohlen oder klinischer Phänotyp nur partiell gelöst worden)? [nur SE und HT]	KDK_Pseudonym	diseaseType			diagnosticAssessment	diagnosticAssessment
		type	librarytype				
		scope[].type: permit					
		decisionToInclude					
15 KDK	Welche genetisch bedingten Erkrankungen wurden in welchem Ausmaß erfasst?	KDK_Pseudonym	diseaseType		mainDiagnosis{.code/.version}	siehe OE bzw, SE	diagnoses[]
		type	librarytype		mainDiagnosis.date		noMatchingCodeExists
		scope[].type: permit			additionalDiagnoses		diagnosisGMFCS
		decisionToInclude			additionalDiagnoses[.code/.version}		phenotypes[].code+text
						germlineDiagnosisConfirmed	

Frage, Datenschema	Fragentext	Zur vorbereitenden Selektion	Zur Stratifizierung/Klassifikation erforderlich	Auszuwertende Merkmalsausprägungen (vorläufig)			
				Alle Indikationsgebiete	OE	HT	SE
						germlineDiagnoses{.code/.version}	
						hpoTerms[]	
16 GRZ	Wie hoch ist der Anteil an zu behandelnden Personen, bei denen funktionale Varianten innerhalb der kodierenden DNS verglichen mit außerhalb der kodierenden DNS bei WGS gefunden wurden?	donorPseudonym	diseaseType	nonCodingVariants	OncologyMoelcular (alle)	siehe OE bzw. SE	RareDiseasesMolecular (alle)
		submission-Date	librarytype				
		submission-Type					
17 KDK GRZ	Wie hoch ist der Anteil an gesicherten Diagnosen auf Basis der kodierenden DNS verglichen mit der nicht-kodierenden DNS bei WGS?  <b>Verknüpfung GRZ und KDK wäre vorteilhaft erforderlich (KDK: Di-</b>	<b>GRZ:</b>	<b>GRZ:</b>	<b>GRZ:</b>	<b>KDK:</b>	<b>KDK:</b>	<b>KDK:</b>
		donorPseudonym	diseaseType	nonCodingVariants	mainDiagnosis{.code/.version}	siehe OE bzw. SE	diagnoses[]
		submission-Date	librarytype		mainDiagnosis.date		noMatchingCodeExists
		submission-Type			additionalDiagnoses[]{.code/.version}		diagnosisGMFCS
					OncologyMoelcular (alle)		RareDiseasesMolecular (alle)
		<b>KDK:</b>	<b>KDK:</b>	<b>KDK:</b>	additionalDiagnoses[].date	germlineDiagnosisConfirmed	phenotypes[].code+text

Frage, Daten- schema	Fragentext	Zur vorberei- tenden Selektion	Zur Stratifizierung/ Klassifikation erforder- lich	Auszuwertende Merkmalsausprägungen (vorläufig)			
				Alle Indikations- gebiete	OE	HT	SE
	<b>agnosen/ GRK: kodie- renden/nichtkodie- renden DNS)</b>	KDK_Pseudo- nym	diseaseType	molecularBoardDecisi- onDate	diagnosticAssessment	germlineDiagno- ses{.code/.ver- sion}	diagnosticAssessment
		type:initial vs. follow-up	librarytype			hpoTerms[]	
		scope[].type: permit				diagnosticAssess- ment	
		decisionToIn- clude					
18 KDK GRZ	Wie ist die genetische Diagnostik bei zu be- handelnden Personen gesundheitsökono- misch zu bewerten (u. a. Vergleich von Ver- sorgungskosten vor und durch Teilnahme am Modellvorhaben, auch in Abhängigkeit von Diagnosestellung und ob die Varianten innerhalb oder außer- halb der kodierenden DNS gefunden wur- den)? [nur SE]  <b>Verknüpfung GRZ und KDK erforderlich</b>	<b>GRZ:</b>	<b>GRZ:</b>		<b>GRZ:</b>	<b>GRZ:</b>	<b>GRZ:</b>
		donorPseudo- nym	diseaseType		OncologyMoelcular (alle)	siehe OE bzw. SE	RareDiseasesMolecular (alle)
		submission- Date	librarytype				<b>KDK:</b>
		submission- Type	nonCodingVariants				therapyRecommended
							clinicalManage- mentRecommended
		<b>KDK:</b>	<b>KDK:</b>				clinicalManagement- Descriptions
		KDK_Pseudo- nym	diseaseType				recommendedThera- pies/strategy
		type:initial vs. follow-up	librarytype				recommendedThera- pies/type

Frage, Datenschema	Fragentext	Zur vorbereitenden Selektion	Zur Stratifizierung/Klassifikation erforderlich	Auszuwertende Merkmalsausprägungen (vorläufig)			
				Alle Indikationsgebiete	OE	HT	SE
	<b>(KDK: Behandlungen und Ressourcen / GRZ kodierende/nichtkodierende DNS)</b>	scope[].type: permit					recommendedTherapies/strategy
		decisionToInclude					recommendedTherapies/strategyOther
							recommendedTherapies/strategyCombination
							hospitalizationDuration
19 KDK	Wie hoch ist jeweils der Anteil an zu behandelnden Personen, die eine Empfehlung zum weiteren Behandlungspfad erhielten (differenziert nach gelösten und ungelösten Fällen sowie mit und ohne Genomsequenzierung)?  <b>Operationalisierung von gelöst/ungelöst nach Rücksprache mit BfARM nur für SE möglich</b>	KDK_Pseudonym	diseaseType		studyRecommended	siehe OE bzw. SE	studyRecommended
		type	librarytype		counsellingRecommended		counsellingRecommended
		scope[].type: permit	diagnosticAssessment		reEvaluationRecommended		reEvaluationRecommended
		decisionToInclude			interventionRecommended		therapyRecommended
					otherRecommendations		clinicalManagementRecommended
					recommendedSystemicTherapies/ type		clinicalManagement-Descriptions
					recommendedSystemicTherapies/ therapeuticStrategy		recommendedTherapies/strategy
							recommendedTherapies/type

Frage, Datenschema	Fragentext	Zur vorbereitenden Selektion	Zur Stratifizierung/Klassifikation erforderlich	Auszuwertende Merkmalsausprägungen (vorläufig)			
				Alle Indikationsgebiete	OE	HT	SE
							recommendedTherapies/strategy
							recommendedTherapies/strategyOther
						preventiveMeasures/ type	recommendedTherapies/strategyCombination
20 KDK	Wie häufig wurden welche Empfehlungen ausgesprochen (u. a. Teilnahme an einer klinischen Studie, welche systemische Therapie, humangenetische Beratung, diagnostische ReEvaluation; differenziert nach gelösten und ungelösten Fällen mit und ohne Genomsequenzierung)?  <b>Operationalisierung von gelöst/ungelöst nach Rücksprache mit BfARM nur für SE möglich</b>	KDK_Pseudonym	diseaseType		studyRecommended	siehe OE bzw. SE	studyRecommended
		type	librarytype		counsellingRecommended		counsellingRecommended
		scope[].type: permit	diagnosticAssessment		reEvaluationRecommended		reEvaluationRecommended
		decisionToInclude			interventionRecommended		therapyRecommended
					otherRecommendations		clinicalManagementRecommended
					recommendedSystemicTherapies/ type		clinicalManagementDescriptions
					recommendedSystemicTherapies/ therapeuticStrategy		recommendedTherapies/strategy
							recommendedTherapies/type
							recommendedTherapies/strategy

Frage, Datenschema	Fragentext	Zur vorbereitenden Selektion	Zur Stratifizierung/Klassifikation erforderlich	Auszuwertende Merkmalsausprägungen (vorläufig)			
				Alle Indikationsgebiete	OE	HT	SE
							recommendedTherapies/strategyOther
						preventiveMeasures/ type	recommendedTherapies/strategyCombination
21 KDK	Welche Wirkstoffe wurden mit welcher Häufigkeit empfohlen? [nur OE+HT]	KDK_Pseudonym	diseaseType		recommendedSystemicTherapies/ type	siehe OE	
		type	librarytype		.../substances[].code/.version		
		scope[].type: permit			.../substances[].name		
		decisionToInclude			recommendedSystemicTherapies/priority		
22 KDK	Auf welchen im Vertrag definierten molekularen Evidenzlevel basieren die Behandlungsempfehlungen? [nur OE + HT]	KDK_Pseudonym	diseaseType		recommendedSystemicTherapies/ type		
		type	librarytype		.../substances[].code/.version		
		scope[].type: permit	.../ evidenceLevel		.../substances[].name		
		decisionToInclude	.../ evidenceLevel-Details		recommendedSystemicTherapies/ priority		
23 KDK/GRZ	Welche stützenden molekularen Alterationen wurden wo (in-	<b>GRZ:</b>	<b>GRZ:</b>		<b>KDK:</b>	siehe OE bzw. SE	<b>KDK:</b>
		donorPseudonym	diseaseType		variants[].reference		variants/ alle variablen

Frage, Datenschema	Fragentext	Zur vorbereitenden Selektion	Zur Stratifizierung/Klassifikation erforderlich	Auszuwertende Merkmalsausprägungen (vorläufig)			
				Alle Indikationsgebiete	OE	HT	SE
	<p>nerhalb der kodierenden DNS, in Steuerungselementen, außerhalb von kodierender DNS und Steuerungselementen) gefunden?</p> <p><b>Verknüpfung GRZ und KDK erforderlich (KDK: Varianten / GRZ kodierende/nichtkodierende DNS)</b></p>	<p>submission-Date</p> <p>submission-Type</p> <p><b>KDK:</b></p> <p>KDK_Pseudonym</p> <p>type:initial vs. follow-up</p> <p>scope[].type: permit</p> <p>decisionToInclude</p>	<p>librarytype</p> <p>nonCodingVariants</p> <p><b>KDK:</b></p> <p>diseaseType</p> <p>librarytype</p>		<p>variants[]</p> <p>complexvariants</p> <p>variantTypes[]</p> <p>smallVariants/ localization</p> <p>copyNumberVariants/ localization</p> <p>structuralVariants/ localization</p> <p>expressionVariants</p>		
24 KDK	<p>Welche Genomdiagnostik (Einzel-, Duo- oder Triogenom) lag der Empfehlung für die zu behandelnden Personen in welchem Umfang zugrunde? [nur SE+HT]</p>	<p>KDK_Pseudonym</p> <p>type</p> <p>scope[].type: permit</p> <p>decisionToInclude</p>	<p>diseaseType</p> <p>librarytype</p>	<p>diagnosticExtent</p>		<p>siehe SE</p>	<p>studyRecommended</p> <p>counsellingRecommended</p> <p>reEvaluationRecommended</p> <p>therapyRecommended</p> <p>clinicalManagementRecommended</p>

Frage, Datenschema	Fragentext	Zur vorbereitenden Selektion	Zur Stratifizierung/Klassifikation erforderlich	Auszuwertende Merkmalsausprägungen (vorläufig)			
				Alle Indikationsgebiete	OE	HT	SE
							clinicalManagement-Descriptions
							recommendedTherapies/strategy
							recommendedTherapies/type
							recommendedTherapies/strategy
							recommendedTherapies/strategyOther
						preventiveMeasures/ type	recommendedTherapies/strategyCombination
25 KDK	Wie hoch ist der Anteil an zu behandelnden Personen, für die eine Verlaufserhebung stattgefunden hat?	KDK_Pseudonym	diseaseType	type:follow_up			
		type	librarytype				
		scope[].type: permit					
		decisionToInclude					
26 KDK	Wie hoch ist der Anteil an zu behandelnden Personen, bei denen	KDK_Pseudonym	diseaseType		studyRecommended	siehe HT	
		type	librarytype		counsellingRecommended		

Frage, Daten- schema	Fragentext	Zur vorberei- tenden Selektion	Zur Stratifizierung/ Klassifikation erforder- lich	Auszuwertende Merkmalsausprägungen (vorläufig)			
				Alle Indikations- gebiete	OE	HT	SE
	die empfohlene Therapie durchgeführt wurde? [nur OE + HT]	scope[].type: permit	type:follow-up		reEvaluationRecommended		
		decisionToInclude			interventionRecommended		
					otherRecommendations		
					recommendedSystemicTherapies/ identifier		
					recommendedSystemicTherapies/ type		
					.../ substances[].code/.version		
					.../ substances[].name		
					recommendedSystemicTherapies/priority		
					.../ therapeuticStrategy		
					therapies/reference		
					therapies/therapyStartDate		
					therapies/substances[].code/.version		
					therapies/substances[].name		
					Type.code		
			Type.name				

Frage, Daten- schema	Fragentext	Zur vorberei- tenden Selektion	Zur Stratifizierung/ Klassifikation erforder- lich	Auszuwertende Merkmalsausprägungen (vorläufig)			
				Alle Indikations- gebiete	OE	HT	SE
					recommendedStu- dies/name		
					recommendedStu- dies/substances[].code		
					recommendedStu- dies/substances[].name		
27 KDK	Welche Früherken- nungsuntersuchun- gen oder Therapien wurden bei den zu be- handelnden Personen durchgeführt? [nur OE + HT]	KDK_Pseudonym	diseaseType		therapies/reference	siehe HT	
		type	librarytype		therapies/therapyStart- Date		
		scope[].type: permit			therapies/sub- stances[].code/.version		
		decisionToIn- clude			therapies/sub- stances[].name		
					Type.code		
					Type.name		
					recommendedStu- dies/name		
					recommendedStu- dies/substances[].code		
					recommendedStu- dies/substances[].name		
					followUpOd/preven- tiveMeasures/type		

Frage, Datenschema	Fragentext	Zur vorbereitenden Selektion	Zur Stratifizierung/Klassifikation erforderlich	Auszuwertende Merkmalsausprägungen (vorläufig)			
				Alle Indikationsgebiete	OE	HT	SE
					.../preventiveMeasures/reference		
28 KDK	Welche Gründe für welche nicht durchgeführten Therapien werden in welchem Umfang benannt? [nur OE + HT]	KDK_Pseudonym	diseaseType		followUpOd/therapies/terminationReasonOBDS	siehe HT	
		type	librarytype				
		scope[].type: permit					
		decisionToInclude					
29 KDK	Wie ist die Therapieadhärenz zu bewerten? [nur OE + HT]	KDK_Pseudonym	diseaseType		Kombination aus 26 und 28		
		type	librarytype				
		scope[].type: permit					
		decisionToInclude					
30 KDK	Wie hoch ist der Anteil an ursprünglich aus-therapierten zu behandelnden Personen, die auf die neue Therapie ansprechen (differenziert nach geltenden Standards, wie den RECIST)? [nur OE]	KDK_Pseudonym	diseaseType		followUpOd/therapies/therapyResponse		
		type	librarytype		.../therapies/therapyResponseDate		
		scope[].type: permit			.../therapies/therapyResponseSource		
		decisionToInclude					

