

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus

Vom 17. Dezember 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Medizinischer Hintergrund.....	3
2.2	Beschreibung der Methode.....	3
2.3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....	4
2.3.1	Nutzenbewertung durch das IQWiG	4
2.3.2	Nutzenbewertung durch den G-BA.....	5
2.4	Bewertung des Potenzials.....	6
2.4.1	Potenzialbewertung durch das IQWiG.....	6
2.4.2	Potenzialbewertung durch den G-BA	7
2.5	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit.....	10
2.6	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit	10
2.7	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit	11
2.8	Gesamtbewertung	11
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	12
4.	Bürokratiekostenermittlung.....	12
5.	Verfahrensablauf	12
6.	Fazit	13

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Satz 1 des Sozialgesetzbuches Fünftes Buch (SGB V) für die vertragsärztliche Versorgung der in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherten Personen neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden daraufhin, ob der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der GKV erbracht werden darf.

Gemäß § 7 Absatz 2 Satz 2 der Methodenbewertungsverfahrensverordnung (MBVerfV) und 2. Kapitel § 13 Absatz 4 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann der G-BA entsprechend dem Ergebnis der abschließenden Gesamtbewertung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nur Folgendes beschließen:

1. die Anerkennung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode und die Regelung der notwendigen Anforderungen nach § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 und 3 SGB V,
2. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist, und die gleichzeitige Beschlussfassung einer Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 und 2 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens,
3. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere, weil sie schädlich oder unwirksam ist.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Antrag zur Bewertung der Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V wurde von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung am 7. Juli 2011 gestellt. Der G-BA hatte am 15. September 2016 das Bewertungsverfahren im Hinblick auf eine laufende Studie [Proteomic Prediction and Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibition Prevention Of Early Diabetic nephropathy In Type 2 Diabetic Patients With Normoalbuminuria (PRIORITY)] bis zum 30. Juni 2020 ausgesetzt. Aufgrund des frühzeitigen Abschlusses dieser Studie konnten die Beratungen am 19. Dezember 2019 bereits vor Ablauf der Aussetzungsfrist wiederaufgenommen werden.

Die folgenden Ergebnisse des Bewertungsverfahrens umfassen die sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens, des Potenzials und der medizinischen Notwendigkeit sowie die sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus. Bei der Bewertung wurden die Ergebnisse des Rapid Reports des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 2. Juli 2020 und die Stellungnahmen, die vor der abschließenden Entscheidung des G-BA eingeholt wurden, berücksichtigt.

2.1 Medizinischer Hintergrund

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.

Patientinnen und 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 Diabetikerinnen und 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).¹ Diese Therapie wird für Diabetiker mit arteriellem Hypertonus empfohlen – unabhängig von der Albumin-Kreatinin-Ratio (AKR) – also auch bei Patientinnen und Patienten mit Normalalbuminurie. Zusätzlich verweisen aktuelle Leitlinien auf mögliche Vorteile durch den Einsatz bestimmter Antidiabetika aus der Gruppe der Sodium dependent glucose co-transporter 2 (SGLT-2)-Hemmer oder der Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten mit dem Ziel, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten kardiovaskulärer oder renaler Ereignisse zu reduzieren.^{1,2}

2.2 Beschreibung der Methode

Die Proteomanalyse ist eine neue Untersuchungsmethode, 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 einer Massenspektrometrie 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 der Patientin oder des Patienten. Anhand dieser DNP-spezifischen Proteine wird sodann ein Score berechnet, der zu einer klinischen Aussage bezüglich DNP führt. Der dem G-BA bekannte und für die vorliegende Bewertung relevante Score baut auf der Analyse von 273 Proteinen auf (CKD273-Score) unter Anwendung der Vorgehensweise des DiaPat®-DN-PROteom-Tests. Der Test weist den Patientinnen oder Patienten ein hohes oder niedriges Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie zu (Trennwert des CKD273-Scores = 0,154).

1 ESC Leitlinie, Costantino et al (Fußnote 15)

2 NVL Konsultationsfassung (Fußnote 17)

Die Proteomanalyse soll bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Hypertonie eine DNP früher und präziser als mit der konventionellen Diagnostik vorhersagen. Die frühere Diagnose soll eine frühere oder gezieltere therapeutische Intervention ermöglichen und damit eine Nierenschädigung und andere diabetesassoziierte Folgeerkrankungen verringern oder vermeiden und sogar eine Rückbildung einer möglichen Schädigung erreichen.

