

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus**

Vom 15. September 2016

### Inhalt

<b>1</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus</b> .....	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>Begründung für die Aussetzung des Bewertungsverfahrens</b> .....	<b>3</b>
<b>2.3</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen</b> .....	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>5</b>
<b>5</b>	<b>Fazit</b> .....	<b>7</b>

## **1 Rechtsgrundlage**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherte Personen neue ärztliche Methoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der GKV verordnet werden darf.

Der G-BA kann gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 1 Satz 1 VerfO bei Methoden, bei denen der Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, Beschlüsse mit der Maßgabe treffen, dass bei Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung eine Beschlussfassung ausgesetzt wird mit der Maßgabe, dass innerhalb der vom G-BA festgelegten Frist die notwendigen Informationen beschafft werden. Die Kassenärztliche Bundesvereinigung hat am 7. Juli 2011 einen Antrag auf Überprüfung der Methode „Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus“ gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V gestellt.

## **2 Eckpunkte der Entscheidung**

### **2.1 Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus**

Die diabetische Nephropathie (DNP) ist eine durch Diabetes mellitus verursachte chronische Nierenerkrankung. In Deutschland ist sie die häufigste Ursache für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz. Ursächlich für die Entstehung der DNP ist die chronische Hyperglykämie. Diese kann sowohl bei Typ-1-Diabetikern als auch bei Typ-2-Diabetikern, auch unter Therapie, auftreten.

Eine häufige Komorbidität bei Diabetes, vor allem bei Typ-2-Diabetikern, ist der arterielle Hypertonus, der den Verlauf von chronischen Nierenerkrankungen negativ beeinflusst. Mehr als zwei Drittel aller Diabetiker in Deutschland weisen einen Hypertonus auf. Sowohl Diabetes mellitus als auch der arterielle Hypertonus kann zu mikro- und makrovaskulären Schädigungen führen, sodass neben Nierenerkrankungen auch verschiedene kardiovaskuläre Komplikationen gehäuft auftreten können.

Die DNP geht mit einer eingeschränkten Nierenfunktion und in der Regel mit einer erhöhten Proteinausscheidung einher. Bereits in einem frühen Stadium kann der Proteinverlust über die Messung von Albumin im Urin abgeschätzt werden.

Patienten mit Mikroalbuminurie weisen in der Regel eine stabile Nierenfunktion auf, haben jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Makroalbuminurie und die Entwicklung einer DNP. Die manifeste DNP wird in der Regel erst durch eine persistierende Makroalbuminurie diagnostiziert.

Bei Diabetikern mit arteriellem Hypertonus wird die Therapie um antihypertensive Medikamente ergänzt, in der Regel mit Hemmstoffen des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (Angiotensin Converting Enzyme, ACE, ACE-Hemmer) oder Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten (AT1-Rezeptorantagonisten). Diese Therapie wird für Diabetiker mit arteriellem Hypertonus empfohlen – unabhängig von der Albumin-Kreatinin-

Ratio (AKR) – also auch bei Patienten mit Normalalbuminurie. Dagegen sehen Leitlinien keinen Vorteil darin, bereits bei normotensiven Diabetikern ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten einzusetzen, solange nicht mindestens eine Mikroalbuminurie nachweisbar ist.

Die Proteomanalyse ist eine neue diagnostische Methode, die bei Typ-2-Diabetikern mit arterieller Hypertonie dazu dienen soll, eine DNP zu einem sehr frühen Zeitpunkt festzustellen oder vorherzusagen, und zwar unabhängig von einer erhöhten AKR. Im Gegensatz zum diagnostischen Standard analysiert die Proteomanalyse nicht allein die Konzentration eines Proteins (Albumin) im Urin, sondern kombiniert verschiedene Biomarker in einem Klassifikator. Mithilfe zum Beispiel einer Massenspektroskopie nach kapillarelektrophoretischer Trennung erfolgt im Sinne einer „diagnostischen Karte“ eine spezifische und umfassende Darstellung von Proteinen und Peptiden (z. B. aus Kollagenen, Blutproteinen und nierenspezifischen Proteinen) aus dem Urin des Patienten. Anhand dieser DNP-spezifischen Proteine wird sodann ein Score berechnet, der zu einer klinischen Aussage bezüglich DNP führt.