Frage, Daten- schema	Fragentext	Zur vorberei- tenden Selektion	Zur Stratifizierung/ Klassifikation erforder- lich	Auszuwertende Merkmalsausprägungen (vorläufig)			
				Alle Indikations- gebiete	OE	HT	SE
	<b>Achtung: Gemäß Ein- schlusskriterien sind alle Patient:innen aus- therapiert</b>						
31 KDK	Inwieweit verändern sich die gesundheitli- chen Beeinträchtigun- gen der zu behandeln- den Personen im Laufe des Modellvor- habens (gemäß GMFCS für SE/HT bzw. ECOG für HT/OE)?	KDK_Pseudo- nym	diseaseType		followU- pOd/followUpDate	siehe OE bzw. SE	followUpRd/gmfcs
		type	librarytype		followUpOd/metachro- neDiagnoses		diagnosisRd/diagnosis- GMFCS
		scope[].type: permit			followUpOd/ecogPerfor- manceStatusScore		followUpRd/diseasePro- gression
		decisionToIn- clude			diagnosisOd/mainDiag- nosis.date		followUpRd/vitalStatus
					diagnosisOd/ecogPerfor- manceStatusScore		followUpRd/deathDate
					followUpOd/ vitalStatus		followUpRd/followUpDa- te
					followUpOd/ deathDate		
					therapies/therapy- Response		
					therapies/therapy- ResponseDate		
32 KDK	Inwieweit verändern sich das Gesamtüber- leben und das pro- gressionsfreie Überle-	KDK_Pseudo- nym	diseaseType		followU- pOd/followUpDate		
		type	librarytype		followUpOd/lastContact- Date		

Frage, Datenschema	Fragentext	Zur vorbereitenden Selektion	Zur Stratifizierung/Klassifikation erforderlich	Auszuwertende Merkmalsausprägungen (vorläufig)			
				Alle Indikationsgebiete	OE	HT	SE
	ben der zu behandelnden Personen (differenziert nach Tumordiagnose) im Vergleich der Sequenzierungsarten (Panels, WES, WGS) des Modellvorhabens? [nur OE]	scope[].type: permit	diagnosisOd/ main-Diagnosis{.code/.version}		followUpOd/deathDate		
		decisionToInclude			followUpOd/therapyResponse		
					therapyResponseDate		
33 KDK	Wie viele Tage beträgt das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben der zu behandelnden Personen (differenziert nach Tumordiagnose) im Vergleich der Sequenzierungsarten (Panels, WES, WGS) des Modellvorhabens? [nur OE]	KDK_Pseudonym	diseaseType		followUpOd/followUpDate		
		type	librarytype		followUpOd/lastContactDate		
		scope[].type: permit	diagnosisOd/ main-Diagnosis{.code/.version}		followUpOd/deathDate		
		decisionToInclude			followUpOd/therapyResponse		
					therapyResponseDate		
34 KDK	Wie viel Zeit nehmen die einzelnen Schritte der Diagnostik und Behandlungsempfehlung sowie ggf. Einleitung und Durchführung der empfohlenen Therapie in Anspruch?	KDK_Pseudonym	diseaseType	scope[].date	diagnosisOd/mainDiagnosis.date	siehe OE bzw. SE	diagnosisRd/molecularBoardDecisionDate
		type	librarytype		carePlanOd/molecularBoardDecisionDate		carePlanRd/molecularBoardDecisionDate
		scope[].type: permit	diagnosisOd/ main-Diagnosis{.code/.version}		studyRecommended		carePlanRd/studyRecommended

Frage, Datenschema	Fragentext	Zur vorbereitenden Selektion	Zur Stratifizierung/Klassifikation erforderlich	Auszuwertende Merkmalsausprägungen (vorläufig)			
				Alle Indikationsgebiete	OE	HT	SE
		decisionToInclude			counsellingRecommended		carePlanRd/counsellingRecommended
					reEvaluationRecommended		carePlanRd/reEvaluationRecommended
					interventionRecommended		carePlanRd/therapyRecommended
					otherRecommendations		carePlanRd/clinicalManagementRecommended
					followUpOd/followUpDate		followUpRd/followUpDate
					followUpOd/deathDate		followUpRd/deathDate
					followUpOd/therapies/therapyStartDate		
					followUpOd/therapies/therapyEndDate		
					followUpOd/ preventiveMeasures/ preventiveMeasureDate		
35	Wie hoch ist der jährliche Anteil an gelösten Fällen basierend auf einer übergreifenden Reanalyse der Genomdaten von anderen zu behandelnden Personen?	Kann erst nach vorliegendem Konzept zur Reanalyse der Genomdaten definiert werden.					

## **4.2 Abschnitt B: Lebendiger Literaturreview (AP 2)**

Der Literaturreview soll darüber informieren, welche Faktoren die Implementierung nationaler Programme der genomischen Gesundheitsversorgung in Ländern, in denen dies bereits umgesetzt wird (z. B. Vereinigtes Königreich, Australien, Frankreich, Niederlande), beeinflussen, und welche Handlungsempfehlungen sich für die Entwicklung wirksamer politischer, regulatorischer und infrastruktureller Rahmenbedingungen aus den Erfahrungen in anderen Ländern für die Überführung der genombasierten Gesundheitsversorgung in die Regelversorgung ableiten lassen.

Ein lebendiger systematischer Literaturreview bietet den Vorteil, durch wiederholt angelegte Suchen die neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse in die Rechercheergebnisse einfließen zu lassen. Wir erwarten, dass Informationen teils in grauer Literatur vorhanden sind, z. B. Empfehlungen von Fachgesellschaften oder Berichte von Modellprojekten aus anderen (europäischen) Ländern, insbesondere sind hier Länder mit vergleichbaren öffentlichen Gesundheitssystemen von Interesse. Diese wären in Fach- bzw. Literaturdatenbanken, welche üblicherweise die Grundlage für systematische Recherchen darstellen, häufig nicht auffindbar, weshalb ein Teil der Ergebnisse aus Handrecherchen erwartet wird.

Ziel ist es, für den zweiten Zwischenbericht (Abgabe 02/2027) einen zu diesem Zeitpunkt vollständigen systematischen Literaturreview inkl. grauer Literatur zu erstellen, der in den folgenden Zwischen- und Abschlussberichten 2028 und 2029 um jeweils aktuelle Publikationen und Berichte erweitert wird. Die Recherchestrategie für die Fachliteratur erfolgt nach dem internationalen Standard des PRISMA Statements (Page et al., 2021). Die Recherche der grauen Literatur erfolgt durch eine informierte Internetrecherche. Für die strukturierte Literaturrecherche werden drei Hauptkategorien herangezogen (genomics, implementation, healthcare) aus denen sich anhand von Medical Subject Headings (MeSH terms) und weiteren Suchtermini in Kombination mit Booleschen Operatoren eine detaillierte Suchontologie ableitet. Beide Suchstrategien werden als Teil der Berichte dokumentiert.

## **4.3 Abschnitt C: e-Delphi-Studie / Datenerhebung (AP 2)**

Durch gezielte Einbindung der Stakeholder in die Evaluation soll die Entwicklung wirksamer politischer, regulatorischer und infrastruktureller Rahmenbedingungen zur Implementierung der Genomsequenzierung in die Regelversorgung bewertet und angepasst werden. Dies dient der Entwicklung zukünftiger Handlungsempfehlungen und dem Abgleich mit den vordefinierten Prozessen des Modellvorhabens. Zur Stakeholder-Involvierung soll eine zweistufige e-Delphi-Studie mit anonymisierter Teilnahme durchgeführt werden, welche abhängig von den Erkenntnissen aus der Literaturrecherche auf drei Stufen erweitert werden kann (Ideengenerierung, Bewertung, Neubewertung). Wesentliche Stakeholdergruppen sind die Leistungserbringer (Abteilungen in den Universitätskliniken), Teilnehmer:innen an den Fallkonferenzen, Wissenschaftler:innen in den die Genomanalysen durchführenden Laboratorien sowie die Patient:innenvertretungen, Krankenkassen und deren Verbänden und Politikvertretungen (Nasa et al., 2021). Die Absprache mit den Stakeholdergruppen erfolgt in Form von Besprechungsrunden, welche im ersten Schritt online und innerhalb einer Stakeholdergruppe stattfinden (z. B. Online-Meeting mit Vertreter:innen von Selbsthilfegruppen), um das Projekt und die Ziele des Projekts vorzustellen

und Fragen zu beantworten. In einem weiteren Schritt sind gemeinsame interaktive Workshops geplant, in denen die Stakeholder auch in einen interprofessionellen Austausch gehen können.

Zur Generierung einer Kategorisierung potenzieller Handlungsempfehlungen wird im Rahmen eines induktiven Prozesses bereits vor Beginn der ersten e-Delphi-Befragung ein möglichst breites und exploratives Themenportfolio erhoben. Diese explorative Ideengenerierung erfolgt mittels der Durchführung von Stakeholder-Workshops, die beispielsweise auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) 2027 oder auch online in diesem Zeitraum stattfinden werden. Die Workshops dienen als Methode der qualitativen Primärdatenerhebung, bei der das Expert:innenwissen und die unterschiedlichen Perspektiven der relevanten Stakeholder zur umfassenden Erfassung der Bandbreite an Handlungsfeldern genutzt werden. Dieses induktive Vorgehen zielt darauf ab, die thematische Diversität vor der quantifizierenden Befragung zu maximieren und somit die Validität und Repräsentativität des in die anschließende zweistufige e-Delphi-Studie eingebrachten Themenkatalogs signifikant zu erhöhen. Mit diesem vorgereichten Prozess soll auch die Bereitschaft zur Teilnahme am Delphi-Verfahren ab 2028 gesteigert werden. Das Primärziel ist die vollständige Identifizierung möglichst vieler relevanter Themenfelder als fundierte Grundlage für den nachfolgenden Konsensusprozess. Die Endergebnisse dieses Prozesses werden im Abschlussbericht abgebildet.

#### **4.4 Abschnitt D: Patient:innenerhebung / Datenerhebung (AP 2, AP 6)**

Durch eine direkte Befragung der Patient:innen (bzw. bei Kindern den Eltern) im Rahmen des Modellvorhabens sollen u.a. Akzeptanz und Zufriedenheit mit dem Projekt, Verständnis für die Methodik und genetische Gesundheitskompetenz, Bedeutung von Analyseergebnissen für Familienangehörige, persönlicher Nutzen der genetischen Beratung und andere Fragestellungen im Zusammenhang mit der Einführung von Genomanalysen in der Medizin geprüft werden. Ziel ist insbesondere auch die Berücksichtigung der Meinungen und Erfahrungen der Patient:innen für die Ableitung von Handlungsempfehlungen bezüglich der Implementierung der genom-basierten Gesundheitsversorgung in die Regelversorgung.

Die Erfassung der Meinungen und Erfahrungen dieses Personenkreises ist eine wichtige Komponente der Evaluation des Modellvorhabens. Da im aktuellen Projektplan kein direkter Zugang zu den untersuchten Patient:innen und ihren Familien vorgesehen ist, müssen die Leistungserbringer neben ihrer Beteiligung an der e-Delphi-Studie eine weitere zentrale Funktion übernehmen, da nur sie unter den aktuellen Rahmenbedingungen die Handreichung zur Rekrutierung für die geplante Patient:innenerhebung durchführen können. Um die aktive Mitwirkung und Unterstützung zu gewährleisten, erfolgt eine umfassende Informationsvermittlung über das Evaluationskonzept an die Leistungserbringer. Dies geschieht mittels strukturierter Kommunikationskanäle wie Newslettern, gezielten Zusendungen und der Durchführung von zielgruppenspezifischen Workshops (z. B. im Rahmen der GfH-Jahrestagung oder in digitaler Form). Die aktive Einbindung und die Etablierung eines engen, kollaborativen Kontakts zu den Leistungserbringern sind für den Erfolg der vorliegenden Evaluation von essentieller Bedeutung, kann aber nicht für alle Standorte bzw. die drei Studienarme garantiert werden. Der kollaborative Ansatz, auch im Rahmen von eigenen Forschungsvorhaben der Leistungserbringer, dient explizit auch der Vermeidung von Doppelgleisigkeiten und Konkurrenzdenken.

Die Rekrutierungsstrategie für die Patient:innenerhebung sowie die exakten Abläufe der Datenverknüpfung mittels eines Unique Identifiers bedürfen der detaillierten Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und dem Robert-Koch-Institut (RKI). Unabhängig davon ist die aktive Unterstützung durch die Leistungserbringer für die Umsetzung dieser Abläufe unerlässlich. Die Anzahl der in die Patient:innenerhebung eingeschlossenen Personen soll in der Größenordnung von mehreren Hundert bis zu mehreren Tausend liegen, hängt jedoch direkt vom Engagement der Leistungserbringer ab und kann daher aktuell schwer abgeschätzt werden.

*Methodik der Patient:innenerhebung:* Die Patient:innenbefragung wird grundsätzlich als Online-Erhebung in deutscher Sprache konzipiert. Es ist vorgesehen, dass die initiale Rekrutierung durch die Leistungserbringer mittels einer erweiterten Handreichung erfolgt. Diese umfasst eine kurze mündliche und schriftliche Information der Patient:innen über die Studie sowie die Bereitstellung eines QR-Codes und die Unterstützung des ersten Logins, damit Patient:innen, die zur Teilnahme an der Umfrage bereit sind, auch zuverlässig in das Umfragesystem eingeschlossen werden. Alle nachfolgenden Teilschritte können von den Patient:innen selbstständig durchgeführt werden. Die Patient:innen gelangen über den Login auf eine Landingpage der Evaluator:innen der Medizinischen Universität Innsbruck, auf der in einem verschlüsselten Bereich auch personenbezogene Daten erhoben werden können. Die im Rahmen der Befragung erhobenen Fragebogendaten werden auf einem lokalen Server der MUI getrennt von personenbezogenen Daten gespeichert und nur über eine pseudonymisierte ID verknüpft.

*Datenverknüpfung und -anforderungen:* Für die aussagekräftige Analyse der Patient:innenerhebung ist die Verknüpfung dieser Daten mit den GenDV-Daten notwendig. Für einen substanziellen Teil der für die Evaluation relevanten Datenpunkte sind die in der GenDV enthaltenen Variablen essentiell und können nicht über die Patient:innenbefragung gesichert werden. Analog zu den früheren Fassungen des Evaluationskonzepts wird davon ausgegangen, dass die Verknüpfung der Daten aus der Patient:innenerhebung mit zumindest einem reduzierten Datensatz aus der GenDV durch den GKV-Spitzenverband in Zusammenarbeit mit der Vertrauensstelle ermöglicht wird. Um in der statistischen Auswertung reliable Vergleichsgruppen und valide Endpunkte definieren zu können, sind die folgenden Datenpunkte von entscheidender Bedeutung:

- Rekrutierendes Zentrum (KDK: submitterId)
- Studienarm: SE/HT/OE (KDK: diseaseType)
- Geschlecht (KDK: gender)
- Monat und Jahr der Geburt (KDK: birthDate)
- Datum der Meldung (KDK: date)
- Datum der Teilnahmeerklärung (KDK: presentationDate)
- Datum der multidisziplinären Fallkonferenz (KDK: molecularBoardDecisionDate)
- Entscheidung der multidisziplinären Fallkonferenz (KDK: DecisionToInclude)
- Daten aus Abschnitt V, „Klinische Daten mit Bezug zur Teilnahme am Modellvorhaben“
- Daten aus Abschnitt VI, „Klinische Daten zu Vorbefunden“
- Daten aus Abschnitt VII, „Klinische Daten zur Nachverfolgung“

*Einschlusskriterien und Befragungsgruppen:* In die Evaluation werden grundsätzlich die Personen eingeschlossen, welche in die Teilnahme am Modellvorhaben eingewilligt haben. Für nicht einwilligungsfähige Personen handelt es sich dabei um gesetzliche Vertreter, die stellvertretend befragt werden. Dies berücksichtigt, dass Personen, die eine Genomsequenzierung erhalten, aufgrund einer frühkindlichen Diagnose oder einer Entwicklungsstörung in das Modellvorhaben aufgenommen werden und nicht selbst einwilligungsfähig sind.