2.3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

2.3.1 Nutzenbewertung durch das IQWiG

Für die Bewertung der Evidenz zu dem gegenständlichen Verfahren hat der G-BA den Rapid Report D19-02 vom 2. Juli 2020³ des von ihm beauftragten IQWiG als eine Grundlage der Beratung herangezogen. Das IQWiG hat den Nutzen der Proteomanalyse zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

Für seine Bewertung hat das IQWiG die Ergebnisse der aussetzungsbegründenden PRIORITY-Studie⁴ herangezogen. In einer ergänzenden systematischen Literaturrecherche, die auf der Literaturrecherche für den ersten IQWiG-Bericht zur Proteomanalyse aus dem Jahr 2015 (D13-01) aufbaute, wurden keine weiteren abgeschlossenen, geplanten oder laufenden Studien identifiziert, die für eine Nutzenbewertung geeignet wären.

Das IQWiG beschreibt die PRIORITY-Studie als eine multizentrische prospektive Kohortenstudie mit eingebetteter doppelblinder randomisierter kontrollierter Studie (Studie im Hybrid-Design). In die Studie wurden 1.775 Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Normoalbuminurie und erhaltener Nierenfunktion eingeschlossen.

Im Rahmen der Studie erhielten alle Teilnehmenden eine Proteomanalyse und Bestimmung des CKD273-Scores. Während Teilnehmende mit einem niedrigen Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie gemäß CKD273-Score ($\leq 0,154$, $n = 1.559$) ohne weitere Intervention nachbeobachtet wurden, wurden die Teilnehmenden mit hohem Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie gemäß CKD273-Score ($> 0,154$; $n = 216$) der eingebetteten randomisierten kontrollierten Studie zugeführt. Dabei erfolgte eine randomisierte Zuteilung entweder zu einer Behandlung mit 25mg Spironolacton einmal täglich oder zu einer Placebobehandlung.

Die Studie setzt sich somit aus zwei Studienteilen zusammen. Mit dem randomisierten Studienteil sollte die Frage beantwortet werden, ob Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko gemäß CKD273-Score von einer frühzeitigen Proteomanalyse-basierten Intervention mittels Spironolacton profitieren. Im Rahmen der prospektiven Kohortenstudie (Prognose-Studienteil) wurde geprüft, ob Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Wert im CKD273-Score eine höhere Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer Mikroalbuminurie haben als solche mit niedrigem Wert im CKD273-Score. Für seine Bewertung betrachtete das IQWiG nur den randomisierten Studienteil der PRIORITY-Studie.

³ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Rapid Report [D19-02] Proteomanalyse zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus, <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentose-verfahren/d-projekte/d19-02-proteomanalyse-im-urin-zur-erkennung-einer-diabetischen-nephropathie-bei-patientinnen-und-patienten-mit-diabetes-mellitus-und-arteriellem-hypertonus-aktualisierung-zum-auftrag-d13-01-rapid-report.12727.html>

⁴ Tofte N, Lindhardt M, Adamova K, Bakker SJL, Beige J, Beulens JWJ et al. Early detection of diabetic kidney disease by urinary proteomics and subsequent intervention with spironolactone to delay progression (PRIORITY): a prospective observational study and embedded randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8(4): P301-P312.

In seine Bewertung schloss das IQWiG die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, chronische Nierenerkrankung (operationalisiert als terminale Niereninsuffizienz), kardiovaskuläre Morbidität, behandlungsbedingte Retinopathien, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen ein. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial der PRIORITY-Studie stuft das IQWiG endpunktübergreifend als hoch ein. Die Begründung dafür lag in diskrepanten Angaben aus unterschiedlichen Quellen hinsichtlich des Patientenflusses in Bezug auf Studien- bzw. Therapieabbrüche. Auch durch eine diesbezügliche Autorenanfrage konnte diese Diskrepanz nicht aufgelöst werden.

Im Fazit seiner Bewertung kam das IQWiG zu folgendem Ergebnis⁵

„Grundlage der Bewertung war eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT), die den Effekt von Spironolacton 25 mg untersuchte bei Personen, denen basierend auf einer Proteomanalyse und Bestimmung des CKD273-Scores ein hohes Risiko für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie zugewiesen wurde.