Die Proteomanalyse soll bei Patienten mit Diabetes mellitus und Hypertonie eine DNP früher und präziser als mit der konventionellen Diagnostik vorhersagen. Die frühere Diagnose soll eine frühere oder gezieltere therapeutische Intervention ermöglichen und damit eine Nierenschädigung und andere diabetesassoziierte Folgeerkrankungen verringern oder vermeiden und sogar eine Rückbildung einer möglichen Schädigung erreichen.

## **2.2 Begründung für die Aussetzung des Bewertungsverfahrens**

Die Grundlage der Beratungen zur sektorenübergreifenden, einheitlichen Bewertung des Nutzens der Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus ist der IQWiG-Abschlussbericht<sup>1</sup>, der durch den G-BA beauftragt wurde.

Das IQWiG konnte keine wissenschaftlichen Studien identifizieren, die für eine Bewertung des Nutzens geeignet wären.

In seinem Fazit schreibt das IQWiG (Seite 25 des IQWiG-Berichts):

*„Der patientenrelevante Nutzen bzw. Schaden einer diagnostisch-therapeutischen Strategie mit Anwendung einer Proteomanalyse zur Erkennung einer DNP ist aufgrund fehlender geeigneter Studien unklar.“*

*Die diagnostische Güte konnte nicht bewertet werden, da für den indikationsgemäß frühen Zeitpunkt der Proteomanalyse kein gültiger Referenztest vorliegt. Die prognostische Güte der Proteomanalyse ist aufgrund fehlender geeigneter Studien ebenfalls unklar.“*

Das IQWiG weist darauf hin, dass im Rahmen der Literaturrecherche eine Studie identifiziert wurde, deren Ergebnisse eine Aussage zum Nutzen der Proteomanalyse erwarten lässt. (Proteomic Prediction and Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibition Prevention Of Early Diabetic nephropathy In Type 2 Diabetic Patients With Normoalbuminuria (PRIORITY); [www.eu-priority.org](http://www.eu-priority.org)).

---

<sup>1</sup> IQWiG-Bericht – Nr. 325. Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus. Abschlussbericht D13-01. Version 1.0.

Ziel der Studie ist der Vergleich zweier unterschiedlicher therapeutischer Strategien, die auf der Grundlage einer anhand der Proteomanalyse gewonnenen Risikoabschätzung erfolgt. Dabei werden Patienten mit einem Diabetes mellitus und ggf. einem arteriellen Hypertonus, die noch keine nachweisbare Mikro- oder Makroalbuminurie aufweisen, dann einem randomisierten Vergleich unterzogen, wenn ihnen durch die Proteomanalyse ein angenommen hohes Risiko für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie zugeordnet wird. Diese high-risk Patienten werden so entweder mit der leitliniengerechten Standardtherapie plus Spironolacton behandelt oder mit der leitliniengerechten Standardtherapie plus Placebo versorgt.

Alle Patienten, denen auf der Grundlage der Proteomanalyse ein niedriges Risiko zugeordnet wird, werden ohne weiteren Gruppenvergleich mit der leitliniengerechten Standardtherapie behandelt. In der Studie sollen die entstehenden drei Patientengruppen über einen Zeitraum von fünf Jahren beobachtet werden.