*Erhebungsdesign und Messzeitpunkte:* Alle Patient:innen (bzw. deren gesetzliche Vertreter) sollen an zwei Zeitpunkten befragt werden. Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Longitudinalstudien in vergleichbaren Kohorten.

Zeitpunkt 1: Geplant nach der Teilnahmeerklärung für das Modellvorhaben. Für die statistische Auswertung ist es unerlässlich, die entsprechende Information sowie Datum und Entscheidung der multidisziplinären Fallkonferenz in den Patient:innen-Datensatz zu integrieren. Für den Studienarm Seltene Erkrankungen und hereditäre Tumorprädispositionssyndrome erfolgt die Rekrutierung voraussichtlich im Rahmen der genetischen Beratung, was nach Absprache mit den genetischen Instituten realistisch möglich erscheint. Für den Studienarm Onkologische Erkrankungen ist die Rekrutierung im Rahmen der onkologischen Versorgung notwendig, was problematischer erscheint und die Unterstützung der entsprechenden Leistungserbringer voraussetzt.

Zeitpunkt 2: Geplant nach der genetischen Ergebnismitteilung bzw. Beratung. Hierfür wird ein standardisierter Zeitpunkt von beispielsweise neun Monaten nach der Mitteilung gewählt. Sollten Patient:innen zu diesem Zeitpunkt noch kein Ergebnis erhalten haben, erfolgt eine elektronische Folgeanfrage zur Teilnahme nach weiteren drei Monaten. Personen aus dem Studienarm OE können auch zu diesem Zeitpunkt erstmals rekrutiert werden, was allerdings die Validität der Befragung beeinträchtigt.

*Auswahl der Messinstrumente und Validierung:* Die Befragungsinhalte dienen der Beantwortung diverser Forschungsfragen über mehrere thematische Bereiche. Die Themenbereiche und die Auswahl der Instrumente werden in detaillierter Zusammenarbeit mit Vertreter:innen von Selbsthilfegruppen finalisiert. Die aktuell geführten Fragebögen dienen daher lediglich als exemplarische Vorschläge. Im Rahmen der Kooperation mit Expert:innen und Vertreter:innen von Selbsthilfegruppen können sich noch zusätzliche Themenkategorien ergeben.

Abgesehen von der Erhebung von Basisdaten und ggf. personenbezogenen Daten werden ausschließlich validierte Fragebögen eingesetzt. Um die internationale Vergleichbarkeit der erhobenen Daten zu begünstigen, wird die Verwendung von Messinstrumenten präferiert, die bereits in vergleichbaren Genomprojekten Anwendung fanden. Wo verfügbar, werden validierte deutschsprachige Fragebögen genutzt. Messinstrumente, die eine Übersetzung erfordern, durchlaufen einen vorherigen Validierungsprozess. Die Verständlichkeit wird mit Hilfe von Expert:innen, Selbsthilfevertreter:innen und Personen aus der Allgemeinbevölkerung geprüft. Zur weiteren Validierung und Qualitätssicherung der Übersetzungen erfolgt eine Rückübersetzung (Backward Translation) durch eine:n unabhängige:n Muttersprachler:in der Quellsprache.

## Themenbereiche:

- (i) *Personenbezogene Daten*: Diese Daten werden nicht über das Fragebogentool erhoben und müssen, auch wenn sie direkt von den Patient:innen bereitgestellt werden, extra verschlüsselt werden. Ziel ist es, diese Daten möglichst zuverlässig über eine Verknüpfung mit GenDV-Daten bzw. einen reduzierten Datensatz aus der GenDV zu erhalten.
- (ii) *Basisdaten*: Informationen, die nicht als personenbezogen gewertet werden, z. B. allgemeine demografische Daten, Gesundheitsinformationen (Krankengeschichte), aktueller Gesundheitszustand, aktuelle Therapie, Motivation für die Teilnahme am Modellvorhaben, generelle Akzeptanz der Genomsequenzierung, Lebensqualitätsmessungen
- (iii) *Genetische Beratung*: Aufklärung und Qualität der genetischen Beratung über etablierte Fragebögen wie z. B. Knowledge of Genome Sequencing (KOGS) und die Genomics Outcome Scale (Butow et al., 2022; Ting et al., 2021) sowie Bildungs- und Unterstützungsbedarf (durch zur Verfügung gestellte Materialien)
- (iv) *Unerwünschte Effekte*: Überwachung psychischer Belastungen vor/nach dem Test/Ergebnis, psychosoziale Auswirkungen über validierte Skalen z. B. Decisional Regret Skala, FACToR Fragebogen (Feelings About genomIc Testing or Results) (Li et al., 2019), Bewertung der Auswirkungen auf familiäre Beziehungen (Gray et al., 2014), Evaluierung potenzieller Probleme genetischer Diskriminierung, Datenschutzbedenken
- (v) *Ggfs. langfristige Effekte*: Therapieänderung nach Genomsequenzierung, Bewertung des eigenen Risikos und Präventionsverhaltens bei Personen mit und ohne identifizierte genetische Risikofaktoren
- (vi) *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. der Gesundheitsstatus wird mit dem EQ-5D-5L nur bei erwachsenen Patient:innen erfolgen. Da dieses etablierte, aber generische Instrument der Lebensqualitätsmessung im Kontext Genomsequenzierung möglicherweise Nutzeneffekte nicht vollständig erfasst (s. auch Kapitel 4.7 und Payne et al., 2013), wird außerdem angestrebt, die Lebensqualität zusätzlich im Sinne des Wohlbefindens mit einem anderen Instrument (z. B. mittels des ICECAP-A) zu erfassen (Al-Janabi et al., 2012). Die endgültige Realisierung wird von der Abwägung des dadurch gewonnenen Detailgrades, sich ggfs. überlappender Items und dem Einfluss auf die Befragungsdauer abhängen.

*Positive Incentivierung für Leistungserbringer und Teilnehmer:innen*: Der kontinuierliche und strukturierte Austausch mit den Leistungserbringer:innen ist für die erfolgreiche Durchführung der Evaluation sowie für darüberhinausgehende Forschungsvorhaben im Rahmen des Modellvorhabens essentiell. Diese Kooperationsnotwendigkeit betrifft sowohl die strategische Leitungsebene als auch die klinischen Mitarbeiter:innen, welche die Patient:innen in das Modellvorhaben aufnehmen und die Rekrutierung für die Evaluation mittels Handreichung steuern. Da Vorbesprechungen bereits eigene Forschungsvorhaben der Leistungserbringer im Kontext des

Modellvorhabens thematisiert haben, wird ein kollaborativer und kollegialer Ansatz als zielführend erachtet. Dieser Ansatz dient als positive Grundlage für die Entwicklung von Forschungsprojekten, die über das Evaluationskonzept hinausgehen, und soll die Vermeidung von Doppelstrukturen und Konkurrenzdenken zwischen den Evaluator:innen und den Leistungserbringern aktiv unterstützen.

Im internationalen Kontext wird die Teilnahmebereitschaft in vergleichbaren Studien häufig durch monetäre Incentives (z. B. Einkaufsgutscheine) gefördert. Alternativ könnte hier ein ethisch fundierter Ansatz der positiven Motivierung in Betracht gezogen werden: die Etablierung eines Sponsoring-Modells für Selbsthilfegruppen. Dieses Modell sieht vor, dass für jede Person, die an der Befragung teilnimmt, eine zweckgebundene Äquivalenzspende (z. B. 2 Euro pro Teilnehmer:in) im Namen der jeweiligen Einrichtung an eine Patient:innenselbsthilfegruppe für seltene bzw. onkologische Erkrankungen gespendet wird. Dieses Vorgehen soll die Motivation sowohl der Patient:innen als auch der Leistungserbringer zur aktiven Unterstützung der Rekrutierung verbessern, da eine breite Beteiligung direkt einen gemeinnützigen Beitrag generiert (z. B. bei 1.000 Teilnehmer:innen eine Spende von 2.000,- Euro). Eine Incentivierung ist im aktuellen Budget für die Evaluation nicht enthalten, könnte aber durch ein Sponsoring ermöglicht werden. Ohne Incentivierung ist eine verminderte Teilnahmerate zu erwarten.

#### **4.5 Abschnitt E: Differenz-in-Differenzen-Methode / GenDV-Daten & Routinedaten (für OE: AP4, AP 6, AP 7)**

Die Evaluation des Modellvorhabens verfolgt das vorrangige Ziel, den patientenrelevanten Nutzen des MVGS im Vergleich zur Regelversorgung nachzuweisen. Hierfür sind verknüpfte GenDV- und GKV-Routinedaten erforderlich. Eine randomisierte Zuweisung der Patient:innen zu Behandlungs- und Kontrollgruppen, wie sie in klinischen randomisierten kontrollierten Studien (RCT) etwa bei der Erprobung von neuen Arzneimitteln zur Effektschätzung üblich ist, ist im Rahmen der Routineversorgung bzw. des laufenden MVGS nicht möglich. Daher greifen wir auf das quasi-experimentelle Verfahren **Differenz-in-Differenzen** zur Analyse zurück.

##### **4.5.1 Auswahl der betrachteten OE und der Definition der betrachteten Endpunkte**

In Abstimmung mit dem Auftraggeber erfolgen die Analysen für zwei ausgewählte OE. Da im MVGS insbesondere Personen mit austerapierten onkologischen Erkrankungen eingeschlossen werden, wählen wir OE aus, (i) bei denen ausreichend Fallzahlen im MVGS zu erwarten sind, (ii) die relevanten Endpunkte (z. B. Überleben, Krankenhausespisoden, Kosten) valide und innerhalb des Beobachtungszeitraums messbar sind und (iii) die Krankheitsschwere in den mit den GenDV-Daten verknüpften GKV-Routinedaten approximierbar<sup>1</sup> ist.

---

<sup>1</sup> Approximierbar meint in diesem Kontext, dass sich auf Basis der verknüpften GenDV-Daten/Routinedaten für die OE in der MVGS-Gruppe ein Prädiktionsmodell (z. B. ordinale Regression/Random Forest) für das klinische Tumorstadium unter Nutzung prä-Index-Claims trainieren und mit ausreichender Güte auf die Kontrollgruppe übertragen lässt (vgl. Abschnitt zur Identifikation des Tumorstadiums mittels Machine Learning).

Abschließend ist es wichtig, dass (iv) ein plausibler Wirkpfad besteht, über den eine Genomsequenzierung (inkl. Tumorboard) die Diagnostik/Therapie und damit Outcomes kausal beeinflussen kann.

Möglicher Wirkpfad:

Genomsequenzierung → diagnostische Klärung/molekulare Therapieempfehlung → Therapieanpassung/Studienzuweisung → veränderte klinische Outcomes (z. B. Zeit bis Progress, Krankenhausepisoden, Kosten)

Die finale Auswahl der zwei OE erfolgt entlang dieser Kriterien in einem strukturierten Verfahren (Scoring/Ranking) im Rahmen eines geplanten Workshops. Anschließend wird sowohl die Entscheidung als auch die zugrunde liegenden Annahmen dokumentiert. Der **Workshop** soll mit klinisch tätigen Ärztinnen und Ärzten aus dem Konsortium und ggf. weiteren Leistungserbringern, dem Auftraggeber und weiteren relevanten Stakeholdern (z. B. aus dem VUD) durchgeführt werden. Hierfür wird das **erste Quartal 2027 angestrebt**, da zu diesem Zeitpunkt bereits die vorläufige Anzahl einzelner OE aus den GenDV-Daten deskriptiv analysierbar sein wird und an den Workshop die Vorbereitung der OE-spezifischen Methodik für den **Zugang zu den verknüpften GenDV- und GKV-Routinedaten im dritten Quartal 2027** anschließen kann.

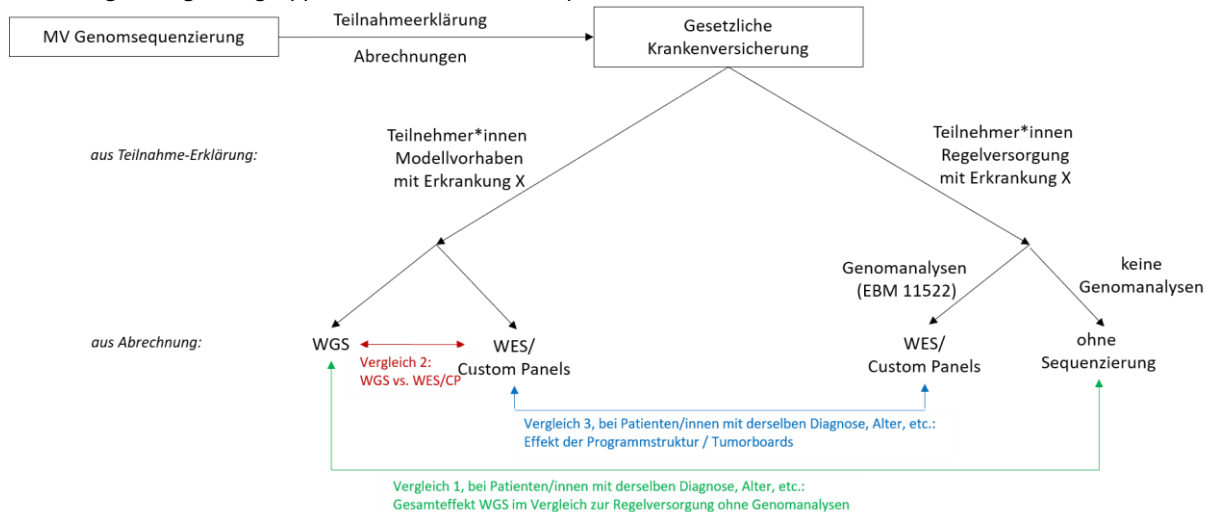
Die **Definition der Endpunkte für Morbidität und Mortalität erfolgt dann krankheitsspezifisch**. Bei bestimmten Erkrankungen steht das Gesamtüberleben im Vordergrund, während bei anderen die Vermeidung von Krankenhausaufenthalten oder die Reduktion von Morbidität den relevanten patientenbezogenen Endpunkt darstellt. Die Risikoadjustierung erfolgt ebenfalls krankheitsspezifisch, hier nutzen wir neben Alter/Geschlecht insbesondere das Tumorstadium bzw. die aus Claims modellbasiert geschätzten Stadiumsmaße sowie Elixhauser und ggf. zusätzlich entitätsspezifische Indizes (siehe Abschnitt 4.5.2).

#### ***4.5.2 Vergleich zwischen Gruppen im MVGS und der Routineversorgung***

Zur kausalen Schätzung der Morbidität und Mortalität werden **Vergleiche zwischen den Teilnehmenden am MVGS und den Genomsequenzierungen in der Regelversorgung auf Basis von Routinedaten** durchgeführt (Abbildung 2, Vergleich 1: WGS vs. Regelversorgung). Das Vorgehen ermöglicht ebenfalls Vergleiche zwischen den Sequenzierungsarten (Abbildung 2, Vergleich 2: WGS vs. WES/CP) als auch zum Effekt der Programmstruktur bzw. der Tumorboards (Abbildung 2 Vergleich 3: WES im Versorgungsmodell vs. WES in der Regelversorgung). Die drei Vergleichsgruppen adressieren unterschiedliche Hypothesen: erstens die Frage, ob eine genombasierte Versorgung im Rahmen des MVGS im Vergleich zur bisherigen Routineversorgung zu einer Verbesserung patientenrelevanter klinischer Endpunkte (insbesondere Morbidität und Mortalität) führt (WGS vs. Regelversorgung), zweitens den relativen Nutzen verschiedener Sequenzierungsarten (WGS vs. WES/CP) und drittens den Zusatznutzen der strukturierten Programmarchitektur des MVGS einschließlich der multidisziplinären Tumorboards (WES im Modellvorhaben vs. WES in der Regelversorgung). Für die onkologischen Erkrankungen ist zu berücksichtigen, dass zum Stand der Erstellung dieses Konzeptes, die WES bereits einen Großteil der derzeit therapie-relevanten genomischen Information (einschließlich pharmakogenetischer Marker) abdeckt und sich zusätzliche, durch WGS erschließbare Informationen (z. B. zu ausgewählten Splice-Sites oder anderen regulatorischen Elementen) nach heutigem Kenntnisstand nur in wenigen Fällen in

konkret therapeutisch verwertbare Entscheidungen übersetzen lassen. Durch die rasante Entwicklung in der genombasierten Versorgung mag sich dieses im Verlauf des MVGS verändern. Dies wird in den Vergleichen berücksichtigt. Um ausreichende statistische Power für die Analysen zu gewährleisten, können aussagekräftige Vergleiche nur bei insgesamt ausreichender Beobachtungszahl durchgeführt werden.

Abbildung 2: Vergleichsgruppen für Evaluationskonzept



Legende: CP – Custom Panel, EBM – Einheitlicher Bewertungsmaßstab, MV – Modellvorhaben, WES – Ganzexomsequenzierung, WGS – Ganzgenomsequenzierung

Zur validen Identifikation des Effekts des MVGS in den oben skizzierten Gruppen wird die Vergleichbarkeit zwischen MVGS-Teilnehmenden und Patient:innen der Regelversorgung hergestellt. Hierzu kommen matching- bzw. gewichtungs-basierte Verfahren zum Einsatz, um systematische Ausgangsunterschiede (u. a. Alter, Geschlecht, Erkrankungsentität, Indexzeitpunkt, Vorerkrankungslast) zu minimieren. Wir nutzen zwei zentrale Maße/Ansätze zur Bestimmung der Vorerkrankungslast: zum einen den Elixhauser Comorbidity Index (ECI), der auf Basis präinterventioneller ICD-10-GM-Diagnosen die Komorbiditätsstruktur abbildet (Elixhauser et al., 1998; Quan et al., 2005), und zum anderen Machine-Learning-Algorithmen zur Abschätzung des Tumorstadiums.

### ***Elixhauser Comorbidity Index (ECI)***

Der ECI wird vor Interventionsbeginn für alle Personen berechnet und gemeinsam mit anderen Merkmalen wie Alter und Geschlecht genutzt, um im Matching/Weighting eine Ausgangsvergleichbarkeit zwischen Interventions- und Kontrollgruppe herzustellen. Durch dieses Vorgehen wird das Risiko reduziert, dass beobachtete Unterschiede in patientenrelevanten Endpunkten auf ungleiche Komorbidität zurückzuführen sind; die Effekte können damit mit höherer Validität dem MVGS zugerechnet werden.

Für OE – also dort, wo wir DiD durchführen – dient der Elixhauser-Index als zentrale Grundlage der Risikobalancierung im Entropy Balancing (alle 31 Indikatoren). Zusätzlich werden alle Indikatoren als Kovariaten in den DiD-Modellen berücksichtigt. Ergänzend kann – abhängig von den ausgewählten OE – ein onkologiespezifischer Komorbiditätsindex eingesetzt werden (z. B. PCCI

für Prostatakrebs, (Daskivich et al., 2019); Simplified Comorbidity Score für Lungenkrebs, (Colinet et al., 2005)), um entitätsspezifische Krankheitslast abzubilden.

### ***Identifikation des Tumorstadiums mittel ML***

In der Interventionsgruppe ist für OE das Tumorstadium aus den GenDV-Daten verfügbar. Durch die **Verknüpfung der GKV-Routinedaten mit den GenDV-Daten** kann eine Schätzung der Krankheitsschwere in der Kontrollgruppe erfolgen, indem in der Interventionsgruppe der Zusammenhang zwischen prä-Index-Claims-Merkmalen und Stadium trainiert und auf die Kontrollgruppe angewendet wird. Konkret könnte die Abschätzung der Baseline-Krankheitsschwere in der Kontrollgruppe erfolgen, wenn es möglich ist, ein Vorhersagemodell (Machine Learning) aus den verknüpften GenDV-/Routine-Daten in der Interventionsgruppe zu trainieren und es im Anschluss auf die reinen GKV-Routinedaten für die Kontrollgruppe anzuwenden. Studien zeigen, dass sich z. B. das Krebsstadium aus Abrechnungsinformationen mit guter und validierter Genauigkeit klassifizieren lässt. Insbesondere belegen Brooks et al. (2019), dass ML-Ansätze gegenüber klinisch-regelbasierten Algorithmen höhere und stabilere Genauigkeiten erreichen können, zugleich aber externe Validierung und Robustheitsprüfungen erforderlich sind. Die vorhergesagten Stadiums-Wahrscheinlichkeiten (bzw. -Klassen) werden (i) im Entropy Balancing als zu balancierende Baseline-Merkmale (Stratifizierung bzw. Momenten-Abgleich) eingesetzt und (ii) als Kovariate in den DiD-Auswertungen berücksichtigt, sodass Restunterschiede im Baseline-Schweregrad adressiert und die kausale Schätzung präziser und robuster wird.

### ***Matching von Interventions- und Kontrollgruppe***

Um die Vergleichbarkeit zwischen der Interventionsgruppe herzustellen, also den Teilnehmer:innen des MVGS und der Kontrollgruppe, also vergleichbar Erkrankten die nicht teilgenommen haben, verwenden wir Entropy Balancing (Hainmueller, 2012). Für das Matching zwischen den Gruppen kommen mehrere Methoden in Betracht, die Nearest-Neighbor Methode identifiziert für jede Person im MVGS eine möglichst ähnliche Person aus der Regelversorgung und matcht diese. Propensity-Score-Matching (PSM) ist eine spezielle Form dieses Ansatzes, in dem zunächst die Teilnahmewahrscheinlichkeit (Propensity Score) aus Alter, Geschlecht, Komorbiditäten etc. geschätzt wird und dann auf diesen Score gematcht wird. Zwei Personen können denselben Score haben, obwohl sie sich bei einzelnen Merkmalen (z. B. spezifische Elixhauser-Diagnosen) noch merklich unterscheiden – deshalb ist die Balance einzelner Variablen bei PSM nicht garantiert und häufig gehen Fälle verloren (King & Nielsen, 2019). Aus diesen Erwägungen haben wir uns entschieden, Entropy Balancing (EB) (Hainmueller, 2012) zu verwenden. EB bildet keine Paare, sondern berechnet Gewichte für die Kontrollgruppe, sodass die gewichtete Verteilung der Ausgangsmerkmale in der (synthetischen) Kontrollgruppe genau denen der MVGS-Gruppe entspricht (z. B. identische Mittelwerte für Alter, Frauenanteil, alle 31 Elixhauser-Indikatoren; optional auch Varianzen). Die Kontrollgruppe setzt sich somit nicht aus einer Anzahl von Personen, sondern aus Anteilen vieler Personen zusammen, sodass sie in Summe den MVGS-Patient:innen in der Interventionsgruppe gleicht.

Beispielhaft sind in den folgenden Tabellen Baseline Merkmale aufgeführt, die für das Entropy Balancing berücksichtigt werden können. Das konkrete EB Modell wird an die ausgewählten Erkrankungen angepasst, weshalb hier nur allgemein und vorläufig skizziert werden kann.

Tabelle 2: Beispielhafte Baseline Merkmale für das Entropy Balancing

Domäne	Merkmal	Parameter-Name GenDV*	Nutzung
Soziodemografie	Alter (Jahre)	birthDate	EB (Balance), Kovariate
Soziodemografie	Geschlecht	Gender	EB (Balance), Kovariate
Soziodemografie (regional)	Region/Deprivation (abgeleitet)	addressAGS	EB, Kovariate
Versicherung (GKV/ PKV/ Beihilfe ...)	Trägerart	coverageType	Kovariate (Sens.)
Erkrankungsbezug (OE)	Hauptdiagnose	OncologyCase.mainDiagnosis.code	Kovariate/Strata
Schwere-Proxy (OE)	Grading	Grading	Kovariate
Versorgungsinanspruchnahme (prä-Index)	Stationäre Tage, Notaufnahmen, ICU, OPS, ATC, Kosten	aus GKV Routinedaten	EB, Kovariate
Komorbidität	z. B. Elixhauser (31 Indikatoren, binär)	Aus GKV Routinedaten (ICD 10-GM)	EB (alle 31), Kovariate

\*Parametername GenDV gemäß Version 1.2 der Technischen Spezifikation des Datensatzes für das Modellvorhaben Genomsequenzierung § 64e SGB V

Tabelle 3: Beispielhaft, Elixhauser Indikatoren für die Bestimmung der Komorbiditätsstruktur

Nr.	Elixhauser-Indikator	Nr.	Elixhauser-Indikator
1	Herzinsuffizienz (CHF)	17	HIV/AIDS
2	Herzrhythmusstörungen	18	Lymphome
3	Herzklappenerkrankungen	19	Metastasierender Krebs
4	Erkrankungen der Lungenzirkulation	20	Solider Tumor (ohne Metastasen)
5	Periphere Gefäßerkrankungen	21	Rheumatoide Arthritis/Kollagenosen
6	Hypertonie – unkompliziert	22	Gerinnungsstörungen
7	Hypertonie – kompliziert	23	Adipositas
8	Lähmungen	24	Kachexie/Gewichtsverlust
9	Sonstige neurologische Erkrankungen	25	Flüssigkeits-/Elektrolytstörungen
10	Chronische Lungenerkrankung (COPD u. ä.)	26	Blutungsanämie
11	Diabetes – ohne Komplikationen	27	Mangelanämie (ohne Blutungsursache)
12	Diabetes – mit Komplikationen	28	Alkoholmissbrauch
13	Hypothyreose	29	Drogenmissbrauch
14	Nierenversagen/-erkrankung	30	Psychosen
15	Lebererkrankung	31	Depression
16	Peptisches Ulkus		

#### **4.5.3 Differenz-in-Differenzen-Methode (DiD) zur Schätzung von Effekten im Vergleich zur Routineversorgung**

Zur kausalen Wirkungsschätzung des MVGS werden – aufbauend auf der Herstellung der Ausgangsvergleichbarkeit mittels Matching oder Entropy Balancing (EB) – **Difference-in-Differences-Regressionen (DiD)** sowie deren Weiterentwicklung für mehrere Perioden mit gestaffelter Einführung (Callaway & Sant’Anna, 2021) geschätzt. Im ersten Schritt wird der Verlauf der Endpunkte in der Vorperiode (z. B. Morbidität) zwischen Interventions- und Vergleichsgruppe in den GKV-Routinedaten analysiert, um Evidenz für parallel verlaufende Trends zu erbringen (Parallel-trends-Annahme). Liegt hierfür Evidenz vor, erlaubt die DiD-Methode kausale Vorher-/Nachher-Vergleiche zwischen den Gruppen.

Angewandt auf das vorliegende Projekt erlaubt DiD, die Wirkung des MVGS auf relevante Endpunkte (z. B. Morbidität) zu isolieren, indem Veränderungen über die Zeit zwischen Patient:innen im MVGS und einer geeigneten Vergleichsgruppe gegenübergestellt werden. Das Grundprinzip besteht darin, nicht die absoluten Unterschiede zu betrachten, sondern die Differenz der Veränderungen („Differenz der Differenzen“). Auf diese Weise können zeitinvariante Unterschiede zwischen den Gruppen (z. B. Krankheitslast, Versorgungsumfeld) berücksichtigt werden. Mit diesem Ansatz lässt sich beantworten, ob Verbesserungen in der Versorgung tatsächlich auf die Teilnahme am Modellvorhaben zurückzuführen sind – oder ob sie auch in einer Vergleichsgruppe ohne genom-basierte Versorgung in ähnlicher Form aufgetreten wären.

Die Nutzung der DiD-Methode mit GKV-Routinedaten ist wissenschaftlich etabliert (siehe z. B. Achelrod et al., 2017; Achelrod et al., 2016; Böhm et al., 2023; Hofer et al., 2022) und in der Versorgungsforschung erprobt. Beispielsweise wurde DiD in der durch das HCHE für den GKV-Spitzenverband und die DKG durchgeführten Begleitforschung zum PEPP-Entgeltsystem eingesetzt.

Ergänzend zu DiD werden Zeitreihenanalysen herangezogen, um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen und die zeitliche Dynamik zusätzlich abzubilden. Mithilfe von Interrupted Time Series (Bernal et al., 2017) oder Segmented Regression (Taljaard et al., 2014) wird geprüft, ob sich mit Beginn des Modellvorhabens eine erkennbare Veränderung im Trend ergibt und ob sich die Steigung der Zeitreihe signifikant verändert.

Diese Kombination ermöglicht es, unter Berücksichtigung der Annahmen der Modelle, einerseits kausale Effektschätzungen zu generieren (DiD) und andererseits die Ergebnisse durch visuell nachvollziehbare Evidenz (Trendlinien, Trendbrüche) zu untermauern. Damit wird sichergestellt, dass die im Evaluationskonzept angestrebten Aussagen methodisch robust und für Anwender:innen in Versorgung und Politik gut nachvollziehbar sind.

#### **4.6 Abschnitt F: Time-To-Event-Analysen / GenDV-Daten & Routinedaten (für OE: AP 5)**

Für den Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben, Overall Survival, OS) werden anstelle von DiD Time-to-Event-Analysen (TTE) durchgeführt. Die Wahl von TTE ist für Mortalität methodisch sinnvoll, weil es sich um einen Zeit-bis-Ereignis-Endpunkt mit Rechtszensierung (z. B. durch Beobachtungsende, Versicherungswechsel, Verlust zur Nachverfolgung) und heterogener Nachbeobachtung handelt. TTE-Modelle nutzen teilweise beobachtete Überlebenszeiten effizient, erlauben verspäteten Studieneintritt (Left-Truncation) und bilden zeitlich veränderliche Risiken

adäquat ab; sie liefern zudem klinisch interpretierbare Kennzahlen wie Kaplan–Meier-Kurven, Hazard Ratios oder Restricted Mean Survival Time (RMST) (Han & Jung, 2022). Ein DiD-Ansatz müsste Mortalität auf ein binäres Stichtags-Outcome („Tod bis Monat X: ja/nein“) reduzieren und würde damit Information verlieren; zudem drohen Verzerrungen bei ungleicher Follow-up-Dauer/Zensierung. Aufgrund dieser Erwägungen und des gestaffelten Einstiegs ist TTE dem DiD-Vergleich für das Outcome Mortalität überlegen; das zuvor hergestellte Balancing (Entropy Balancing, EB) (vergleiche Abschnitt 4.5.2 Matching von Interventions- und Kontrollgruppe) sowie die Kovariaten-Adjustierung werden in die Überlebensmodelle übernommen.

OS ist definiert als Zeitspanne zwischen Indexdatum und Tod aus jeglicher Ursache. Als Indexdatum gilt in der Interventionsgruppe das Datum der molekularen Tumorkonferenz/Board-Entscheidung; die Kontrollgruppe erhält ein OE-spezifisches Pseudodatum im gleichen Kalenderquartal. Der Look-back für Baseline-Merkmale beträgt 12 Monate (Sensitivität: 24 Monate) ausschließlich prä-Index, um den Ausgangszustand ohne MVGS-Einfluss abzubilden. Das Follow-up beginnt am Indexdatum und endet mit dem dokumentierten Todesdatum oder wird administrativ zensiert (Ende des Beobachtungszeitraums, Versicherungswechsel, Ende der Datenlieferung). Zensierung aufgrund lückenhafter Nachverfolgung wird explizit berücksichtigt. Wird das Überleben fälschlich ab Diagnose gemessen und die MVGS-Zugehörigkeit erst ab Board-Entscheidung wirksam, entstehen „immortal-time“-Verzerrungen (vgl. Suissa, 2008): Frühe Todesfälle vor dem Board-Termin können in der Interventionsgruppe logisch nicht auftreten und würden deren Überleben künstlich verbessern. Zur Vermeidung definieren wir den Index als Board-Datum (MVGS) bzw. ein OE-spezifisches Pseudodatum im gleichen Kalenderquartal (Kontrolle), starten das Follow-up ab Index (Left-Truncation) und schließen ein kurzes Pre-Window vor dem Index aus – so werden Startpunkte harmonisiert und der immortal-time-Bias vermieden.

Zunächst werden Kaplan–Meier-Kurven (ungewichtet und EB-gewichtet) mit Anzahl-im-Risiko-Tafeln, Median-OS sowie 12/24-Monats-Überleben (95 %-KI) berichtet. Primär schätzen wir ein Cox-Proportional-Hazards-Modell mit EB-Gewichten, Zeit-Fixed-Effects (Jahr×Quartal) und Zentrums-Fixed-Effects; Kovariaten sind Alter (Splines), Geschlecht, alle 31 Elixhauser-Indikatoren, Tumorstadium bzw. die modellbasiert geschätzten Stadien in der Kontrollgruppe sowie prä-Index-Inanspruchnahme (stationäre Tage/Notaufnahmen/OPS/ATC/Kosten).

Dieses Vorgehen entspricht der onkologischen Real-World-Evidenz: In einer Studie zu Non-Small-Cell Lung Cancer wurden OS-Unterschiede zwischen Patient:innen mit vs. ohne Molecular-Tumor-Board-(MTB)-Review ebenfalls per Kaplan–Meier-Methode und Cox-proportional-hazard-Modell analysiert; die Autor:innen berichten eine verbesserte Überlebenszeit bei MTB-Review, nach Adjustierung in der Cox-Regression (Huang et al., 2021). Ebenso vergleichen O’Haire et al. (2022) in einer pan-onkologische CGP-Studie (Complex Genomic Profiling) das Overall Survival zwischen getesteten und nicht getesteten Kohorten mittels Kaplan-Meier-Methode/cox-Modell und stabilisierten Propensity-Gewichten; nach Balancierung verschwand der unadjustierte OS-Vorteil der getesteten Gesamtgruppe – ein Befund, der die Notwendigkeit sauberer Risikobalancierung vor der TTE-Schätzung unterstreicht (bei uns: EB-Gewichte).

Sofern ursachenspezifische Todesarten ausreichend valide differenzierbar sind, ergänzen wir cause-specific hazards bzw. Fine–Gray-Modelle; primärer Endpunkt bleibt OS. Dieses Vorgehen entspricht ebenfalls der etablierten Praxis in Routinedatenstudien; vergleichbar wurde es z. B. in

einer Evaluation des Disease Management Programms COPD (Achelrod et al., 2016) umgesetzt, die nach Entropy Balancing DiD-Schätzungen für Morbidität/Utilisation/Kosten und ergänzend eine Hazard Ratio für Mortalität berichtet. Die genauen Modellspezifikationen mit Risikoadjustierung können erst spezifiziert werden, wenn die ausgewählten Erkrankungen bekannt sind (vergleiche Abschnitt 4.5.1 Auswahl der betrachteten OE und der Definition der betrachteten Endpunkte).

Ergänzend zur reinen Mortalität planen wir – soweit die Datenlage dies zulässt – linienspezifische Time-to-event-Analysen, insbesondere zu progressions- oder therapiefreien Überlebenszeiten (z. B. progression-free survival oder time-to-next-treatment) pro WGS-informierter Therapielinie. Hierzu sollen systematische Informationen zu Therapielinien und zu WGS-informierten Therapieentscheidungen mit den Routinedaten verknüpft und für ausgewählte Tumorentitäten in entsprechenden Subgruppenanalysen ausgewertet werden. Die konkrete Umsetzung linienspezifischer Time-to-event-Endpunkte hängt maßgeblich von der Verfügbarkeit und Qualität der Informationen zu Therapielinien und Tumorverläufen im MVGS-Dokumentationssystem sowie in den verknüpften Routinedaten ab. Im Rahmen der Vorarbeiten wird daher geprüft, in welchen Tumorentitäten und Subgruppen eine valide Abbildung solcher Endpunkte möglich ist; für diese Indikationen werden die entsprechenden Analysen als sekundäre bzw. explorative Endpunkte vorgesehen.

#### **4.7 Abschnitt G: Gesundheitsökonomische Modellierung / Datenerhebung (für SE/ HT: AP4-AP7)**

Da für die oben beschriebenen Analysen eine ausreichende statistische Teststärke gewährleistet sein muss, wird davon ausgegangen, dass die dort vorgeschlagenen Vergleiche nicht auf SE übertragen werden können. Hierbei liegt das Problem vor allem in der erwarteten geringen Anzahl der Patient:innen im MVGS je Krankheit in der Modellpopulation, was dazu führt, dass kein Kontrollgruppendesign mit Routinedaten aufgebaut werden kann. Zudem wird vermutlich eine hohe Heterogenität zwischen den SE bzw. HT vorliegen, wodurch die analytische Bearbeitung auf die spezifischen SE bzw. HT angepasst werden muss.

Um die Auswirkungen der Ganzgenomsequenzierung für SE und HT hinsichtlich Morbidität, Mortalität, Lebensqualität und Kosten zu analysieren, werden daher **gesundheitsökonomische Modellierungen** durchgeführt. Hierbei können verschiedene Modellierungsarten hinsichtlich ihrer Eignung für die zu modellierenden Erkrankungen und abhängig von der Datenverfügbarkeit abgewogen werden:

- **Markovmodelle, d. h. kohorten-basierte zeitdiskrete Zustandsübergangsmodelle:** Markovmodelle bauen auf der Idee der Abbildung des Krankheitspfades über mehrere Gesundheitszustände auf, die eine Kohorte mit fortschreitender Modelllaufzeit nach und nach durchläuft. Dabei werden über die Zeit generierte Lebensqualität (qualitätsadjustierte Lebensjahre, QALYs), Kosten und Mortalität sowie das Erreichen bestimmter Zustände (Morbidität) geschätzt. Je nach Datenlage und Erkrankungscharakteristik der SE sind auch zeitdynamische Modelle möglich. Markovmodelle lassen sich in der Regel auch bei limitierter Datenlage parametrisieren.

- **Mikrosimulationen, d. h. individualdaten-basierte zeitdiskrete Zustandsübergangsmo-  
delle:** Mikrosimulationen basieren auf individuellen Datensätzen, die die Erkrankungs-  
bzw. Behandlungsverläufe ebenfalls anhand von Gesundheitszuständen abbilden. Dies  
ermöglicht eine höhere Flexibilität zukünftiger modellierter Zustände durch beispiels-  
weise eine Abhängigkeit vom vergangenen Krankheitsverlauf. Allerdings sind für robuste  
Modellierungen eine große Zahl individueller Patient:innendatensätze sowie eine hohe  
Rechenzeit und -kapazität notwendig. Weiterhin muss der Zugang zu verknüpften  
GenDV-Daten mit GKV-Routinedaten vorausgesetzt werden.
- Weitere Modellierungstypen können je nach Auswahl der Erkrankungen und Datenlage  
ebenfalls erwogen werden, z. B. **partitionierte Überlebenszeitmodelle** (d. h. die Modellie-  
rung ist abhängig von der Überlebenszeit; damit geeignet für schnell fortschreitende SE  
mit hoher Letalität, aber generiert weniger robuste Schätzungen für komplexe, längere  
Erkrankungsverläufe) oder **diskrete Eventsimulationen** (d. h. die Modellierung ist abhän-  
gig von seltenen eingetretenen Geschehnissen im Krankheitsverlauf; damit geeignet um  
auf Individualdatenbasis verschiedene Attribute wie Komorbiditäten zu berücksichtigen;  
erfordert aber verknüpfte GenDV-Daten mit Routinedaten).

#### **4.7.2 Auswahlprozess der zu modellierenden Erkrankungen**

Aus der Literatur sind eine Vielzahl an methodischen, technischen, praktischen und organisatio-  
nalen Herausforderungen hinsichtlich der gesundheitsökonomischen Modellierung bekannt, die  
bei Genomsequenzierungen und Interventionen mit ähnlichen Charakteristika auftreten kön-  
nen (Buchanan et al., 2013; Fahr et al., 2019; Payne et al., 2018; Shabaruddin et al., 2015; Weymann  
et al., 2023; Wordsworth et al., 2018). Eine Herausforderung betrifft die Definition der Studien-  
population: Da genetische Informationen neben der Person mit analysierter Gewebeprobe auch  
Angehörige betreffen können, sind – abhängig von der Erkrankung – verursachte Effekte und  
Kosten von Letzteren ebenfalls für die Modellierung zu identifizieren und berücksichtigen (Payne  
et al., 2018). Die Wahl der Vergleichsintervention sollte ebenfalls sorgfältig getroffen werden und  
den aktuellen Versorgungsstandard widerspiegeln (je nach Erkrankung, z. B. Ganzexomsequen-  
zierung, Custom Panel, keine routineartige Durchführung einer Genomsequenzierung). Eine  
weitere Herausforderung betrifft die Auswahl der Effekte. Das IQWiG definiert Morbidität, Mor-  
talität, Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevante End-  
punkte (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2023), welche in der  
Regel durch die auf die Genomsequenzierung folgenden Therapien von Veränderungen betrof-  
fen wären. Inwiefern etablierte Instrumente – z. B. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität,

welche oft den Gesundheitsstatus fokussieren – den Informationsgewinn durch Genomsequenzierungen umfassend widerspiegeln können, wird jedoch hinterfragt (Payne et al., 2018; Payne et al., 2013).<sup>2</sup>

Aufgrund der **hohen Spezialisierung** auf die jeweilige Erkrankung werden – in Abstimmung mit dem Auftraggeber – **zwei SE ausgewählt**, bei denen (a) eine Ganzgenomsequenzierung häufig verwendet wird, (b) eine die Schwere der Erkrankung beeinflussende Behandlung existiert, und (c) ausreichend Informationen für eine Modellierung aus der Literatur, z. B. aus klinischen Studien, gewonnen werden können. Dies schließt u.a. auch die Identifizierbarkeit der gewählten SE in GKV-Routinedaten ein, welche als Datenbasis für die Kosten aus unterschiedlichen Sektoren herangezogen werden können. Dieser Ansatz der charakteristischen Auswahl wird häufig auch bei der Qualitätssicherung in der Routineversorgung eingesetzt.

In Abstimmung mit dem Auftraggeber werden zudem **zwei HT** nach folgenden Kriterien ausgewählt: (a) die Ganzgenomsequenzierung wird häufig für die Krankheit verwendet, (b) es existieren Früherkennungsmaßnahmen und Therapieoptionen für die mit der HT assoziierten OE, (c) es kann durch die Häufigkeit der HT bzw. OE eine ausreichende Parametrisierung durch Fachliteratur und weitere Datenquellen erfolgen.

Für die konkrete Auswahl der zu modellierenden SE und HT soll analog zur Auswahl der OE **ein Workshop** mit den Experten für die Evaluation (HCHE, MUI, USZ), den Auftraggebern und den die Auftraggeber beratenden Expert:innen des Fachgebiets **im vierten Quartal 2026** durchgeführt werden, da zu diesem Zeitpunkt auch erste Erkenntnisse zu Häufigkeiten von Erkrankungen aus den GenDV-Daten abgeleitet sowie die Datenverfügbarkeit eingeschätzt werden können.

#### **4.7.3 Modellierung der seltenen Erkrankungen**

##### **Modelltyp bzw. Modellstruktur**

Aus der Auswahl der Erkrankungen und der Datenverfügbarkeit ergeben sich der geeignete Modelltyp (siehe Kapitel 4.7.1) sowie die zugehörige Modellstruktur. Modellcharakteristika wie die geeignete Studienpopulation, die geeignete Vergleichsintervention (siehe Kapitel 4.7.1), die Zykluslänge und der Modellhorizont werden folgerichtig ebenfalls anhängig von der Erkrankung definiert.

Im Rahmen der Evaluation des MVGS sollen für SE insbesondere (i) die sich aus der Genomsequenzierung ergebende andere bzw. in geringerem Umfang durchzuführende Diagnostik und (ii) der frühere Beginn einer Behandlung und damit die Vermeidung etwaiger Folgeschäden berücksichtigen.

---

<sup>2</sup> In der Literatur werden stattdessen erweiterte Konzepte von Lebensqualität bzw. Wohlbefinden diskutiert (z. B. Brazier und Tsuchiya, 2015; Engel et al., 2021), welche breitere Effekte als gesundheitsbezogene Lebensqualität im Sinne des Gesundheitsstatus bei komplexen Interventionen abbilden können, beispielsweise der Verwirklichungschancenansatz (engl. Capability Approach) (Robeyns, 2005; Sen, 1993) oder das subjektive Wohlbefinden (engl. subjective well-being) (Diener und Ryan, 2009; Veenhoven, 2012). Daher wird in der Patient:innenbefragung bei der Erhebung der Lebensqualität darauf geachtet, neben der gesundheitsbezogenen Lebensqualität je ein Instrument zur Erhebung der Verwirklichungschancen (Al-Janabi et al., 2012) und des subjektiven Wohlbefindens (Voormolen et al., 2024) zu integrieren.

sichtigt werden (abhängig vom Alter der Erkrankung). Dies könnte, im Vergleich zu einer Situation ohne Ganzgenomsequenzierung, über die simulierte Zeit z. B. zu einem langsameren Vorschreiten der Erkrankung führen, welche Auswirkungen auf Morbidität, Mortalität, Lebensqualität und die Kosten der Versorgung hätte.

### **Endpunkte**

Der oder die Effektendpunkt(e) werden ebenfalls abhängig von der gewählten Erkrankung ausgewählt. Das deshalb, da unterschiedliche Ziele mit der Genomsequenzierung je nach SE verfolgt werden, z. B. die primäre Diagnosestellung oder die Abklärung von Therapieoptionen. Effektendpunkte können daher z. B. die Anzahl diagnostizierter Fälle, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Morbidität oder Mortalität umfassen, wobei mehrere zutreffende Effektendpunkte über ein Modell modelliert werden können.

So wäre es z.B. bei seltenen mitochondrialen Erkrankungen, welche durch die Ganzgenomsequenzierung erfasst werden denkbar, den Endpunkt Überleben, den Endpunkt Vermeidung bestimmter Komplikationen (z.B. Infektionen), und die durch eine frühere Diagnose bzw. einen früheren Beginn der Behandlung entstehenden geringeren (körperlichen) Einschränkungen (Endpunkt: Lebensqualität) zu modellieren.

Die Modellergebnisse beziehen sich dann auf das Verhältnis des Kosten- und Effektendpunktes zwischen der ausgewählten Intervention (Ganzgenomsequenzierung) und dem Versorgungsstandard (je nach Erkrankung und Versorgungsstandard z. B. Ganzexomsequenzierung, Custom Panel, keine routinartige Durchführung einer Genomsequenzierung), wodurch inkrementelle Kosten-Effektivitätsverhältnisse (ICER) berechnet und interpretiert werden können. Je nach Erkrankung können dann Aussagen z. B. zu den Kosten pro qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY), den Kosten pro zusätzlicher Diagnose oder den Kosten pro vermiedenem Todesfall getroffen werden.

### **Parametrisierung**

Die Parametrisierung der epidemiologischen Parameter der Modelle wird auf Basis der besten verfügbaren Evidenz erfolgen, wozu klinische Literatur und die GenDV-Daten herangezogen werden. Daten zur Lebensqualität einzelner Krankheitszustände werden ebenfalls aus der Literatur erhoben und bei ausreichender Fallzahl durch die erhobenen Daten der Lebensqualität aus der Patient:innenbefragung ergänzt. Klinische, epidemiologische und gesundheitsökonomische Fachliteratur wird mittels gängiger Suchoberflächen und Datenbanken identifiziert, beispielsweise MEDLINE/ Pubmed, ZBMed/ Livivo, CINAHL/ EBSCO host. Anschließend wird die Literatur entsprechend ihrer Relevanz und Eignung selektiert und ausgewertet. Für die Parametrisierung der Kosten für einzelne Krankheitszustände soll auf die mit den GenDV-Daten verknüpften GKV-Routinedaten am FDZ Gesundheit zurückgegriffen werden, da sie ein umfassendes Bild der Versorgungskosten geben. Sollten bei SE einzelne Modellparameter über die genannten Datenquellen nicht parametrisiert werden können, wird ergänzend auf Expert:innenschätzungen zurückgegriffen.

### ***Sensitivitäts- und Robustheitsanalysen***

Nach der Hauptanalyse zur Berechnung des inkrementellen Kosten-Effektivitätsverhältnisses (ICER) werden Sensitivitätsanalysen zur Bewertung der Robustheit jedes Modells durchgeführt. Hierbei werden sowohl auf deterministische als auch probabilistische Sensitivitätsanalysen zurückgegriffen, um den Einfluss der Variation einzelner Parameter bzw. die gleichzeitige Variation mehrerer Parameter zu schätzen. Ziel ist es, die Robustheit jedes Parameters zu überprüfen. Geeignete Visualisierungen werden die Interpretation der Unsicherheit in den Modellen unterstützen, z. B. Tornadodiagramme, Punktgrafiken oder Kosteneffektivitätsakzeptanzkurven. Letztere stellen die ICER, welche in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse ermittelt wurden, in ein Verhältnis zu möglichen Schwellenwerten für die angenommene Zahlungsbereitschaft. Dies ist besonders hilfreich bei der Interpretation der Kosteneffektivität im deutschen Kontext, da explizite Schwellenwerte für die Zahlungsbereitschaft (z. B. von Kosten pro qualitätsadjustiertem Lebensjahr) im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherungen nicht regelhaft genutzt werden.

#### ***4.7.4 Modellierung der hereditären Tumorprädispositionssyndrome***

##### ***Modelltyp bzw. Modellstruktur***

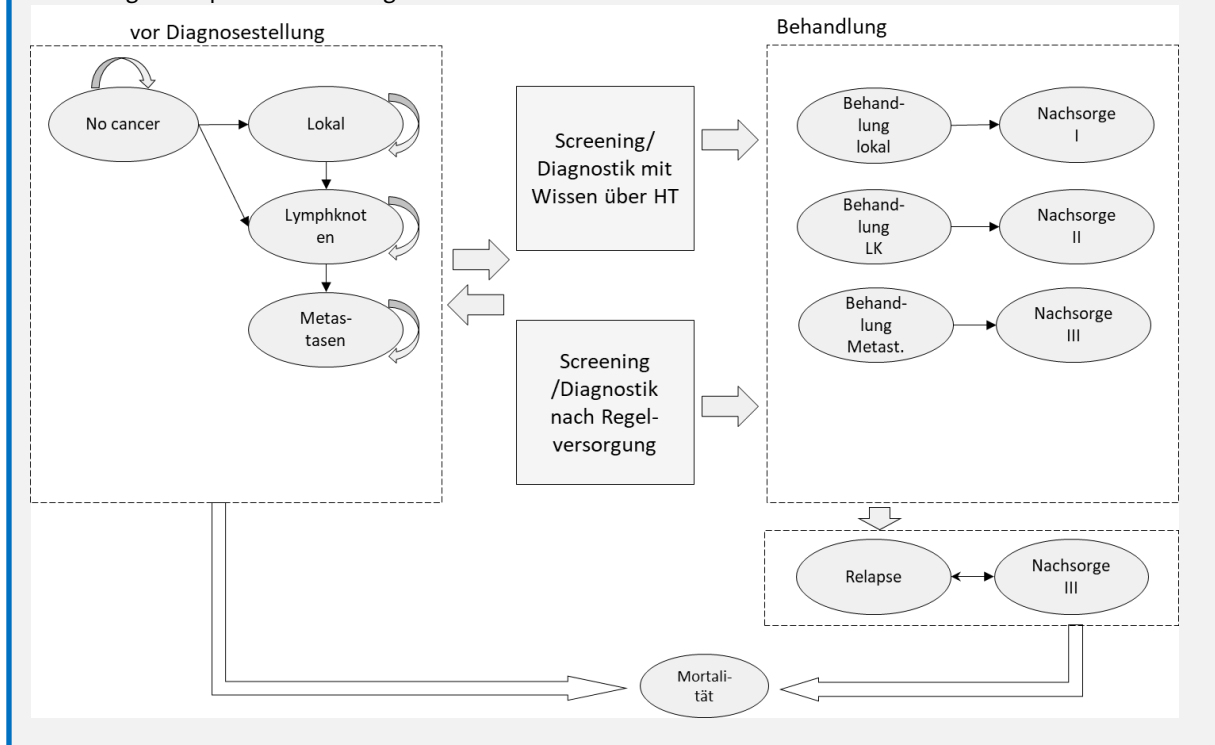
Die **hereditären Tumorprädispositionssyndrome** stellen dahingehend einen Sonderfall dar, als dass sie zumindest in großen Teilen in Bezug auf die sequenzierte Person zu einer Zuordnung zu OE oder SE führen werden. Daher werden als Ausgangspunkt dieser Modellierungen generalistische, krankheitsübergreifende Modelle basierend auf häufigen HTs bzw. Genmutationen erstellt (zur Auswahl s. Kapitel 4.7.2).

Ausgehend von der HT bzw. Mutation werden das Risiko und die Konsequenzen des Krankheitsverlaufs für die häufigen assoziierten OEs modelliert (Natural history model). Obwohl die Auswahl des Modelltyps und die Modellstruktur damit ebenfalls erst nach der Auswahl der Erkrankungen und der Datenlage getroffen werden können, bieten Zustandsübergangsmodelle wie Markovmodelle hier den Vorteil, die assoziierten OEs flexibler zum generalistischen Grundmodell zuzuordnen. Modellcharakteristika wie die geeignete Vergleichsintervention (Sequenzierungsart oder auch keine Sequenzierung, siehe Kapitel 4.7.1), die Zykluslänge und der Modellhorizont werden abhängig von den HTs und deren assoziierten OE definiert, um das Modell versorgungstreu zu erstellen.

### Beispiel Modellierung

Beispielhaft sei in Abbildung 3 in Anlehnung an ein bereits publiziertes Simulationsmodell für den Bereich Lungenkrebs kurz skizziert, wie man den Behandlungsverlauf für Patienten:innen mit einer OE, assoziiert mit der betrachteten HT, simulieren könnte (in Anlehnung an Hofer et al., 2018).

Abbildung 3: Beispielmodell einer gesundheitsökonomischen Evaluation



### Endpunkte

Neben der Wirkung für die durch Ganzgenomsequenzierung diagnostizierte Person selbst liegt die Besonderheit bei den HT-Modellierungen jedoch vor allem in den positiven Externalitäten (Definition der Studienpopulation, siehe Kapitel 4.7.1). Die Feststellung einer HT bei einer Person könnte auch zu patientenrelevantem Nutzen bei nahen Verwandten führen, welcher insbesondere durch verursachte Kosten- und Nutzeneffekte mitmodelliert werden wird. Sofern die Datenlage dies zulässt, wird die Berücksichtigung breiterer Informationen zur Lebensqualität i.S. des Wohlbefindens aufgrund des generalistischen Charakters der Modellierung angestrebt (s. Kapitel 4.7.1). Weiterhin werden einerseits für Hochrisikogruppen häufigere und frühere Vorsorgeuntersuchungen als auch daraus resultierende erheblich höhere Erkennungswahrscheinlichkeiten im Vergleich zur Regelversorgung erwartet. Letztere führen dann möglicherweise über eine frühere Behandlung zu Veränderungen bei der Morbidität, Mortalität, Lebensqualität und den Kosten, wobei mehrere zutreffende Endpunkte über ein Modell modelliert werden können.

Auch könnte, wenn möglich, in ausgewählten Tumorentitäten das linienspezifische progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) einer durch Ganzgenomsequenzierung informierten Systemtherapielinie betrachtet werden. Hierunter verstehen wir die Zeitspanne bis zum Auftreten eines definierten Ereignisses (Krankheitsprogression oder Tod).

Die Modellergebnisse beziehen sich dann auf das Verhältnis des Kosten- und Effektpunktes zwischen der ausgewählten Intervention (Ganzgenomsequenzierung) und dem Versorgungsstandard (je nach Erkrankung und Versorgungsstandard z. B. Ganzexomsequenzierung, Custom Panel, keine routinartige Durchführung einer Genomsequenzierung), wodurch inkrementelle Kosten-Effektivitätsverhältnisse (ICER) berechnet und interpretiert werden können. Je nach Erkrankung können dann Aussagen z. B. zu den Kosten pro qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY), den Kosten pro zusätzlicher Diagnose oder den Kosten pro vermiedenem Todesfall getroffen werden.

### ***Parametrisierung***

Die Parametrisierung erfolgt analog zu derer der SE nach bester verfügbarer Evidenz, wozu klinische Literatur und die GenDV-Daten herangezogen werden. Daten zur Lebensqualität einzelner Krankheitszustände werden ebenfalls aus der Literatur erhoben, und bei ausreichender Fallzahl durch die erhobenen Daten der Lebensqualität aus der Patient:innenbefragung ergänzt. Klinische, epidemiologische und gesundheitsökonomische Fachliteratur wird mittels gängiger Suchoberflächen und Datenbanken identifiziert, beispielsweise MEDLINE/ Pubmed, ZBMed/ Livivo, CINAHL/ EBSCO host. Anschließend wird die Literatur entsprechend ihrer Relevanz und Eignung selektiert und ausgewertet. Für die Parametrisierung der Kosten für einzelne Krankheitszustände soll auf die mit den GenDV-Daten verknüpften GKV-Routinedaten am FDZ Gesundheit zurückgegriffen werden, da sie ein umfassendes Bild der Versorgungskosten geben. Sollten bei HT einzelne Modellparameter über die genannten Datenquellen nicht parametrisiert werden können, wird ergänzend auf Expert:innenschätzungen zurückgegriffen.

### ***Sensitivitäts- und Robustheitsanalysen***

Haupt- und Sensitivitätsanalysen erfolgen analog zum beschriebenen Vorgehen der Modellierung der SE. Nach der Hauptanalyse zur Berechnung des inkrementellen Kosten-Effektivitätsverhältnisses (ICER) werden Sensitivitätsanalysen zur Bewertung der Robustheit jedes Modells durchgeführt. Hierbei wird sowohl auf deterministische als auch probabilistische Sensitivitätsanalysen zurückgegriffen, um den Einfluss der Variation einzelner Parameter bzw. die gleichzeitige Variation mehrerer Parameter zu schätzen. Ziel ist es, die Robustheit jedes Parameters zu überprüfen. Geeignete Visualisierungen werden die Interpretation der Unsicherheit in den Modellen unterstützen, z. B. Tornadodiagramme, Punktgrafiken oder Kosteneffektivitätsakzeptanzkurven. Letztere stellen die ICER, welche in der probabilistischen Sensitivitätsanalyse ermittelt wurden, in ein Verhältnis zu möglichen Schwellenwerten für die angenommene Zahlungsbereitschaft. Dies ist besonders hilfreich bei der Interpretation der Kosteneffektivität im deutschen Kontext, da explizite Schwellenwerte für die Zahlungsbereitschaft (z. B. von Kosten pro qualitätsadjustiertem Lebensjahr) im System der deutschen gesetzlichen Krankenversicherungen nicht regelhaft genutzt werden.

## **4.8 Abschnitt H: Schätzung der Versorgungskosten / GenDV-Daten (AP 7)**

Zur grundlegenden Schätzung der Versorgungskosten werden etablierte Bewertungsansätze herangezogen (Krauth et al., 2005). Hierzu werden insbesondere die Menge der Leistungseinheiten (entnommen aus den GenDV-Daten) mit den Kosten pro Leistungseinheit (entnommen aus

der Vertragsvorlage oder ggfs. alternativen Quellen) multipliziert. Für die eingesetzten Behandlungen erfolgt eine Approximation über die Fallpauschalenvergütung bzw. ggfs. auch anderen Quellen administrativer Preise, z. B. aus den zur Verfügung stehenden GKV-Routinedaten. Die Ergebnisse werden stratifiziert dargestellt, z. B. in Abhängigkeit von Diagnosestellung und ob Varianten innerhalb oder außerhalb der kodierenden DNS gefunden wurden.

## 4.9 Abschnitt I: [Zusatzmodul] Versorgungskosten (AP 7)

### **Recherche der Ressourceneinsätze**

Zur Vorbereitung der Recherche der Versorgungskosten wird zunächst auf Grundlage des § 64e-Vertrages, insbesondere § 6 in Verbindung mit Anlage 3, ein detaillierter Prozessablauf der im Rahmen des Modellvorhabens durchgeführten Versorgungsschritte durch das HCHE erarbeitet. Dieser wird anschließend im Rahmen eines gemeinsamen, interdisziplinären Workshops oder bilateral mit dem GKV-Spitzenverband und weiteren Beteiligten (u. a. Leistungserbringer) validiert. Die Prozessdarstellung wird nach Indikation, entsprechend § 1 Absatz 1 und § 5 Absatz 3, in seltene Erkrankungen, hereditäre Tumorprädispositionssyndrome und onkologische Erkrankungen sowie nach Versorgungsmethode gemäß § 1 Absatz 4 in Ganzgenomsequenzierung, Ganzexomsequenzierung und große Genpanels differenziert. Die erarbeiteten Prozessschritte bilden die Grundlage für die nachfolgende Recherche.

Im Anschluss wird eine Recherche zur Erstattung der im MVGS enthaltenen Leistungen in drei bis fünf verschiedenen Ländern durchgeführt und tabellarisch aufbereitet. Dabei wird erfasst, inwiefern vergleichbare Modellvorhaben existieren oder eine Vergütung im Rahmen der Regelversorgung möglich ist. Es erfolgt ein Vergleich mit dem MVGS auf Basis der validierten Prozessschritte mit Fokus auf Erstattung/ Kosten und enthaltene Leistungen.

Hierzu werden, nach Verfügbarkeit, Vergütungs- und Erstattungssysteme sowie relevante Leistungskataloge und sonstige öffentlich verfügbare Informationen herangezogen. Die Rechercheergebnisse werden nach Möglichkeit durch Gespräche mit lokalen Expertinnen und Experten validiert und ergänzt. Bei Bedarf unterstützt die Auftraggeberin bei der Kontaktaufnahme mit Dritten und der Informationsbeschaffung. Tabelle 4 zeigt eine Auswahl möglicher Länder.

Tabelle 4: Landesüberblick zur Genomsequenzierung

Land	Relevante Aspekte
England	WGS ist Teil der Routineversorgung. Durchführung von Genanalysen durch nationales Netzwerk (NHS England, 2025).
Frankreich	Durchführung des Projektes PFMG2025 (Plateformes de séquençage STHD) mit zentralen Sequenzierungszentren (Abadie et al., 2025).
Italien	WGS nicht in landesweitem (LEA), jedoch in einem regional gültigen Katalog enthalten (G1.31.X, Lombardei) (Regione Lombardia, 2024).
Niederlande	WGS ist Teil der Diagnostik von NTRK-Genfusionen bei onkologischen Patienten (Zorginstituut Nederland, 2025).
Österreich	WGS nicht Teil der Routineversorgung. WGS im ambulanten Leistungskatalog aufgeführt (ZV680) (BMSGPK, 2024)

Ergänzend zu den internationalen Vergleichen wird im Rahmen der Recherche der Ressourceneinsätze ein nationaler Vergleich innerhalb Deutschlands vorgenommen. Hierzu werden die im MVGS identifizierten Prozessschritte der genommedizinischen Versorgung mit entsprechenden Versorgungsprozessen im ambulanten und stationären Bereich außerhalb des Modellvorhabens verglichen.

### ***Kostenbefragung bei Leistungserbringern***

Aufbauend auf dem zuvor erarbeiteten Prozessablauf werden die Detailabläufe und einzelnen Arbeitsschritte der MVGS-Versorgung aus Leistungserbringer-Perspektive im Rahmen von Interviews erhoben. Diese werden mit den validierten Prozessschritten abgeglichen und enthalten alle direkten wie indirekten Aktivitäten (z. B. Probenlogistik, Library-Prep, Sequenzierung, Bioinformatik, Beurteilung, Arzt-Patienten-Gespräche).

Im Anschluss erfolgt die finale Erhebung der entstehenden Kosten unter Abwägung des Erhebungsaufwandes und des daraus resultierenden Informationsnutzens. Hierzu werden zwei Fragebögen entwickelt:

- Fragebogen 1 richtet sich an die klinisch und laborseitig beteiligten Berufsgruppen zur Messung der Ressourcenmengen je Aktivität (z. B. Zeit je Arbeitsschritt, Gerätenutzung, Sachmittelverbrauch).
- Fragebogen 2 richtet sich an Controlling/ Rechnungswesen zur Ermittlung der Verrechnungssätze bzw. Einheitspreise (z. B. Euro je Personalminute, Sachkosten/ Reagenzien, Gerätekosten einschließlich Amortisation). Der Pretest der Fragebögen erfolgt in Zusammenarbeit mit Konsortialpartnern. Bei Bedarf erfolgt eine abschließende Validierung des Rücklaufs über Kurzinterviews mit Schlüsselpersonen oder Prozessbeobachtungen.

Der Befragungsprozess selbst sieht das Anschreiben der vom Auftraggeber übermittelten Leistungserbringer mit Bitte um Teilnahme und Benennung der Zielpersonen der Fragebögen beim jeweiligen Leistungserbringer vor. Die Leistungserbringer werden durch ein zweimaliges Kontaktieren an die Anfrage erinnert, gegebenenfalls werden die Unterlagen erneut verschickt. Bei Teilnahme erfolgt der Versand der Fragebögen an die vom Leistungserbringer übermittelten Zielpersonen. Auch hier erfolgt, nach Bedarf, eine zweimalige Erinnerung.

Die erhobenen Ressourcenmengen und Preise pro Einheit werden zeitlich konsistent aufbereitet und könnten, sofern die Ergebnisse dies ermöglichen, in Orientierung an der INEK-Kalkulationsmatrix nach Prozessschritt, Kostenart und Zeitraum dargestellt werden. Zusätzlich werden nach Möglichkeit Sensitivitätsanalysen zu zentralen Kostentreibern (z. B. Sequencer-Auslastung, Reagenzienpreise, Personalzeit) durchgeführt, um mögliche Unsicherheiten und Skaleneffekte zu identifizieren.

Zur Plausibilisierung der ermittelten Kosten erfolgt ein Vergleich mit bestehender Literatur. Zudem werden geeignete Kostenblöcke, falls möglich, mit InEK-Kalkulationsdaten verglichen. Die Beschaffung dieser Daten erfolgt durch die Auftraggeberin.

Wir weisen darauf hin, dass es trotz mehrmaligem Follow-up möglich ist, dass die Befragungen in zu kleinen Fallzahlen resultieren könnte. Zudem wird die der InEK-Kalkulation innewohnende Kalkulationslogik dazu führen, dass vermutlich keine Mengendegression bei den Verrechnungspreisen zu beobachten sein wird. D.h., die Durchführung der Genomsequenzierung wird im Rahmen der internen Verrechnung vermutlich unabhängig von der Anzahl erbrachter Sequenzierungen (also mit einem festen Kostenwert je Sequenzierung) seitens der Leistungserbringer kalku-

liert werden. Zuletzt sei darauf hingewiesen, dass die Leistungserbringer aufgrund des Auftraggebers der Analysen (GKV-Spitzenverband) tendenziell Anreize zur Angabe überschätzter Kosten haben werden. Die Ergebnisse werden damit verzerrt sein.

## 5. Zeitplanung

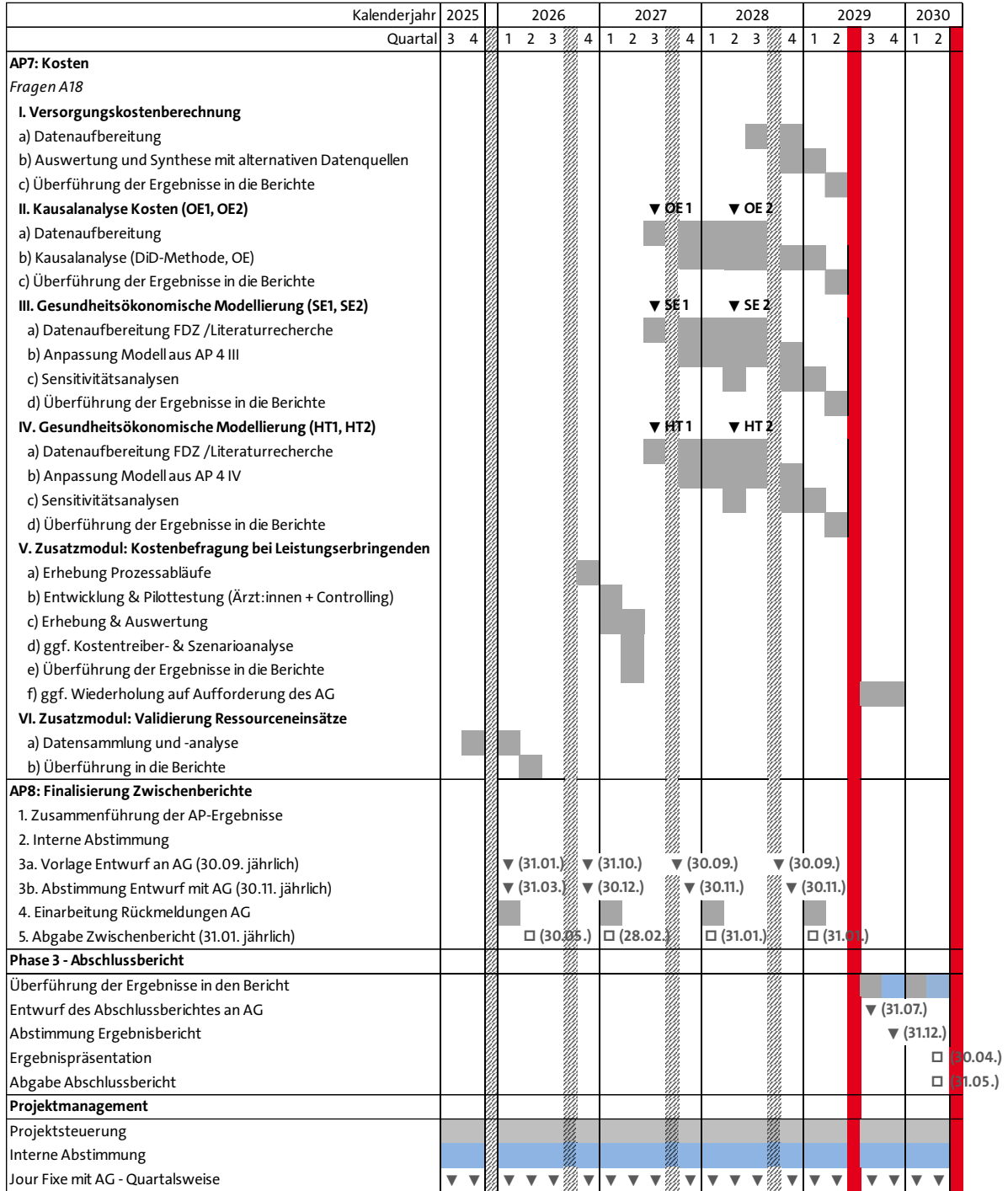
Für die hier aufgestellte Zeitplanung sind zwei Meilensteine zeitkritisch: (1) die Verfügbarkeit/Lieferung der GenDV-Daten im Q3 2026 und (2) die erfolgreiche Verknüpfung dieser GenDV-Daten mit GKV-Routinedaten im Q3 2027.

Projektplan	Kalenderjahr		2025				2026				2027				2028				2029				2030	
	Quartal		3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2		
<b>Phase 1 - Vorbereitung (alle Partner)</b>																								
Auftragserteilung (hypothetischer Termin)																								
▼ (01.08.)																								
Beginn der Bearbeitungszeit																								
▼ (01.09.)																								
Interner Auftaktworkshop																								
E rarbeitung E valuation skonzept																								
Abstimmung E valuation skonzept mit AG																								
▼ (01.11.)																								
Vorlage des finalen E valuation skonzeptes																								
▼ (30.11.)																								
Kickoff zur E valuation MVGS																								
▼ (10.02.)																								
Abstimmung für Datenzugang GenDV-Daten																								
Verfügbarkeit erster GenDV Daten																								
Datenlieferung (GenDV-Daten) für alle AP																								
Beginn Datenzugang mit GKV-Routinedaten																								
verknüpfte GenDV-Daten (OE)																								
Workshop zur Festlegung der Erkrankungen OE /SE /HT																								
<b>Phase 2 - Zwischenberichte</b>																								
<b>AP 1: Prozessmerkmale, Erfolgskennzahlen und Inanspruchnahme</b>																								
Fragen A1, A3, A4, A5, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A20, A24, A25, A26, A27, A28, A29, A35																								
1. Datenaufbereitung																								
2. Deskriptive Auswertungen (Stratifizierung OE, SE, HT)																								
3. Visualisierung/ Ergebnisaufbereitung																								
4. Überführung der Ergebnisse in die Berichte																								
<b>AP2: Verständnis und Akzeptanz der Genomsequenzierung sowie Implementierung in die Regelversorgung</b>																								
Frage B39																								
<b>I. Literaturübersicht</b>																								
a) Aufbau Recherche strategie																								
b) Wiederholte Durchführung Recherche und Auswertung																								
c) Überführung der Ergebnisse in die Berichte																								
<b>II. Stakeholderinvolvement</b>																								
a) Konzeption eDelphi																								
b) Rekrutierung Stakeholder																								
c) Durchführung eDelphi-Runden																								
d) Auswertung und Empfehlungen zur Implementation																								
e) Überführung der Ergebnisse in die Berichte																								
<b>III. Quantitative Patient:innenbefragung</b>																								
a) Erweiterung der Handreichung zur Patient:inneninformation																								
b) Ethikvotum einholen																								
c) Fragebogenentwicklung (inkl. validierter Instrumente)																								
d) Pretest & Durchführung der Online-E rhebung																								
e) Auswertung																								
f) Überführung der Ergebnisse in die Berichte																								
<b>AP3: Diagnose und Therapieempfehlungen</b>																								
Fragen A15, A16, A17, A19, A21, A22, A23, A34																								
<b>I. Deskriptive Auswertung GenDV-Daten</b>																								
a) Datenaufbereitung																								
b) Datenauswertung																								
c) Überführung der Ergebnisse in die Berichte																								

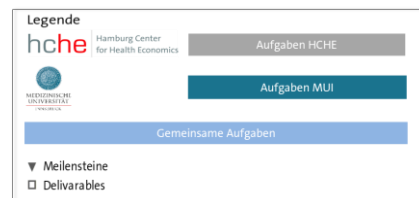
Projektplan

	Kalenderjahr 2025		2026				2027				2028				2029				2030		
	Quartal	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2
<p><b>AP4: Morbidität</b>  <i>Fragen A2, A6, A7, A8, A30, A31, A32, A33, A34</i></p> <p><b>I. Auswertung GenDV-Daten</b>                      a) Datenaufbereitung                      b) Datenauswertung                      c) Überführung der Ergebnisse in den Bericht</p> <p><b>II. Kausalanalyse Morbidität (OE)</b>                      b) Datenaufbereitung                      c) Kausalanalyse (DiD-Methode, OE)                      d) Überführung der Ergebnisse in die Berichte</p> <p><b>III. Gesundheitsökonomische Modellierung (SE1, SE2)</b>                      a) Literaturrecherche                      b) Entwicklung Grundmodellstruktur, Parametrisierung                      c) Modellierung &amp; Sensitivitätsanalysen                      d) Überführung der Ergebnisse in die Berichte</p> <p><b>IV. Gesundheitsökonomische Modellierung (HT1, HT2)</b>                      a) Literaturrecherche                      b) Entwicklung Grundmodellstruktur, Parametrisierung                      c) Modellierung &amp; Sensitivitätsanalysen                      d) Überführung der Ergebnisse in die Berichte</p>																					
<p><b>AP5: Mortalität</b>  <i>Fragen A30, A31, A32, A33</i></p> <p><b>I. Auswertung GenDV-Daten</b>                      a) Datenaufbereitung                      b) Datenauswertung                      c) Überführung der Ergebnisse in die Berichte</p> <p><b>II. Time-To-Event-Analyse Mortalität (OE)</b>                      a) Datenaufbereitung                      b) Kausalanalyse (DiD-Methode, OE)                      c) Überführung der Ergebnisse in die Berichte</p> <p><b>III. Gesundheitsökonomische Modellierung (SE1, SE2)</b>                      a) Literaturrecherche                      b) Anpassung Modell aus AP 4 III                      c) Sensitivitätsanalysen                      d) Überführung der Ergebnisse in die Berichte</p> <p><b>IV. Gesundheitsökonomische Modellierung (HT1, HT2)</b>                      a) Literaturrecherche                      b) Anpassung Modell aus AP 4 IV                      c) Sensitivitätsanalysen                      d) Überführung der Ergebnisse in die Berichte</p>																					
<p><b>AP6: Lebensqualität</b>  <i>Fragen A30, A31</i></p> <p><b>I. Analyse Lebensqualität GenDV-Daten (OE, SE, HT)</b>                      a) Datenaufbereitung                      b) Datenauswertung                      c) Überführung der Ergebnisse in die Berichte</p> <p><b>II. Analyse Lebensqualität Patient:innenerhebung (OE, SE, HT)</b>                      0) ggf. Erweiterung GenDV-Daten                      a) Patient:innenbefragung (siehe AP2) – Lebensqualität                      b) Pretest &amp; Durchführung der Online-Erhebung                      c) Auswertung                      d) Überführung der Ergebnisse in die Berichte</p> <p><b>III. Gesundheitsökonomische Modellierung (SE1, SE2)</b>                      a) Literaturrecherche                      b) Anpassung Modell aus AP 4 III                      c) Sensitivitätsanalysen                      d) Überführung der Ergebnisse in die Berichte</p> <p><b>III. Gesundheitsökonomische Modellierung (HT1, HT2)</b>                      a) Literaturrecherche                      b) Anpassung Modell aus AP 4 IV                      c) Sensitivitätsanalysen                      d) Überführung der Ergebnisse in die Berichte</p>																					

**Projektplan**



Hinweis zu Phase 3: Für das Projektende 2029/2030 ist das Ende der Analysen bzw. der Gewinnung neuer Erkenntnisse nach Q2 2029 vorgesehen, da gemäß Leistungsbeschreibung der Entwurf des Abschlussberichts zum 31.07.2029 an den Auftraggeber zu übermitteln ist. Dieser Entwurf wird bis Ende Dezember 2029 mit dem Auftraggeber abgestimmt, sodass notwendige Anpassungen bis zur Abgabe des finalen Berichts Ende Mai 2030 eingearbeitet werden können. Für diese Phase (07/2029–05/2030) sowie die zugehörigen Feedbackschleifen innerhalb des Konsortiums, mit dem Auftraggeber und ggf. weiteren Stakeholdern sind Zeit und Ressourcen für den Abgabe- und Feedbackprozess des Abschlussberichts eingeplant.



## Literaturverzeichnis

- Abadie, C., Abderrahmane, A., Abdous, O., Abel, C., Ackermann, O., Acquaviva, C., Ader, F., Adham, S., Adjaoud, D., Afenjar, A., Aladjidi, N., Alary, A.-S., Albarel, F., Albert, S., Allard, L., Allix, I., Alunni, V., Amado, I. F., Amouroux, C., . . . Ziegler, A. (2025). PFMG2025—integrating genomic medicine into the national healthcare system in France. *The Lancet Regional Health – Europe*, 50. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101183>
- Achelrod, D., Schreyögg, J. & Stargardt, T. (2017). Health-economic evaluation of home telemonitoring for COPD in Germany: evidence from a large population-based cohort. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*, 18(7), 869–882. <https://doi.org/10.1007/s10198-016-0834-x>
- Achelrod, D., Welte, T., Schreyögg, J. & Stargardt, T. (2016). Costs and outcomes of the German disease management programme (DMP) for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)—A large population-based cohort study. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*, 120(9), 1029–1039. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2016.08.002>
- Al-Janabi, H., N Flynn, T. & Coast, J. (2012). Development of a self-report measure of capability wellbeing for adults: the ICECAP-A. *Quality of Life Research*, 21(1), 167–176. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-9927-2>
- Bagger, F. O., Borgwardt, L., Jespersen, A. S., Hansen, A. R., Bertelsen, B., Kodama, M. & Nielsen, F. C. (2024). Whole genome sequencing in clinical practice. *BMC medical genomics*, 17(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s12920-024-01795-w>
- Bernal, J. L., Cummins, S. & Gasparrini, A. (2017). Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *International journal of epidemiology*, 46(1), 348–355. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw098>
- BMSGPK. (2024). *Leistungskatalog BMSGPK 2025: Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz*. <https://www.sozialministerium.gv.at/Themen/Gesundheit/Gesundheitssystem/Krankenanstalten/LKF-Modell-2025/Kataloge-2025.html>
- Böhm, A.-K., Schneider, U. & Stargardt, T. (2023). Economic Effects of Fixed-Dose Versus Loose-Dose Combination Therapy for Type 2 Diabetes Patients. *Applied health economics and health policy*, 21(1), 109–118. <https://doi.org/10.1007/s40258-022-00760-x>
- Brazier, J. & Tsuchiya, A. (2015). Improving Cross-Sector Comparisons: Going Beyond the Health-Related QALY. *Applied health economics and health policy*, 13(6), 557–565. <https://doi.org/10.1007/s40258-015-0194-1>
- Brooks, G. A., Bergquist, S. L., Landrum, M. B., Rose, S. & Keating, N. L. (2019). Classifying Stage IV Lung Cancer From Health Care Claims: A Comparison of Multiple Analytic Approaches. *JCO Clinical Cancer Informatics*(3), 1–19. <https://doi.org/10.1200/CCI.18.00156>
- Buchanan, J., Wordsworth, S. & Schuh, A. (2013). Issues Surrounding the Health Economic Evaluation of Genomic Technologies. *Pharmacogenomics*, 14(15), 1833–1847. <https://doi.org/10.2217/pgs.13.183>
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. (2025). *Technische Spezifikation des Datensatzes für das Modellvorhaben Genomsequenzierung § 64e SGB V: Beschreibung und Dokumentation*. Version 1.2. [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Forschung/modellvorhaben-genomsequenzierung/Techn-spezifikation-datensatz-mvgenomseq.pdf?\\_\\_blob=publication-File](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Forschung/modellvorhaben-genomsequenzierung/Techn-spezifikation-datensatz-mvgenomseq.pdf?__blob=publication-File)

- Butow, P., Napier, C., Campbell, R., Bartley, N., Best, M. & Ballinger, M. L. (2022). Validation of the Knowledge of Genome Sequencing (KOGS) scale in cancer patients. *Patient Education and Counseling*, 105(10), 3110–3115. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2022.06.009>
- Callaway, B. & Sant’Anna, P. H. (2021). Difference-in-Differences with multiple time periods. *Journal of Econometrics*, 225(2), 200–230. <https://doi.org/10.1016/j.jeconom.2020.12.001>
- Colinet, B., Jacot, W., Bertrand, D., Lacombe, S., Bozonnet, M.-C., Daurès, J.-P., Pujol, J.-L. & for the oncoLR health network (2005). A new simplified comorbidity score as a prognostic factor in non-small-cell lung cancer patients: description and comparison with the Charlson’s index. *British Journal of Cancer*, 93(10), 1098–1105. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602836>
- Daskivich, T. J., Thomas, I.-C., Luu, M., Shelton, J. B., Makarov, D. V., Skolarus, T. A. & Leppert, J. T. (2019). External validation of the prostate cancer specific comorbidity index: a claims based tool for the prediction of life expectancy in men with prostate cancer. *The Journal of urology*, 202(3), 518–524.
- Diener, E. & Ryan, K. (2009). Subjective Well-Being: A General Overview. *South African Journal of Psychology*, 39(4), 391–406. <https://doi.org/10.1177/008124630903900402>
- Elixhauser, A., Steiner, C., Harris, D. R. & Coffey, R. M. (1998). Comorbidity measures for use with administrative data. *Medical care*, 36(1), 8–27. <https://doi.org/10.1097/00005650-199801000-00004>
- Engel, L., Bryan, S. & Whitehurst, D. G. T. (2021). Conceptualising ‘Benefits Beyond Health’ in the Context of the Quality-Adjusted Life-Year: A Critical Interpretive Synthesis. *Pharmacoeconomics*, 39(12), 1383–1395. <https://doi.org/10.1007/s40273-021-01074-x>
- Fahr, P., Buchanan, J. & Wordsworth, S. (2019). A Review of the Challenges of Using Biomedical Big Data for Economic Evaluations of Precision Medicine. *Applied health economics and health policy*, 17(4), 443–452. <https://doi.org/10.1007/s40258-019-00474-7>
- Forschungsdatenzentrum Gesundheit. (2025). *Datensatzbeschreibung FDZ Gesundheit: Zenodo*. DOI: 10.5281/zenodo.11056800
- Gray, S. W., Martins, Y., Feuerman, L. Z., Bernhardt, B. A., Biesecker, B. B., Christensen, K. D., Joffe, S., Rini, C., Veenstra, D. & McGuire, A. L. (2014). Social and behavioral research in genomic sequencing: approaches from the Clinical Sequencing Exploratory Research Consortium Outcomes and Measures Working Group. *Genetics in Medicine*, 16(10), 727–735. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.26>
- Hainmueller, J. (2012). Entropy Balancing for Causal Effects: A Multivariate Reweighting Method to Produce Balanced Samples in Observational Studies. *Political Analysis*, 20(1), 25–46. <https://doi.org/10.1093/pan/mpr025>
- Han, K. & Jung, I. (2022). Restricted Mean Survival Time for Survival Analysis: A Quick Guide for Clinical Researchers. *Korean journal of radiology*, 23(5), 495–499. <https://doi.org/10.3348/kjr.2022.0061>
- Hofer, F., Schreyögg, J. & Stargardt, T. (2022). Effectiveness of a home telemonitoring program for patients with chronic obstructive pulmonary disease in Germany: Evidence from the first three years. *PloS one*, 17(5), e0267952. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267952>

- Huang, B., Chen, Q., Allison, D., El Khouli, R., Peh, K. H., Mobley, J., Anderson, A., Durbin, E. B., Goodin, D., Villano, J. L., Miller, R. W., Arnold, S. M. & Kolesar, J. M. (2021). Molecular Tumor Board Review and Improved Overall Survival in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO precision oncology*, 5. <https://doi.org/10.1200/PO.21.00210>
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2023). *Allgemeine Methoden: Version 7.0 vom 19.09.2023* (978-3-9815265-5-4). [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf)
- King, G. & Nielsen, R. (2019). Why Propensity Scores Should Not Be Used for Matching. *Political Analysis*, 27(4), 435–454. <https://doi.org/10.1017/pan.2019.11>
- Krauth, C., Hessel, F., Hansmeier, T., Wasem, J., Seitz, R. & Schweikert, B. (2005). Empirische Bewertungssätze in der gesundheitsökonomischen Evaluation — ein Vorschlag der AG Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation (AG MEG) [Empirical standard costs for health economic evaluation in Germany — a proposal by the working group methods in health economic evaluation]. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*, 67(10), 736–746. <https://doi.org/10.1055/s-2005-858698>
- Li, M., Bennette, C. S., Amendola, L. M., Ragan Hart, M., Heagerty, P., Comstock, B., Tarczy-Hornoch, P., Fullerton, S. M., Regier, D. A., Burke, W., Trinidad, S. B., Jarvik, G. P., Veenstra, D. L. & Patrick, D. L. (2019). The Feelings About genomic Testing Results (FACToR) Questionnaire: Development and Preliminary Validation. *Journal of genetic counseling*, 28(2), 477–490. <https://doi.org/10.1007/s10897-018-0286-9>
- Nakagawa, H. & Fujita, M. (2018). Whole genome sequencing analysis for cancer genomics and precision medicine. *Cancer Science*, 109(3), 513–522. <https://doi.org/10.1111/cas.13505>
- Nasa, P., Jain, R. & Juneja, D. (2021). Delphi methodology in healthcare research: How to decide its appropriateness. *World journal of methodology*, 11(4), 116–129. <https://doi.org/10.5662/wjm.v11.i4.116>
- NHS England. (2025). *The National Genomic Test Directory*. <https://www.england.nhs.uk/genomics/the-national-genomic-test-directory/>
- O’Haire, S., Degeling, K., Franchini, F., Tran, B., Luen, S. J., Gaff, C., Smith, K., Fox, S., Desai, J. & IJzerman, M. (2022). Comparing Survival Outcomes for Advanced Cancer Patients Who Received Complex Genomic Profiling Using a Synthetic Control Arm. *Targeted oncology*, 17(5), 539–548. <https://doi.org/10.1007/s11523-022-00910-0>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., . . . Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Payne, K., Gavan, S. P., Wright, S. J. & Thompson, A. J. (2018). Cost-effectiveness analyses of genetic and genomic diagnostic tests. *Nature Reviews Genetics*, 19(4), 235–246. <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.108>
- Payne, K., McAllister, M. & Davies, L. M. (2013). VALUING THE ECONOMIC BENEFITS OF COMPLEX INTERVENTIONS: WHEN MAXIMISING HEALTH IS NOT SUFFICIENT. *Health Economics*, 22(3), 258–271. <https://doi.org/10.1002/hec.2795>

- Quan, H., Sundararajan, V., Halfon, P., Fong, A., Burnand, B., Luthi, J.-C., Saunders, L. D., Beck, C. A., Feasby, T. E. & Ghali, W. A. (2005). Coding Algorithms for Defining Comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 Administrative Data. *Medical care*, 43(11). [https://journals.lww.com/lww-medicalcare/fulltext/2005/11000/coding\\_algorithms\\_for\\_defining\\_comorbidities\\_in.10.aspx](https://journals.lww.com/lww-medicalcare/fulltext/2005/11000/coding_algorithms_for_defining_comorbidities_in.10.aspx)
- Regione Lombardia. (2024). Deliberazione n. XII/3630: Approvazione del Nomenclatore Tariffario Regionale dell'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica ai sensi dello schema di decreto di cui all'Intesa Stato Regioni del 14 novembre 2024. REP ATTI 204/CSR. <https://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/istituzione/Giunta/sedute-delibere-giunta-regionale/DettaglioDelibere/delibera-3630-legislatura-12>
- Robeyns, I. (2005). The Capability Approach: a theoretical survey. *Journal of Human Development*, 6(1), 93–117. <https://doi.org/10.1080/146498805200034266>
- Sen, A. (1993). Capability and well-being. *The quality of life*, 30(1), 270–293.
- Shabaruddin, F. H., Fleeman, N. D. & Payne, K. (2015). Economic evaluations of personalized medicine: existing challenges and current developments. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 8(null), 115–126. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S35063>
- Suissa, S. (2008). Immortal time bias in pharmaco-epidemiology. *American journal of epidemiology*, 167(4), 492–499. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm324>
- Taljaard, M., McKenzie, J. E., Ramsay, C. R. & Grimshaw, J. M. (2014). The use of segmented regression in analysing interrupted time series studies: an example in pre-hospital ambulance care. *Implementation science : IS*, 9, 77. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-9-77>
- Ting, M. S. O., Clarke, A. & McAllister, M. (2021). Assessing sensitivity to change of the genomics outcome scale (GOS). *Journal of genetic counseling*, 30(6), 1767–1772. <https://doi.org/10.1002/jgc4.1429>
- Veenhoven, R. (2012). Happiness: Also Known as “Life Satisfaction” and “Subjective Well-Being”. In K. C. Land, A. C. Michalos & M. J. Sirgy (Hrsg.), *Handbook of Social Indicators and Quality of Life Research* (S. 63–77). Springer Netherlands. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-2421-1\\_3](https://doi.org/10.1007/978-94-007-2421-1_3)
- Voormolen, D. C., Bom, J. A. M., Bekker-Grob, E. W. de, Brouwer, W. B. F. & van Exel, J. (2024). Development and Content Validation of the 10-item Well-being Instrument (WiX) for use in Economic Evaluation Studies. *Applied Research in Quality of Life*, 19(2), 381–413. <https://doi.org/10.1007/s11482-023-10241-5>
- Weymann, D., Pollard, S., Lam, H., Krebs, E. & Regier, D. A. (2023). Toward Best Practices for Economic Evaluations of Tumor-Agnostic Therapies: A Review of Current Barriers and Solutions. *Value in Health*, 26(11), 1608–1617. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2023.07.004>
- Wordsworth, S., Doble, B., Payne, K., Buchanan, J., Marshall, D. A., McCabe, C. & Regier, D. A. (2018). Using “Big Data” in the Cost-Effectiveness Analysis of Next-Generation Sequencing Technologies: Challenges and Potential Solutions. *Value in Health*, 21(9), 1048–1053. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.06.016>
- Zorginstituut Nederland. (2025). *Standpunt - moleculaire diagnostiek van de NTRK-genfusie bij kankerpatiënten kan worden vergoed uit basispakket*. <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2025/06/25/moleculaire-diagnostiek-van-de-ntrk-genfusie-bij-kankerpatienten>