Bezüglich der Endpunkte Gesamtmortalität, chronische Nierenerkrankungen, kardiovaskuläre Morbidität, behandlungsbedürftige Retinopathien, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen Gynäkomastie ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer Proteomanalyse-basierten Spironolacton-Gabe bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonie und Normoalbuminurie. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen nicht vor.

Insgesamt ergab sich daher kein Nutzen oder Schaden einer diagnostisch-therapeutischen Strategie mit Anwendung der Proteomanalyse.

Laufende oder geplante Studien wurden nicht identifiziert.“

2.3.2 Nutzenbewertung durch den G-BA

Der G-BA schließt sich der Bewertung des IQWiG an. Die Gabe von Spironolacton wird in Leitlinien zur antihypertensiven Behandlung bei schwer einstellbarer arterieller Hypertonie empfohlen, wenn mit einer Dreifachtherapie gemäß Stufenschema keine ausreichende Blutdrucksenkung erreicht werden kann⁶. Die Patientinnen und Patienten waren in der Studie im Wesentlichen mit Antihypertensiva gut eingestellt und die Einnahme von Spironolacton als zusätzliches Arzneimittel sollte zum Erhalt der Nierenfunktion dienen. Im Ergebnis - wie in Kapitel 2.3.1 - dargestellt gab es bei den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtmortalität/kardiovaskuläre Morbidität/behandlungsbedürftige Retinopathien/schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis keinen signifikanten Unterschied zwischen einer Behandlung mit Spironolacton und Placebo. Auch hinsichtlich des primären Endpunkts, bestätigte Mikroalbuminurie, zeigte die Studie keinen möglichen Vorteil für die Spironolacton-Gruppe. Die Studie untersuchte daneben eine Reihe weiterer Surrogatendpunkte. Statistisch signifikante Unterschiede, sofern sie vorlagen, zeigten sich jedoch konsistent zuungunsten der Spironolacton-Therapie. Dies betraf die Surrogatendpunkte Hyperkaliämie, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m² (in der Studie als chronische Nierenerkrankung Stadium 3 betrachtet) und den kombinierten Endpunkt Retinopathien und / oder Lasertherapie wegen Retinopathie. Wegen der fehlenden (bzw. unklaren) Patientenrelevanz sind diese Ergebnisse zwar nicht als Schaden interpretierbar. Jedoch deutet keiner der untersuchten Endpunkte auf mögliche Vorteile der frühzeitigen Proteomanalyse-basierten Spironolacton-Gabe hin⁷.

⁵ Seite 13 des IQWiG-Rapid Reports

⁶ IQWiG -Rapid Report D19-02 Version 1.1; S 40

⁷ IQWiG -Rapid Report D19-02 Version 1.1; S 10

Die PRIORITY-Studie konnte somit nicht nachweisen, dass eine auf dem Ergebnis der Proteomanalyse aufbauende Therapie mittels Spironolacton patientenrelevante Endpunkte positiv beeinflusst. Hingegen weist die Patientengruppe unter Spironolacton-Therapie gegenüber der Patientengruppe unter Placebo häufiger eine potenziell schädliche Hyperkaliämie auf. Es existieren auch keine anderen randomisierten kontrollierten Studien, die eine auf der Proteomanalyse aufbauende Anwendung einer Therapieoption zur Vorbeugung oder Verlangsamung der Entwicklung einer diabetischen Nephropathie untersuchten. Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus solchen Studien mit höchster Ergebnissicherheit wären aber für den Nutznachweis der Proteomanalyse erforderlich gewesen (vgl. 2. Kapitel § 13 Absatz 2 Satz 1 VerfO). Denn die Durchführung der PRIORITY-Studie hat gezeigt, dass es weder unmöglich noch unangemessen ist, Studien der Evidenzstufe I zu fordern. Auf die Einbeziehung von Unterlagen und Nachweisen niedrigerer Evidenzstufen kann gemäß § 4 Absatz 4 Satz 3 MBVerfV, 2. Kapitel § 11 Absatz 2 Satz 2 VerfO verzichtet werden, da die Ergebnisse der PRIORITY-Studie hinreichend aussagekräftig sind, um die Bewertungsentscheidung zu treffen. Daher kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Nutzen der Proteomanalyse als nicht belegt anzusehen ist.

2.4 Bewertung des Potenzials

Ein Potenzial als erforderliche Behandlungsalternative kann sich gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 3 Satz 1 VerfO etwa dadurch ergeben, dass die Methode aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann. Gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 4 VerfO ergibt sich das Potenzial einer Erprobung insbesondere dann, wenn zumindest so aussagefähige wissenschaftliche Unterlagen vorliegen, dass auf dieser Grundlage eine Studie geplant werden kann, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Das fehlende Potenzial ergibt sich nach § 7 Absatz 2 Satz 2 Nummer 3 MBVerfV, 2. Kapitel § 14 Absatz 3 Satz 2 VerfO insbesondere dann, wenn der G-BA auf Grundlage der vorliegenden Evidenz positiv feststellt, dass eine Methode schädlich oder unwirksam ist.

2.4.1 Potenzialbewertung durch das IQWiG

Das IQWiG hat auch das Potenzial der Proteomanalyse zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte untersucht.

Fazit des IQWiG⁸

„Auf Basis der dem Institut insgesamt vorliegenden Unterlagen zur Methode lässt sich ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative nicht erkennen.“

⁸ Seite 12 des IQWiG-Rapid Reports

2.4.2 Potenzialbewertung durch den G-BA

In seiner Bewertung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Anwendung der Proteomanalyse bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arterieller Hypertonie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Der Grund für dieses Bewertungsergebnis ist, dass die zu der Proteomanalyse vorliegenden Daten aufzeigen, dass von einer Unwirksamkeit des Tests (entsprechend § 7 Absatz 2 Satz 2 Nummer 3 MBVerfV) auszugehen ist. Diese Einschätzung wird nachstehend begründet. Der G-BA folgt in seiner Bewertung dem Urteil des IQWiG, das der Proteomanalyse ebenfalls kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative zugesprochen hat.

Das Ziel der Proteomanalyse ist es, frühzeitig Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die im Verlauf ihrer Diabeteserkrankung eine diabetische Nephropathie entwickeln werden. Frühzeitig bedeutet in diesem Zusammenhang, dass der Zeitpunkt der Ermittlung des erhöhten Risikos deutlich vor dem Zeitpunkt liegt, zu dem die bisher übliche Diagnostik mittels Bestimmung der Albuminexkretion und des Serumkreatinins die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie anzeigen. Ein weiteres Ziel in der diagnostisch-therapeutischen Kette ist zudem, die Patientinnen und Patienten mit im Ergebnis der Proteomanalyse erhöhtem Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie einer wirksamen Therapie zuzuführen, die der Entwicklung der diabetischen Nephropathie vorbeugen oder die Entwicklung jedenfalls verlangsamen kann. So könnte die Proteomanalyse zum längerfristigen Erhalt der Nierenfunktion bei bestimmten Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arterieller Hypertonie führen.

Um für die Proteomanalyse das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative festzustellen, wären folgende Voraussetzungen zu erfüllen: Zunächst wären Daten erforderlich, die erwarten lassen, dass der Test zu einem Zeitpunkt, zu dem die bisher übliche Diagnostik negativ ausfällt, die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie sicher vorhersagen kann. Darüber hinaus müssten therapeutische Alternativen vorliegen, die man Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonie und erhöhtem Risiko der Entwicklung einer diabetischen Nephropathie anbieten könnte. Der Einsatz dieser Therapiealternativen müsste mit der Erwartung verbunden sein, dass bei der betroffenen Patientengruppe die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie jedenfalls verlangsamt wird und die Nierenfunktion länger erhalten bleibt.