Die vorliegende PRIORITY-Studie ist durch ihr Studiendesign grundsätzlich geeignet, einen Nutzenbeleg für die Proteomanalyse zu erbringen. Im Einzelnen hängt dies von den Ergebnissen ab. Folgende Ergebnisszenarien der PRIORITY-Studie sind denkbar:

- Wäre das Outcome der Low-risk-Patienten von dem Outcome der High-risk-Patienten im Placebo-Arm (ohne spezifische Therapie) nicht signifikant unterschiedlich, führte das zu der Feststellung, dass die Proteomanalyse nicht korrekt zwischen Hoch-Risiko und Niedrig-Risiko zu differenzieren vermag. Ein Nutzen als diagnostischer Frühtest kann in diesem Fall nicht als belegt angesehen werden.
- Findet sich zwischen den Low-risk-Patienten und dem Teil der High-risk-Patienten, die keine spezifische Behandlung erhalten, ein Gruppenunterschied hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, so wäre die diagnostische Eignung des Tests untermauert. Die diagnostische Eignung ist eine notwendige aber nicht hinreichende Voraussetzung für den Nutzenbeleg. Trotz der Hinweise auf die Sinnhaftigkeit einer frühen Diagnose einer Nephropathie ist ein genuiner Nutzen fraglich, solange nicht gleichzeitig eine erfolgreiche therapeutische Intervention gezeigt werden kann. Für einen Nutznachweis sollte also eine spezifische Therapie zur Verfügung stehen. In der PRIORITY-Studie wird die Hypothese geprüft, dass mit dem frühzeitigen Einsatz von Spironolacton eine solche spezifische Therapie zur Verfügung stehen könnte.

Würde also darüber hinaus durch die Behandlung der High-risk-Gruppe mit Spironolacton eine Verbesserung im randomisierten Vergleich zur mit einem Placebo behandelten Vergleichsgruppe mit dem gleichen Risiko hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte beobachtet, stünde ein Beleg des Nutzens der gesamten diagnostisch-therapeutischen Kette zur Verfügung.

- Offen bleibt in der PRIORITY -Studie, ob für Patienten, die durch die Proteomanalyse der Low-risk-Patientengruppe zugeordnet werden, von einer Spironolacton-Therapie profitiert hätten. Im Falle, dass in der High-risk-Patientengruppe ein Effekt in der PRIORITY -Studie nachgewiesen würde, sollte diese Fragestellung in einer weiteren Studie untersucht werden.
- Ergäbe sich dagegen eine Konstellation, in der die diagnostische Performance des Tests als geeignet erschiene, um zwischen Patienten mit hohem und niedrigem Risiko korrekt zu differenzieren, die Spironolacton-Therapie sich aber nicht als geeignet erweisen würde, das erhöhte Risiko abzumildern, dann müsste die Bewertung des Nutzens der Proteomanalyse bei diabetischer Nephropathie auf der Basis der zum Bewertungszeitpunkt vorliegenden therapeutischen Optionen erfolgen.

Durch die PRIORITY-Studie könnten im Idealfall sowohl Aussagen zum diagnostischen als auch zum therapeutischen Anteil der Vorgehensweise geschaffen werden und so die gesamte diagnostisch-therapeutische Kette überprüft werden.

In diesem Zusammenhang wird es davon abhängen, in welcher Weise Auswertung und Darstellung der Studienergebnisse erfolgen und dem G-BA die Möglichkeit geben, diese für die Durchführung einer Nutzenbewertung zu Grunde zu legen.

Die aussetzungsbegründende Studie untersucht mit dem diagnostischen Instrument der Proteomanalyse und dem therapeutischen Anteil der Spironolacton-Gabe für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Möglichkeit, frühzeitig die Entwicklung einer DNP aufzuhalten oder gar zu verhindern. Ließe sich also in der PRIORITY-Studie anhand patientenrelevanter Endpunkte nachweisen, dass Patienten, die durch die Proteomanalyse in die High-risk-Gruppe eingeordnet werden, von einer Spironolacton-Therapie profitieren, könnte für diese Patientengruppe ein Beleg des Nutzens angenommen werden. Würde diese Patientengruppe von einer Spironolacton-Therapie nicht profitieren, bliebe der Stellenwert der Proteomanalyse unklar.

Im Falle eines Wirkungsnachweises wäre darüber hinaus unter Bezugnahme auf die erzielten Studienergebnisse entweder eine arzneimittelrechtliche Zulassung (Indikationserweiterung) oder eine Regelung gemäß § 35c SGB V (Expertengruppen zur Anwendung von Arzneimitteln außerhalb des zugelassenen Indikationsbereichs beim BfArM) erforderlich.

Im Idealfall können durch die PRIORITY-Studie sowohl Aussagen zum diagnostischen als auch zum therapeutischen Anteil der Vorgehensweise getroffen werden und so die gesamte diagnostisch-therapeutische Kette überprüft werden. Die PRIORITY Studie soll Anfang 2019 abgeschlossen werden. Eine Publikation der Studie ist für Ende 2019 vorgesehen. Eine Wiederaufnahme der Beratungen im G-BA erscheint dann für Mitte 2020 sinnvoll.

### 2.3 Würdigung der Stellungnahmen

Das Stellungnahmeverfahren ist im Kapitel (Kap.) D des Abschlussberichts dokumentiert.

Nach Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen (siehe Kap. D-6 Abschlussbericht) ergibt sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im Beschlussentwurf.

### 3 Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Verfahrensschritt
07.07.2011		Antrag der KBV auf Überprüfung der Methode „Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus“ gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V
27.01.2012	Plenum	Der Antrag wird angenommen und das diesbezügliche Beratungsverfahren gemäß 1. Kapitel § 5 der Verfahrensordnung des G-BA eingeleitet. Der UA Methodenbewertung wird mit der Durchführung der Bewertung beauftragt.

Datum	Gremium	Verfahrensschritt
29.11.2012	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger und Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen
20.12.2012	Plenum	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes incl. Konkretisierung
14.12.2012		Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
17.09.2015		Abschlussbericht des IQWiG
28.01.2016	UA MB	Beschluss zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller
01.02.2016		Veröffentlichung der Bekanntmachung zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller im Bundesanzeiger
03.03.2016	AG Proteom-analyse	Abschließende Beratung vor Einleitung des Stellungnahmeverfahrens <ul style="list-style-type: none"> <li>· zur sektorenübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit</li> <li>· zur sektorspezifischen Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext</li> <li>· zum Beschlussentwurf</li> <li>· zu den Tragenden Gründen</li> <li>· zur ZD</li> </ul>
05.04.2016	AG Proteom-analyse	Schriftliche Abstimmung der Beschlussdokumente
28.04.2016	UA MB	Auftragungsgemäße Annahme des IQWiG-Berichts
		Abschluss der <ul style="list-style-type: none"> <li>· sektorenübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit</li> <li>· sektorspezifischen Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext</li> </ul> Beratung zur <ul style="list-style-type: none"> <li>· Beschlussempfehlung</li> </ul>
		Einleitung des Stellungnahmeverfahrens mit Bestimmung der Stellungnehmer und der Stellungnahmefrist
30.05.2016		Eingang der schriftlichen Stellungnahme der Bundesärztekammer
30.05.2016		Eingang der schriftlichen Stellungnahme der <i>Mosaiques diagnostics and therapeutics AG</i>
30.05.2016		Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme
09.06.2016	AG Proteom-analyse	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
28.07.2016	UA MB	Anhörung

Datum	Gremium	Verfahrensschritt
22.08.2016	AG Proteom- analyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Abschließende Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen</li> <li>· Abschließende AG-Beratung der Beschlussunterlagen im schriftlichen Abstimmungsverfahren</li> </ul>
15.09.2016	Plenum	Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung

## 5 Fazit

Das Bewertungsverfahren wird gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 1 Satz 1 Spiegelstrich 1 Verfahrensordnung bis zum 30. Juni 2020 ausgesetzt.

Berlin, den 15. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken