

# Abschlussbericht



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Beratungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V  
(Vertragsärztliche Versorgung)

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

11. März 2017

Unterausschuss Methodenbewertung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)

## Inhaltsverzeichnis

<b>A</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss.....</b>	<b>1</b>
A-1	Tragende Gründe .....	1
A-1.1	Rechtsgrundlage .....	1
A-1.2	Eckpunkte der Entscheidung .....	1
A-1.2.1	Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus .....	1
A-1.2.2	Begründung für die Aussetzung des Bewertungsverfahrens .....	2
A-1.2.3	Würdigung der Stellungnahmen .....	4
A-1.3	Bürokratiekostenermittlung .....	4
A-1.4	Verfahrensablauf .....	4
A-1.5	Fazit .....	6
A-2	Beschluss .....	7
A-3	Anhang .....	8
A-3.1	Antrag gemäß § 135 Abs. 1 SGB V .....	8
A-3.2	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V .....	11
A-3.2.1	Schreiben des BMG vom 18. November 2016 .....	11
A-3.2.2	Ergänzende Stellungnahme des G-BA vom 23. Februar 2017 .....	13
A-3.2.3	Nichtbeanstandung des BMG .....	16
<b>B</b>	<b>Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit.....</b>	<b>17</b>
B-1	Einleitung und Aufgabenstellung.....	17
B-2	Medizinische Grundlagen .....	17
B-3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....	19
B-3.1	Zusammenfassende Bewertung des IQWiG .....	19
B-3.2	Inhaltliche Bewertung und Kommentierung der insgesamt vorliegenden Evidenz.....	20
B-3.3	Laufende und geplante Studie .....	21
B-4	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit .....	27
B-4.1	Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik.....	27
B-4.2	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung.....	27
B-4.3	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit diagnostischer Alternativen.....	28
B-4.4	Notwendigkeit unter Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität .....	29
B-5	Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit .....	30

B-6	Anhang .....	31
B-6.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	31
B-6.1.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger .....	31
B-6.1.2	Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen .....	32
B-6.1.3	Übersicht der eingegangenen Einschätzungen .....	34
B-6.1.4	Eingegangene Einschätzungen.....	34
B-6.2	Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes .....	35
B-6.3	Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes.....	35
B-6.4	Auftragsgemäße Abnahme des Abschlussberichtes des IQWiG.....	35
<b>C</b>	<b>Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung.....</b>	<b>36</b>
C-1	Einleitung.....	36
C-2	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit.....	36
C-3	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit .....	36
<b>D</b>	<b>Stellungnahmeverfahren.....</b>	<b>37</b>
D-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen .....	37
D-2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens .....	37
D-3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer .....	37
D-4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen .....	37
D-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	39
D-5.1	Beschlussentwurf, Stand 28.04.2016.....	39
D-6	Schriftliche Stellungnahmen.....	40
D-6.1	Auswertung der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	41
D-7	Mündliche Stellungnahmen.....	65
D-7.1	Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten .....	65
D-7.2	Auswertung der mündlichen Stellungnahme .....	66
D-8	Würdigung der Stellungnahmen.....	66
D-9	Anhang: Stellungnahmen.....	67
D-9.1	Schriftliche Stellungnahmen .....	67
D-9.1.1	Schriftliche Stellungnahme der Bundesärztekammer vom 30.05.2016 .....	67
D-9.1.2	Schriftliche Stellungnahme der Mosaiques diagnostics and therapeutics AG vom 30.05.2016 .....	70
D-9.1.3	Schriftliche Stellungnahme der Mosaiques diagnostics and therapeutics AG vom 01.07.2016 .....	76
D-9.1.3.1	Letter of Support vom 14.06.2016 .....	78
D-9.1.4	Schriftliche Stellungnahme der Mosaiques diagnostics and therapeutics AG vom 26.07.2016 .....	80
D-9.2	Mündliche Stellungnahme.....	85

**E Gesamtbewertung .....89**

## **A Tragende Gründe und Beschluss**

### **A-1 Tragende Gründe**

#### **A-1.1 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.

#### **A-1.2 Eckpunkte der Entscheidung**

##### **A-1.2.1 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.

#### **A-1.2.2 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 Nutzensnachweis 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.

### A-1.2.3 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.

### A-1.3 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.

### A-1.4 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.
29.11.2012	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger und Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen

Datum	Gremium	Verfahrensschritt
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	Auftragsgemäße 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
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

### **A-1.5 Fazit**

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

## A-2 Beschluss

veröffentlicht im Bundesanzeiger am 10. März 2017, BAnz AT 10.03.2017 B4

### Beschluss

**des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)  
über eine Änderung der Beratungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V  
(Vertragsärztliche Versorgung) Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus**

Vom 15. September 2016

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 15. September 2016 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz S. 1523), zuletzt geändert am 16. Juni 2016 (BAnz AT 07.09.2016 B3), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage III („Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt ist“) wird folgende Nummer angefügt:

„12. Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus

Die Aussetzung der Beschlussfassung erfolgt mit der Maßgabe, dass die im Rahmen der Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) aufgeworfenen ungeklärten Fragen durch aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen innerhalb der vom G-BA festgelegten Frist bis zum 30. Juni 2020 beantwortet werden.“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## A-3 Anhang

### A-3.1 Antrag gemäß § 135 Abs. 1 SGB V



Kassennärztliche  
Bundesvereinigung

Körperschaft des öffentlichen Rechts

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystr. 8  
10623 Berlin

*Dezernat 1  
Innovation und Nutzenbewertung  
ärztlicher Leistungen, Prävention,  
amb. Behandlung im Krankenhaus,  
Psychotherapie  
Dr. Paul Rheinberger  
Herbert-Lewin-Platz 2, 10623 Berlin  
Postfach 12 02 64, 10592 Berlin*

*Tel.: (0 30) 40 05-11 05 + 11 07  
Fax: (0 30) 40 05-11 90  
E-Mail: PRheinberger@kbv.de  
www.kbv.de*

*Rh / JM / AZ D-24  
07.07.2011*

#### **Antrag auf Bewertung des diagnostischen Verfahrens Proteomanalyse (DiaPat®) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Kassennärztliche Bundesvereinigung stellt hiermit auf der Grundlage des § 135 Abs. 1 SGB V den Antrag zur Bewertung des diagnostischen Verfahrens der **Proteomanalyse zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie**.

#### Hintergrund

Im Rahmen eines Diabetes mellitus kommt es als langfristige Folgeerkrankung nicht selten zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie mit daraus resultierender Einschränkung der Nierenfunktion. Ein Großteil der heute dialysepflichtigen Patienten kann nach Angaben der Nationalen Versorgungsleitlinie zur diabetischen Nephropathie<sup>1</sup> auf diesen Erkrankungsverlauf zurückgeführt werden. Die Ausbildung einer diabetischen Nephropathie kann bei entsprechend rechtzeitiger Erkennung wirksam medikamentös behandelt werden. Zum Zweck einer rechtzeitigen Erkennung ist die Proteomanalyse entwickelt worden, mit der krankheitstypische Ausscheidungen im Urin des Patienten frühzeitig diagnostiziert werden sollen.

#### Beschreibung der Methode und zu prüfende Indikation

Es handelt sich bei der Proteomanalyse um eine diagnostische Methode zur Feststellung von Veränderungen der mit dem Urin ausgeschiedenen Proteine mit dem Ziel, die Entwicklung eines chronischen Nierenversagens frühzeitig erkennen zu können (DiaPat-DN®). Die Methode wird vor allem zum Einsatz bei Patienten mit einem Diabetes mellitus (Typ 2) empfohlen. Durch vorausgegangene Forschungsarbeiten wurden im Urin von Patienten mit einem hohen Risiko zur Entwicklung einer Nephropathie charakteristische Veränderungen im Muster der ausgeschiedenen Proteine mittels einer Massenspektrometrie festgestellt, die die Entwicklung einer drohenden Niereninsuffizienz etwa 4 bis 5 Jahre vor den sonst zur Diagnostik verwendeten Laborwerten anzeigen sollen. Die Leistung wird durch die Herstellerfirma in speziellen Labors erbracht, an die die Proben eingesandt werden müssen.

Als Zielpopulation für die Untersuchung werden Patienten mit einem seit mehr als fünf Jahren bestehenden Diabetes mellitus angegeben, die zusätzlich einen arteriellen Hypertonus aufweisen und die keine erhöhte Albuminausscheidung im Urin haben. Für diese Patienten steht

nach Angaben des Herstellers der Proteomanalyse eine wirksame Therapie mit einem Angiotensin II Rezeptorantagonisten (Irbesartan) zur Verfügung, die die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie aufhalten oder zumindest verzögern kann. Die regelmäßige Untersuchung von Typ 2 Diabetikern wird durch den Hersteller in einem 3 bis 4jährigen Intervall empfohlen. Auch ein Monitoring der ggf. eingeleiteten Therapie kann anhand der Proteomanalyse erfolgen.

Angaben zum Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und zur Wirtschaftlichkeit

Das Auftreten einer Mikroalbuminurie steht einerseits nicht direkt in einem beweisenden Zusammenhang zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie, sondern kann durch weitere Erkrankungen bedingt sein, andererseits tritt die Mikroalbuminurie erst auf, wenn bereits eine so starke Schädigung der Nieren vorliegt, dass eine vollständige Heilung häufig nicht mehr möglich ist. Es besteht daher durchaus eine Notwendigkeit für die Einführung eines Testverfahrens, welches die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie so frühzeitig erkennen kann, dass eine Behandlung zu einer vollständigen Verhinderung der diabetischen Nephropathie führen kann.<sup>2</sup>

Anhand von Validierungsstudien zu den im Urin identifizierten für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie typischen Markern konnte gezeigt werden, dass die diagnostische Güte der Proteomanalyse mit hoher Sicherheit (Sensitivität von 93,8% und eine Spezifität von 91,4%) das Risiko für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie und der daraus abzuleitenden Behandlungsbedürftigkeit bestimmen kann<sup>3</sup>. Zusätzlich wurde in Studien zu dem Angiotensin-II-Antagonisten Irbesartan gezeigt, dass durch die frühzeitige Behandlung die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie verhindert werden kann<sup>4, 5</sup>. Der Nutzen der diagnostisch-therapeutischen Kette im Sinne der patientenrelevanten Verhinderung einer diabetischen Nephropathie mit sich entwickelnder terminaler Niereninsuffizienz und Dialysepflicht wird durch diese Studien nahegelegt.

Zur Wirtschaftlichkeit der Proteomanalyse kann derzeit nur angenommen werden, dass die Verhinderung einer Dialysepflichtigkeit bei einem Menschen mit Diabetes mellitus im Verhältnis zu den Kosten der Untersuchung wirtschaftlich ist.

Angaben zur Relevanz und Dringlichkeit

Die oben beschriebene Entwicklung einer diabetischen Nephropathie als Spätfolge eines Diabetes mellitus stellt eine schwerwiegende Erkrankung dar, deren Verhinderung eine wesentliche Verbesserung des Krankheitsverlaufs für den Patienten bedeuten würde. Die Einführung einer diagnostischen Methode, die geeignet wäre, die häufig als Folge entstehende Dialysepflicht dieser Patienten zu verhindern, wird seitens der KBV sowohl als dringlich wie auch als relevant angesehen.

Eine prioritäre Beratung dieses Antrages wird daher empfohlen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Rheinberger  
- Dezernent -

**Anlagen**

<sup>1</sup> Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versor-

gungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter – Langfassung. Version 1.X. 2010. Available from: <http://www.diabetes.versorgungsleitlinien.de>

<sup>2</sup> Mischak H et al.; Urinary proteomics based on capillary electrophoresis-coupled mass spectrometry in kidney disease: discovery and validation of biomarkers, and clinical application. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010 Nov;17(6):493-506.

<sup>3</sup> Alkhalaf A et al.; PREDICTIONS Group. Multicentric validation of proteomic biomarkers in urine specific for diabetic nephropathy. *PLoS One.* 2010 Oct 20;5(10):e13421.

<sup>4</sup> Parving HH, et al: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001, 345:870-878.

<sup>5</sup> Lewis EJ, et al: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001, 345:851-860.

## A-3.2 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V

### A-3.2.1 Schreiben des BMG vom 18. November 2016



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

vorab per Fax: 030/ 275838-105

Dr. Josephine Tautz  
Ministerialrätin  
Leiterin des Referates 213  
"Gemeinsamer Bundesausschuss,  
Strukturierte Behandlungsprogramme  
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in  
der GKV"

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin  
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin  
TEL +49 (0)30 18 441-4514  
FAX +49 (0)30 18 441-3788  
E-MAIL 213@bmg.bund.de  
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 18. November 2016  
AZ 213 – 21432-33

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 SGB V vom 15. September 2016**  
**hier: Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:**  
**Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei**  
**Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus**

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Rahmen der Prüfung des im Betreff genannten Beschlusses nach § 94 SGB V hat sich für das Bundesministerium für Gesundheit Erläuterungsbedarf ergeben.

Der Gemeinsame Bundesausschuss wird daher im Rahmen einer ergänzenden Stellungnahme um eine nähere Erläuterung gebeten,

- aus welchen Gründen eine Aussetzung des Verfahrens bis zum Abschluss und bis zur Endauswertung der PRIORITY-Studie erfolgt,
- ob es nicht möglich ist, durch möglicherweise ohnehin geplante Datenschnitte bzw. Zwischenauswertungen schon vor dem formalen Abschluss der ganzen (großen) Studie Erkenntnisse zu gewinnen, die als Evidenz für eine frühere Wiederaufnahme des Verfahrens ausreichen könnten.

U-Bahn U6: Oranienburger Tor  
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße  
Straßenbahn M1

Seite 2 von 2

Es wird darauf hingewiesen, dass nach § 94 Absatz 1 Satz 3 SGB V mit diesem Schreiben der Lauf der Beanstandungsfrist bis zum Eingang Ihrer Auskünfte beim BMG unterbrochen ist.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

A-3.2.2 Ergänzende Stellungnahme des G-BA vom 23. Februar 2017



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V

**Unparteiisches Mitglied**  
Dr. Harald Deisler

**Vorsitzender des  
Unterausschusses  
Methodenbewertung**

**Besuchsadresse:**  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Internet:**  
[www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)

[Redacted]

**Datum:**  
23. Februar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Bundesministerium für Gesundheit  
Frau Dr. Josephine Tautz  
Ministerialrätin  
Friedrichstr. 108  
10117 Berlin

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. September 2016:  
Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Proteomanalyse im  
Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten  
mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus**

**hier: Ihr Schreiben vom 18. November 2016**

Sehr geehrte Frau Dr. Tautz,

im Rahmen der Prüfung nach § 94 SGB V des o.g. Beschlusses haben Sie mit Schreiben vom 18. November 2016 fristhemmend um Erläuterung gebeten hinsichtlich der Bedeutung der PRIORITY-Studie für den Aussetzungsbeschluss und die geplante Wiederaufnahme der Beratungen. Des Weiteren haben Sie bzgl. der Aussetzungsdauer nachgefragt, ob die Beratungen nicht auf Basis geplanter Datenschnitte oder Zwischenauswertungen bereits zu einem früheren Zeitpunkt wiederaufgenommen werden können.

Der Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat sich mit Ihrem Schreiben in seiner Sitzung am 23. Februar 2017 auseinandergesetzt. Unter Einbeziehung einer Ausarbeitung der Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA zur methodischen Einschätzung der PRIORITY-Studie und der Beratungsergebnisse der zuständigen AG Proteomanalyse gebe ich im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung folgende Stellungnahme ab:

Das IQWiG gelangt in seinem Abschlussbericht zu dem Fazit, dass „der patientenrelevante Nutzen bzw. Schaden einer diagnostisch-therapeutischen Strategie mit Anwendung einer Proteomanalyse zur Erkennung einer Diabetischen Nephropathie (DNP) [...] aufgrund fehlender geeigneter Studien unklar [ist]“ und dass darüber hinaus „die diagnostische Güte [...] nicht bewertet werden [konnte], da für den indikationsgemäß frühen Zeitpunkt der Proteom-

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln



analyse kein gültiger Referenztest vorliegt.“ In der Recherche des IQWiG wurde allerdings eine laufende Studie zur gegenständlichen Methode identifiziert: die PRIORITY-Studie. Das IQWiG hatte die Relevanz dieser Studie für die gegenständliche Fragestellung als unklar beschrieben, da aus den zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung vorliegenden Unterlagen nicht hervorging, ob die Patientinnen und Patienten auch unter arteriellem Hypertonus leiden.

Auf ein Schreiben des G-BA (AG Proteomanalyse) an die Studienautoren zu Fragen z. B. hinsichtlich der Patientenpopulation, der klinischen Rationale für die Therapie mit Spironolacton und des geplanten Studienabschlusses sowie der Bitte um Übersendung des vollständigen Studienprotokolls, haben die Studienleiter ein umfassendes Antwortschreiben sowie das vollständige Studienprotokoll übermittelt. Das Antwortschreiben sowie das Studienprotokoll liegen dem G-BA als vertraulich gekennzeichnete Unterlagen vor.

Die PRIORITY-Studie ist als multizentrische randomisierte kontrollierte Studie im Anreicherungsdesign mit Beteiligung von 13 Studienzentren geplant. Studienbeginn war Ende 2013, antizipierter Abschluss der Studie ist Ende 2019. Postuliertes primäres Ziel ist die Untersuchung der prognostischen Güte der Proteomanalyse in Bezug auf die Risikoabschätzung zur Entwicklung einer Mikroalbuminurie. Als sekundäres Ziel wird der therapeutische Nutzen einer Behandlung mit Spironolacton zur Verhinderung der Entwicklung einer Mikroalbuminurie in – mittels Proteomanalyse ermittelten – Hochrisikopatienten untersucht.

Eingeschlossen werden Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne nachweisbare Mikro- oder Makroalbuminurie. Die Nachfrage an die Studienleitung hat ergeben, dass wahrscheinlich ca. 80% der Teilnehmenden zusätzlich unter einem arteriellen Hypertonus leiden.

Entsprechend dem Anreicherungsdesign werden zunächst alle Teilnehmenden mittels Proteomanalyse in Bezug auf das Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie untersucht. In Abhängigkeit des Ergebnisses werden die Teilnehmenden dann einer low-risk bzw. high-risk Gruppe zugeordnet. Teilnehmende in der low-risk Gruppe werden mit leitliniengerechter Standardtherapie behandelt. In der high-risk Gruppe erfolgt hingegen eine randomisierte Zuteilung entweder zu einer leitliniengerechten Behandlung plus Spironolacton (Interventionsgruppe) oder zu einer leitliniengerechten Behandlung plus Placebo (Kontrollgruppe). Die Behandlung mit Spironolacton wird von den Studienleitern mit dem bereits in früheren Studien gezeigten positiven Effekt auf die Entwicklung von Mikro- und Makroalbuminurie bei Patientinnen und Patienten mit diabetischer Nephropathie begründet.

Unter Studienbedingungen mit engmaschigem Monitoring sprechen daher auch die bestehenden Sicherheitshinweise bezüglich einer möglichen Wechselwirkung zwischen Spironolacton und ACE-Hemmern nicht gegen die Intervention. Die Studienautoren schätzen diesbezüglich die Drop-Out Rate auf maximal 10%.

Die Auswertung des primären Endpunkts erfolgt nach drei Jahren. Darüber hinaus ist eine Langzeit-Nachbeobachtung von fünf Jahren geplant. Insgesamt sollen 3.280 Patientinnen und Patienten rekrutiert werden. Zum Zeitpunkt der Anfrage an die Studienautoren im November 2015 waren ca. 1.000 Teilnehmende rekrutiert.

Als primärer Endpunkt wurde der – laut Studienprotokoll validierte – Surrogatendpunkt Mikroalbuminurie gewählt, da dies nach Aussage der Autoren der bislang einzige verfügbare Endpunkt für eine frühe Intervention darstellt. In Populationen mit Normoalbuminurie könnte es bis zu 20 Jahren dauern, bis auch anhand harter Endpunkte ein Nutzen-Nachweis



erbracht werden könnte. Als sekundäre Endpunkte werden u.a. kardiovaskuläre Ereignisse, Mortalität sowie das Auftreten von Retinopathien erhoben.

Damit stellt die PRIORITY-Studie aus methodischer Sicht die bestmögliche verfügbare Alternative dar, um in absehbarer Zeit eine Aussage über den Nutzen der Proteomanalyse in der hier gegenständlichen Indikation treffen zu können.

Die verschiedenen Ergebnisszenarien und mögliche Folgen für die Nutzenbewertung des G-BA sind ausführlich in den Tragenden Gründen zum Aussetzungsbeschluss dargestellt. Datenschnitte oder Zwischenauswertungen sind im Studienprotokoll nicht vorgesehen. Entsprechend den Aussagen der Studienautoren können erste Ergebnisse Anfang 2019 erwartet werden; die Publikation der Ergebnisse ist für Ende 2019 vorgesehen.

- Aus den vorgenannten Gründen hat der G-BA die Aussetzung des Bewertungsverfahrens bis Mitte 2020 beschlossen. Da keine geplanten Datenschnitte bzw. Zwischenauswertungen in der PRIORITY-Studie vorgesehen sind, können keine Erkenntnisse zu einem früheren Zeitraum gewonnen werden, um eine frühere Wiederaufnahme des Verfahrens herbeizuführen.

Davon unabhängig ist gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 5 Verfo ein jährlicher Sachstandsbericht im UA MB vorgesehen. Der G-BA kann die Beratungen auch vor Ablauf der festgelegten Frist wiederaufnehmen. Dies gilt insbesondere, wenn die für die Entscheidung erforderlichen Erkenntnisse bereits zu einem früheren Zeitpunkt vorliegen oder wenn erkennbar ist,

- dass auch bis zum Ablauf der Frist keine erhebliche Änderung des Kenntnisstandes erreicht werden wird.

In der Hoffnung, dass mit dieser Stellungnahme die im Rahmen der Prüfung gemäß § 94 SGB V aufgetretenen Fragen geklärt werden konnten, erwarten wir mit Interesse das Ergebnis Ihrer Prüfung.

Ich verbleibe  
mit freundlichen Grüßen

Dr. Harald Deisler  
Vorsitzender des Unterausschusses Methodenbewertung

**A-3.2.3 Nichtbeanstandung des BMG**



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**  
**Wegelystraße 8**  
**10623 Berlin**



Dr. Josephine Tautz  
Ministerialrätin  
Leiterin des Referates 213  
"Gemeinsamer Bundesausschuss,  
Strukturierte Behandlungsprogramme  
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in  
der GKV"

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin  
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin  
TEL +49 (0)30 18 441-4514  
FAX +49 (0)30 18 441-3788  
E-MAIL 213@bmg.bund.de  
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

—  
**vorab per Fax: 030 – 275838105**

**Berlin, 24. Februar 2017**  
AZ 213 – 21432 – 33

—  
**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 SGB V vom 15. September 2016**  
**hier: Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:**  
**Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei**  
**Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus**

—  
Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 15. September 2016 über eine  
Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6:  
S-Bahn S1, S2, S3, S7:  
Straßenbahn M 1

Oranienburger Tor  
Friedrichstraße

## **B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit**

### **B-1 Einleitung und Aufgabenstellung**

Kapitel B dieses Berichtes befasst sich mit der sektorenübergreifenden und damit einheitlichen Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit.

Hierzu hat der G-BA mit Beschluss vom 20. Dezember 2012 das IQWiG mit der Bewertung der Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus beauftragt (siehe Kap. B-6.2).

### **B-2 Medizinische Grundlagen<sup>2</sup>**

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 können 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. Hierbei wird die Albumin-Kreatinin-Ratio (AKR), der Quotient aus Albuminmenge im Urin und Kreatininspiegel, als diagnostisches Kriterium empfohlen. Man unterscheidet zwischen einer Mikroalbuminurie (AKR 30 bis 299 mg Albumin/g Kreatinin) und einer Makroalbuminurie (AKR  $\geq$  300 mg Albumin/g Kreatinin). Sofern nur die absolute Albuminausscheidung gemessen wird, spricht man bei Werten von 30 bis 299 mg Albumin/24 h von einer Mikroalbuminurie, während eine Ausscheidung von über  $\geq$  300 mg Albumin/24 h einer Makroalbuminurie entspricht.

Patienten mit Mikroalbuminurie weisen meist 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. Die Makroalbuminurie ist mit einer langsamen Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) assoziiert, einem Maß für die Funktionalität der Nieren.

---

<sup>2</sup> Entnommen aus dem 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. *Ergänzungen des G-BA sind kursiv dargestellt.*

Die Niereninsuffizienz wird in Abhängigkeit von der eGFR in die Stadien

- leichtgradig (eGFR 60 bis 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> KO [Körperoberfläche]),
- mäßiggradig (eGFR 30 bis 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> KO),
- hochgradig (eGFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> KO) und
- terminal (eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> KO)

unterteilt. Spätestens in letzterem Stadium treten Symptome auf, wie zum Beispiel eine Neuropathie.

Die Proteinausscheidung im Urin, insbesondere von Albumin, ist im Zusammenhang mit der DNP einerseits diagnostisches Kriterium, andererseits prognostischer Marker für eine Verschlechterung der Nierenfunktion, ohne dabei bereits allein einer DNP zu entsprechen. Verschiedene Leitlinien zum Thema empfehlen vor diesem Hintergrund ein Screening auf Albuminurie mit der Begründung, dass dies eine genauere Risikoabschätzung für renale und die damit assoziierten kardiovaskulären Folgeerkrankungen erlaube. Allerdings kann eine Mikroalbuminurie auch reversibel oder durch andere Erkrankungen verursacht sein. Ferner kann auch bei Normoalbuminurie eine DNP vorliegen, womit die Aussagekraft der AKR als diagnostisches und prognostisches Kriterium eingeschränkt ist.

Die Primärprävention der DNP zielt auf die Verhütung der inzipienten DNP; die Sekundärprävention auf die Verhütung der Progression und Entwicklung zur manifesten DNP. In beiden Fällen ist bei Diabetikern der Blutzucker entsprechend individuell vereinbarten Therapiezielen einzustellen.

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 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.

Es stellt sich allerdings die Frage, ob eine noch frühere Feststellung eines pathologischen Zustandes – vor der Diagnose einer Mikro- oder Makroalbuminurie – verbunden mit einer frühzeitigen Anpassung der Therapie bereits einen Nutzen für den Patienten haben könnte.

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.

### **B-3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens**

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>3</sup>, der durch den G-BA beauftragt wurde.

Die Zielstellung dieses IQWiG-Berichtes wurde entsprechend der Beauftragung des G-BA folgendermaßen eingegrenzt:

*„Ziele der vorliegenden Untersuchung sind*

- *die Nutzenbewertung einer diagnostischen Strategie mit Anwendung einer Proteomanalyse im Vergleich zu einer diagnostischen Strategie ohne Anwendung der Proteomanalyse beziehungsweise keiner Diagnostik (= „konventionelle diagnostische Strategie“)*

*jeweils bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, und*

- *die Bewertung der diagnostischen und prognostischen Güte der Proteomanalyse bei der Erkennung einer diabetischen Nephropathie in dieser Patientengruppe. Dabei soll auch die Frage untersucht werden, ob durch diese diagnostische Methode Patientinnen und Patienten mit Entwicklung einer diabetischen Nephropathie früher identifiziert werden als mit dem bisherigen diagnostischen Standard.“*

#### **B-3.1 Zusammenfassende Bewertung des IQWiG**

Das IQWiG konnte zu den oben formulierten Fragen keine wissenschaftlichen Studien identifizieren, die für eine Beantwortung geeignet waren.

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.“*

---

<sup>3</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.

### B-3.2 Inhaltliche Bewertung und Kommentierung der insgesamt vorliegenden Evidenz

Eine chronische Nierenerkrankung mit Progression bis zum vollständigen Verlust der Nierenfunktion und Bedarf einer Nierenersatztherapie ist mit hoher Morbidität und Mortalität assoziiert. Insbesondere für das Endstadium der Nierenerkrankung, ist die Prognose von Diabetikern besonders ungünstig; die jährliche Mortalität bei Erreichen der Dialysepflichtigkeit übersteigt dabei die Mortalität von nicht-diabetischen Dialysepatienten<sup>4</sup>. Anhand epidemiologischer Daten ergeben sich Hinweise, dass Patienten mit diabetischer Nephropathie von frühzeitiger Diagnose und engmaschiger Überwachung der Blutglukose- und Blutdruckwerte zur Vermeidung von Komplikationen profitieren<sup>5,6</sup>. Bei frühzeitiger Diagnose und Awareness gelingt es häufiger, die Zielwerte für Blutzucker und Blutdruck zu erreichen<sup>7</sup>. Bei beginnender Nierenerkrankung profitieren Patienten von frühzeitiger Überweisung in fachärztliche Behandlung, um Komplikationen zu vermeiden und den Dialysebeginn hinaus zu zögern<sup>8,9</sup>. Die Leitlinien empfehlen dementsprechend jährliche Screening-Untersuchungen, um eine frühzeitige Diagnose zu ermöglichen<sup>10</sup>. Die vorhandene Evidenz beruht dabei vor allem auf epidemiologischen Daten.

Bei den vom IQWiG bewerteten Studien konnte keine randomisierte klinische Studie identifiziert werden, die darauf angelegt war, einen Nachweis zu erbringen, inwieweit sich eine frühere bzw. präzisere Diagnosestellung mittels einer Proteomanalyse auf das weitere Management des Patienten auswirkt und inwieweit, in letzter Konsequenz, das veränderte Management patientenrelevante Endpunkte wie zum Beispiel Mortalität, Morbidität oder die Lebensqualität beeinflusst. Das IQWiG kommt daher zu dem Schluss, dass nach aktuellem Stand der verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse der patientenrelevante Nutzen bzw. Schaden einer diagnostisch-therapeutischen Strategie mit Anwendung einer Proteomanalyse zur Erkennung einer DNP aufgrund fehlender geeigneter Studien unklar ist. Darüber hinaus konnten durch das IQWiG keine Studien identifiziert werden, die valide Aussagen zur diag-

---

<sup>4</sup> Ghaderian SB, Hayati F, Shayanpour S, Beladi Mousavi SS. Diabetes and end-stage renal disease; a review article on new concepts. *J Renal Inj Prev*. 2015 Jun 1;4(2):28-33. doi: 10.12861/jrip.2015.07. eCollection 2015.

<sup>5</sup> Bakris GL. Recognition, pathogenesis, and treatment of different stages of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2011 May;86(5):444-56. doi: 10.4065/mcp.2010.0713.

<sup>6</sup> Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, Majumdar SR, Klarenbach S, Manns B, Bello A, James M, Turin TC, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2011 Nov 28;171(21):1920-7. doi: 10.1001/archinternmed.2011.537.

<sup>7</sup> Whaley-Connell A1, Sowers JR, McCullough PA, et al.; KEEP Investigators. Diabetes mellitus and CKD awareness: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Kidney Dis*. 2009 Apr;53(4 Suppl 4):S11-21. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.01.004.

<sup>8</sup> Hommel K, Madsen M, Kamper AL. The importance of early referral for the treatment of chronic kidney disease: a Danish nationwide cohort study. *BMC Nephrol*. 2012 Sep 10;13:108. doi: 10.1186/1471-2369-13-108.

<sup>9</sup> Smart NA1, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 18;6:CD007333. doi: 10.1002/14651858.CD007333.pub2.

<sup>10</sup> Programm für Nationale Versorgungsleitlinien: Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter (<http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-nierenerkrankungen-1auf-vers6-kurz.pdf>)

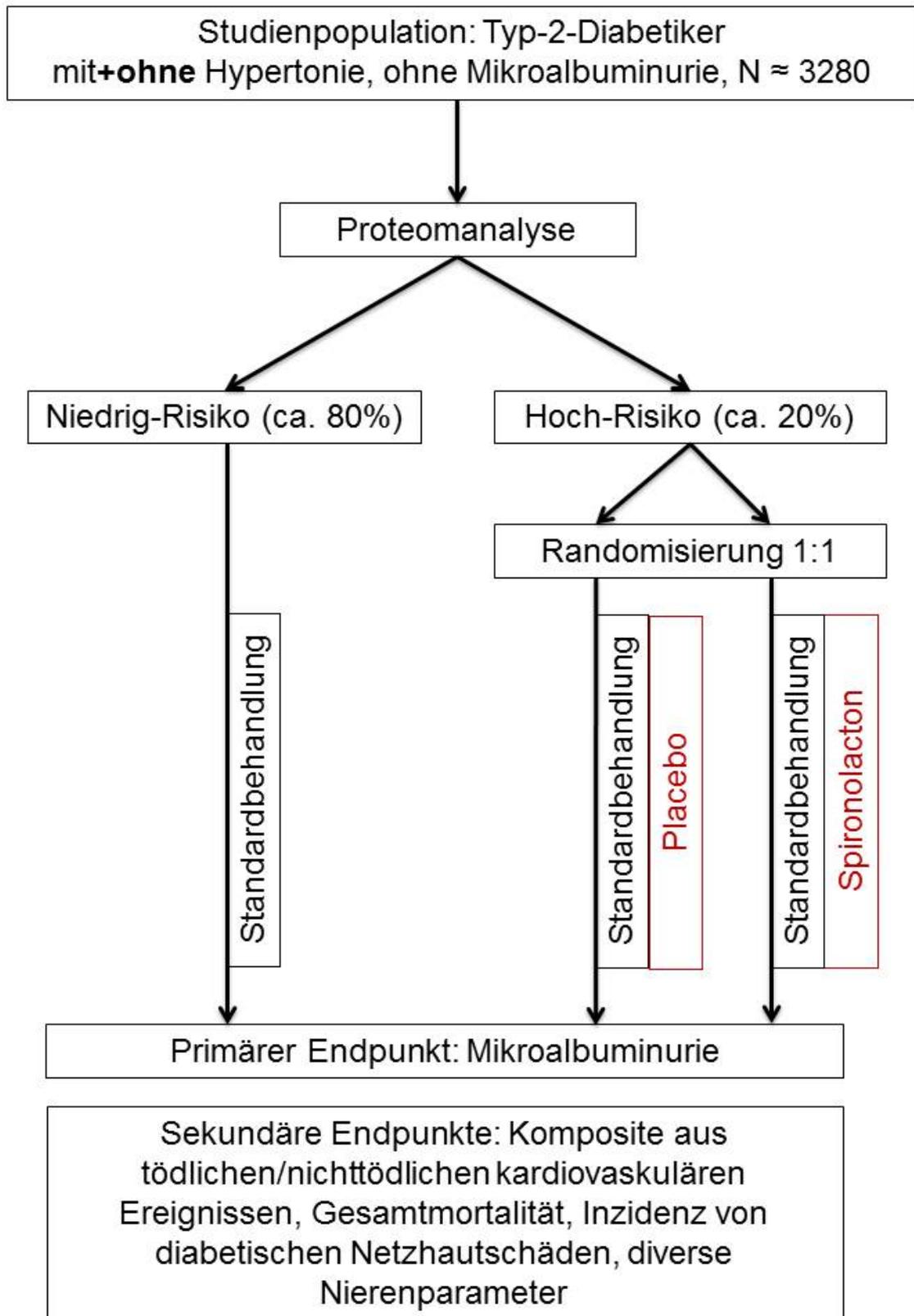
nostischen Güte für den propagierten frühen Zeitpunkt der Diagnostik zulassen würden. Hier wirkte sich erschwerend aus, dass zu diesem Zeitpunkt kein Referenzstandard angegeben werden kann, sodass allein aus diesem Grund keine direkten Aussagen zur diagnostischen Güte möglich sind.

### **B-3.3 Laufende und geplante Studie**

Das IQWiG weist allerdings darauf hin, dass im Rahmen der Literaturrecherche eine Studie identifiziert wurde, deren Ergebnisse gegebenenfalls eine Aussage zum Nutzen der Proteomanalyse erlauben werden (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)).

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 folgende Abbildung gibt das Studiendesign wieder:



Die Rationale für die Spironolacton-Gabe wird damit begründet, dass Spironolacton geeignet sei, das erhöhte Risiko der Entwicklung einer manifesten DNP zu reduzieren.

Spironolacton ist ein Aldosteron-Hemmstoff. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) spielt eine wichtige Rolle in der Entstehung von Bluthochdruck und Nierenerkrankungen. Dabei wird dem Mineralocorticoid Aldosteron – sogar unabhängig von der Höhe des Blutdrucks – eine wichtige Rolle bei der Entstehung der diabetischen Nephropathie zugeschrieben. Bei der diabetischen Nephropathie kommt es zu einer vermehrten Expression der Mineralocorticoid-Rezeptoren im Tubulussystem der Niere<sup>11</sup>. Aldosteron induziert dort Inflammation und endotheliale Dysfunktion; und es kann neben tubulären Schäden auch glomeruläre Sklerosierung hervorrufen<sup>12</sup>. Spironolacton kann diese Effekte reduzieren; dies geschieht u.a. durch Reduktion der Apoptosevorgänge und Verhinderung des Podozytenverlustes. In Tierversuchsstudien konnten derartige nephroprotektive Effekte von Spironolacton bei DNP nachgewiesen werden<sup>13</sup>; Dies betraf auch den frühzeitigen Einsatz zur Prävention diabetesassoziierter renaler Schäden<sup>14</sup>.

Neben diesen direkten Wirkungen des Spironolactons kann auch noch ein weiterer Effekt zur postulierten positiven klinischen Wirkung des Spironolacton beitragen: bei Patienten mit Diabetes mellitus können - trotz fortgesetzter RAAS Blockade mit der empfohlenen Standardtherapie - die Aldosteronspiegel nach einer initialen Senkung wieder ansteigen - es kommt zum sogenannten „Aldosteron-Escape“. Bei diesen Patienten kommt es in der Folge sehr viel schneller zu einer manifesten Proteinurie und zu einem Verlust der Nierenfunktion. Diesem Phänomen kann mit Spironolacton begegnet werden.

Spironolacton ist derzeit allerdings für die Indikation „Nephroprotektion bei diabetischer Hypertonie“ nicht zugelassen. In der Fachinformation werden Warnhinweise bzw. Vorsichtsmaßnahmen für Patienten mit Diabetes oder gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern genannt.

Die Initiatoren der PRIORITY-Studie konnten in früheren klinischen Studien zeigen, dass eine bestehende Albuminurie bei Patienten mit Diabetes Typ 1<sup>15</sup> und Typ 2<sup>16</sup> wirksam durch eine Spironolactontherapie reduziert werden konnte. Eine aktuelle Metaanalyse kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass die Spironolactontherapie geeignet ist, eine bestehende dia-

---

<sup>11</sup> Bertocchio JP1, Warnock DG, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor activation and blockade: an emerging paradigm in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011 May;79(10):1051-60.

<sup>12</sup> Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal dysfunction: evolving perspectives. *Intern Med.* 2001 Jul;40(7):573-83. Review.

<sup>13</sup> Taira M1, Toba H, Murakami M, Iga I, Serizawa R, Murata S, Kobara M, Nakata T. Spironolactone exhibits direct renoprotective effects and inhibits renal renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* 2008 Jul 28;589(1-3):264-71. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.06.019. Epub 2008 Jun 10.

<sup>14</sup> Fujisawa G, Okada K, Muto S, Fujita N, Itabashi N, Kusano E, Ishibashi S. Spironolactone prevents early renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *Kidney Int.* 2004 Oct;66(4):1493-502.

<sup>15</sup> Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Rossing P, Tarnow L, Parving HH. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2005 Dec;68(6):2829-36.

<sup>16</sup> Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, Boomsma F, Parving HH. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care.* 2005 Sep;28(9):2106-12.

betische Nephropathie in der Progression zu verlangsamen, und darüber hinaus auch in der Lage ist, bei frühzeitiger Gabe deren Auftreten zu verhindern<sup>17</sup>.

Die Autoren der Metaanalyse führen jedoch auch aus, dass der Nutzen der Spironolactontherapie sorgfältig gegen die möglichen Risiken abgewogen werden muss. Dabei wird insbesondere auf die Hyperkaliämie hingewiesen. Darüber hinaus kam es in den Studien häufig zu einer transienten Verschlechterung der glomerulären Filtrationsleistung nach Beginn der Spironolactontherapie. Es kann daher gefolgert werden, dass die Spironolactontherapie nicht flächendeckend für eine gesamte Population von Diabetikern empfohlen werden kann, sondern lediglich nach klarer Indikationsstellung für eine Gruppe mit klar umschriebener Risikokonstellation.

Als Endpunkt wurde in den bisher vorliegenden klinischen Studien die Entwicklung einer Albuminurie bzw. das Ausmaß der Proteinurie betrachtet. Zu Mortalität oder „End Stage Renal Disease“ liegen zum jetzigen Zeitpunkt keine Daten vor. In Metaanalysen konnte allerdings gezeigt werden, dass zum Zeitpunkt des Auftretens einer Albuminurie die Prognose der Patienten hinsichtlich der Nierenfunktion, der kardiovaskulären und Gesamt-Mortalität schon deutlich verschlechtert ist<sup>18,19</sup>. Auf der Basis dieser Daten wurde ein neues Klassifikationssystem in die Leitlinien integriert und die Stadieneinteilung von Niereninsuffizienz neu definiert (siehe Abbildung 1).

---

<sup>17</sup> Hou J, Xiong W, Cao L, Wen X, Li A . Spironolactone Add-on for Preventing or Slowing the Progression of Diabetic Nephropathy: A Meta-analysis. Clin Ther. 2015 Sep;37(9):2086-2103

<sup>18</sup> Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. Kidney Int. 2011 Jun;79(12):1331-40. doi: 10.1038/ki.2010.550.

<sup>19</sup> van der Velde M, Matsushita K, Coresh J et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. Kidney Int. 2011 Jun;79(12):1341-52. doi: 10.1038/ki.2010.536.

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m <sup>2</sup> ) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

**Abbildung 1:** Stadien-Einteilung der Niereninsuffizienz (Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012: Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of Chronic Kidney Disease)

Die vorliegende PRIORITY-Studie ist durch ihr Studiendesign grundsätzlich geeignet, einen Nutzenbeleg 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/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.

## **B-4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit**

### **B-4.1 Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik**

Laut Schätzungen sind derzeit in Deutschland rund 6 Millionen Menschen an Typ-1- oder Typ-2-Diabetes erkrankt<sup>20</sup>. Die Diabetes-Erkrankung ist die häufigste Ursache für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz.

Diabetes mellitus Typ 1 ist nicht heilbar. Unbehandelt endet die Erkrankung innerhalb kurzer Zeit tödlich. Auch der Typ-2-Diabetes hat einen chronisch-progredienten Verlauf. Ca. 40% der Diabetes-Patienten bekommen im Laufe ihres Lebens eine diabetische Nephropathie (DNP). Ursächlich für die Entstehung der DNP ist die chronische Hyperglykämie.

Sowohl die Schwere der Erkrankung als auch die hohe Prävalenz<sup>21,22</sup> einer diabetischen Nephropathie bedingen die Notwendigkeit zur Entwicklung weiterer diagnostisch-therapeutischer Möglichkeiten.

### **B-4.2 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung**

Aufgrund des unmittelbaren Zusammenhangs zwischen der Diabetes-Erkrankung und der Entwicklung einer diabetischen Nephropathie benötigen Diabetiker eine Behandlung, deren wesentliche Ziele einerseits die Vermeidung schwerer, ggf. auch tödlicher Stoffwechsellagegleichungen, und andererseits die Minderung des Risikos von Folgekomplikationen (neben den genannten Nierenschäden z. B. auch die Erblindung oder das diabetische Fußsyndrom) und die Verbesserung der durch den Diabetes eingeschränkten Lebensqualität einschließen.

Eine häufige Komorbidität bei Diabetes, vor allem bei Typ-2-Diabetikern, ist der arterielle Hypertonus, der wiederum den Verlauf von chronischen Nierenerkrankungen negativ beeinflusst.

Für die im Zusammenhang mit beiden Erkrankungen gehäuft auftretende diabetische Nephropathie ist die Proteinausscheidung im Urin, insbesondere von Albumin, einerseits diagnostisches Kriterium, andererseits prognostischer Marker für eine Verschlechterung der Nierenfunktion. Die Leitlinien zum Thema empfehlen vor diesem Hintergrund ein Screening auf Albuminurie mit der Begründung, dass dies eine genauere Risikoabschätzung für renale und die damit assoziierten kardiovaskulären Folgeerkrankungen erlaube<sup>23</sup>.

Die übliche Therapie umfasst adäquate Einstellung des Blutzuckerspiegels, wobei sich Diabetes Typ 1 und Typ 2 hinsichtlich der therapeutischen Vorgehensweise unterscheiden.

---

<sup>20</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes ([http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc\\_abr\\_test\\_logon?p\\_uid=gast&p\\_aid=0&p\\_knoten=FID&p\\_sprache=D&p\\_suchstring=9432::Diabetes](http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=9432::Diabetes))

<sup>21</sup> Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/nchs/fastats/diabetes.htm>)

<sup>22</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes ([http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc\\_abr\\_test\\_logon?p\\_uid=gast&p\\_aid=0&p\\_knoten=FID&p\\_sprache=D&p\\_suchstring=9432::Diabetes](http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=9432::Diabetes))

<sup>23</sup> Programm für Nationale Versorgungsleitlinien: Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter (<http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-nierenerkrankungen-1aufl-vers6-kurz.pdf>)

Kommt eine Hypertonie hinzu, ist die normnahe Einstellung des Blutdrucks mit der Vermeidung von Entgleisungen essentiell. Dafür 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 AKR –, also auch bei Patienten mit Normalalbuminurie.

Darüber hinaus könnten diese Patienten von einer Therapie mit Spironolacton profitieren. Nutzen und Schaden sind dabei allerdings besonders sorgfältig abzuwägen, da Spironolacton selbst mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehen kann – beispielsweise Verschlechterung der Nierenfunktion oder Hyperkaliämie. Die Therapie bedarf daher sorgfältiger Indikationsstellung und Überwachung.

Eine frühzeitigere prognostische Einschätzung des Risikos für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie erlangt insbesondere dann eine Bedeutung, wenn gleichzeitig geeignete Behandlungsoptionen für die auf diese Weise identifizierten Patienten aufgezeigt werden können.

#### **B-4.3 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit diagnostischer Alternativen**

Das derzeit in den Leitlinien zum Thema empfohlene Screening auf Albuminurie zur Risikoabschätzung für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie stellt keinen idealen Parameter für die frühe Erkennung einer diabetischen Nephropathie dar, da zum einen eine Mikroalbuminurie auch reversibel oder durch andere Erkrankungen verursacht sein kann. Zum anderen kann auch bei Normalalbuminurie eine DNP vorliegen, womit die Aussagekraft der AKR als diagnostisches und prognostisches Kriterium eingeschränkt ist<sup>24</sup>.

In Metaanalysen konnte in den vergangenen Jahren gezeigt werden, dass zum Zeitpunkt des Auftretens einer Albuminurie die Prognose der Patienten hinsichtlich der Nierenfunktion, der kardiovaskulären und Gesamt-Mortalität schon deutlich verschlechtert ist<sup>25,26</sup>.

Die Notwendigkeit einer diagnostischen Möglichkeit, eine beginnende diabetische Nierenschädigung schon früher und unabhängig von reversiblen Schwankungen der Albuminausscheidung diagnostizieren zu können, ist daher gegeben.

---

<sup>24</sup> Mottl AK1, Kwon KS, Mauer M, Mayer-Davis EJ, Hogan SL, Kshirsagar AV. Normoalbuminuric diabetic kidney disease in the U.S. population. *J Diabetes Complications*. 2013 Mar-Apr;27(2):123-7. doi: 10.1016/j.jdiacom.2012.09.010.

<sup>25</sup> Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int*. 2011 Jun;79(12):1331-40. doi: 10.1038/ki.2010.550.

<sup>26</sup> van der Velde M, Matsushita K, Coresh J et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011 Jun;79(12):1341-52. doi: 10.1038/ki.2010.536.

#### **B-4.4 Notwendigkeit unter Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität**

Patienten mit diabetischer Nephropathie weisen häufig eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität auf<sup>27</sup>. Zum Teil stehen diese im Zusammenhang mit den Begleiterkrankungen; zum anderen gibt es auch Hinweise für einen direkten Zusammenhang zwischen abnehmender Nierenfunktion und Verschlechterung der Lebensqualität<sup>28</sup>. Betroffen sind dabei sowohl somatische Domänen als auch psychosoziale und mentale Komponenten; besonders häufig sind chronische Schmerzen, Fatigue, Antriebs- und Konzentrationsschwäche sowie depressive Verstimmungen<sup>29</sup><sup>30</sup>.

Im Verlaufe der Erkrankung verschlechtert sich die Lebensqualität zunehmend<sup>31</sup>. Im Stadium 5 bzw. mit Erreichen einer Dialysepflichtigkeit entspricht die Lebensqualität der vieler onkologischer Patienten. Etwa 30% der Dialysepatienten weisen depressive Symptome auf<sup>32</sup><sup>33</sup>.

Viele dieser Einschränkungen in der Lebensqualität sind präventiven und therapeutischen Maßnahmen zugänglich; sie können bei frühzeitiger Diagnose gut behandelt oder sogar verhindert werden. In späteren Stadien sind die kontrollierbaren Faktoren begrenzt, und Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität fokussieren dann auf psychosoziale Aspekte der Betreuung<sup>34</sup>. Daher ist es auch unter dem Aspekt der Lebensqualität wichtig, die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie frühzeitig zu erkennen, und die Progression zur Dialysepflichtigkeit zu verlangsamen.

---

<sup>27</sup> Osthus TB1, von der Lippe N, Ribu L, Rustøen T, Leivestad T, Dammen T, Os I. Health-related quality of life and all-cause mortality in patients with diabetes on dialysis. *BMC Nephrol.* 2012 Aug 3;13:78. doi: 10.1186/1471-2369-13-78.

<sup>28</sup> Mujais SK1, Story K, Brouillette J, Takano T, Soroka S, Franek C, Mendelssohn D, Finkelstein FO. Health-related quality of life in CKD Patients: correlates and evolution over time. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Aug;4(8):1293-301. doi: 10.2215/CJN.05541008.

<sup>29</sup> Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA, Evans C, Wan S, Gitlin M, Agodoa IL. Systematic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Jun;27(6):2418-25. doi: 10.1093/ndt/gfr697.

<sup>30</sup> Weisbord SD. Patient-Centered Dialysis Care: Depression, Pain, and Quality of Life. *Semin Dial.* 2016 Jan 8. doi: 10.1111/sdi.12464.

<sup>31</sup> Hedayati SS, Finkelstein FO. Epidemiology, diagnosis, and management of depression in patients with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009 Oct;54(4):741-52. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.05.003.

<sup>32</sup> Kimmel PL, Cukor D, Cohen SD, Peterson RA. Depression in end-stage renal disease patients: a critical review. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007 Oct;14(4):328-34.

<sup>33</sup> Watnick S, Kirwin P, Mahnensmith R, Concato J. The prevalence and treatment of depression among patients starting dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003 Jan;41(1):105-10.

<sup>34</sup> Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Goodkin DA, Fukuhara S, Mapes DL, Young EW, Gillespie BW, Akizawa T, Greenwood RN, Andreucci VE, Akiba T, Held PJ, Port FK. Factors associated with health-related quality of life among hemodialysis patients in the DOPPS. *Qual Life Res.* 2007 May;16(4):545-57. Epub 2007 Feb 8.

## **B-5 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit**

Aufgrund der durch das IQWiG ermittelten Ergebnisse von wissenschaftlichen Studien kann derzeit nicht von einem Beleg des Nutzens der Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus ausgegangen werden. Es fanden sich weder geeignete Studien, die eine Beeinflussung von patientenrelevanten Endpunkten auf der Grundlage von Ergebnissen einer Diagnostik mit der Proteomanalyse nachweisen können, noch solche, die ergebnissichere Aussagen zur diagnostischen Güte des Tests zulassen würden.

Die medizinische Notwendigkeit zur frühzeitigen Feststellung der Entwicklung einer diabetischen Nephropathie bei Patienten mit Diabetes mellitus und einem arteriellen Hypertonus wird als gegeben angesehen, insbesondere wenn hierdurch zusätzliche Therapieoptionen eröffnet werden können. Wieweit die Methode hierzu in der Lage ist, kann aus den vorliegenden Ergebnissen allerdings zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend beurteilt werden.

Hierzu könnte die unter B-3.3 beschriebene Studie Aussagen liefern, die allerdings erst nach Abschluss und Auswertung der Studie (derzeit geplant für Januar 2019) vorliegen werden.

## B-6 Anhang

### B-6.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

#### B-6.1.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
www.bundesanzeiger.de

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Freitag, 14. Dezember 2012  
BAnz AT 14.12.2012 B4  
Seite 1 von 1

### Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung gemäß  
§ 135 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):  
Bewertung der Proteomanalyse im Urin zur Erkennung  
einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten  
mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus (z. B. mit DiaPat®-DN)**

Vom 29. November 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 SGB V neue ärztliche Behandlungsmethoden 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 Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht bzw. verordnet werden darf.

Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des G-BA vom 29. November 2012 wird das folgende Thema beraten:

„Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus (z. B. mit DiaPat®-DN) gemäß § 135 Absatz 1 SGB V“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Die Stellungnahmen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand eines Fragenkatalogs innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

proteomanalyse@g-ba.de

Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie auf Anfrage an die vorgenannte E-Mail-Adresse oder per Post an die Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung M-VL  
Postfach 12 06 06  
10596 Berlin

Berlin, den 29. November 2012

Unterausschuss Methodenbewertung

Der Vorsitzende  
Deisler

### **B-6.1.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen**

#### **Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragenkataloges zur Bewertung der Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus (z.B. mit DiaPat®-DN) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V neue ärztliche Behandlungsmethoden 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 Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht bzw. verordnet werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus (z.B. mit DiaPat®-DN).

Zur Strukturierung der Stellungnahmen hat der Unterausschuss Methodenbewertung den beigefügten Fragenkatalog verabschiedet, der Ihrer Beantwortung zugrunde zu legen ist.

Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in der Beurteilung der Methode in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den Gemeinsamen Bundesausschuss sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Stellungnahme anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Stellungnahme daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an [proteomanalyse@g-ba.de](mailto:proteomanalyse@g-ba.de) zu übersenden.

Mit der Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

#### **Funktion des Stellungnehmenden**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Stellungnahme abgeben (z.B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

--

## **Fragenkatalog**

**Der Beratungsgegenstand „Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus (z.B. mit DiaPat®-DN)“ wird im Folgenden abgekürzt durch Proteomanalyse**

### **Fragen zum diagnostischen Nutzen**

1. Für welche Anwendungsindikationen / Erkrankungen sollte nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse die Proteomanalyse eingesetzt werden?
2. Nennen Sie die patientenrelevanten Endpunkte für die Behandlung der von Ihnen empfohlenen Anwendungsindikationen / Erkrankungen.
3. Für welche dieser patientenrelevanten Endpunkte hat die mit der Proteomanalyse (gewonnene Erkenntnis eine unmittelbare therapeutische Konsequenz und wie ist der Nutzen der hieraus eingeleiteten Therapie gesichert?
4. Wie ist die Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Proteomanalyse belegt?
5. Ändert sich die diagnostische Wertigkeit der Methode bei spezifischen Patientengruppen (z. B. in Abhängigkeit von der Albumin-Ausscheidung)?
6. Welche Risiken sind mit der Anwendung der Proteomanalyse verbunden?

### **Fragen zur medizinischen Notwendigkeit**

7. Wie ist die medizinische Notwendigkeit der Proteomanalyse bei den von Ihnen empfohlenen Anwendungsindikationen / Erkrankungen, unter Berücksichtigung der bisher bereits zur Verfügung stehenden diagnostischen Verfahren, belegt?
8. Wie ist der Spontanverlauf der von Ihnen genannten Anwendungsindikationen / Erkrankungen?

### **Fragen zur Wirtschaftlichkeit**

9. Wie hoch ist die Prävalenz/Inzidenz der von Ihnen empfohlenen Anwendungsindikationen / Erkrankungen in Deutschland?
10. Wie hoch sind die Kosten einer Anwendung der Proteomanalyse? Welche Kosten können hierdurch vermieden werden?

### **Ergänzende Fragen zur Anwendung**

11. Bitte beschreiben Sie kurz den Ablauf und die technische Charakteristik des Verfahrens (u. a. Standardisierung, Proben-Logistik).
12. Welche diagnostischen und ggf. therapeutischen Schritte sind vor einer Proteomanalyse einzuhalten und warum (Stellenwert der Proteomanalyse im diagnostischen Algorithmus)?
13. Welche Qualifikationen sind vom Anwender / Auswerter zu fordern?
14. Welche Aspekte sind darüber hinaus relevant?

### B-6.1.3 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen

Stellungnehmer	Ansprechpartner	Eingangsdatum
Charité Berlin	Prof. Dr. Joachim Jankowski	23. Januar 2013
emergentec biodevelopment GmbH	Dr. Bernd Mayer	24. Januar 2013
EuTox	Prof. Dr. Àngel Argilés	24. Januar 2013
KfH Nierenzentrum	Dr. Joachim Beige	22. Januar 2013
Klinikum Bayreuth	Prof. Dr. Harald Rupprecht	22. Januar 2013
Klinikum Fulda	Prof.-. Dr. M. Haubitz	24. Januar 2013
Medizinische Hochschule Hannover	Prof. Dr. Jochen Ehrich	24. Januar 2013
	Prof. Dr. med. Hermann Haller	25. Januar 2013
	Dr. Jens Drube	25. Januar 2013
	Prof. Dr. Wilfried Gwinner	25. Januar 2013
Mosaiques-diagnostics GmbH	Prof. Dr. Harald Mischak	24. Januar 2013
Schwerpunktpraxis Dres. Anderten, Krok & Partner	Dr. Helmut Anderten	24. Januar 2013
St. Bernward Krankenhaus	Prof. Dr. Norbert Gässler	24. Januar 2013
Steno diabetes Center	Prof. Dr. Peter Rossing	23. Januar 2013
Universität Ghent	Prof. Dr. Raymond Vanholder	15. Januar 2013
Universität Glasgow	Christian Delles	25. Januar 2013
Universitätskrankenhaus Eppendorf	Dr. Holger Jahn	25. Januar 2013
Universitätsspital Zürich	Dr. Andreas Serra	24. Januar 2013

### B-6.1.4 Eingegangene Einschätzungen

Die ersten Einschätzungen, die anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens beim G-BA eingegangen sind, werden in einem separaten Dokument als Anlage zum Abschlussbericht abgebildet. Diese Anlage ist unter folgendem Link einsehbar:

[\[Link wird von der GF nach der Plenumsitzung eingefügt.\]](#)

## **B-6.2 Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes**

### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beratungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (Vertragsärztliche Versorgung) Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus (z.B. mit DiaPat®-DN)**

Vom 20. Dezember 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2012 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

Das IQWiG soll gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des G-BA (siehe Anlage) die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus (z.B. mit DiaPat®-DN) durchführen.

Berlin, den 20. Dezember 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Hecken

## **B-6.3 Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes**

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung der Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus (Auftrag D13-01, Version 1.0, Stand: 17.09.2015) ist auf der Internetseite des IQWiG verfügbar:

[https://www.iqwig.de/download/D13-01\\_Abschlussbericht\\_Proteomanalyse-zur-Erkennung-einer-DNP.pdf](https://www.iqwig.de/download/D13-01_Abschlussbericht_Proteomanalyse-zur-Erkennung-einer-DNP.pdf) (abgerufen am 5. April 2016).

## **B-6.4 Auftragsgemäße Abnahme des Abschlussberichtes des IQWiG**

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung der Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus wurde am 22. Oktober 2015 von der vom UA MB eingerichteten AG Proteomanalyse formal abgenommen und als eine Grundlage für die Bewertung der Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus herangezogen.

## **C Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung**

### **C-1 Einleitung**

Entsprechend der zweigliedrigen Bewertung einer Methode ist gemäß 2. Kapitel § 7 Abs. 1 Buchstabe b VerfO eine sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext durchzuführen.

### **C-2 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit**

Die Proteomanalyse soll zur frühen Einschätzung des Risikos dienen, ob ein Patient mit Diabetes und Hypertonie eine Mikroalbuminurie und damit im weiteren Verlauf eine diabetische Nephropathie entwickeln wird.

Die Proteomanalyse soll zur frühen Diagnostik unter Berücksichtigung des Verlaufs und der Behandelbarkeit der diabetischen Nephropathie in der vertragsärztlichen Versorgung eingesetzt werden. Die Methode eignet sich grundsätzlich für eine ambulante Durchführung, da sie

- i) nicht invasiv ist; es handelt sich um einen Urintest, der in der Praxis leicht durchführbar ist und
- ii) die Diagnostik in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung durchgeführt wird. Zu diesem Zeitpunkt sind die betreffenden Patienten relativ beschwerdefrei; es ist davon auszugehen, dass sie durch den Hausarzt oder niedergelassenen Diabetologen betreut werden.

Zur Auswertung der Ersten Einschätzungen anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas zur Notwendigkeit der Proteomanalyse in der vertragsärztlichen Versorgung s. Kapitel B.6.1.4.

### **C-3 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit**

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Diagnostik mit und ohne Proteomanalyse sowie andererseits die Auswirkungen der Proteomanalyse inklusive der darauf folgenden Therapien für die Patientinnen und Patienten zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden.

Bei der Bewertung dieser Aspekte bei der hier zu untersuchenden Proteomanalyse bei Diabetes mellitus zur Einschätzung des Risikos eine diabetische Nephropathie zu entwickeln, ist festzustellen, dass für dieses Verfahren keine entsprechenden gesundheitsökonomischen Evaluationen vorliegen.

## D Stellungnahmeverfahren

### D-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 28. April 2016 folgende Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Feststellung zur Beteiligung der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
- Feststellung der Einschlägigkeit der in Kapitel D-4 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V. Die AWMF machte von der Gelegenheit, weitere ihrer Mitgliedsgesellschaften als einschlägig zu bestimmen, keinen Gebrauch (siehe Kapitel D-4).
- Feststellung der Betroffenheit der Medizinproduktehersteller, die nach der Aufforderung zur Meldung im Bundesanzeiger um Übersendung der jeweiligen Beschlussunterlagen gebeten haben.
- Feststellung zur Beteiligung der Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V

### D-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 28. April 2016 das Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 29. April 2016 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von schriftlichen Stellungnahmen innerhalb von 4 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

### D-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist.

### D-4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der schriftlichen Stellungnahmen	Bemerkungen
Bundesärztekammer	30.05.2016	Verzicht auf Abgabe einer mündlichen Stellungnahme
Einschlägige, in der AWMF organisierte Fachgesellschaften		
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)		Keine Stellungnahme abgegeben

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der schriftlichen Stellungnahmen	Bemerkungen
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)		
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie		
Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention - Deutsche Hochdruckliga e.V. (DHL)		
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)		
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN)		
Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL)		
<b>Einschlägige, nicht in AWMF organisierte Fachgesellschaften</b>		
Keine Fachgesellschaft ausgewählt		
<b>Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller</b>		
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland (BIO Deutschland) e.V.		Keine Stellungnahme abgegeben
Bundesverband der Hörgeräte-Industrie e.V.		
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)		Verzicht auf Abgabe einer Stellungnahme
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)		Keine Stellungnahme abgegeben
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)		
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.		
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)		
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)		
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)		
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)		
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)		
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)		
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)		
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)		

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der schriftlichen Stellungnahmen	Bemerkungen
Betroffene Medizinproduktehersteller		
Mosaiques diagnostics and therapeutics AG	30.05.2016 01.07.2016 26.07.2016	

## D-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Neben dem nachgenannten Beschlussentwurf wurden den Stellungnehmern die Tragenden Gründe und die Zusammenfassende Dokumentation (Stand: 28.04.2016) übermittelt.

### D-5.1 Beschlussentwurf, Stand 28.04.2016

#### Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)

#### 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 T. Monat JJJJ

Der G-BA hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz S. 1523), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage III („Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“) wird folgende Nummer angefügt:
 

„Nr. Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus

Die Aussetzung der Beschlussfassung erfolgt mit der Maßgabe, dass die im Rahmen der Bewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) aufgeworfenen ungeklärten Fragen durch aussagekräftige wissenschaftliche Unterlagen innerhalb der vom G-BA festgelegten Frist bis zum 30. Juni 2020 beantwortet werden.“
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **D-6 Schriftliche Stellungnahmen**

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind im **Kapitel D-9** abgebildet.

**D-6.1 Auswertung der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen**

Stellungnehmer	Stellungnahme/ Änderungsvorschlag	Begründung	Auswertung
Bundesärztekammer	Die Bundesärztekammer hat zum Beschlussentwurf keine Änderungshinweise.		Die Stellungnahme wird begrüßt.
Mosaïques diagnostics and therapeutics AG, Stellungnahme vom 30.05.2016	Die Proteomanalyse ist den betroffenen Patienten zum jetzigen Zeitpunkt zugänglich zu machen.	Der Wert und zusätzliche Nutzen der Proteomanalyse wurde in vielen Studien (z.B. Roscioni et al., 2012; Züribig et al., 2012; Schanstra et al., 2015; Pontillo et al., 2015; Pontillo et al., 2016) nach den gültigen internationalen Standards der EbM bei a) der exakteren und b) der früheren Erkennung der diabetischen Nephropathie belegt (Critselis and Lambers, 2016).	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Es wird darauf hingewiesen, dass der Nutzen einer neuen Methode gemäß § 135 SGB V durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festzustellen ist. Die Kriterien, die für diese Bewertung zugrunde zu legen sind, ergeben sich unmittelbar aus der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA und entsprechen den international üblichen Vorgehensweisen im Bereich der Evidenzbasierten Medizin.
		Der Nutzen der frühest möglichen therapeutischen Intervention bei der DN wurde in Metaanalysen und Beobachtungsstudien eindeutig gezeigt und ist Stand des Wissens (Schievink et al., 2015).	Die dem Beschluss des GBA zugrunde liegende Bewertung des IQWiG hat die bewertungsrelevante Literatur einbezogen.
		Renommierete Mediziner aus den maßgeblichen Fachgebieten der Nephrologie, Kardiologie und Diabetologie appellieren an die politischen Institutionen der Länder Europas die Proteomanalyse zur DN unverzüglich einzusetzen.	Die Empfehlungen von Experten werden vom GBA im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens einbezogen, ersetzen in der Regel aber nicht die Anforderungen an hochwertige wissenschaftliche Studien. Die Bewertungskriterien des Gemeinsamen Bundesausschusses orientieren sich an der evidenz-basierten Medizin und stützen sich nach § 10 der VerfO maßgeblich auf Unterlagen zu klinischen Wirksamkeitsstudien mit geeigneten Outcome-parametern (Efficacy) und Studien unter Alltagsbedingungen (Effectiveness).
	Der Beschluss die Bewertung der Proteomanalyse auf DN	Die PRIORTY-Studie ist eine Medikamentenstudie zum Nachweis der Wirksamkeit des Sprionolactons mittels der Proteomanalyse auf den Surrogatparameter Albuminurie,	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Eine diagnostische Methode hat nur dann einen Nutzen, wenn auf der Basis des Testergebnisses eine therapeutische Konsequenz gezogen

Stellungnehmer	Stellungnahme/ Änderungsvorschlag	Begründung	Auswertung
	<p>bis zum 30.6.2020 auszusetzen, bis die PRIORITY Studie beendet wird, ist rechtswidrig und kann deshalb und wegen des Studienziels und dem – Design die erfordernten Kriterien einer RCT auf den Endpunkt von vornherein nicht erfüllen.</p>	<p>sekundär eGFR. Das geht eindeutig aus dem Studien-Design, das von der EU-Kommission genehmigt und vom unabhängigen Wissenschaftskonsortium erstellt wurde, hervor. Daher kann die Studie von vornherein keine Erkenntnisse auf den vorgesehenen Nutzenbeleg, der nach dem IQWiG und dem G-BA nur durch eine RCT auf den Endpunkt belegt werden könne, beisteuern.</p>	<p>werden kann. Die PRIORITY-Studie wird u.a. deswegen als Aussetzungsgrund bewertet, da sie die gesamte diagnostisch-therapeutische Kette unter Einbezug der Wirkung eines Medikamentes in Abhängigkeit vom Ergebnis der Proteomanalyse untersucht. Es wird darauf hingewiesen, dass neben dem primären Endpunkt Mikroalbuminurie in der PRIORITY Studie auch patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität und Verschlechterung der Nierenfunktion erhoben werden. Zusätzlich können validierte Surrogatparameter für die Bewertung heran gezogen werden. Daher geht der G-BA wie in den tragenden Gründen ausgeführt davon aus, dass die Ergebnisse der PRIORITY Studie relevante Informationen für einen Nutzenbeleg liefern können.</p>
		<p>Das Verlangen einer RCT auf den Endpunkt für eine Diagnostik einer chronischen Erkrankung wie der DN ist rechtswidrig, a) auf eine unmöglich zu erbringende Leistung gerichtet, b) ohne Aussagerelevanz, weil auf die Wirkung des Medikamentes gerichtet und c) wegen der langen Laufzeit und der weiteren Krankheitskomplikationen nicht verwertbar.</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Den Argumenten des Stellungnehmers wird nicht gefolgt, da wie oben dargelegt, mit der PRIORITY Studie bereits ein RCT zur Proteomanalyse durchgeführt wird.</p>
	<p>Erstmalige Forderung einer RCT auf den Endpunkt von einer Diagnostik zur chronischen Krankheitserkennung</p>	<p>Eine RCT auf den Endpunkt, wie Tod, Dialyse oder Herzinfarkt, wie vom G-BA und IQWiG erstmalig von einer Diagnostik für eine chronische Erkrankung wie der DN gefordert, wird das notwendige Ethikvotum der Ethikkommission nicht erhalten. Daher ist eine derartige Studie nicht zu erbringen. Auch werden in der zweiarmigen RCT Diabetiker trotz ihrer hohen Wahrscheinlichkeit von bis zu 40% die DN zu erhalten, von der früheren oder der The-</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Es wird darauf hingewiesen, dass die aussetzungsbegründende PRIORITY Studie erfolgreich ein Ethik-Votum erhalten hat. Da patientenrelevante Outcomes als sekundäre Endpunkte erhoben werden, geht der G-BA davon aus dass die Ergebnisse der PRIORITY Studie relevante Informationen für einen Nutzenbeleg liefern können und fordert darüber hinaus keine zusätzlichen RCTs.</p>

Stellungnehmer	Stellungnahme/ Änderungsvorschlag	Begründung	Auswertung
		<p>rapiermöglichkeit durch die Proteomanalyse ausgeschlossen, bis die herkömmlichen Diagnostika die DN erkennen. Selbst wenn der umfangreiche und unbestrittene Studienbeweis der genaueren und früheren DN Erkennung durch die Proteomanalyse noch nicht erbracht worden wäre, würde die vom IQWiG geforderte Studien in kürzester Zeit nach der offenkundigen besseren Erkennung der DN abgebrochen werden, weil aus ethischen und strafrechtlichen Gründen den Patienten der diagnostischen und damit therapeutische Nutzen nicht vorenthalten werden darf. Bei offenkundiger Verbesserung zum Status quo werden auch laufende Medikamentenstudien abgebrochen, damit der offenkundige Vorteil allen Patienten zukommt. Das sehen nicht nur die ethischen Grundsätze in den westlichen Zivilisationen vor, sondern auch die strafrechtlichen Bestimmungen. Das Verlangen mit einer RCT auf den Endpunkt ist somit ein rechtswidriges Verlangen.</p>	
	<p>Studien nach internationalen Standards werden willkürlich mit „0“ bewertet</p>	<p>Die bisherigen Kriterien zur „Nutzen“-Bewertung der Proteomanalyse zur genaueren und zusätzlich möglichen früheren Erkennung der DN sind sachlich falsch, schließen rechtswidrig und willkürlich die nach internationalen Standards der EbM erbrachten Ergebnisse (IQWiG auf „0“) durch die Forderungsaufstellung auf eine RCT auf den Endpunkt aus. Zudem wird eine derartige RCT auf</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen. Es wird auf die publizierten Methoden des IQWiG hingewiesen.</p> <p>Der G-BA kann in seiner Methodenbewertung auch Expertenwissen und biologische Plausibilität berücksichtigen. Er hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens den einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften Gelegenheit zur Abgabe</p>

Stellungnehmer	Stellungnahme/ Änderungsvorschlag	Begründung	Auswertung
		<p>den Endpunkt ohne Darlegung des notwendigen und möglichen Erkenntniswertes erstmalig von einer Diagnostik einer chronischen Erkrankung, wie der DN, gefordert. Auch das Wirkprinzip der Nierendruck entlastenden Medikamente bleibt unberücksichtigt. Aus vorliegenden langen Verlaufs- und Beobachtungsstudien ist Stand des Wissens, dass ein früherer Einsatz der Medikamente einen signifikanten Behandlungserfolg bedeutet. Die medizinisch und biochemisch gewonnene wissenschaftlich Erkenntnis der Fachkreise, die den Stand des Wissens darstellen, dass eine chronische Erkrankung, wenn frühzeitig erkannt, erfolgreicher behandelt werden kann, wird vom G-BA als „Eminenz-Wissen“ denunziert. Dieses „Eminenz“-Wissen sei, so der G-BA, ohne wissenschaftliche Grundlage und könne einer Bewertung nicht unterzogen werden, wie es nur mit Hilfe einer RCT auf den Endpunkt erfolgen könne. Diese ausgewiesenen äußerst renommierten Mediziner beziehen ihr Wissen aus verschiedensten Quellen, wie auch Beobachtungsstudien, den Erfahrungsaustausch unter Mediziner, um den Patienten in seiner aktuellen oder in kurzer Zeit zu erwartenden Not zu helfen. Dieses geronnene Wissen in der Medizin als unwissenschaftlich nur auf willkürlicher „Gott gegebener“ Einsicht eines „Eminenz“ – Wissens zu verunglimpfen, zeigt, dass der G-BA um eine sachliche Bewertung sich bisher nicht bemüht hat. Dafür spricht auch, dass die DN</p>	<p>einer Stellungnahme gegeben.</p> <p>Es wird außerdem darauf verwiesen, dass sich aus der biologischen Plausibilität nicht zwangsläufig ein Nutzen ergibt (vgl. TREAT Study<sup>35</sup>).</p>

<sup>35</sup> Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med. 2009 Nov 19;361(21):2019-32

Stellungnehmer	Stellungnahme/ Änderungsvorschlag	Begründung	Auswertung
		bei Diabetikern mit Typ I und Typ II bisher vom G-BA als zu unterscheidendes Kriterium angesehen wurde. Belege für diese absurde Behauptung des IQWiG gibt es nicht.	
	Wirkmechanismus der angewendeten Medikamente wird nicht berücksichtigt	Der Wirkmechanismus der angewendeten Medikamente, nämlich den Druck von den Nieren zu nehmen, bedingt, dass nach den Gesetzen der Logik und dem naturwissenschaftlichen Axiom, im früheren Stadium der DN eine höhere Effizienz, Nutzen, erbringen zu können, keines Beleges mehr. Werden bei einer Niere, deren Filter schon in Teilen zerstört oder defekt sind, erst die DN erkannt, wird die Druckreduktion kaum noch eine Entlastung bewirken, die allein schon durch den Verlust der defekten Filter sich Druck erhöhend ausgewirkt. Der Nutzen ist offenkundig durch die frühere Erkennung zwangsläufig. Durch eine RCT auf den Endpunkt werden sich hinsichtlich dieses Wirkmechanismus keine neuen Erkenntnisse über die bereits vorliegenden z.B. aus den Medikamentenzulassungsstudien ergeben.	Der Nachweis eines Wirkmechanismus sowie Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung führen nicht zu einem Beleg des Nutzens; dieser ist in der Regel in klinischen Studien zu führen.  Gemäß 2. Kap. § 11 VerfO sind hierfür Studien der bestmöglichen Evidenzklasse zu berücksichtigen. Mit der PRIORITY-Studie besteht erstmals die Chance eine Studie der Evidenzklasse Ib zur Nutzenbewertung heranzuziehen.
	Rechtswidrige Forderung nach einer RCT auf den Endpunkt	Die geforderte RCT auf den Endpunkt ist wegen der Studiendauer von mindestens 15-20 Jahren aus tatsächlichen Gründen unmöglich zu erbringen. Vermutlich wäre es die umfassendste und längste Studie der Geschichte der Medizin mit mehreren hunderttausenden eingeschlossenen Diabetikern und mehreren zehntausend Ärzten, die nicht über 40 Jahre sein sollten, damit sie die Auswertung der Studie noch begleiten können. Bekanntlich verlassen etwa 12% aller eingeschlossenen Patienten pro Jahr die Studie. Um noch belastbare Daten zu haben, müssen von	Da der G-BA davon ausgeht, dass die Ergebnisse der PRIORITY Studie relevante Informationen für einen Nutzenbeleg liefern können, fordert er darüber hinaus keine RCT.

Stellungnehmer	Stellungnahme/ Änderungsvorschlag	Begründung	Auswertung
		<p>vornherein sehr viele Patienten eingeschlossen werden. Wegen der chronischen Erkrankung Diabetes, werden die Patienten zusätzlich weitere Krankheiten erleiden, die zu therapieren sind und auf das Ergebnis der Studie sich auswirken. Allein dieser Umstand sollte die Absurdität der Forderung einer RCT auf den Endpunkt offenkundig werden lassen. Weiterhin kommen immer mehr neue Medikamente hinzu, die entweder neue oder verbesserte Therapieoptionen bringen und auf eine verbesserte Diagnostik angewiesen sind, um den Nutzen zu heben.</p>	
	<p>Keine neuerliche Stellungnahme der Fachkreise auf deren vor fünf Jahren abgegebene Stellungnahme abgefordert!</p>	<p>Neben den 18 Stellungnahmen von international führenden Fachleuten (inklusive einer Stellungnahme des ehemaligen Präsidenten der Fachgesellschaft der Europäischen Nephrologen) liegt inzwischen auch der Appell dieser Fachkreise an die Politik vor, die Proteomanalyse auf die DN einzuführen. Seit dieser 18 Stellungnahmen der Fachkreis sind 5 Jahre vergangen. In der Zwischenzeit sind viele bedeutende weitere Studien über die DN Erkennung mit der Proteomanalyse erfolgt. Auf diesen Ergebnissen basiert der Appell an die Politik durch die renommierten Fachärzte. Die weiteren Studienergebnisse bewerten das IQWiG und der G-BA mit „0“. Offenkundig hat diese Einschätzung alleinig gereicht, von den Fachleuten keine erneuten Stellungnahmen zu der erheblich verbesserten Studienlage einzuräumen. Diese Stellungnahmen sind bisher nicht zugänglich. In einem objektiven (wissenschaftlichen) Prozess ist der selektive Ausschluss von Beweismittel ein terminaler Fehler, und ein eindeutiger Hinweis auf Voreingenommenheit (Bias), die ein regu-</p>	<p>Zur Berücksichtigung von Expertenwissen: siehe oben</p> <p>Die Bewertung erfolgt auf Grundlage einer systematischen Literaturrecherche des IQWiG vom August 2015. Darüber hinaus beobachtet der G-BA den Stand der Literatur. Sollte unbeschadet dessen nach August 2015 noch Literatur erschienen sein, die der Rechercheanforderung des IQWiG entspricht, so wird der SN gebeten, diese vorzulegen.</p>

Stellungnehmer	Stellungnahme/ Änderungsvorschlag	Begründung	Auswertung
		läres Verfahren ausschließt. Nach den aktuellen internationalen Standards der Evidenz basierten Medizin für Diagnostika und dem Stand des medizinischen und biochemischen WISSENS ist der Nutzen der Proteomanalyse zur genaueren und zusätzlich früheren DN Erkennung an Hand des „Goldstandard“ in der Medizin zur Definition der DN , der eingeschränkten Nierenfiltrationsrate (eGFR) und im Vergleich zu Albuminurie belegt.	
	Keine Unterscheidung von genauer und früherer DN-Erkennung durch die Proteomanalyse	<p>Nicht erfolgte Unterscheidung des G-BA/IQWiG und Vergleichs zum Status quo:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ungenaue Erkennung bei anfänglichen Symptomen</li> <li>2. nicht rechtzeitige Erkennung zur effizienteren Therapie</li> </ol> <p>Die Proteomanalyse erkennt die DN um 40 bis 50% verbessert zur Albuminurie. Das alleinig belegt den Nutzen der Proteomanalyse, unabhängig davon, dass auch eine frühere Erkennung der DN erfolgen kann. Vor diesem Hintergrund ist die Forderung einer RCT auf den Endpunkt kein Erkenntnisgewinn zu der Fragestellung des GBA/IQWiG, dass mit der früheren Erkennung nicht klar sei, wie die früher einsetzende Therapie sich auswirke. Mit verbesserter Erkennung im Vergleich der zum gleichen Zeitpunkt veranlassten Albuminurie wird keine frühere Therapie erfolgen, sondern wegen der verbesserten diagnostische Erkennung in 40-50% der Fälle die not-</p>	<p>Es sei darauf verwiesen, dass es in den letzten Jahren zahlreiche Bemühungen gegeben hat, die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie mit Hilfe von Biomarkern vorherzusagen [z.B. Neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL), N-acetyl-beta-glucosaminidase (NAG), Cystatin C, alpha 1-microglobulin, immunoglobulin G or M, type IV collagen, nephrin, angiotensinogen and liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP<sup>36</sup>)].</p> <p>Ein belastbarer Beleg, dass durch diese Testverfahren (Biomarker oder Biomarkerprofile) die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie sicher vorher gesagt werden kann, steht jedoch aus.</p> <p>Darüber hinaus wird nochmals darauf verwiesen, dass trotz der bestehenden Hinweise auf die Sinnhaftigkeit einer frühen Diagnose einer Nephropathie, ein genuiner Nutzen als fraglich angesehen werden muss, solange nicht gleichzeitig eine erfolgreiche therapeutische Intervention gezeigt werden kann.</p>

<sup>36</sup> Temesgen Fiseha; Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. Biomark Res. 2015; 3: 16.

Stellungnehmer	Stellungnahme/ Änderungsvorschlag	Begründung	Auswertung
		wendige geforderte Therapierung erfolgen.	
	Genauere Erkennung der DN	Die DN wird durch die Proteomanalyse erheblich genauer erkannt, als die derzeitigen Diagnostika, wie die Albuminurie, die bei Verdachtsprognose oder Symptomen bisher erstellt wurde. Während bisher bis zu 50% der Diabetiker mit einer DN, die später eine eingeschränkte Nierenfiltration aufwies, von der Albuminurie nicht erkannt wurden, erkennt der Proteomtest von DiaPat diese Patienten mit einer Genauigkeit von 88 – 98 %, somit über ca. 40% bis 50% verbessert. Die neutrale Bewertung von Cristelis et al. (Nephrol Dial Transplant 2015) hat allein 3 Studien (Argiles, PLoS ONE 2013; Roscioni, Diabetologia 2012; Schanstra, JASN 2015) im höchsten Level des Evidenzbasierten internationalen Standard „Oxford EBM“ aufgeführt. Darin sind die Studien über die genauere als auch	Der diagnostische Wert der Proteomanalyse wurde vom IQWiG untersucht; in der Recherche umfasst sind der genannte Review von Cristelis und Lambers Heerspink (NDT 2015) <sup>37</sup> ebenso wie die Publikationen Roscioni (Diabetologica 2013) <sup>38</sup> und Zürbig (Diabetes 2012) <sup>39</sup> . Die genannten Studien wurden vom IQWiG im Volltextscreening ausgeschlossen, weil die darin genannte Indikation nicht einschlägig (Cristelis 2012) und der Studientyp nicht relevant ist (Roscioni 2013 und Zürbig 2012).  Nicht in der IQWiG Recherche umfasst sind die folgenden Studien: Argiles (PloS One2013) <sup>40</sup> , Pontillo (Proteomics Clin Appl 2015) <sup>41</sup> , Pontillo (NDT 2016) <sup>42</sup> , Schanstra (JASN 2015) <sup>43</sup> und Schievink (Diabetes Obes Metab 2016) <sup>44</sup> , weil die Studien nach Abschluss der letzten Recherche des IQWiG im August 2015 publiziert wurden und die Publikation von Argiles 2013 das Re-

<sup>37</sup> Elena Cristelis and Hiddo Lambers Heerspink; Utility of the CKD273 peptide classifier in predicting chronic kidney disease progression Nephrol Dial Transplant (2016) 31: 249–254

<sup>38</sup> Roscioni SS, de Zeeuw D, Hellemons ME, Mischak H, Zürbig P, Bakker SJ, et al. A urinary peptide biomarker set predicts worsening of albuminuria in type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2013;56(2):259-267.

<sup>39</sup> Zürbig P, Jerums G, Hovind P, Macisaac RJ, Mischak H, Nielsen SE, et al. Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy. Diabetes 2012;61(12):3304-3313.

<sup>40</sup> Argiles A, Siwy J, Duranton F, Gayraud N, Dakna M, Lundin U, et al. CKD273, a new proteomics classifier assessing CKD and its prognosis. PLoS One 2013;8(5):e62837.

<sup>41</sup> Pontillo C, Filip S, Borrás DM, Mullen W, Vlahou A, Mischak H. CE-MS-based proteomics in biomarker discovery and clinical application. Proteomics Clin Appl 2015;9(3-4):322-334

<sup>42</sup> Pontillo C, Mischak H. Urinary biomarkers to predict CKD: is the future in multi-marker panels? Nephrol Dial Transplant 2016.

<sup>43</sup> Schanstra JP, Zürbig P, Alkhalaf A, Argiles A, Bakker SJ, Beige J, et al. Diagnosis and Prediction of CKD Progression by Assessment of Urinary Peptides. J Am Soc Nephrol 2015;26(8):1999-2010.

<sup>44</sup> Schievink B, Kropelin T, Mulder S, Parving HH, Remuzzi G, Dwyer J, et al. Early renin-angiotensin system intervention is more beneficial than late intervention in delaying end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2016;18(1):64-71.

Stellungnehmer	Stellungnahme/ Änderungsvorschlag	Begründung	Auswertung
		<p>frühere Erkennung der DN enthalten. Inzwischen liegen mehr als 10 Studien mit insgesamt 3.000 Patientenproben vor. Die Studien von Roscioni et al. (Diabetologia 2012) und Schanstra et al. (JASN 2015) zeigen zudem noch den signifikanten Vorteil in der verbesserten Erkennung der DN im Vergleich zur Mikro- und Makro- Albuminurie.</p>	<p>cherchekriterium der Indikation nicht erfüllt hat.</p> <p>Die Arbeit von Pontillo 2015 bietet eine Übersicht präklinischer und klinischer Anwendungsmöglichkeiten ohne spezifische Evidenz für das vorliegende Beratungsverfahren beizutragen.</p> <p>Bei der Studie Argiles 2013 wurden Patienten mit bereits <i>manifest</i> Niereninsuffizienz eingeschlossen; Pontillo 2016 hat keine Diabetiker mit Hypertonie sondern Patienten mit HIV untersucht. Diese Studien sind daher nicht geeignet, um Rückschlüsse zu ziehen auf die Population, die in diesem Verfahren hinsichtlich der <i>Entwicklung</i> einer Niereninsuffizienz bei Patienten mit Diabetes und Hypertonie untersucht werden soll.</p> <p>Darüber hinaus fokussieren die drei genannten Arbeiten wie auch die Publikation von Schanstra 2015 lediglich auf den <i>diagnostischen</i> Stellenwert der Proteomanalyse. Es sei aber an dieser Stelle noch einmal darauf hingewiesen, dass der G-BA erst dann den Nutzen einer diagnostischen Maßnahme als belegt ansehen kann, wenn auf der Basis des Testergebnisses eine <i>therapeutische</i> Entscheidung getroffen werden kann, und damit der Nachweis für den Nutzen der gesamten diagnostisch-therapeutische Kette vorliegt.</p> <p>Die Studie Schievink 2016 untersucht in diesem Kontext den Nutzen eines (frühen) therapeutischen Eingreifens im Rahmen der progredienten Niereninsuffizienz. Die Autoren konnten zeigen, dass ein früher Einsatz von RAS Inhibitoren einem späten Einsatz überlegen ist. Es sei aber darauf hingewiesen, dass der</p>

Stellungnehmer	Stellungnahme/ Änderungsvorschlag	Begründung	Auswertung
			<p>Einsatz von RAS Inhibitoren bereits jetzt für <i>alle</i> Diabetiker mit Hypertonie Bestandteil der Leitlinientherapie<sup>45</sup> ist – unabhängig von einer diagnostischen Stratifizierung.</p> <p>Die aussetzungsbegründende PRIORITY Studie hingegen testet in Abhängigkeit vom Ergebnis der Proteomanalyse die Wirkung eines über die Leitlinientherapie hinaus gehenden Medikaments (Studienarm B).</p>
	<p>Zusätzlich auch frühere Erkennung der DN möglich</p>	<p>Im Vergleich zu den derzeitigen Funktionsparameter, die erst mit den Verfall der Organreserve (mindestens 50% Verfall der absoluten Nierenfunktion) die DN anzeigen. Die Studien von Zürbig et al. (Diabetes 2012), Schanstra et al. (JASN 2015) und Pontillo et al. (Nephrol Dial Transplant 2016) zeigen die frühzeitige Erkennung der Progression zur DN. Der signifikante Vorteil in der frühzeitigen Erkennung liegt in der Möglichkeit die Erkrankung früher zu behandeln.</p>	<p>Es wird darauf verwiesen, dass trotz der bestehenden Hinweise auf die Sinnhaftigkeit einer frühen Diagnose und frühen Behandlung einer Nephropathie, ein genuiner Nutzen als fraglich angesehen werden muss, solange nicht auf der Basis des Testergebnisses eine therapeutische Entscheidung getroffen werden kann - dafür muss eine spezifische therapeutische Intervention vorliegen, die über die etablierte Standardtherapie hinaus geht.</p> <p>Sowohl die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) „Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter“<sup>46</sup> als auch die Behandlungsleitlinie der Hochdruckliga<sup>47</sup> fordern, dass Patienten mit Diabetes mellitus und Hypertonie grundsätzlich mit antihypertensiven Medikamenten behandelt werden sollen, und zwar selbst dann, wenn sich der Bluthochdruck im Bereich von Grad 1 bewegt. Der systolische Zielblutdruck wird mit &lt;140 mmHg angegeben. Diese Leitlinienvorgaben betreffen alle Diabetiker mit Hypertonie, unabhängig vom Vorhandensein einer Mikroalbuminurie oder fortgeschritteneren Stadien einer Nieren-</p>

<sup>45</sup> Nationale Versorgungsleitlinie ( [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-001dl\\_S3\\_Nierenerkrankungen\\_bei\\_Diabetes\\_Erwachsene\\_2015-09.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001dl_S3_Nierenerkrankungen_bei_Diabetes_Erwachsene_2015-09.pdf))

<sup>46</sup> <http://www.leitlinien.de/nvl/diabetes>

<sup>47</sup> [https://www.hochdruckliga.de/tl\\_files/content/dhl/downloads/2014\\_Pocket-Leitlinien\\_Arterielle\\_Hypertonie.pdf](https://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/2014_Pocket-Leitlinien_Arterielle_Hypertonie.pdf)

Stellungnehmer	Stellungnahme/ Änderungsvorschlag	Begründung	Auswertung
			<p>schädigung. Als zu bevorzugende Substanzklasse zur Hypertoniebehandlung bei Diabetes werden ACE-Hemmer und ARB genannt. Da die Proteomanalyse bei Diabetikern mit Hypertonie angewendet werden soll, ist nicht klar, welche Therapieoption für Patienten mit angenommenem hohem Risiko für eine Diabetischen Nephropathie zur Verfügung steht, die nicht bereits durch eine konsequente leitliniengemäße Standardbehandlung abgebildet ist.</p>
	<p>Stand des Wissens beim signifikanten verbesserten Therapieerfolg durch frühere Erkennung der DN</p>	<p>Diese Tatsache wird in der Studie von Schievink et. al. in Diabetes, Obesity and Metabolism 2015 belegt. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass eine frühe Intervention durch ACE- oder ARB-Hemmer günstiger auf den Verlauf der diabetischen Nierenerkrankung wirkt, als eine späte Intervention, um das Endstadium zu verzögern. Die Beobachtungsstudie (NEJM 2015) von über 20 Jahren in den USA zeigt, dass eine eng maschigere Kontrolle der Diabetiker zur einer früheren Erkennung der Nachfolgeerkrankungen, wie DN und KHK führt und zu einem signifikant verbesserten Behandlungserfolg. Eine Studie, eine RCT auf den Endpunkt bei einer früh erkannten chronischen Erkrankung und insbesondere bei der DN, gibt es nicht, weder für Medikamente, Diagnostika noch andere medizinische Methoden, und ist noch nie für den Beleg des Nutzens in der Kombination von Diagnostik und medikamentöser Therapie gefordert, noch durchgeführt worden.</p>	<p>Siehe oben.</p>
	<p>Wirkprinzip der Medikamente bei DN</p>	<p>Das Wirkprinzip der angewendeten Medikamente ist in jedem Stadium der DN gleich nur sind deren Auswirkung</p>	<p>Es wird darauf verwiesen, dass sich aus der biologischen Plausibilität nicht zwangsläufig ein Nutzen ergibt (siehe oben).</p>

Stellungnehmer	Stellungnahme/ Änderungsvorschlag	Begründung	Auswertung
	zielt auf Druckentlastung der Nierenfilter	<p>naturgesetzlich andere. Erfolgt die Druckentlastung wenn die Funktion zu 50% oder mehr verloren gegangen ist, kann selbst eine Kompensierung des Drucks auf die verbliebene Nierenfunktion nur noch sehr eingeschränkt wirken. Setzt die Druckreduktion bereits vorher ein, ist der medikamentöse Effekt erheblich effizienter und der betroffene Patient kann länger und beschwerdefreier leben. Aus den Medikamentenstudien ergibt eindeutig das Wirkprinzip, gleich in welcher Phase der DN die Anwendung erfolgt. Um es bildlich darzustellen: Wenn Wasserdruck auf die Wände des Schlauches wirkt, die bereits durch permanenten Druck porös geworden sind, kann zwar die Verringerung des Drucks ein schnelles Platzen vermeiden, aber nicht mehr die eingeschränkte Funktion des Schlauches ändern und die Risse verhindern. Wäre der Druck früher reduziert worden, könnte der Schlauch erhalten bleiben und seine Funktion voll erfüllen. Mit der Forderung einer RCT auf den Endpunkt kann dieses Wirkprinzip nicht überprüft werden. Allein darauf würde es ankommen. Für die Auffassung des G-BA findet sich in der wissenschaftlichen und medizinischen Literatur, den Medikamentenstudien und zum derzeitigen Stand des Wissens in der Medizin und Biochemie kein Beleg.</p>	
	Versorgungspolitische Problematik der DN	<p>Derzeit sind in Deutschland weit über 2 Millionen chronische Nierenerkrankte, davon nur 1/3 bisher erkannt, hiervon sind durchschnittlich 80.000 an der Dialyse und 23.000 Transplantationen erfolgen jährlich. Der Großteil der Nierenerkrankten sind Diabetiker mit einer diabetischen Nephropathie-DN-. Diabetiker sind derzeit etwa 8</p>	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen; der G-BA anerkennt die versorgungspolitische Relevanz der Problematik.

Stellungnehmer	Stellungnahme/ Änderungsvorschlag	Begründung	Auswertung
		<p>Mio. in Deutschland bei erheblich gesunken durchschnittlichen Eintrittsalter in den Diabetes von ca. 43 Jahren und einer bis zu 40%iger Möglichkeit des Erhalts die diabetischen Nephropathie vermehrt bis zur Dialyse/Transplantation vor dem Rentenalter zu erhalten. Jedes Jahr sind 200.000 Diabetiker betroffen, bei denen die DN nicht rechtzeitig erkannt werden, um noch lebensverlängert oder Gesundheit erhaltende einzugreifen. Ein Diabetiker an der Dialyse verursacht in Deutschland pro Jahr einschließlich aller Kosten ca. 100.000 Euro. Wegen der ungenauen und späten Erkennung mit den derzeitigen Diagnostikern, die nur den bereits entstandenen fortgeschrittenen Nierenfunktionsverlust, aber nicht die DN-Erkrankung anzeigen, appellieren renommierte Nephrologen und Kardiologen an die politischen Institutionen und Regierungen Europas, die in klinischen Studien nach international gültigen Standards für Diagnostika erwiesene Proteomanalyse zur</p> <p>a) genaueren und b) rechtzeitigen behandlungsrelevanten DN Erkennung einzusetzen.</p>	
	<p>Proteomanalyse zur DN-Erkennung in wissenschaftlicher Studie empfohlen</p>	<p>Im für Europa bedeutendsten Wissenschafts-Journal für Nephrologen „NDT“ (Nephrologie-Dialysis-Transplantation) wird die Proteomanalyse auf die DN den Ärzten zur Anwendung empfohlen! Nach den Leitlinien der nephrologischen und kardiologischen Fachgesellschaften in der EU sind die chronischen Erkrankungen, wie die DN,</p>	<p>Siehe obige Ausführungen zu den Nutzenbewertungsverfahren des G-BA.</p>

Stellungnehmer	Stellungnahme/ Änderungsvorschlag	Begründung	Auswertung
		früh zu erkennen, um einen signifikanten Behandlungserfolg zu erzielen. 25 renommierte Nephrologen, Kardiologen und Diabetologen appellieren an die Politik die Proteomanalyse einzusetzen.	
	Jährlich werden 200.000 Diabetiker nicht rechtzeitig diagnostiziert und nicht behandelt und verlieren dadurch früher ihr Leben, kommen viel früher an die Dialyse und erleiden Herzinfarkte etc.	Rechtfertigt das Verlangen nach einem weiteren idealtheoretischen aber keinesfalls realistisch eintretenden Erkenntnisgewinn über diese lange Laufzeit von mehr als 20 Jahren, der auf eine rechtlich und faktische zu erbringende Unmöglichkeit gerichtet ist, den Gesundheitsverlust von jährlich 200.000 Patienten, die aus dem effizienten Behandlungszeitraum der DN herausfallen, frühzeitiger versterben und an der Dialyse „Notfall versorgt“ werden? Berechnungen von Epidemiologen zeigen, dass die frühere Erkennung der DN durch die Proteomanalyse das Leben jedes Diabetikers im Durchschnitt um fast 4 Monate verlängert, das Vorenthalten der Proteomanalyse nimmt den Diabetikern also ca. 70.000 Lebensjahre, pro Jahr! Deutschland riskiert einen fundamentalen Abbau seiner sozialen Sicherungssysteme im Gesundheitswesen und im Rentenbereich, wenn Diagnostika zur genauen und rechtzeitigen Erkennung von chronischen Erkrankungen mit unerfüllbaren willkürlichen Forderungen dem Patienten und zu Lasten eine fundamentalen gesellschaftlichen Schadens vorenthalten werden. Die UN sieht seit vielen Jahren die westliche Zivilisation wegen der chronischen Erkrankungen bedroht. Der Diabetes bzw. deren Folgeerkrankungen, insbesondere die DN und die KHK sind in besonderem Masse dafür verantwortlich.	Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen; der G-BA anerkennt die versorgungspolitische Relevanz der Problematik. Die Aussetzungsdauer des Nutzenbewertungsverfahrens bis Mitte 2020 richtet sich an dem zu erwartenden Ende der PRIORITY-Studie. Nach Auskunft der Studienleitung sollen im Januar 2019 erste Ergebnisse vorliegen, die dem G-BA schätzungsweise Ende 2019 zur Nutzenbewertung zur Verfügung stehen.

Stellungnehmer	Stellungnahme/ Änderungsvorschlag	Begründung	Auswertung
	Bewertung GG konform?	Hat der G-BA die grundgesetzlich erforderliche Legitimation für diese weitreichenden Entscheidungen und ist er legitimiert mit willkürlichen Interpretationen industriepolitisch in die Biotechnologie zusätzlich auch über die Definition des „hinreichenden Potenzials“ für den Innovationsfonds und dem § 137e SGB V zu Lasten der Proteomanalyse einzugreifen?	Kein Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens
Mosaïques diagnostics and therapeutics AG, Stellungnahme vom 01.07.2016	„Letter of Support“ von der FDA	We are issuing this Letter of Support to Mosaïques Diagnostics GmbH to encourage the further development of CKD273, a prognostic enrichment biomarker panel composed of 273 urinary peptides, to be used in combination with current measures (i.e., albuminuria, serum creatinine) in early phase clinical trials in diabetic kidney disease (DKD) to identify patients with early stage disease who may be more likely to progress. For a listing of the components of the CKD273 biomarker panel, please see Appendix I. Chronic Kidney Disease (CKD) is a major health problem, especially in type 2 diabetes. Many patients with DKD manifest progressive renal dysfunction, ultimately leading to end stage kidney disease. DKD is currently diagnosed by the presence of albuminuria and/or changes in serum creatinine indicating decline in estimated glomerular filtration rate ( eGFR). However, risk assessment based on these and other available clinical parameters is insufficient, particularly in patients with early stages of disease. The proposed CKD273 panel is intended to be used to enrich clinical trials of early stage diabetic kidney disease with patients who are more likely to progress. To date, published and non-published information submitted	<p>Die Bewertungen anderer regulatorischer Behörden aus dem europäischen oder internationalen Raum können für die Einschätzung der Bewertung des G-BA hilfreich sein, ersetzen allerdings nicht die eigene Bewertung der zugrunde liegenden Evidenz.</p> <p>Aus dem unterstützenden Schreiben der FDA ist ersichtlich, dass auch diese nicht von einem nachgewiesenen Nutzen ausgeht; vielmehr wird von einer <i>Möglichkeit</i> gesprochen, die sich in der zusätzlichen Anwendung der Proteomanalyse ergeben könnte („some analyses suggest that the proteomic signature <i>may</i> provide added prognostic information <i>when used with standard parameters</i>, including albuminuria and eGFR.“).</p> <p>Die FDA führt detailliert aus, dass vor einer möglichen Anwendung in vielen Bereichen weitere Forschung notwendig ist: „Greater experience with the use of CKD273 as a biomarker panel in DKD early phase clinical trials is needed to determine its clinical utility for prognostic enrichment, drug development decisions, and study design considerations.“</p> <p>Der G-BA geht angesichts der Einschätzung der FDA davon aus, dass diese zu einer ähnlichen Bewertung der Methode</p>

Stellungnehmer	Stellungnahme/ Änderungsvorschlag	Begründung	Auswertung
		<p>to FDA suggests that the individual peptide CKD273 biomarkers, specifically collagen fragments and alpha-I -anti trypsin fragments, may be linked to fibrosis and inflammation. These biological processes are assumed to be of relevance in the onset and progression of DKD. Based on experience with use of this biomarker panel classifier in several crosssectional and longitudinal studies, some analyses suggest that the proteomic signature may provide added prognostic information when used with standard parameters, including albuminuria and eGFR. The prognostic value may be dependent on stage of disease since the submitted data suggests that the CKD273 signature does not appear to perform well in predicting progression to ESRD or doubling of serum creatinine in patients with more advanced disease. While the lack of correlation of the proteomic signature with clinical outcomes in late-stage DKD does not mean it cannot be predictive in early DKD, a biologic rationale for disease stage-specific prognosis, given the ongoing role of processes generating the biomarker signal in latestage DKD, needs further consideration. The proposed use of the CKD273 biomarker panel for prognostic enrichment is consistent with the FDA's draft guidance "Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Approval of Human Drugs and Biological Products". Greater experience with the use of CKD273 as a biomarker panel in DKD early phase clinical trials is needed to determine its clinical utility for prognostic enrichment, drug development decisions, and study design considerations. We further encourage the investigation of</p>	<p>gekommen ist, wie er selbst. Der G-BA teilt daher die Auffassung der FDA, dass die Methode in klinischen Studien weiter getestet werden sollte.</p>

Stellungnehmer	Stellungnahme/ Änderungsvorschlag	Begründung	Auswertung
		<p>the proposed peptides in the biomarker panel, alone and in combination and potentially with the addition of novel peptides not currently represented, to determine the prognostic potential and to identify the combination that has greatest impact. We understand the interest in evaluating the efficacy of drugs in early stages of DKD, in the belief that some drugs may be effective only in early stages of the disease. However, the more remote the clinical outcome of interest is, the more challenging and critical it becomes to predict these outcome events accurately since progressively fewer of the nominally at-risk population will go on to have these events. Further work needs to be done to identify surrogate endpoints that reliably predict treatment effects on long-term renal outcomes in early stage DKD and that can be used to establish the effectiveness of drugs intended to treat early (as opposed to later) stages of DKD disease. Strong emphasis on applying good scientific, laboratory, and software development practices for quality control and validation of CKD273 is imperative. If, after further research,CKD273 is formally proposed as a biomarker panel for qualification, analytical validation of the tests measuring the 273 urinary peptides and validation of the algorithm that determines the panel score for CKD273 should be performed to support the clinical validation of CKD273 as a prognostic enrichment biomarker. When including the CKD273 biomarker panel in early clinical studies, sponsors should prospectively discuss any proposed application of the clinical biomarker panel to decisions during the course of the study with the</p>	

Stellungnehmer	Stellungnahme/ Änderungsvorschlag	Begründung	Auswertung
		<p>appropriate CDER review division. Any groups (academia, industry, government) that would like to join in this effort or have information or data that may be useful can contact Harald Mischak (mischak@mosaiques.de) or view Mosaiques Diagnostics' webpage (www.mosaigues.de).</p>	
<p>Mosaiques diagnostics and therapeutics AG, Stellungnahme vom 26.07.2016 (Fax)</p>		<p>Die diabetische Nephropathie (DN) ist eine chronische Nierenerkrankung, die etwa 30-40% aller Diabetiker erleiden. Die Erkrankung ist chronisch, unheilbar und führt ultimativ zum Nierenversagen. Das Nierenversagen kann nur durch eine Nierenersatztherapie (Dialyse oder Transplantation) behandelt werden, führt sonst innerhalb weniger Tage zum Tod. Für Transplantationen stehen bei weitem nicht genügend Organe zur Verfügung, somit bleibt im Wesentlichen nur die Dialyse, mit massiven Einschränkungen der Lebensqualität und der Lebenserwartung, sowie extrem hohen Kosten, ca. 100.000 € pro Jahr und Patient. Die DN erhöht das Risiko für kardio-vaskuläre Erkrankungen und reduziert signifikant die Lebenserwartung: Unerkannte Nierenerkrankungen im frühen Stadium bleiben bei der Auswahl der Pharmakotherapie von Herzmuskelerkrankungen und zur Myokardinfarktprophylaxe unberücksichtigt. Die Zahl der Dialysepatienten ist noch nicht so massiv angestiegen, weil die meisten Patienten an kardio-vaskulären Erkrankungen zuvor verstorben sind.</p> <p>Eine Heilung der DN ist bisher nicht möglich. Daher ist es notwendig, dass</p> <p>a) die DN genau diagnostiziert wird, bevor eine kli-</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen; der G-BA anerkennt die Prävalenz und Schwere der Erkrankung.</p>

Stellungnehmer	Stellungnahme/ Änderungsvorschlag	Begründung	Auswertung
		<p>nisch erkennbare Nierenfunktionsstörung vorliegt, dies definiert die "diagnostische Güte", vgl. Beschluss des G-BA</p> <p>b) und eine Prognose der Progression erfolgt, die gezielte Behandlungen ermöglicht, dies definiert die "prognostische Güte", vgl. Beschluss des G-BA</p> <p>Beides ist offensichtlich umso effizienter, je früher die richtige Diagnose gestellt und die gezielte Behandlung initiiert wird. Dieser Grundsatz, frühestmögliche Erkennung für eine möglichst effiziente Behandlung, ist in den einschlägigen Leitlinien der Fachgesellschaften für die ärztliche Betreuung der Patienten nachdrücklich gefordert. Dem folgt auch die "Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie" vom 16. Dez. 2011 des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen.</p> <p>Der G-BA Beschluss ist die Auftragsgrundlage des IQWiG und unterscheidet zwischen diagnostischer und prognostischer Güte. Im Vergleich zu der bisherigen diagnostischen Erkennungsmöglichkeit der Albuminurie erkennt die Proteomanalyse die DN erheblich genauer. Das ermöglicht eine effizientere Therapie.</p> <p>In mehreren hochrangigen klinischen Studien wird die CKD273 Methode als die derzeit einzige, valide gesicherte diagnostische Maßnahme zur früheren Erkennung der DN überhaupt nachgewiesen (vgl. "Letter of Support" der FDA) mit der zusätzlichen Einsatzmöglichkeit zur Prognose der Progression. In allen Fällen zeigt CKD273 einen signifikanten Vorteil gegenüber den klassischen Parame-</p>	

Stellungnehmer	Stellungnahme/ Änderungsvorschlag	Begründung	Auswertung
		<p>tern, Albuminurie und eGFR, deren Limitationen bekannt sind.</p> <p>Die Fülle an klinischen Studienbeweisen und Publikationen und neutralen externen internationalen Bewertungen in der Evidenz basierten Medizin (EbM) oder medizinischen Fachgesellschaften führten dazu, dass die US Food and Drug Administration (FDA) einen "Letter of Support" für CKD273 zur Unterstützung des Einsatzes in der Wirkstoffprüfung ausgestellt hat:  <a href="http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentAooova1Process/UCM508790.pdf">http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentAooova1Process/UCM508790.pdf</a>. Die FDA legt dar, dass die Proteomanalyse die DN erstmalig genau erkennen kann (diagnostische Güte) und zusätzlich die DN so früh erkennen kann, dass die Progression vermeidbar oder signifikant zu verlangsamen ist (prognostische Güte). Damit ist die Proteomanalyse CKD273 der Biomarker, mit dem die DN mit der derzeit höchsten Wahrscheinlichkeit/Sicherheit bestimmt werden kann. Wegen der hohen "diagnostischen" und "prognostischen" Güte unterstützt die FDA den klinischen Biomarker CKD273 als Surrogatparameter zum Ersatz des "harten Endpunktes", wie Tod, Dialyse. In der PRIORITY Studie wird die Proteomanalyse mit dem Biomarker CKD273 bereits als Surrogatparameter eingesetzt, um die Wirkung des generischen Spironolacton auf die DN nachzuweisen. Ein Aussetzen des Verfahrens bis zur Vorlage der Ergebnisse wird die Forderung nach einer RCT auf den Endpunkt nicht ersetzen. Die PRIORITY - Studie selbst und die Verwendung des Biomarkers CKD273 als Surrogatparameter ist jedoch ein weiterer</p>	<p>Zur Würdigung der vorhandenen Evidenz siehe oben.</p>

Stellungnehmer	Stellungnahme/ Änderungsvorschlag	Begründung	Auswertung
		<p>Beleg für die Qualität, die diagnostische und prognostische Güte, der Proteomanalyse.</p> <p>Hingegen sieht das IQWiG weder die "diagnostische" noch die "prognostische Güte" als gegeben an und hält die Studienbelege der Proteomanalyse für "vollmundige Werbebotschaften" wie die Behauptung: "epochaler Durchbruch" laut Zeitung "WELT" v. 19.10.2015 (vgl. Presse-Erklärung des IQWiG v. 13.11.2015) und vermutlich auch die Pressenachricht der ERA-EDTA vom 15. Juli 2016, die die Proteomanalyse CKD273 und deren Ergebnisse von bedeutender Wichtigkeit ist. Das sind neutrale Meinungen Dritter. Warum deshalb inhaltliche Ausführungen zu den jeweiligen Studien über die Proteomanalyse CKD273 nicht erfolgen, jedoch die Klassifizierung auf "0", ist nicht nachzuvollziehen, Eine gesetzliche Vorschrift, aus der sich die Forderung des IQWiGs einer RCT auf den Endpunkt zur Bewertung von diagnostischen Methoden ergibt, mit der die Verweigerung einer fairen Bewertung der veröffentlichten Studienergebnisse der Proteomanalyse CKD273 begründet wird, ist nicht vorhanden. Jedoch ist zwingend vorgeschrieben, dass die Studienbelege mit den gültigen internationalen Standards der Evidenzbasierten Medizin zu bewerten sind. Die internationalen Standards der EbM weisen jedoch für Therapeutika und Diagnostika unterschiedliche Studienanforderungen aus. Nach den internationalen Standards für Diagnostika hat die Proteomanalyse drei Studien im höchsten Evidenzlevel nach EBM Oxford. Da kein verändertes Therapiekonzept im Vergleich zu der bisher angewendeten Erkennung</p>	

Stellungnehmer	Stellungnahme/ Änderungsvorschlag	Begründung	Auswertung
		<p>der DN basierend auf Albuminurie erfolgt, ist kein unterschiedliches Wirkprinzip der verwendeten und zugelassenen Medikamente gegeben. Das unterstellt aber das IQWIG ohne jeglichen Studienbeleg und steht im Gegensatz zum medizinischen Wissen. Das Abstellen auf den unterschiedlichen Zeitpunkt der diagnostischen oder prognostischen Güte ist unerheblich, weil offenkundig nur die Proteomanalyse die DN zum Nutzen der Patienten relevanten, optimalen Zeitpunkt erkennen kann und damit den geforderten "Nutzen"- Beleg erbringt.</p> <p>Frühere und erst kürzlich durchgeführte gesundheitsökonomische Modellrechnungen zeigen, dass der gezielte Einsatz von CKD273 nicht nur einen ökonomischen Vorteil bringt, sondern auch die durchschnittliche Lebenserwartung um 0,3 Jahre pro Patient- auf alle Diabetiker, auch ohne DN gerechnet - erhöht. Dabei sind die weiteren möglichen Verbesserungen aus der Kombinationsbehandlung der DN mit den Herz-Kreislauf Erkrankungen, des kardio-renalem Syndroms, nur konservativ berücksichtigt.</p> <p>Die Forderung nach einer RCT auf einen Patienten relevanten bzw. harten Endpunkt (Tod; Dialyse; Herzinfarkt etc.) ist aus ethischen, rechtlichen, und praktischen Gründen u.a. wegen der langen Dauer (ca. 20 Jahre), neuer Therapiekonzept während der langen Laufzeit, und dem Vorenthalten der notwendigen Therapie über viele Jahre für einen Teil der Patienten nicht durchführbar. Hingegen erklärt der G-BA (im § 137e SGB V-Verfahren), dass der Hersteller wegen der hohen Kosten von mehreren Milliar-</p>	

Stellungnehmer	Stellungnahme/ Änderungsvorschlag	Begründung	Auswertung
		<p>den Euro die geforderte RCT auf den Endpunkt nicht erbringe, wegen der belegten Vorteile zum Nutzen der Patienten von CKD273 fordern renommierte Nephrologen und Kardiologen in Europa die Proteomanalyse CKD273 in der Diagnostik unverzüglich einzusetzen. Betroffen sind jährlich hunderttausende Diabetiker, die aus dem erfolgreich zu behandelnden Stadium der DN herausfallen und so entweder früher ein kardiovaskuläres Ereignis oder die Dialyse erleiden müssen. Die Folgen für die Patienten sind in weiteren Verlauf (bedingt durch die Progression der unerkannten DN) nicht mehr zu korrigieren. Die betroffenen Patienten, denen die Proteomanalyse auf DN vorenthalten wird, erleiden massive körperliche Beeinträchtigungen und einen früheren Tod.</p>	
	<p>Publikationen</p>	<p><b>Pontillo C</b>, Zurbig P, Schanstra JP et al. Urinary Peptide-based prediction of progression from Chronic Kidney Disease Stage II to III. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2015; 30. FP223</p> <p><b>Pontillo C</b>, Jacobs L, Staessen J et al. A urinary proteome-based classifier for the early detection of decline in glomerular filtration. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2016; Epub ahead of print (gfw239)</p> <p><b>Schanstra JP</b>, Zurbig P, Alkhalaf A et al. Diagnosis and prediction of CKD progression by assessment of urinary peptides. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2015; 26: 1999-2010</p> <p><b>Zurbig P</b>, Jerums G, Hovind P et al. Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy. <i>Diabetes</i></p>	<p>Die Publikationen Pontillo 2015, Pontillo 2016, Schanstra 2015, Zurbig 2012 und Critselis 2014 wurden bereits in der Stellungnahme vom 30.05.2016 erwähnt (siehe oben).</p> <p>Die Publikation von Mischak 2010 schließt drei relevante Primärstudien (Rossing 2008, Snell-Bergeon 2009, Alkhalaf 2010) ein, die bereits vom IQWiG im Volltextscreening ausgeschlossen wurden.</p> <p>Die Publikation von Pena 2016 schließt vier relevante Primärstudien [Zurbig 2012 (siehe oben), Roscioni 2013 (siehe Stellungnahme vom 30.05.2016), Schanstra 2015 (siehe oben), Lindhardt 2016 (im IQWiG-Bericht ausgeschlossen)] ein.</p> <p>Die Publikation von Bahlmann 2015 ist ein Konferenzabstract ohne Volltext und kann daher nicht für einen Nutzenbeleg her-</p>

Stellungnehmer	Stellungnahme/ Änderungsvorschlag	Begründung	Auswertung
		<p>2012; 61: 3304-3313</p> <p><b>Critselis E</b>, Heerspink HJ. Utility of the CKD273 peptide classifier in predicting chronic kidney disease progression: A systematic review of the current evidence. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2014; 31: 249-254</p> <p><b>Pena MJ</b>, Mischak H, Heerspink HJ. Proteomics for prediction of disease progression and response to therapy in diabetic kidney disease. <i>Diabetologia</i> 2016; Epub ahead of print</p> <p><b>Mischak H</b>, Delles C, Klein J, Schanstra JP. Urinary proteomics based on capillary electrophoresis-coupled mass spectrometry in kidney disease: discovery and validation of biomarkers, and clinical application. <i>Adv Chronic Kidney Dis</i> 2010; 17: 493-506 8.</p> <p><b>Bahlmann FH</b>, Critselis E, Pontillo C, Fluehe L. Comparison of the Cost-Effectiveness of the Urinary Based Ckd273 Biomarker Panel and Current Clinical Practices in the Management of Chronic Kidney Disease Progression. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> 2015; 30</p>	<p>angezogen werden.</p>

## D-7 Mündliche Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben und nicht auf ihr Recht zur Abgabe einer mündlichen Stellungnahme verzichtet haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 28. Juli 2016 eingeladen.

### D-7.1 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kapitels 5. Abschnitt VerFO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kapitel Anlage I, Formblatt 1 VerFO (abrufbar unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 28. Juli 2016 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/Titel/Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
Mosaiques diagnostics and therapeutics AG	Herr Joachim Conrads	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
	Herr Prof. Harald Mischak	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

#### Frage 1: Anstellungsverhältnisse

Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

#### Frage 2: Beratungsverhältnisse

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

### **Frage 3: Honorare**

Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

### **Frage 4: Drittmittel**

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

### **Frage 5: Sonstige Unterstützung**

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

### **Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile**

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

## **D-7.2 Auswertung der mündlichen Stellungnahme**

Es wurden keine über die schriftlich abgegebenen Stellungnahmen hinausgehenden Aspekte in der Anhörung vorgetragen. Daher bedurfte es keiner gesonderten Auswertung der mündlichen Stellungnahme (siehe 1. Kapitel § 12 Abs. 3 Satz 4 VerfO).

## **D-8 Würdigung der Stellungnahmen**

*Siehe Kap. 2.3 Tragende Gründe*

## D-9 Anhang: Stellungnahmen

### D-9.1 Schriftliche Stellungnahmen

#### D-9.1.1 Schriftliche Stellungnahme der Bundesärztekammer vom 30.05.2016



**Bundesärztekammer**  
Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

Bundesärztekammer · Postfach 12 08 64 · 10598 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Frau Martina Sommer  
Wegelystr. 8  
10623 Berlin

Berlin, 30.05.2016

Bundesärztekammer  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

www.baek.de

Dezernat 3  
Qualitätsmanagement,  
Qualitätssicherung und  
Patientensicherheit

Fon +49 30 400 456-430

Fax +49 30 400 456-378

E-Mail dezernat3@baek.de

Diktatzeichen: Zo/Wd

Aktenzeichen: 872.010

—

**Stellungnahme der Bundesärztekammer gem. § 91 Abs. 5 SGB V zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus**

*Ihr Schreiben vom 29.04.2016*

Sehr geehrte Frau Sommer,

als Anlage senden wir Ihnen unsere Stellungnahme in o. g. Angelegenheit.  
Für Ihre Hinweise auf die Gelegenheit zur zusätzlichen mündlichen Stellungnahme danken wir – wir werden hiervon in der bezeichneten Angelegenheit keinen Gebrauch machen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH  
Leiter Dezernat 3

**Anlage**



## **Stellungnahme der Bundesärztekammer**

gem. § 91 Abs. 5 SGB V  
über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung  
(MVV-RL):  
Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei  
Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus

Berlin, 30.05.2016

Bundesärztekammer  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer

---

**Hintergrund**

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 29.04.2016 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V bezüglich einer Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung – Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus – aufgefordert.

Es ist vorgesehen, die genannte Methode in die Anlage III der MVV-RL („Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“) aufzunehmen; da keine wissenschaftlichen Studien identifiziert werden konnten, die für eine Bewertung des Nutzens geeignet wären. Die Aussetzung der Beschlussfassung soll mit der Maßgabe erfolgen, die im Rahmen des Bewertungsprozesses aufgeworfenen Fragen auf der Basis belastbarer Daten beantworten zu können. In den tragenden Gründen wird dazu auf eine konkrete Studie verwiesen, die Anfang 2019 abgeschlossen sein soll. Die Wiederaufnahme der Beratungen soll dementsprechend bis zum 30. Juni 2020 geschehen.

**Die Bundesärztekammer nimmt zum Beschlussentwurf wie folgt Stellung:**

Die Bundesärztekammer hat zum Beschlussentwurf keine Änderungshinweise.

Berlin, 30.05.2016



Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH  
Leiter Dezernat 3 - Qualitätsmanagement,  
Qualitätssicherung und Patientensicherheit

## D-9.1.2 Schriftliche Stellungnahme der Mosaïques diagnostics and therapeutics AG vom 30.05.2016



### Stellungnahme zur

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

**Hersteller: mosaïques diagnostics and therapeutics AG, 30659 Hannover, Rotenburger Straße 20**

**30. Mai 2016**

**Stellungnahme /  
Änderungsvorschlag**

**Begründung**

Die Proteomanalyse ist den betroffenen Patienten zum jetzigen Zeitpunkt zugänglich zu machen.

Der Beschluß die Bewertung der Proteomanalyse auf DN bis zum 30.6.2020 auszusetzen, bis die PRIORITY Studie beendet wird, ist rechtswidrig und kann deshalb und wegen des Studien-Ziels und dem - Design die erfordernten Kriterien einer RCT auf den Endpunkt von vornherein nicht erfüllen.

Erstmalige Forderung einer RCT auf den Endpunkt von

I.

#### Fachlicher Hintergrund:

1. der Wert und **zusätzliche Nutzen der Proteomanalyse** wurde in **vielen Studien** (z.B. Roscioni et al., 2012; Zürlig et al., 2012; Schanstra et al., 2015; Pontillo et al., 2015; Pontillo et al., 2016) nach den gültigen internationalen Standards der EbM bei a) der **exakteren** und b) der **früheren** Erkennung der diabetischen Nephropathie **belegt** (Critselis and Lambers, 2016).
2. der Nutzen der **frühest möglichen therapeutischen Intervention** bei der DN wurde in Metaanalysen und Beobachtungsstudien eindeutig **gezeigt** und ist **Stand des Wissens** (Schievink et al., 2015).
3. **renommierte Mediziner** aus den maßgeblichen Fachgebieten der Nephrologie, Kardiologie und Diabetologie appellieren an die politischen Institutionen der Länder Europas die Proteomanalyse zur DN **unverzüglich einzusetzen**.

II.

1. Die **PRIORITY-Studie** ist eine **Medikamentenstudie** zum Nachweis der Wirksamkeit des **Sprionolactons** mittels der **Proteomanalyse** auf den **Surrogatparameter** Albuminurie, sekundär eGFR. Das geht eindeutig aus dem **Studien-Design**, das von der EU-Kommission genehmigt und vom unabhängigen Wissenschaftskonsortium erstellt wurde, hervor. Daher kann die Studie von **vornherein keine Erkenntnisse** auf den vorgesehenen Nutzenbeleg, der nach dem IQWiG und dem G-BA nur **durch eine RCT auf den Endpunkt belegt** werden könne, **beisteuern**.

2.

Das **Verlangen einer RCT auf den Endpunkt** für eine **Diagnostik einer chronischen Erkrankung wie der DN** ist **rechtswidrig**, a) auf eine **unmöglich zu erbringende Leistung** gerichtet, b) **ohne Aussagerelevanz**, weil auf die **Wirkung des Medikamentes** gerichtet und c) wegen der **langen Laufzeit** und der **weiteren Krankheitskomplikationen** **nicht verwertbar**.

a)

Eine RCT auf den Endpunkt, wie Tod, Dialyse oder Herzinfarkt, wie vom G-BA und IQWiG **erstmalig** von einer **Diagnostik** für eine chronische Krankheit wie der DN **gefordert**, wird das notwendige **Ethikvotum** der Ethikkommission **nicht erhalten**. Daher ist eine derartige **Studie nicht zu erbringen**. Auch werden in der zwei-



<p>einer Diagnostik zur chronischen Krankheitserkennung</p> <p>Ungleiche Behandlung bei der Bewertung von Medikamenten und Diagnostika</p>	<p>armigen RCT Diabetiker trotz ihrer hohen Wahrscheinlichkeit von bis zu 40% die DN zu erhalten, von der <b>früheren oder der Therapiemöglichkeit</b> durch die Proteomanalyse <b>ausgeschlossen</b>, bis die herkömmlichen Diagnostika die DN erkennen. Selbst wenn der umfangreiche und unbestrittene Studienbeweis der genaueren und früheren DN Erkennung durch die Proteomanalyse noch nicht erbracht worden wäre, würde die vom IQWiG geforderte <b>Studien in kürzester Zeit nach der offenkundigen besseren Erkennung der DN abgebrochen</b> werden, weil aus <b>ethischen und strafrechtlichen</b> Gründen den Patienten der diagnostischen und damit therapeutische Nutzen nicht vorenthalten werden darf. Bei <b>offenkundiger Verbesserung</b> zum Status quo werden auch laufende Medikamentenstudien <b>abgebrochen</b>, damit der offenkundige <b>Vorteil allen Patienten</b> zukommt. Das sehen nicht nur die <b>ethischen Grundsätze</b> in den <b>westlichen Zivilisationen</b> vor, sondern auch die <b>strafrechtlichen Bestimmungen</b>. Das <b>Verlangen mit einer RCT auf den Endpunkt ist somit ein rechtswidriges Verlangen</b>.</p>
<p>Studien nach internationalen Standards werden willkürlich mit „0“ bewertet</p>	<p>b)</p> <p>Die bisherigen Kriterien zur „Nutzen“-Bewertung der Proteomanalyse zur <b>genaueren und zusätzlich möglichen früheren Erkennung der DN</b> sind sachlich falsch, schließen <b>rechtswidrig und willkürlich</b> die nach <b>internationalen Standards der EbM erbrachten Ergebnisse (IQWiG auf „0“)</b> durch die Forderungsaufstellung auf eine RCT auf den Endpunkt aus. Zudem wird eine derartige RCT auf den Endpunkt <b>ohne Darlegung des notwendigen und möglichen Erkenntniswertes erstmalig</b> von einer Diagnostik einer chronischen Erkrankung, wie der <b>DN, gefordert</b>. Auch das <b>Wirkprinzip der Nierendruck entlastenden Medikamente</b> bleibt <b>unberücksichtigt</b>. Aus vorliegenden langen Verlaufs- und Beobachtungsstudien ist <b>Stand des Wissens</b>, dass ein früherer Einsatz der Medikamente einen <b>signifikanten Behandlungserfolg</b> bedeutet. Die medizinisch und biochemisch gewonnene <b>wissenschaftlich Erkenntnis der Fachkreise</b>, die den Stand des Wissens darstellen, dass eine chronische Erkrankung, <b>wenn frühzeitig erkannt, erfolgreicher behandelt werden kann</b>, wird vom G-BA als „Eminenz-Wissen“ denunziert. Dieses „Eminenz“-Wissen sei, so der G-BA, ohne <b>wissenschaftliche Grundlage und könne einer Bewertung nicht unterzogen werden, wie es nur mit Hilfe einer RCT auf den Endpunkt</b> erfolgen könne. Diese ausgewiesenen äußerst <b>renommierten Mediziner</b> beziehen ihr <b>Wissen</b> aus verschiedenen Quellen, wie auch <b>Beobachtungsstudien, den Erfahrungsaustausch unter Mediziner</b>, um den Patienten in seiner aktuellen oder in kurzer Zeit zu erwartenden Not zu helfen. Dieses <b>geronnene Wissen</b> in der Medizin als unwissenschaftlich nur auf <b>willkürlicher „Gott gegebener“</b> Einsicht eines „Eminenz“-Wissens zu verunglimpfen, zeigt, dass der <b>G-BA um eine sachliche Bewertung sich bisher nicht bemüht hat</b>. Dafür spricht auch, dass die DN bei Diabetikern mit Typ I und Typ II bisher vom G-BA als zu unterscheidendes Kriterium angesehen wurde. <b>Belege für diese absurde Behauptung des IQWiG gibt es nicht</b>.</p>
<p>Wirkmechanismus der angewendeten Medikamente wird nicht berücksichtigt</p>	<p>Der <b>Wirkmechanismus</b> der angewendeten <b>Medikamente</b>, nämlich <b>den Druck von den Nieren zu nehmen</b>, bedingt, dass nach den <b>Gesetzen der Logik</b> und dem <b>naturwissenschaftlichen Axiom</b>, im <b>früheren Stadium der DN eine höhere Effizienz, Nutzen, erbringen zu können, keines Beleges mehr</b>. Werden bei einer Niere, deren <b>Filter schon in Teilen zerstört oder defekt</b> sind, erst die DN erkannt, wird die <b>Druckreduktion kaum noch eine Entlastung</b> bewirken, die</p>



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

<p>Rechtswidrige Forderung nach einer RCT auf den Endpunkt</p>	<p>allein schon durch den <b>Verlust</b> der defekten Filter sich <b>Druck erhöhend</b> ausgewirkt. Der <b>Nutzen</b> ist offenkundig durch die frühere Erkennung <b>zwangsläufig</b>. Durch eine RCT auf den Endpunkt werden sich hinsichtlich dieses <b>Wirkmechanismus keine neuen Erkenntnisse</b> über die bereits vorliegenden z.B. aus den Medikamentenzulassungsstudien <b>ergeben</b>.</p> <p>c) Die geforderte RCT auf den Endpunkt ist wegen der Studiendauer von mindestens <b>15-20 Jahren</b> aus tatsächlichen Gründen <b>unmöglich zu erbringen</b>. Vermutlich wäre es die <b>umfassendste und längste Studie</b> der <b>Geschichte der Medizin</b> mit mehreren hunderttausenden eingeschlossenen Diabetikern und mehreren zehntausend Ärzten, die nicht über 40 Jahre sein sollten, damit sie die Auswertung der Studie noch begleiten können. Bekanntlich verlassen etwa <b>12%</b> aller eingeschlossenen <b>Patienten pro Jahr</b> die Studie. Um noch <b>belastbare</b> Daten zu haben, müssen von vornherein sehr viele Patienten eingeschlossen werden. Wegen der chronischen Erkrankung Diabetes, werden die Patienten <b>zusätzlich weitere Krankheiten erleiden</b>, die zu therapieren sind und auf das Ergebnis der Studie sich auswirken. Allein dieser Umstand sollte die <b>Absurdität</b> der <b>Forderung einer RCT auf den Endpunkt</b> offenkundig werden lassen. Weiterhin kommen immer mehr neue Medikamente hinzu, die entweder neue oder verbesserte Therapieoptionen bringen und auf eine verbesserte Diagnostik angewiesen sind, um den Nutzen zu heben.</p>
<p>Keine neuerliche Stellungnahme der Fachkreise auf deren vor fünf Jahren abgegebene Stellungnahme abgefordert!</p>	<p>III.</p> <p>Neben den <b>18 Stellungnahmen von international führenden Fachleuten</b> (inklusive einer Stellungnahme des ehemaligen Präsidenten der Fachgesellschaft der Europäischen Nephrologen) liegt inzwischen auch der <b>Appell</b> dieser <b>Fachkreise</b> an die Politik vor, die <b>Proteomanalyse auf die DN einzuführen</b>. Seit dieser 18 Stellungnahmen der Fachkreis sind <b>5 Jahre vergangen</b>. In der <b>Zwischenzeit</b> sind viele <b>bedeutende weitere Studien über die DN Erkennung mit der Proteomanalyse</b> erfolgt. Auf diesen Ergebnissen basiert der Appell an die Politik durch die renommierten Fachärzte. Die weiteren Studienergebnisse <b>bewerten das IQWiG und der G-BA mit „0“</b>. Offenkundig hat diese Einschätzung alleinig gereicht, von den Fachleuten keine erneuten Stellungnahmen zu der erheblich verbesserten Studienlage einzuräumen. Diese Stellungnahmen sind bisher nicht zugänglich. <b>In einem objektiven (wissenschaftlichen) Prozess ist der selektive Ausschluss von Beweismittel ein terminaler Fehler, und ein eindeutiger Hinweis auf Voreingenommenheit (Bias), die ein reguläres Verfahren ausschließt.</b></p> <p>Nach den <b>aktuellen Internationalen Standards der Evidenz basierten Medizin für Diagnostika</b> und dem Stand des medizinischen und biochemischen <b>WISSENS</b> ist der Nutzen der Proteomanalyse zur genaueren und zusätzlich früheren DN Erkennung an Hand des „<b>Goldstandard</b>“ in der Medizin zur <b>Definition der DN</b>, der eingeschränkten Nierenfiltrationsrate (<b>eGFR</b>) und im Vergleich zu Albuminurie belegt.</p>
<p>Keine Unterscheidung von genauer und früherer DN-Erkennung durch die Proteomanalyse</p>	<p>IV.</p> <p><b>Nicht erfolgte Unterscheidung des G-BA/IQWiG und Vergleichs zum Status quo:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>ungenaue</b> Erkennung bei anfänglichen Symptomen</li> <li>2. <b>nicht rechtzeitige</b> Erkennung zur effizienteren Therapie</li> </ol>



<p>Genauere Erkennung der DN</p>	<p>Die <b>Proteomanalyse</b> erkennt die DN <b>um 40 bis 50% verbessert</b> zur Albuminurie. Das alleinig belegt den Nutzen der Proteomanalyse, unabhängig davon, dass auch eine frühere Erkennung der DN erfolgen kann. Vor diesem Hintergrund ist die <b>Forderung</b> einer RCT auf den Endpunkt <b>kein Erkenntnisgewinn</b> zu der <b>Fragestellung des G-BA/IQWIG</b>, dass mit der früheren Erkennung nicht klar sei, wie die früher einsetzende Therapie sich auswirke. Mit verbesserter Erkennung im Vergleich der zum gleichen Zeitpunkt veranlassten Albuminurie wird keine frühere Therapie erfolgen, sondern wegen der <b>verbesserten diagnostische Erkennung in 40-50% der Fälle die notwendige geforderte Therapie erfolgen.</b></p> <p><b>1. genaue Erkennung der DN</b></p> <p>Die DN wird durch die <b>Proteomanalyse erheblich genauer</b> erkannt, als die derzeitigen Diagnostika, wie die <b>Albuminurie</b>, die bei <b>Verdachtsprognose oder Symptomen</b> bisher erstellt wurde. Während bisher bis zu <b>50% der Diabetiker</b> mit einer DN, die später eine eingeschränkte Nierenfiltration aufwiesen, von der Albuminurie <b>nicht erkannt</b> wurden, <b>erkennt der Proteomtest</b> von DiaPat diese Patienten mit einer <b>Genauigkeit von 88 – 98 %</b>, somit über ca. <b>40% bis 50% verbessert.</b></p> <p>Die <b>neutrale Bewertung</b> von Cristelis et al. (Nephrol Dial Transplant 2015) hat allein 3 Studien (Argiles, PLoS ONE 2013; Roscioni, Diabetologia 2012; Schanstra, JASN 2015) im höchsten Level des Evidenz-basierten internationalen Standard „Oxford EBM“ aufgeführt. <b>Darin sind die Studien über die genauere als auch frühere Erkennung der DN enthalten.</b> Inzwischen liegen mehr als 10 Studien mit insgesamt 3.000 Patientenproben vor.</p> <p>Die Studien von Roscioni et al. (Diabetologia 2012) und Schanstra et al. (JASN 2015) zeigen zudem noch den <b>signifikanten Vorteil in der verbesserten Erkennung der DN</b> im Vergleich zur Mikro- und Makro-Albuminurie.</p>
<p>Zusätzlich auch frühere Erkennung der DN möglich</p>	<p><b>2. frühere Erkennung der DN durch die Proteomanalyse</b></p> <p>-im Vergleich zu den derzeitigen Funktionsparameter, die erst mit den Verfall der Organreserve (mindestens 50% Verfall der absoluten Nierenfunktion) die DN anzeigen.</p> <p>Die Studien von Züribig et al. (Diabetes 2012), Schanstra et al. (JASN 2015) und Pontillo et al. (Nephrol Dial Transplant 2016) zeigen <b>die frühzeitige Erkennung der Progression zur DN.</b> Der signifikante Vorteil in der frühzeitigen Erkennung liegt in der Möglichkeit die Erkrankung früher zu behandeln.</p>
<p>Stand des Wissens beim signifikanten verbesserten Therapieerfolg durch frühere Erkennung der DN</p>	<p>Diese Tatsache wird in der Studie von Schievink et. al. in Diabetes, Obesity and Metabolism 2015 belegt. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass eine frühe Intervention durch ACE- oder ARB-Hemmer günstiger auf den Verlauf der diabetischen Nierenerkrankung wirkt, als eine späte Intervention, um das Endstadium zu verzögern.</p> <p>Die Beobachtungsstudie (<b>NEJM 2015</b>) von über <b>20 Jahren</b> in den <b>USA</b> zeigt, dass eine <b>eng maschigere</b> Kontrolle der Diabetiker zur <b>früheren Erkennung</b> der Nachfolgerkrankungen, wie DN und KHK führt und zu einem <b>signifikant verbesserten Behandlungserfolg.</b></p> <p>Eine Studie, eine <b>RCT auf den Endpunkt</b> bei einer früh erkannten</p>



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

<p>Wirkprinzip der Medikamente bei DN zielt auf Druckentlastung der Nierenfilter</p> <p>Je weniger Nierenfilter vorhanden, umso schwieriger die Druckentlastung</p> <p>Versorgungspolitische Problematik der DN</p> <p>Westliche Zivilisationsgefährdung durch die chronischen Erkrankungen, wie der Nachfolgeerkrankung der DN, dem Diabetes</p>	<p>chronischen Erkrankung und insbesondere bei der DN, <b>gibt es nicht</b>, weder für <b>Medikamente, Diagnostika</b> noch andere <b>medizinische Methoden</b>, und ist <b>noch nie</b> für den <b>Beleg des Nutzens</b> in der <b>Kombination von Diagnostik und medikamentöser Therapie</b> gefordert, noch durchgeführt worden.</p> <p>3. Wirkprinzip rechtfertigt keine RCT auf den Endpunkt</p> <p>Das <b>Wirkprinzip</b> der angewendeten Medikamente ist in <b>jedem Stadium</b> der DN <b>gleich</b> nur sind deren <b>Auswirkung</b> naturgesetzlich andere. Erfolgt die <b>Druckentlastung</b> wenn die Funktion zu <b>50%</b> oder mehr verloren gegangen ist, kann selbst eine <b>Kompensierung</b> des <b>Drucks</b> auf die verbliebene Nierenfunktion <b>nur noch sehr eingeschränkt</b> wirken. Setzt die <b>Druckreduktion</b> bereits <b>vorher</b> ein, ist der <b>medikamentöse</b> Effekt erheblich <b>effizienter</b> und der betroffene <b>Patient</b> kann <b>länger</b> und <b>beschwerdefreier</b> leben. Aus den Medikamentenstudien ergibt eindeutig das Wirkprinzip, gleich in welcher Phase der DN die Anwendung erfolgt. Um es bildlich darzustellen: <b>Wenn Wasserdruck auf die Wände des Schlauches wirkt, die bereits durch permanenten Druck porös geworden sind, kann zwar die Verringerung des Drucks ein schnelles Platzen vermeiden, aber nicht mehr die eingeschränkte Funktion des Schlauches ändern und die Risse verhindern. Wäre der Druck früher reduziert worden, könnte der Schlauch erhalten bleiben und seine Funktion voll erfüllen.</b></p> <p>Mit der Forderung einer <b>RCT auf den Endpunkt</b> kann dieses <b>Wirkprinzip nicht überprüft</b> werden. Allein darauf würde es ankommen. Für die <b>Auffassung des G-BA</b> findet sich in der <b>wissenschaftlichen und medizinischen Literatur</b>, den <b>Medikamentenstudien</b> und zum derzeitigen <b>Stand des Wissens</b> in der <b>Medizin und Biochemie kein Beleg</b>.</p> <p><b>V. Versorgungspolitische Notwendigkeit der sofortigen Einführung der Proteomanalyse zur Erkennung der DN</b></p> <p>Derzeit sind in Deutschland weit <b>über 2 Millionen chronische Nierenerkrankte</b>, davon nur <b>1/3</b> bisher <b>erkannt</b>, hiervon sind durchschnittlich <b>80.000 an der Dialyse</b> und <b>23.000 Transplantationen</b> erfolgen <b>jährlich</b>.</p> <p>Der Großteil der Nierenerkrankten sind Diabetiker mit einer diabetischen Nephropathie-DN-. <b>Diabetiker</b> sind derzeit etwa <b>8 Mio.</b> in Deutschland bei erheblich gesunken durchschnittlichen <b>Eintrittsalter</b> in den <b>Diabetes</b> von <b>ca. 43 Jahren</b> und einer bis zu <b>40%</b>iger Möglichkeit des Erhaltes die <b>diabetischen Nephropathie</b> vermehrt bis zur <b>Dialyse/Transplantation</b> vor dem Rentenalter zu erhalten. Jedes Jahr sind <b>200.000 Diabetiker</b> betroffen, bei denen die <b>DN nicht rechtzeitig</b> erkannt werden, um noch lebensverlängert oder Gesundheit erhaltende einzugreifen. Ein <b>Diabetiker an der Dialyse</b> verursacht in Deutschland <b>pro Jahr</b> einschließlich aller Kosten ca. <b>100.000 Euro</b>.</p> <p>Wegen der ungenauen und späten Erkennung mit den derzeitigen Diagnostikern, die nur den bereits entstandenen fortgeschrittenen Nierenfunktionsverlust, aber nicht die DN-Erkrankung anzeigen, <b>appellieren renommierte Nephrologen und Kardiologen an die politischen Institutionen und Regierungen Europas</b>, die in klinischen Studien nach international gültigen Standards für</p>
---	---



<p>Proteomanalyse zur DN-Erkennung in wissenschaftlicher Studie empfohlen</p> <p>Appell von 25 renommierten Medizinern zum Einsatz der Proteomdiagnostik auf DN</p> <p>Jährlich werden 200.000 Diabetiker nicht rechtzeitig diagnostiziert und nicht behandelt und verlieren dadurch früher ihr Leben, kommen viel früher an die Dialyse und erleiden Herzinfarkte ect.</p> <p>Bewertung GG konform?</p>	<p>Diagnostika erwiesene Proteomanalyse zur</p> <p>a) <b>genaueren und</b> b) <b>rechtzeitigen behandlungsrelevanten DN Erkennung einzusetzen.</b></p> <p>Im für Europa bedeutendsten Wissenschafts-Journal für Nephrologen „NDT“ (Nephrologie-Dialysis-Transplantation) wird die <b>Proteomanalyse auf die DN den Ärzten zur Anwendung empfohlen!</b> Nach den <b>Leitlinien der nephrologischen und kardiologischen Fachgesellschaften</b> in der EU sind die chronischen Erkrankungen, wie die DN, früh zu erkennen, um einen signifikanten Behandlungserfolg zu erzielen. 25 renommierte Nephrologen, Kardiologen und Diabetologen appellieren an die Politik die Proteomanalyse einzusetzen.</p> <p><b>Rechtfertigt das Verlangen nach einem weiteren idealtheoretischen aber keinesfalls realistisch eintretenden Erkenntnisgewinn über diese lange Laufzeit von mehr als 20 Jahren, der auf eine rechtlich und faktische zu erbringende Unmöglichkeit gerichtet ist, den Gesundheitsverlust von jährlich 200.000 Patienten, die aus dem effizienten Behandlungszeitraum der DN herausfallen, frühzeitiger versterben und an der Dialyse „Notfall versorgt“ werden?</b> Berechnungen von Epidemiologen zeigen, dass die frühere Erkennung der DN durch die Proteomanalyse das Leben jedes Diabetikers im <b>Durchschnitt</b> um fast 4 Monate verlängert, das Vorenthalten der Proteomanalyse nimmt den <b>Diabetikern also ca. 70.000 Lebensjahre, pro Jahr!</b> Deutschland <b>riskiert</b> einen fundamentalen <b>Abbau seiner sozialen Sicherungssysteme</b> im Gesundheitswesen und im Rentenbereich, <b>wenn</b> Diagnostika zur genauen und rechtzeitigen Erkennung von chronischen Erkrankungen mit <b>unerfüllbaren willkürlichen Forderungen</b> dem <b>Patienten</b> und zu Lasten eine fundamentalen gesellschaftlichen Schadens <b>vorenthalten</b> werden. Die <b>UN</b> sieht seit vielen Jahren die <b>westliche Zivilisation</b> wegen der chronischen Erkrankungen <b>bedroht</b>. Der Diabetes bzw. deren Folgeerkrankungen, insbesondere die DN und die KHK sind in besonderem Masse dafür verantwortlich.</p> <p>Hat der <b>G-BA</b> die <b>grundgesetzlich erforderliche Legitimation</b> für diese weitreichenden Entscheidungen und ist er legitimiert mit willkürlichen Interpretationen <b>industriepolitisch</b> in die <b>Biotechnologie</b> zusätzlich auch über die Definition des <b>„hinreichenden Potenzials“</b> für den Innovationsfonds und dem § 137e SGB V zu <b>Lasten</b> der Proteomanalyse <b>einzugreifen?</b></p> <p>Einer Veröffentlichung dieser Stellungnahme wird seitens des G-BA zugestimmt und auch von hieraus durchgeführt.</p> <p>Joachim Conrads Vorstandsvorsitzender Mosaiques diagnostics and therapeutics AG</p>
--	---

### D-9.1.3 Schriftliche Stellungnahme der Mosaïques diagnostics and therapeutics AG vom 01.07.2016

---

**Von:** Joachim Conrads [mailto:conrads@mosaiques-diagnostics.com]  
**Gesendet:** Freitag, 1. Juli 2016 16:18  
**An:** Sommer, Martina; Hecken, Josef  
**Cc:** Harald Mischak  
**Betreff:** Re: SN | Mosaïques | Eingangsbestätigung

Sehr geehrte Frau Sommer,  
sehr geehrter Herr Prof. Hecken,

im Nachgang zu unserer Stellungnahme im § 135 SGB V Verfahren

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

vom 30. Mai 2016 darf ich Ihnen die neuste Entwicklung mitteilen, die sowohl für dieses Verfahren als auch für das Verfahren nach § 137e SGB V von ausschlaggebender Bedeutung sein dürfte:

Für diesen in Rede stehenden klinischen Biomarker der Proteomanalyse zur Diagnostik auf die diabetischen Nephropathie, eine Form der chronischen Nierenerkrankungen, der nun für alle chronischen Nierenerkrankungen von der Food and Drug Administration - FDA - der "Letter of Support" ausgestellt wurde, ist endlich die Wertschätzung zuteil geworden, die ihr gebührt. Dieser "Letter of Support" ist von einer der erfahrensten und massgeblichsten Akteurin der FDA, Frau Direktorin Janet Woodcock, unterschrieben. Die Initiative zielt auf die Precision Medicine Plattformtechnologie, die Präsident Obama ausgerufen hat, um endlich den Bedrohungen der westlichen Zivilisation durch chronische Krankheiten mit innovative Medikamenten entgegen zu wirken. Bisher waren die Biomarker, wie die Albuminurie, nicht geeignet als Surrogatparameter die DN zu erkennen. Zudem waren die Definition der DN Erkrankung über die eGFR zu spät. Die Proteomanalyse wird nun mit dem "Letter of Support" unterstützt und als verlässlicher Surrogatparameter den Innovationsträgern dienen, den Nutzen ihrer Wirkstoffe früh an dem CKD 273 Proteom-Biomarker-Muster nachzuweisen. Das Dilemma, dass keine innovativen Medikamente erstellt wurden, weil eine RCT auf den Endpunkt eine Zeitspanne von 15 bis 20 Jahren bedeutet hätte, wird nun mit Unterstützung der FDA und der Möglichkeit der Proteomanalyse der Geschichte angehören. Während die Proteomanalyse auf die chronischen Nierenerkrankungen mit dem CKD, wie der DN, als Surrogatparameter dient, die RCT auf den Endpunkt zu ersetzen, fordert der G-BA von dieser Proteomanalyse als Diagnostik erstmalig eine RCT auf den Endpunkt selbst. Wegen der Verweigerung eines unbedingt erforderlichen Ethikvotums wird eine derartige Studie nicht erstellt und vorgelegt werden können. Weitere Argumente der unmöglichen praktischen Umsetzbarkeit sind vorgetragen. Damit bleibt den Patienten der von der FDA als einziger verlässlich angesehene klinisch validierter Biomarker auf die genau und frühere und dann erfolgreicher behandelbare DN, als Diagnostik

vorenthalten. Betroffen davon sind jedes Jahr hunderttausende Patienten, die aus dem relevant, effizient behandelbaren Zeitraum herausfallen.

In der § 137e SGB V Angelegenheit wird seitens des G-BA selbst zum Beleg der Beurteilung, ob ein "hinreichendes Potenzial" besteht, welches eine Erprobungsstudie rechtfertigt, eine RCT auf den Endpunkt verlangt. Wie diese Haltung der vorsätzlichen Vorenthaltung des medizinischen diagnostischen Vorteils zu bewerten ist, werden wir abwarten müssen. Es liegt aber nach wie vor in der Verantwortung des G-BA, dem Trauerspiel dieser Bewertung ein Ende zu setzen.

Den "Letter of Support" können Sie auf der FDA Seite direkt einsehen unter FDA Letter of Support. Es sind nur neun weitere bisher insgesamt erteilt worden. Diese Recherche dürfte zumutbar sein.

Mit freundlichen Grüßen  
Joachim Conrads

**D-9.1.3.1 Letter of Support vom 14.06.2016**

DEPARTMENT OF HEALTH &amp; HUMAN SERVICES

PUBLIC HEALTH SERVICE

Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research  
10903 New Hampshire Avenue  
Silver Spring, MD 20993

Date: June 14, 2016

ATTN: Harald Mischak, Dr. Med. Habil, Ph.D.  
Mosaiques-diagnostics GmbH  
Rotenburger Str. 20  
D-30659 Hannover  
GERMANY

Subject: Biomarker Letter of Support

Dear Dr. Mischak,

We are issuing this Letter of Support to Mosaiques Diagnostics GmbH to encourage the further development of CKD273, a prognostic enrichment biomarker panel composed of 273 urinary peptides, to be used in combination with current measures (i.e., albuminuria, serum creatinine) in early phase clinical trials in diabetic kidney disease (DKD) to identify patients with early stage disease who may be more likely to progress. For a listing of the components of the CKD273 biomarker panel, please see Appendix 1.

Chronic Kidney Disease (CKD) is a major health problem, especially in type 2 diabetes. Many patients with DKD manifest progressive renal dysfunction, ultimately leading to end stage kidney disease. DKD is currently diagnosed by the presence of albuminuria and/or changes in serum creatinine indicating decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR). However, risk assessment based on these and other available clinical parameters is insufficient, particularly in patients with early stages of disease. The proposed CKD273 panel is intended to be used to enrich clinical trials of early stage diabetic kidney disease with patients who are more likely to progress.

To date, published and non-published information submitted to FDA suggests that the individual peptide CKD273 biomarkers, specifically collagen fragments and alpha-1-antitrypsin fragments, may be linked to fibrosis and inflammation. These biological processes are assumed to be of relevance in the onset and progression of DKD. Based on experience with use of this biomarker panel classifier in several cross-sectional and longitudinal studies, some analyses suggest that the proteomic signature may provide added prognostic information when used with standard parameters, including albuminuria and eGFR. The prognostic value may be dependent on stage of disease since the submitted data suggests that the CKD273 signature does not appear to perform well in predicting progression to ESRD or doubling of serum creatinine in patients with more advanced disease. While the lack of correlation of the proteomic signature with clinical outcomes in late-stage DKD does not mean it cannot be predictive in early DKD, a biologic rationale for disease stage-specific prognosis, given the ongoing role of processes generating the biomarker signal in late-stage DKD, needs further consideration.

The proposed use of the CKD273 biomarker panel for prognostic enrichment is consistent with the FDA's draft guidance "Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Approval of Human Drugs and Biological Products". Greater experience with the use of CKD273 as a biomarker panel in DKD early phase clinical trials is needed to determine its clinical utility for prognostic enrichment, drug development decisions, and study design considerations. We further encourage the investigation of the proposed peptides in the biomarker panel, alone and in combination and potentially with the addition of novel peptides not currently represented, to determine the prognostic potential and to identify the combination that has greatest impact.

We understand the interest in evaluating the efficacy of drugs in early stages of DKD, in the belief that some drugs may be effective only in early stages of the disease. However, the more remote the clinical outcome of interest is, the more challenging and critical it becomes to predict these outcome events accurately since progressively fewer of the nominally at-risk population will go on to have these events. Further work needs to be done to identify surrogate endpoints that reliably predict treatment effects on long-term renal outcomes in early stage DKD and that can be used to establish the effectiveness of drugs intended to treat early (as opposed to later) stages of DKD disease.

Strong emphasis on applying good scientific, laboratory, and software development practices for quality control and validation of CKD273 is imperative. If, after further research, CKD273 is formally proposed as a biomarker panel for qualification, analytical validation of the tests measuring the 273 urinary peptides and validation of the algorithm that determines the panel score for CKD273 should be performed to support the clinical validation of CKD273 as a prognostic enrichment biomarker.

When including the CKD273 biomarker panel in early clinical studies, sponsors should prospectively discuss any proposed application of the clinical biomarker panel to decisions during the course of the study with the appropriate CDER review division.

Any groups (academia, industry, government) that would like to join in this effort or have information or data that may be useful can contact Harald Mischak ([mischak@mosaiques.de](mailto:mischak@mosaiques.de)) or view Mosaiques Diagnostics' webpage ([www.mosaiques.de](http://www.mosaiques.de)).

Sincerely,



Janet Woodcock, M.D.  
Director, CDER  
U.S. Food and Drug Administration

**D-9.1.4 Schriftliche Stellungnahme der Mosaïques diagnostics and therapeutics AG vom 26.07.2016**

26. Juli 2016 14:38	Mosaïques / Diapat	Nr. 3124 S. 1
---------------------	--------------------	---------------

<p>Eingang G-BA 26. Juli 2016 Dr. Harald Deisler</p>	
--	--

<p>mosaïques diagnostics &amp; therapeutics AG • Rolnburger Str. 20 • D-30659 Hannover</p> <p><b><u>Persönlich</u></b> Per Fax: 0 30 / 27 58 38 990 Herrn Dr. Harald Deisler Gemeinsamer Bundesausschuss Wegelystr. 8 10623 Berlin</p> <p>- Bitte dringend vorlegen! Termin 28.07.2016 -</p>	<p>mosaïques diagnostics and therapeutics AG Rolnburger Str. 20 D-30659 Hannover</p> <p>Tel +49 511 554744-0 Fax +49 511 554744-31 Email info@mosaïques.de Web www.mosaïques.de</p>
--	---

-- Ihr Zeichen	Unser Zeichen	Hannover 26.07.2016
----------------	---------------	------------------------

**Betrifft:** Anhörung am 28.07.2016 im Verfahren: Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL): Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus

-- **hier:** Stellungnahme zur Bewertung durch die FDA "Letter of Support" vom 14.06.2016 nach der Entgegenfrist zum 30. Mai 2016

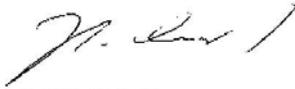
Sehr geehrter Herr Dr. Deisler,

zur Vorbereitung der Anhörung erhalten Sie in Ergänzung und Komplementierung in Bezug auf der inzwischen erfolgten FDA Bewertung mit dem "Letter of Support" unsere kurze Stellungnahme.

Wir freuen uns, Ihnen für Ihre Nachfragen in der Anhörung zur Verfügung stehen zu können und hoffen auf einen sehr konstruktiven Diskurs.

Mit freundlichen Grüßen



Joachim Conrads  
Vorstandsvorsitzender

mosaïques diagnostics and therapeutics AG Vorstandsvorsitzender: Joachim Conrads Vorstand: Prof. Dr. Dr. Harald Mischak	Sitz der Gesellschaft: Hannover Handelsregister: HR B 60808 USt-IdNr.: DE 234218906 Steuernummer: 23/205/23056	Spardasse Hannover BLZ: 250 501 60 Konto-Nr.: 894 76 1 IBAN: DE90 2605 0160 0000 8947 61 BIC-/SWIFT-Code: SPKHDE2HXXX
---	---	---

**Fakten - Papier der Proteomanalyse zu CKD273 und zur genauen und zusätzlich früheren diagnostischen Erkennung der diabetischen Nephropathie**

**Hier: Anhörung am 28. Juli 2016**

Die diabetische Nephropathie (DN) ist eine chronische Nierenerkrankung die etwa 30-40% aller Diabetiker erleiden. Die Erkrankung ist chronisch, unheilbar und führt ultimativ zum Nierenversagen. Das Nierenversagen kann nur durch eine Nierenersatztherapie (Dialyse oder Transplantation) behandelt werden, führt sonst innerhalb weniger Tage zum Tod. Für Transplantationen stehen bei weitem nicht genügend Organe zur Verfügung, somit bleibt im Wesentlichen nur die Dialyse, mit massiven Einschränkungen der Lebensqualität und der Lebenserwartung, sowie extrem hohen Kosten, ca. 100.000 € pro Jahr und Patient.

Die DN erhöht das Risiko für kardio-vaskuläre Erkrankungen und reduziert signifikant die Lebenserwartung. Unerkannte Nierenerkrankungen im frühen Stadium bleiben bei der Auswahl der Pharmakotherapie von Herzmuskelerkrankungen und zur Myokardinfarkt-Prophylaxe unberücksichtigt. Die Zahl der Dialysepatienten ist noch nicht so massiv angestiegen, weil die meisten Patienten an kardio-vaskulären Erkrankungen zuvor verstorben sind.

Eine Heilung der DN ist bisher nicht möglich. Daher ist es notwendig, dass

- a) die DN genau diagnostiziert wird, bevor eine klinisch erkennbare Nierenfunktionsstörung vorliegt, - dies definiert die „diagnostische Güte“, vgl. Beschluss des G-BA
- b) und eine Prognose der Progression erfolgt, die gezielte Behandlungen ermöglicht, dies definiert die „prognostische Güte“, vgl. Beschluss des G-BA

Beides ist offensichtlich umso effizienter, je früher die richtige Diagnose gestellt und die gezielte Behandlung initiiert wird. Dieser Grundsatz, frühest mögliche Erkennung für eine möglichst effiziente Behandlung, ist in den einschlägigen Leitlinien der Fachgesellschaften für die ärztliche Betreuung der Patienten nachdrücklich gefordert. Dem folgt auch die „Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie“ vom 16. Dez. 2011 des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen.

Der G-BA Beschluss ist die Auftragsgrundlage des IQWiG und unterscheidet zwischen diagnostischer und prognostischer Güte. Im Vergleich zu der bisherigen diagnostischen

Erkennungsmöglichkeit der Albuminurie erkennt die Proteomanalyse die DN erheblich genauer. Das ermöglicht eine effizientere Therapie.

In mehreren hochrangigen klinischen Studien wird die CKD273 Methode als die derzeit einzige, valide gesicherte diagnostische Maßnahme zur früheren Erkennung der DN überhaupt nachgewiesen (vgl. „Letter of Support“ der FDA) mit der zusätzlichen Einsatzmöglichkeit zur Prognose der Progression<sup>1-4</sup>. In allen Fällen zeigt CKD273 einen signifikanten Vorteil gegenüber den klassischen Parametern, Albuminurie und eGFR<sup>5,6</sup>, deren Limitationen bekannt sind.

Die Fülle an klinischen Studien-Beweisen und Publikationen und neutralen externen internationalen Bewertungen in der Evidenz basierten Medizin (EbM) oder medizinischen Fachgesellschaften führten dazu, dass die US Food and Drug Administration (FDA) einen „Letter of Support“ für CKD273 zur Unterstützung des Einsatzes in der Wirkstoffprüfung ausgestellt hat:

(<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM508790.pdf>). Die FDA legt dar, dass die Proteomanalyse die DN erstmalig genau erkennen kann (diagnostische Güte) und zusätzlich die DN so früh erkennen kann, dass die Progression vermeidbar oder signifikant zu verlangsamen ist (prognostische Güte). Damit ist die Proteomanalyse CKD273 der Biomarker, mit dem die DN mit der derzeit höchsten Wahrscheinlichkeit/Sicherheit bestimmt werden kann. Wegen der hohen „diagnostischen“ und „prognostischen“ Güte unterstützt die FDA den klinischen Biomarker CKD273 als Surrogatparameter zum Ersatz des „harten Endpunktes“, wie Tod, Dialyse. In der PRIORITY Studie wird die Proteomanalyse mit dem Biomarker CKD273 bereits als Surrogatparameter eingesetzt, um die Wirkung des generischen Spironolacton auf die DN nachzuweisen. Ein Aussetzen des Verfahrens bis zur Vorlage der Ergebnisse wird die Forderung nach einer RCT auf den Endpunkt nicht ersetzen. Die PRIORITY –Studie selbst und die Verwendung des Biomarkers CKD273 als Surrogatparameter ist jedoch ein weiterer Beleg für die Qualität, die diagnostische und prognostische Güte, der Proteomanalyse.

Hingegen sieht das IQWiG weder die „diagnostische“ noch die „prognostische Güte“ als gegeben an und hält die Studienbelege der Proteomanalyse für „vollmundige Werbebotschaften“ wie die Behauptung: „epochaler Durchbruch“ laut Zeitung „WELT“ v. 19.10.2015 (vgl. Presseerklärung des IQWiG v. 13.11.2015) und vermutlich auch die

Presse­nachricht der ERA-EDTA vom 15. Juli 2016, die die Proteomanalyse CKD273 und deren Ergebnisse von bedeutender Wichtigkeit ist. Das sind neutrale Meinungen Dritter. Warum deshalb inhaltliche Ausführungen zu den jeweiligen Studien über die Proteomanalyse CKD273 nicht erfolgen, jedoch die Klassifizierung auf „0“, ist nicht nachzuvollziehen. Eine gesetzliche Vorschrift, aus der sich die Forderung des IQWiGs einer RCT auf den Endpunkt zur Bewertung von diagnostischen Methoden ergibt, mit der die Verweigerung einer fairen Bewertung der veröffentlichten Studienergebnisse der Proteomanalyse CKD273 begründet wird, ist nicht vorhanden. Jedoch ist zwingend vorgeschrieben, dass die Studienbelege mit den gültigen internationalen Standards der Evidenz-basierten Medizin zu bewerten sind. Die internationalen Standards der EbM weisen jedoch für Therapeutika und Diagnostika unterschiedliche Studienanforderungen aus. Nach den internationalen Standards für Diagnostika hat die Proteomanalyse drei Studien im höchsten Evidenzlevel nach EBM Oxford. Da kein verändertes Therapiekonzept im Vergleich zu der bisher angewendeten Erkennung der DN basierend auf Albuminurie erfolgt, ist kein unterschiedliches Wirkprinzip der verwendeten und zugelassenen Medikamente gegeben. Das unterstellt aber das IQWiG ohne jeglichen Studienbeleg und steht im Gegensatz zum medizinischen Wissen. Das Abstellen auf den unterschiedlichen Zeitpunkt der diagnostischen oder prognostischen Güte ist unerheblich, weil offenkundig nur die Proteomanalyse die DN zum Nutzen der Patienten relevanten, optimalen Zeitpunkt erkennen kann und damit den geforderten „Nutzen“ – Beleg erbringt.

Frühere<sup>7:8</sup> und erst kürzlich durchgeführten gesundheitsökonomischen Modellrechnungen zeigen, dass der gezielte Einsatz von CKD273 nicht nur einen ökonomischen Vorteil bringt, sondern auch die durchschnittliche Lebenserwartung um 0.3 Jahre pro Patient – auf alle Diabetiker, auch ohne DN gerechnet - erhöht. Dabei sind die weiteren möglichen Verbesserungen aus der Kombinationsbehandlung der DN mit den Herz-Kreislauf Erkrankungen, des kardio-renalem Syndroms, nur konservativ berücksichtigt.

Die Forderung nach einer RCT auf einen Patienten relevanten bzw. harten Endpunkt (Tod; Dialyse; Herzinfarkt etc.) ist aus ethischen, rechtlichen, und praktischen Gründen u.a. wegen der langen Dauer (ca. 20 Jahre), neuer Therapiekonzept während der langen Laufzeit, und dem Vorenthalten der notwendigen Therapie über viele Jahre für einen Teil der Patienten nicht durchführbar. Hingegen erklärt der G-BA (im § 137e SGB V Verfahren), dass der

Hersteller wegen der hohen Kosten von mehreren Milliarden Euro die geforderte RCT auf den Endpunkt nicht erbringe.

Wegen der belegten Vorteile zum Nutzen der Patienten von CKD273 fordern renommierte Nephrologen und Kardiologen in Europa die Proteomanalyse CKD273 in der Diagnostik unverzüglich einzusetzen. Betroffen sind jährlich hunderttausende Diabetiker, die aus dem erfolgreich zu behandelnden Stadium der DN herausfallen und so entweder früher ein kardiovaskuläres Ereignis oder die Dialyse erleiden müssen. Die Folgen für die Patienten sind in weiteren Verlauf (bedingt durch die Progression der unerkannten DN) nicht mehr zu korrigieren. Die betroffenen Patienten, denen die Proteomanalyse auf DN vorenthalten wird, erleiden massive körperliche Beeinträchtigungen und einen früheren Tod.

#### Referenzen

1. Pontillo C, Zurbig P, Schanstra JP *et al.* Urinary Peptide-based prediction of progression from Chronic Kidney Disease Stage II to III. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: FP223
2. Pontillo C, Jacobs L, Staessen J *et al.* A urinary proteome-based classifier for the early detection of decline in glomerular filtration. *Nephrol Dial Transplant* 2016; Epub ahead of print (gfw239):
3. Schanstra JP, Zurbig P, Alkhalaf A *et al.* Diagnosis and prediction of CKD progression by assessment of urinary peptides. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 1999-2010
4. Zurbig P, Jerums G, Hovind P *et al.* Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2012; 61: 3304-3313
5. Critselis E, Heerspink HJ. Utility of the CKD273 peptide classifier in predicting chronic kidney disease progression: A systematic review of the current evidence. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 31: 249-254
6. Pena MJ, Mischak H, Heerspink HJ. Proteomics for prediction of disease progression and response to therapy in diabetic kidney disease. *Diabetologia* 2016; Epub ahead of print:
7. Mischak H, Delles C, Klein J, Schanstra JP. Urinary proteomics based on capillary electrophoresis-coupled mass spectrometry in kidney disease: discovery and validation of biomarkers, and clinical application. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 493-506
8. Bahlmann FH, Critselis E, Pontillo C, Flueche L. Comparison of the Cost-Effectiveness of the Urinary Based Ckd273 Biomarker Panel and Current Clinical Practices in the Management of Chronic Kidney Disease Progression. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2015; 30:

## D-9.2 Mündliche Stellungnahme

### Mündliche Anhörung

#### 118. Sitzung des Unterausschusses Methodenbewertung des G-BA

#### Anhörung II: Zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL):

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

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 28. Juli 2016

von 11.34 Uhr bis 11.47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

#### Angemeldete Teilnehmer für **Mosaïques diagnostics and therapeutics AG**

Herr Conrads

Herr Prof. Mischak

Beginn der Anhörung: 11.37 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

#### **Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):**

Guten Tag, meine Herren! Ich darf Sie herzlich zur Anhörung zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Proteomanalyse im Urin usw. begrüßen.

Ich darf erst einmal feststellen, wer hier ist: Herr Conrads, wohlbekannt, und Herr Prof. Mischak.

Wir haben uns beim Unterausschuss geeinigt, einander ohne Titel anzureden. Ich werde es auch in diesem Falle tun, es sei denn, Sie bestehen darauf, dass die Titel genannt werden. - Sie sind einverstanden, wunderbar; dann werde ich auch bei Ihnen so verfahren.

Ich möchte, obwohl ich es bereits schriftlich getan habe, noch einmal darauf hinweisen: Herr Conrads, gehen Sie davon aus, dass wir Ihre sämtlichen Schriften, die Sie uns bislang gegeben haben, vom Letter of Support bis auf das vorgestern bei uns Eingegangene den Mitgliedern des Unterausschusses Methodenbewertung zur Kenntnis gegeben haben. Alles, was an Schriftverkehr insoweit da ist, ist bei allen Mitgliedern des Unterausschusses vorhanden.

Wir haben Vorgaben zur Durchführung der Anhörung; sie finden sich in der Verfahrensordnung. Auch dies ist Ihnen schriftlich mitgeteilt worden. Ich darf Ihnen folgenden Auszug aus dieser Verfahrensordnung vorlesen:

„Diese mündliche Stellungnahme dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.“

Das heißt also, der Letter of Support und Ihre letzte Stellungnahme sind neuere Erkenntnisse, die hier gern noch einmal eingebracht werden können. Das soll Sie allerdings nicht daran hindern, die Stellungnahme noch einmal selbst einzubringen - allerdings bitte nur die Highlights und nicht in Gänze vom ersten bis zum letzten Satz. Gehen Sie davon aus, dass wir - wie eingangs bemerkt - all Ihre Stellungnahmen aufmerksam gelesen und einer ersten Bewertung unterzogen haben. Wir kennen sie also alle.

Da wir Sie kennengelernt haben, wollen Sie sicherlich auch wissen, wer Ihnen gegenüber sitzt: Zu meiner Rechten, also zu Ihrer Linken hat die Patientenvertretung Platz genommen. Hier vorn sitzt der GKV-Spitzenverband, hier die Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses. Dort zu meiner Linken und damit zu Ihrer Rechten hat die Kassenärztliche Bundesvereinigung Platz genommen. Daran schließen sich die Deutsche Krankenhausgesellschaft und die Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung an.

Mein Name ist Harald Deisler, ich bin der Vorsitzende des Unterausschusses Methodenbewertung. Zu meiner Rechten sitzt Frau Bert als die stellvertretende Vorsitzende.

Sie wissen – auch das haben wir Ihnen mitgeteilt -, dass eine Stenografin ein Wortprotokoll erstellt. Sämtliche Worte sowohl von mir, von den potenziell Fragenden als auch von Ihnen werden quasi für die Ewigkeit festgehalten.

Bitt schön, Sie haben das Wort.

**Herr Conrads (Mosaiques diagnostics and therapeutics AG):**

Zum Verfahren: Es würde uns natürlich den Vortrag erleichtern - da Sie Kenntnis von unseren Stellungnahmen und unseren Studien haben -, wenn Sie uns Fragen stellen. Das würde die Sache auch verkürzen.

**Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):**

Das können wir gern tun. Ich will Ihnen aber ausdrücklich Gelegenheit geben, noch einmal verstärkend das zu sagen, was Sie insgesamt geschrieben haben. Darauf wurde in bisherigen Anhörungen großer Wert gelegt. Wenn Sie ausdrücklich darauf verzichten wollen, will ich das gern protokollieren.

**Herr Conrads (Mosaiques diagnostics and therapeutics AG):**

Sie werden sich ja etwas dabei denken. Ich kann ja nicht voraussetzen, dass jeder unsere Stellungnahmen usw. gelesen hat; insofern nehmen wir dann noch einmal Stellung dazu. Ich übergebe dazu Herrn Prof. Mischak das Wort. Es wird sich im Wesentlichen auf das fokussieren, was ich Ihnen schriftlich mitgeteilt habe, aber insbesondere auf die Stellungnahme der FDA zum Letter of Support.

**Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):**

Herr Mischak, dann haben Sie das Wort.

**Herr Prof. Mischak (Mosaiques diagnostics and therapeutics AG):**

Vielen Dank. - Ich glaube, ich kann es auch relativ kurz machen. Wie wir auch schriftlich mitgeteilt haben, ist es im Prinzip so, dass die diabetische Nephropathie eine langsam fortschreitende Erkrankung ist, die ab einem bestimmten Zeitpunkt – relativ bald -, nicht mehr in

dem Sinne behandelbar ist, dass sie heilbar wäre. Das heißt, die einzige Möglichkeit, hier eine Behandlung vernünftig durchzuführen, ist, die Krankheit möglichst früh zu erkennen. Darin sind sich eigentlich alle Richtlinien und Leitlinien sowie sämtliche Fachgesellschaften einig.

Wir haben eine Technik entwickelt, mit der diese Erkrankung zu einem sehr frühen Zeitpunkt – wesentlich früher und wesentlicher präziser als mit den bisherigen Methoden - erkennbar ist und vor allem auch ermöglicht, eine entsprechende Vorhersage der Krankheitsentwicklung durchzuführen und auch entsprechende therapeutische Konsequenzen zu ziehen. Das steht nun zur Verfügung. Das hat unserer Meinung nach ganz klar – das ist auch so in den vorhandenen Leitlinien enthalten – entsprechende Vorteile für die Patienten, würde nämlich im Endeffekt dazu führen, dass die Erkrankung entweder überhaupt nicht auftritt oder entsprechend verzögert. Das würde zu einer Verlängerung des Lebens solcher Patienten – im Durchschnitt um 0,3 Jahre nach diesen Modellberechnungen - führen.

Die Technik per se wurde in relativ vielen, sehr großen Studien mehrfach angewendet, konnte mehrfach den Vorteil gegenüber dem previous Standard zeigen und hat vor kurzem auch den Letter of Support von der FDA bekommen. Das heißt, hier können keine Zweifel mehr an der Validität des Ansatzes bestehen.

**Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):**

Danke schön. - Gibt es Ergänzungen irgendwelcher Art? -- Das ist nicht der Fall.

Dann darf ich die Fragerunde eröffnen. Wer hat Fragen an Herrn Conrads oder Herrn Mischak? – Ich selbst halte mich zurück, denn ich bin Jurist, und da dies eine hochmedizinische Frage ist, haben die Mediziner das Primat.

Gibt es Fragen von Ihrer Seite? – Die Kassenärztliche Bundesvereinigung hat sich gemeldet.

**KBV:**

Sie haben auf die frühzeitige Behandlung, wenn diagnostiziert, hingewiesen. Wie stellen Sie sich diese frühzeitige Behandlung konkret vor?

**Herr Prof. Mischak (Mosaiques diagnostics and therapeutics AG):**

Ich würde sagen: leitliniengerecht. In den Leitlinien steht, man soll diabetische Nephropathie möglichst früh erkennen und behandeln. Meines Wissens ist das vor allem eine Behandlung der Hypertonie, also eine Behandlung mit Angiotensin-Rezeptorblockern. Es gibt sicher auch noch andere Möglichkeiten. Sie wissen wahrscheinlich wesentlich besser als ich, dass Lifestyle-Interventionen hier durchaus erfolgreich sind. Das hängt vom Patienten ab, das hängt vom Arzt ab.

**Herr Dr. Deisler (Vorsitzender):**

Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann darf ich mich herzlich bedanken, dass Sie hergekommen sind; Sie sind, glaube ich, aus Hannover gekommen. Glücklicherweise braucht der ICE von Hannover nach Berlin nicht allzu lange.

Danke, dass Sie hier waren. Damit ist die Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen einen guten Nachhauseweg.

Schluss der Anhörung: 11.47 Uhr

## E Gesamtbewertung

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.

### **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>48</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)).

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.

---

<sup>48</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.

- 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 Nutzensnachweis 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.