Zur Potenzialbewertung können die Ergebnisse aus dem prognostischen Teil der PRIORITY-Studie herangezogen werden. Mit dem prognostischen Teil der PRIORITY-Studie liegen prospektiv erhobene Daten zur Beurteilung der prognostischen Güte der Proteomanalyse hinsichtlich der Entwicklung einer Mikroalbuminurie vor. Zwar konnte in der PRIORITY-Studie gezeigt werden, dass Patientinnen und Patienten mit positivem Testergebnis in der Proteomanalyse mit höherer Wahrscheinlichkeit im Studienverlauf eine Mikroalbuminurie entwickelten als Patientinnen und Patienten mit negativem Testergebnis (Hazard Ratio: 2,48 [1,80 – 3,42], $p < 0,0001$). Dennoch ist aufgrund der Ergebnisse der PRIORITY-Studie nicht davon auszugehen, dass die Proteomanalyse eine Patientengruppe identifizieren kann, die mit hoher Wahrscheinlichkeit im Krankheitsverlauf eine diabetische Nephropathie entwickeln wird. Denn bei Betrachtung der Ergebnisse aus der PRIORITY-Studie dürfen nicht nur die Verhältniszahlen zur Entwicklung einer Mikroalbuminurie berücksichtigt werden. Diese ergaben, dass 61 der 216 Studienteilnehmenden aus der Hochrisikogruppe eine Mikroalbuminurie entwickelten (28 %), während in der Niedrigrisikogruppe zu Studienende 139 der 1559 Studienteilnehmenden eine Mikroalbuminurie aufwiesen (9 %). Somit haben Teilnehmende der Hochrisikogruppe zwar eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer Mikroalbuminurie. Allerdings ist zu beachten, dass die Proteomanalyse deutlich mehr Studienteilnehmende in die Niedrigrisikogruppe eingeordnet hat als in die Hochrisikogruppe (1559 Niedrigrisikogruppe, 216 Hochrisikogruppe). Dies führt dazu, dass - trotz höherer Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer Mikroalbuminurie in der Hochrisikogruppe - die Mehrheit der Teilnehmenden mit Mikroalbuminurie der Niedrigrisikogruppe zugeordnet und somit durch die Proteomanalyse nicht erkannt wurden.

Zur Einordnung der prognostischen Aussagekraft der Proteomanalyse ist somit auch die Betrachtung der Testgüte mit Blick auf die Entwicklung einer Mikroalbuminurie erforderlich. Die Testgüte lässt sich rechnerisch aus den Angaben der PRIORITY-Studie erheben. Dabei ist es wichtig, aus der Hochrisikogruppe nur solche Studienteilnehmenden zu berücksichtigen, die keine Behandlung mit Spironolacton erhielten, da Spironolacton nicht den Versorgungsstandard darstellt und ein Einfluss der Therapie auf die Endpunkte nicht ausgeschlossen ist. Unter dieser Voraussetzung stellt sich die Testgüte wie folgt dar:

- Sensitivität: 20,1 % (35/174)
- Spezifität: 95,2 % (1420/1492)
- Positiver Vorhersagewert 32,7 % (35/107)
- Negativer Vorhersagewert: 91 % (1420/1559)

Die Ergebnisse zur Testgüte zeigen an, dass nur etwa ein Fünftel der Teilnehmenden, die im Studienverlauf eine Mikroalbuminurie entwickelten, mittels der Proteomanalyse identifiziert wurden (Sensitivität = 20,1 %). Hingegen blieben vier Fünftel der Teilnehmenden, die zu Studienende eine Mikroalbuminurie aufwiesen, im Ergebnis der Proteomanalyse unentdeckt. Trotz zeitnaher Entwicklung einer Mikroalbuminurie würde diesen Patientinnen und Patienten vermittelt, dass das Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie gering sei, und sie würden sich in Sicherheit wiegen. Zudem entwickelten zwei Drittel der Patientinnen und Patienten der Hochrisikogruppe im Studienverlauf keine Mikroalbuminurie (100 % - Positiver Vorhersagewert = 67,3 %). Für diese Patientengruppe kann von einer psychischen Belastung ausgegangen werden, da den Personen vermittelt wird, sie hätten ein hohes Risiko eine diabetische Nephropathie zu entwickeln. Aufgrund dieser Ergebnisse ist ersichtlich, dass der Test nicht geeignet ist, aus einer Gruppe von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Normalalbuminurie hinreichend trennscharf solche Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die im Verlauf der nächsten Jahre eine Mikroalbuminurie entwickeln werden.

Einschränkend ist festzuhalten, dass der Endpunkt Mikroalbuminurie kein patientenrelevanter Endpunkt im Kontext der diabetischen Nephropathie ist. Denn eine Mikroalbuminurie kann sich auch wieder zu einer Normalalbuminurie zurückentwickeln und Patientinnen und Patienten können auch eine diabetische Nephropathie entwickeln, ohne das Stadium einer Mikroalbuminurie zu durchlaufen^{9,10}. Um abschließend positiv festzustellen, dass ein diagnostischer Test die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie mit nachhaltiger Einschränkung der Nierenfunktion vorhersagen kann, wären somit prognostische Daten mit Blick auf patientenrelevante renale Endpunkte wie beispielsweise die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz oder der Beginn einer Behandlung mit Nierenersatzverfahren erforderlich. Allerdings ist die Albuminexkretion ein international anerkannter Marker in der Diagnostik der diabetischen Nephropathie und die Mikroalbuminurie häufig eine Vorstufe im natürlichen Krankheitsverlauf der diabetischen Nephropathie^{11,12}. Insofern können die vorliegenden Daten zur Mikroalbuminurie für die Bewertung des Potenzials der Proteomanalyse herangezogen werden. Da die Proteomanalyse bereits nicht in der Lage ist, die Mikroalbuminurie hinreichend sicher vorherzusagen, ist auch nicht von einer prognostischen Aussagekraft des Tests bei der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte, die sich regelhaft erst viele Jahre nach Entwicklung einer Mikroalbuminurie sicher beurteilen lassen, auszugehen.

⁹ Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63(1):225-32

¹⁰ Nicholas BS. Use of urinary proteomics in diagnosis and monitoring of diabetic kidney disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020 (4):261-262.

¹¹ Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020, 41, 255-323.

¹² McFarlane P, Cherney D, Gilbert R et al. 2018 Clinical Practice Guidelines: Chronic Kidney Disease in Diabetes. *Can J Diabetes* 42 2018 S201–S209

Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass die PRIORITY-Studie in der Auswertung sekundärer Endpunkte zeigte, dass die Studienteilnehmenden der Hochrisikogruppe mit signifikant höherer Wahrscheinlichkeit eine chronische Nierenerkrankung Stadium 3 (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) entwickelten (Hazard Ratio: 3,50 [2,50–4,90], p<0,0001). Aber genau wie für die Mikroalbuminurie zeigte sich auch für diesen Endpunkt bei der Betrachtung der Testgüte, dass nur ein sehr kleiner Anteil der Teilnehmenden der Hochrisikogruppe mit Placebobehandlung zu Studienende eine chronische Nierenerkrankung Stadium 3 aufwies (positiver Vorhersagewert: 14,0 % [15/107]) und der Großteil der Teilnehmenden mit Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung Stadium 3 unter Anwendung der Proteomanalyse in die Niedrigrisikogruppe eingeordnet wurde (1-Sensitivität: 88,8 % [119/134]).

Die PRIORITY-Studie ist die einzige dem G-BA bekannte Studie, die in einem prospektiv geplanten Studienansatz die prognostische Güte der Proteomanalyse untersuchte. Damit handelt es sich um die Studienergebnisse mit der höchsten Ergebnissicherheit zur prognostischen Güte, die für die Potenzialbewertung zur Verfügung standen. Ergebnisse aus Studien mit geringerer Ergebnissicherheit können die Ergebnisse aus Studien mit höherer Ergebnissicherheit nicht entkräften und würden insofern das Ergebnis der Potenzialbewertung nicht ändern.

Ergebnisse aus Studien mit geringerer Ergebnissicherheit weisen aber auch in dieselbe Richtung wie die Ergebnisse der PRIORITY-Studie, so beispielsweise eine Sekundäranalyse der DIRECT-Protect-2-Studie¹³. Die DIRECT-Protect-2-Studie ist eine multizentrische randomisierte kontrollierte Studie, die bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Normalalbuminurie den Einsatz von Candesartan im Vergleich zu einer Placebobehandlung untersuchte. Die Studie war darauf ausgerichtet, den Effekt von Candesartan auf die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie zu überprüfen. Da die Mikroalbuminurie ein sekundärer Endpunkt der Studie war, konnte an Urinproben der Teilnehmenden, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses gewonnen wurden, nachträglich eine Proteomanalyse durchgeführt und in einer Posthoc-Analyse ausgewertet werden, inwiefern die Proteomanalyse die Entwicklung einer Mikroalbuminurie vorhersagen kann. Auch in dieser Auswertung zeigte sich zwar, dass Studienteilnehmende in der Hochrisikogruppe mit signifikant höherer Wahrscheinlichkeit eine Mikroalbuminurie entwickelten (Hazard Ratio: 2,5 [1,4–4,3], p=0,002). Rechnerisch ergab sich aber auch in dieser Studie eine Sensitivität von 20,2 % und ein positiver Vorhersagewert von 25,0 %. Damit liegen die Ergebnisse zur prognostischen Güte aus der Posthoc-Analyse der DIRECT-Protect-2-Studie in der Größenordnung der Ergebnisse aus der PRIORITY-Studie.

In der Gesamtschau ist von einer Unwirksamkeit der Proteomanalyse auszugehen, da diese in Betrachtung der vorliegenden Erkenntnisse nicht geeignet ist, Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie sicher und trennscharf zu identifizieren.

¹³ Lindhardt M, Persson F, Zürbig P et al. Urinary proteomics predict onset of microalbuminuria in normoalbuminuric type 2 diabetic patients, a sub-study of the DIRECT-Protect 2 study. *Nephrol Dial Transplant* (2016) 0: 1–8.

2.5 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist eine Stoffwechselerkrankung im Blutzuckerstoffwechsel. Die bei einem Diabetes mellitus Typ 2 vorkommenden langanhaltenden hohen Blutzuckerwerte können zu Schädigungen an unterschiedlichen Organsystemen und damit zu verschiedenen Folgeerkrankungen führen. Als eine schwerwiegende Folgeerkrankung des Diabetes mellitus Typ 2 ist die diabetische Nephropathie anzusehen. Die diabetische Nephropathie entwickelt sich über viele Jahre, häufig über das Stadium einer Mikroalbuminurie und Makroalbuminurie. Im letzten Stadium der Erkrankung kommt es zu einer abnehmenden Nierenfunktion bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz, so dass eine Behandlung mit Nierenersatzverfahren angezeigt ist. Die diabetischen Nierenerkrankungen sind die häufigste Ursache für eine terminale Niereninsuffizienz und das Erfordernis eines Nierenersatzverfahrens. Die Anwendung von Nierenersatzverfahren geht für die Betroffenen mit einer erheblichen Belastung und beträchtlichen Einschränkung der Lebensqualität einher. Darüber hinaus haben Menschen mit einer diabetischen Nephropathie zusätzlich zum drohenden Funktionsverlust der Niere ein deutlich erhöhtes Risiko, an kardiovaskulären Erkrankungen zu versterben.

Es bestehen verschiedene Maßnahmen, die dazu beitragen können, der Entwicklung einer diabetischen Nephropathie vorzubeugen oder diese zu verlangsamen. Hierzu zählen eine optimale Blutzuckereinstellung, die Anwendung bestimmter oraler Antidiabetika oder die Beeinflussung von Lebensstilfaktoren wie Ernährung oder Rauchen. Bei Patientinnen und Patienten mit arterieller Hypertonie zählen zu diesen Maßnahmen darüber hinaus eine optimale Blutdruckeinstellung und die Anwendung von ACE-Hemmern und AT1-Rezeptorantagonisten.

Auch mit der Verfügbarkeit dieser Maßnahmen entwickeln weiterhin viele Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine diabetische Nephropathie. Insofern wäre es wünschenswert, weitere wirksame Therapieoptionen zur Behandlung oder Vorbeugung der diabetischen Nephropathie zur Verfügung zu haben. Es wäre ebenfalls wünschenswert, durch neue Diagnostika bestimmte Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie frühzeitiger identifizieren zu können. Eine weitere Voraussetzung für den sinnvollen Einsatz der Diagnostika wäre, dass man der identifizierten Patientengruppe eine spezifische und wirksame Therapie anbieten könnte.

Obwohl somit weiterhin Optimierungsbedarf in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit diabetischer Nephropathie besteht, ist die medizinische Notwendigkeit zum Einsatz der Proteomanalyse nicht gegeben. Dies liegt darin begründet, dass der Nutzen der Proteomanalyse nicht nachgewiesen ist und sie auch nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist. Der Einsatz der Proteomanalyse ist insofern nicht mit der Erwartung verbunden, dass sie die Versorgungssituation von Patientinnen und Patienten mit diabetischer Nephropathie verbessern könnte.

2.6 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit

Da die Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus für die vertragsärztliche Versorgung geeignet und ambulant durchführbar wäre, gelten die im Kapitel 2.5 dargestellten Betrachtungen insbesondere auch für den vertragsärztlichen Sektor. Aus den genannten Gründen stellt der G-BA fest, dass die Methode im vertragsärztlichen Sektor medizinisch nicht notwendig ist.

2.7 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Für die gesundheitsökonomische Betrachtung der Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus ist es prinzipiell notwendig, einerseits die Kostendifferenz für die Versorgung mit und ohne diese Methode (inkrementelle Kosten) sowie andererseits die Effekte mit und ohne Einsatz der Methode (inkrementelle Effekte) zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Aufgrund des fehlenden Nutzens und Potenzials ist der Einsatz der Proteomanalyse unwirtschaftlich.

2.8 Gesamtbewertung

Im Ergebnis der Gesamtabwägung stellt der G-BA Folgendes fest:

Der Nutzen der Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus ist nicht hinreichend belegt. Der Grund ist, dass die randomisierte kontrollierte PRIORITY-Studie nicht zeigen konnte, dass eine auf dem Ergebnis der Proteomanalyse basierende Zusatzbehandlung mit Spironolacton patientenrelevante Vorteile für Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus bietet. Es liegen auch keine Ergebnisse aus weiteren randomisierten kontrollierten Studien mit vergleichbarer Fragestellung vor.

Die Proteomanalyse weist auch nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf. Das fehlende Potenzial ist insbesondere durch die geringe prognostische Güte der Untersuchungsmethode zur Vorhersage einer diabetischen Nephropathie begründet. Die Mikroalbuminurie ist häufig eine natürliche Vorstufe im Krankheitsverlauf der diabetischen Nephropathie. Die PRIORITY-Studie untersuchte in einem zweiten, nicht randomisierten Studienteil, wie gut die Proteomanalyse die Entwicklung einer Mikroalbuminurie vorhersagen kann. Im Ergebnis der Studie wurden nur etwa ein Fünftel der Teilnehmenden, die im Studienverlauf eine Mikroalbuminurie entwickelten, mittels der Proteomanalyse identifiziert (Sensitivität = 20,1 %). Außerdem wiesen nur ein Drittel der Teilnehmenden, denen durch die Proteomanalyse ein hohes Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie attestiert wurde, zu Studienende eine Mikroalbuminurie auf (positiver Vorhersagewert = 32,7 %). Damit ist die Proteomanalyse in Betrachtung der vorliegenden Erkenntnisse nicht geeignet, aus der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus hinreichend sicher und trennscharf solche zu erkennen, die ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie aufweisen. Insofern ist von einer Unwirksamkeit der Proteomanalyse auszugehen und die Methode bietet nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.

Die diabetische Nephropathie ist eine schwerwiegende und häufige Folgeerkrankung des Diabetes mellitus Typ 2. Sie führt im Endstadium zum Nierenversagen und kann die Behandlung mit Nierenersatzverfahren erforderlich machen. Obwohl somit weiterhin Optimierungsbedarf in der Früherkennung und Behandlung der diabetischen Nephropathie besteht, ist die medizinische Notwendigkeit zum Einsatz der Proteomanalyse aufgrund des fehlenden Nutzens und Potenzials nicht gegeben.

In der Gesamtbewertung darf die Methode daher nicht als Untersuchungsmethode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbracht werden.

3. Würdigung der Stellungnahmen

Das Stellungnahmeverfahren ist im Kapitel B des Abschlussberichts dokumentiert.

Die vorgetragenen Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten Beschlussinhalten wurden ausgewertet (siehe Kapitel B-6.1 und B-7.3 des Abschlussberichts). Es ergibt sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Beschlussentwurfes.

4. 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.

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
15.09.2016	G-BA	Beschluss zur Aussetzung des Bewertungsverfahrens
19.12.2019	G-BA	Beschluss zur Wiederaufnahme des Bewertungsverfahrens
19.12.2019	G-BA	Beauftragung des IQWiG mit Nutzenbewertung in Form eines Rapid Reports
02.07.2020	IQWiG	Rapid-Report D19-02: Proteomanalyse zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus
08.10.2020	UA MB	Beratung der Beschlussunterlagen und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
12.11.2020	UA MB	Anhörung
26.11.2020	UA MB	Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen sowie abschließende Beratung zur Vorbereitung der Beschlussfassung durch das Plenum
17.12.2020	G-BA	Beschluss zur Änderung der MVV-RL

6. Fazit

Nach differenzierter Abwägung kommt der G-BA zu folgender Entscheidung:

Die Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus darf nicht als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden.

Diese Methode umfasst den Einsatz eines Tests zur Erhebung spezifischer Proteine im Urin mittels Kapillarelektrophorese und Massenspektrometrie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus. Die auf einem bestimmten Algorithmus aufbauende Analyse der Proteine soll eine prognostische Aussage im Hinblick auf die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie ermöglichen.

Berlin, den 17. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken