

# **Zusammenfassende Dokumentation**



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:  
Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer  
diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ  
2 und arteriellem Hypertonus**

Stand: 20. November 2020

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 Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>4</b>
<b>A-1 Rechtsgrundlage .....</b>	<b>4</b>
<b>A-2 Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>4</b>
A-2.1 Medizinischer Hintergrund .....	4
A-2.2 Beschreibung der Methode .....	4
A-2.3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens .....	4
A-2.3.1 Nutzenbewertung durch das IQWiG .....	4
A-2.3.2 Nutzenbewertung durch den G-BA .....	4
A-2.4 Bewertung des Potenzials .....	4
A-2.4.1 Potenzialbewertung durch das IQWiG .....	4
A-2.4.2 Potenzialbewertung durch den G-BA .....	4
A-2.5 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit .....	4
A-2.6 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit .....	5
A-2.7 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit .....	5
A-2.8 Gesamtbewertung .....	5
<b>A-3 Würdigung der Stellungnahmen .....</b>	<b>5</b>
<b>A-4 Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>5</b>
<b>A-5 Verfahrensablauf .....</b>	<b>5</b>
<b>A-6 Fazit .....</b>	<b>5</b>
<b>A-7 Beschluss zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung .....</b>	<b>6</b>
<b>A-8 Anhang .....</b>	<b>7</b>
A-8.1 Beschluss zur Wiederaufnahme des Bewertungsverfahrens und Beauftragung des IQWiG .....	7
A-8.2 Rapid Report des IQWiG .....	7
A-8.3 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Absatz 1 SGB V .....	7
<b>B Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA .....</b>	<b>8</b>
<b>B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen .....</b>	<b>8</b>
<b>B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>8</b>

<b>B-3</b>	<b>Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer .....</b>	<b>8</b>
<b>B-4</b>	<b>Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen .....</b>	<b>9</b>
B-4.1	Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde .....	9
B-4.2	Institutionen/Organisationen, die unaufgefordert eine Positionierung abgegeben haben.....	10
<b>B-5</b>	<b>Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>11</b>
<b>B-6</b>	<b>Auswertung der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....</b>	<b>12</b>
B-6.1	Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahme der im Kapitel B-4.1 aufgeführten Institutionen/Organisationen.....	12
B-6.2	Auswertung der Positionierungen der Institutionen/Organisationen, die unaufgefordert eine Positionierung abgegeben haben.....	32
<b>B-7</b>	<b>Mündliche Stellungnahmen.....</b>	<b>57</b>
B-7.1	Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten .....	57
B-7.2	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	59
B-7.3	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen.....	59
B-7.4	Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen .....	59

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AG	Arbeitsgruppe
BAnz	Bundesanzeiger
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LL	Leitlinie
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
UA	Unterausschuss
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung

## **A Tragende Gründe und Beschluss**

### **A-1 Rechtsgrundlage**

*[wird noch ergänzt: Textierung s. Tragende Gründe]*

### **A-2 Eckpunkte der Entscheidung**

*[wird noch ergänzt: Textierung s. Tragende Gründe]*

#### **A-2.1 Medizinischer Hintergrund**

*[wird noch ergänzt: Textierung s. Tragende Gründe]*

#### **A-2.2 Beschreibung der Methode**

*[wird noch ergänzt: Textierung s. Tragende Gründe]*

#### **A-2.3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens**

*[wird noch ergänzt: Textierung s. Tragende Gründe]*

##### **A-2.3.1 Nutzenbewertung durch das IQWiG**

*[wird noch ergänzt: Textierung s. Tragende Gründe]*

##### **A-2.3.2 Nutzenbewertung durch den G-BA**

*[wird noch ergänzt: Textierung s. Tragende Gründe]*

#### **A-2.4 Bewertung des Potenzials**

*[wird noch ergänzt: Textierung s. Tragende Gründe]*

##### **A-2.4.1 Potenzialbewertung durch das IQWiG**

*[wird noch ergänzt: Textierung s. Tragende Gründe]*

##### **A-2.4.2 Potenzialbewertung durch den G-BA**

*[wird noch ergänzt: Textierung s. Tragende Gründe]*

#### **A-2.5 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit**

*[wird noch ergänzt: Textierung s. Tragende Gründe]*

#### **A-2.6 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit**

*[wird noch ergänzt: Textierung s. Tragende Gründe]*

#### **A-2.7 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit**

*[wird noch ergänzt: Textierung s. Tragende Gründe]*

#### **A-2.8 Gesamtbewertung**

*[wird noch ergänzt: Textierung s. Tragende Gründe]*

### **A-3 Würdigung der Stellungnahmen**

Der G-BA hat die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ausgewertet. Das Stellungnahmeverfahren ist im Abschlussbericht unter Abschnitt B dokumentiert.

#### **A-4 Bürokratiekostenermittlung**

*[wird noch ergänzt: Textierung s. Tragende Gründe]*

#### **A-5 Verfahrensablauf**

*[wird noch ergänzt, s. Tragende Gründe]*

#### **A-6 Fazit**

*[wird noch ergänzt, s. Tragende Gründe]*

## **A-7 Beschluss zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung**

Veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAZ) AT am TT. Monat JJJJ

*[GF: wird noch ergänzt]*

## **A-8 Anhang**

### **A-8.1 Beschluss zur Wiederaufnahme des Bewertungsverfahrens und Beauftragung des IQWiG**

Der Beschluss zur Wiederaufnahme des Bewertungsverfahrens und zur Beauftragung des IQWiGs sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

### **A-8.2 Rapid Report des IQWiG**

Rapid Report des IQWiG zur Proteomanalyse zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus (Auftrag D19-02, Version 1.1, Stand: 02.07.2020): <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/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>

### **A-8.3 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Absatz 1 SGB V**

**[GF: wird noch ergänzt]**

## **B Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA**

### **B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen**

Der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 8. Oktober 2020 die folgenden Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen ist, festgestellt:

- Bundesärztekammer (gemäß § 91 Absatz 5 SGB V)
- jeweils einschlägige in der AWMF organisierte Fachgesellschaften (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V)
- maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V)
- betroffener Medizinproduktehersteller (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V).

### **B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens**

Der Unterausschuss Methodenbewertung beschloss in seiner Sitzung am 8. Oktober 2020 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Absatz 5, § 91 Absatz 5a und § 92 Absatz 7d SGB V. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 8. Oktober 2020 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von 4 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

### **B-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 G-BA Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist und
- dass u. a. dann von einer Anhörung abgesehen werden kann, wenn ein Stellungnahmeberechtigter auf sein Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet und der zuständige Unterausschuss keine Fragen zur schriftlichen Stellungnahme hat.

## B-4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen

### B-4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
<b>Stellungnahmeberechtigte gemäß § 91 Absatz 5 SGB V</b>		
Bundesärztekammer		Verzicht auf die Abgabe einer Stellungnahme
<b>Jeweils einschlägige in der AWMF organisierte Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V</b>		
Deutsche Diabetes Gesellschaft	03.11.2020	Teilnahme an der Anhörung
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin	Keine schriftlichen Stellungnahmen abgegeben	
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie		
Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention - Deutsche Hochdruckliga		
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin		
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie		
Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin		
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin		
<b>Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V</b>		
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland	Keine schriftlichen Stellungnahmen abgegeben	
Bundesverband der Hörgeräte-Industrie		
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik		
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller		
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie		
Bundesverband Gesundheits-IT		
Bundesverband Medizintechnologie		
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel		
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien		
Verband CPM Therapie		
Verband der Deutschen Dental-Industrie		
Verband der Diagnostica-Industrie		

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen		
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie	Keine schriftlichen Stellungnahmen abgegeben	
Zentralvereinigung medizintechnischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater		
<b>betreffener Medizinproduktehersteller (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V)</b>		
Mosaiques diagnostics and therapeutics AG	05.11.2020	Verzicht auf die Abgabe einer mündlichen Stellungnahme

#### B-4.2 Institutionen/Organisationen, die unaufgefordert eine Positionierung abgegeben haben

Die folgenden nicht zur Stellungnahme berechtigten Institutionen/Organisationen haben unaufgefordert Unterlagen eingereicht:

Organisationen/Institutionen	Eingang der Positionierung
Medizinische Universität Wien	27.10.2020
Tirol Kliniken	27.10.2020
Universitair Ziekenhuis Gent	29.10.2020
University of Leuven, Belgien	29.10.2020
Klinikum St. Georg, Leipzig; Prof. Dr. Joachim Beige Abteilung Nephrologie und KfH Nierenzentrum	29.10.2020
Klinikum Bayreuth	30.10.2020
Klinikum St. Georg, Leipzig; Dr. med. Ralph Wendt Klinik für Infektiologie/Tropenmedizin, Nephrologie und Rheumatologie	31.10.2020
University of Glasgow, Institute of Cardiovascular and Medical Sciences	31.10.2020

### **B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Den Stellungnehmern wurden der Beschlussentwurf sowie die Tragenden Gründen zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung übermittelt.

Die Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

## B-6 Auswertung der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

### B-6.1 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahme der im Kapitel B-4.1 aufgeführten Institutionen/Organisationen

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

	Stellungnehmer	Änderungsvorschlag/Begründung/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
1.	Deutsche Diabetes Gesellschaft	<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die 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 aufgrund des frühzeitigen Abschlusses der Studie [Proteomic Prediction and Renin Angiotensin Aldosterone System Inhibition Prevention Of Early Diabetic nephropathy In Type 2 Diabetic Patients With Normoalbuminuria (PRIORITY)] [1] wieder aufgenommen und legt nun unter Berücksichtigung der Ergebnisse des Rapid Reports des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 2. Juli 2020 eine Beschlussfassung vor. In der PRIORITY-Studie wurde erstmals untersucht, ob ein im Urin ausgeschiedenes Proteinmuster mit Kollagenfragmenten (CKD273), die mit frühen fibrotischen Umbauvorgängen bei der diabetischen Nephropathie assoziiert sind, bei Personen mit Typ-2-Diabetes, normaler Nierenfunktion und noch nicht nachweisbarer Albuminausscheidung im Urin die Progression zur Mikroalbuminurie früher erkennen kann und so möglicherweise eine Entscheidungshilfe für nephroprotektive Therapieschritte bieten kann. Der primäre Endpunkt dieser prospektiven Observationsstudie war die Entwicklung einer Albuminurie (nach Standarddefinition als Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis [UACR]</p>	<p>Der G-BA hat für die Bewertung der Proteomanalyse die Daten aus der PRIORITY-Studie detailliert betrachtet und ausgewertet. Er berücksichtigt bei seiner Bewertung sowohl die Daten aus dem prognostischen Teil der PRIORITY-Studie zur Mikroalbuminurie als auch zur Senkung der glomerulären Filtrationsrate. Dabei gelangt der G-BA unter Auswertung der Testgüte zu dem Ergebnis, dass die Proteomanalyse nicht geeignet ist, Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie sicher und trennscharf zu identifizieren. Somit weist die Methode kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf, auch wenn in der PRIORITY-Studie gleichzeitig gezeigt werden konnte, dass Patientinnen und Patienten</p>	keine Änderung

	Stellungnehmer	Änderungsvorschlag/Begründung/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
		<p>von &gt;30 mg/g in mindestens 2 von 3 morgendlichen Spontanurinproben). Insgesamt wurden 1775 Patienten über 2,5 Jahre beobachtet. 1559 (88%) wiesen ein Niedrigrisiko Urin-Proteom-Muster und 216 (12%) ein Hochrisiko-Muster auf. Eine Progression zur Mikroalbuminurie wurde bei 61 (28%) von 216 Studienteilnehmenden mit hohem Risiko und 139 (9%) von 1559 Studienteilnehmenden mit niedrigem Risiko beobachtet (Hazard Ratio [HR] 2,48; Konfidenzintervall [CI] 1,80–3,42 p&lt;0,0001] nach Bereinigung um die Ausgangsvariablen Alter, Geschlecht, HbA1c, systolischer Blutdruck, Retinopathie, UACR und glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]) [1,2].</p> <p>Ein sekundärer Endpunkt der Studie untersuchte prospektiv die Intervention mit dem Aldosteronantagonisten Spironolacton (25 mg/d) bei der deutlich kleineren Subgruppe der Studienteilnehmenden mit hohem Nephropathie-Risiko. Diese Intervention zeigte keinen vorteilhaften Effekt auf die zeitliche Entwicklung der Proteinurie. In seiner Beurteilung kommt der G-BA unter Berücksichtigung der Ergebnisse des entsprechenden Rapid Reports des IQWiG zu dem Beschluss, dass der Nutzen der Proteomanalyse als nicht belegt anzusehen ist.</p> <p><b>Stellungnahme</b></p> <p>Aus Sicht der DDG stellt die Proteomanalyse mit dem in der PRIO-RITY Studie prospektiv untersuchten CKD273 Muster eine Verbesserung in der Früherkennung der diabetischen Nephropathie dar. In dieser Studie waren die Teilnehmer präspezifiziert in ein hohes oder ein niedriges Risiko eingeteilt worden (CKD273 classifier score &lt;0,154 entsprechend niedrigem Risiko, &gt;0,154 entsprechend hohem Risiko). Für den Verlauf der Nierenfunktion über den Studienzeitraum ergab sich neben den oben angegebenen Ergebnissen für den primären Endpunkt ein signifikanter Unterschied beider Gruppen bezüglich der Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung im Sta-</p>	<p>mit positivem Testergebnis in der Proteomanalyse mit höherer Wahrscheinlichkeit im Studienverlauf eine Mikroalbuminurie entwickelten als Patientinnen und Patienten mit negativem Testergebnis. Da aber Patientinnen und Patienten der niedrig Risikogruppe ebenfalls (und zwar zahlenmäßig deutlich höher) eine Mikroalbuminurie entwickeln, ist die Proteomanalyse nicht in der Lage trennscharf zwischen Hoch- und Niedrigrisikogruppen zu unterscheiden.</p> <p>Zu der Frage, ob für Patientinnen und Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie nach aktuellem Kenntnisstand spezifische Therapieoptionen bestehen, äußert der G-BA sich in seinen Tragenden Gründe nicht. Diese Frage kann aufgrund der geringen Testgüte der Proteomanalyse dahingestellt bleiben.</p> <p>Die detaillierte Begründung ist den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p> <p>In seiner schriftlichen Stellungnahme weist der Stellungnehmer der Proteomanalyse „einen zusätzlichen prognostischen Wert und einen Vorteil in der Früh-</p>	

	Stellungnehmer	Änderungsvorschlag/Begründung/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
		<p>dium CKD 3 oder höher: bei den zu Studieneinschluss Nierengesunden (eGFR &gt;60 ml/min pro 1,73 m<sup>2</sup>) wurde bei 48 (26%) von 184 an der Studie Teilnehmenden mit hohem Risiko und 119 (8%) von 1423 Teilnehmenden mit niedrigem Risiko eine Nierenfunktionsstörung CKD 3 oder höher beobachtet (HR 3,50; nach Anpassung für die Basisvariablen Alter, Geschlecht, HbA1c, systolischer Blutdruck, Retinopathie, UACR und glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]). Als post-hoc Endpunkt wurde eine 30%ige Reduktion der eGFR gegenüber dem Ausgangswert bei 42 (19%) von 216 Teilnehmenden mit hohem Risiko und 62 (4%) von 1559 Studienteilnehmenden mit niedrigem Risiko beobachtet (HR 5,15, p&lt;0,0001, nach Bereinigung um die Ausgangswerte eGFR und UACR). Nur sieben (entsprechend 3%) der Hochrisikopatienten und nur drei (0,19%) der Teilnehmenden mit niedrigem Risiko entwickelten im Studienzeitraum eine chronische Nierenerkrankung im Stadium 4 (eGFR &lt;30 mL/min pro 1,73 m<sup>2</sup>). Dies entspricht einer HR von 16,70 (p&lt;0,0001). Eine Verdoppelung des Serumkreatinins vom Ausgangswert wurde bei neun (4%) Teilnehmenden mit hohem Risiko gegenüber neun (1%) mit niedrigem Risiko beobachtet (HR bereinigt um eGFR und UACR vom Ausgangswert: 7,49; p&lt;0,0001; post hoc). Kein Teilnehmer entwickelte eine Nierenerkrankung im Endstadium.</p> <p>Die DDG sieht in diesen Ergebnissen einen zusätzlichen prognostischen Wert und einen Vorteil in der Früherkennung einer diabetischen Nephropathie durch die Inanspruchnahme der Proteomanalyse für das CKD273 Muster. Dies gilt besonders, wenn Endpunkte für eine weiter fortgeschrittene Nierenerkrankung betrachtet werden.</p> <p>Die in der Studie zusätzlich als getrennter sekundärer Endpunkt untersuchte medikamentöse Intervention mit Spironolacton muss in der</p>	<p>erkennung einer diabetischen Nephropathie“ zu, geht dabei jedoch nicht dezidiert auf die vom G-BA in seinen Tragenden Gründen vorgetragene Argumentation hinsichtlich der Testgüte ein. Zudem erläutert der Stellungnehmer nicht, auf welche Weise er die Anwendung der Proteomanalyse auf der Grundlage der Daten aus der PRIORITY-Studie in der Regelversorgung als gerechtfertigt erachtet.</p> <p>Im Rahmen der mündlichen Anhörung stellt der Stellungnehmer auf Nachfrage klar, dass er die Anwendung der Proteomanalyse in der Regelversorgung derzeit nicht für gerechtfertigt erachtet. Aus seiner Sicht sei es erforderlich den Test weiterzuentwickeln und möglicherweise bei bestimmten Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem Risiko zur Entwicklung von Begleitkomplikationen einzusetzen.</p> <p>Dem G-BA liegen keine Daten zum Einsatz der Proteomanalyse bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem bestimmten zusätzlichen Risikoprofil vor.</p>	

	Stellungnehmer	Änderungsvorschlag/Begründung/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
		<p>Betrachtung des diagnostischen Früherkennungsnutzens der diabetischen Nephropathie als separate und völlig getrennt zu betrachtende Fragestellung gesehen werden. Möglicherweise ist eine medikamentöse Intervention mit Spironolacton nicht die richtige therapeutische Intervention.</p> <p>Eine Mikroalbuminurie und eine Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate sind patientenrelevante Endpunkte, die auch von anderen Fachgesellschaften und regulatorischen Behörden (EMA, FDA) anerkannt sind, da sie mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert sind. Die Früherkennung eines erhöhten Risikos für eine diabetische Nephropathie und für eine sich schnell entwickelnde Progression der Abnahme der Nierenfunktion sind besonders bei Menschen mit Typ-2-Diabetes und Hypertonie notwendig, um möglichst zielgerichtet und risikoadaptiert eine medikamentöse Therapie einsetzen zu können. Hier ist aus Sicht der DDG neben der etablierten Bestimmung der Albuminausscheidung die Proteomanalyse für das CKD273 Muster ein zusätzliches geeignetes diagnostisches Instrument, zu dem jetzt eine erste prospektive Studie vorliegt [1].</p> <p><b>LITERATUR</b></p> <p>1. Tofte N, Lindhardt M, Adamova K 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. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 2020; 8: 301-312. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30026-7</p> <p>2. Lindhardt M, Persson F, Currie G, et al. Proteomic prediction and renin angiotensin aldosterone system inhibition prevention of early</p>	<p>Insgesamt sieht der G-BA damit - auch nach Klarstellung der Position des Stellungnehmers in der mündlichen Anhörung – seine Entscheidung zur Bewertung der Proteomanalyse als sachgerecht an.</p> <p>Die in der Stellungnahme zitierte Literatur war dem G-BA schon bekannt und wurde berücksichtigt.</p>	

	Stellungnehmer	Änderungsvorschlag/Begründung/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
		diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria (PRIORITY): essential study design and rationale of a randomised clinical multicentre trial. BMJ Open 2016; 6: e010310		
2.	<b>Mosaiques diagnostics and therapeutics AG</b>	<p>Stellungnahme zum vorgesehenen G-BA Beschluss Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arteriellem Hypertonus – Stand 8.10.2020 auf Grundlage der beigereichten „Tragenden Gründe“ Stand vom 08.10.2020.</p> <p>I.</p> <p>Der G-BA hat auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vom 7. Juli 2011 die 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 aufgenommen und am 15. September 2016 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.</p> <p>Die Beschlussvorlage des G-BA basiert auf dem Rapid-Report des IQWiG vom 2. Juli 2020. Gegen die falschen Feststellungen in dem Rapid-Report haben sich die Autoren der PRIORITY-Studie unter der Führung des Studienleiters Prof. Rossing, Steno-Center Kopenhagen, bereits gewendet. Die Stellungnahme der Autoren ist dem G-BA und dem BMG zugeleitet worden. Wird aber vom G-BA, wie aus den „Tragenden Gründen“ zu ersehen, ignoriert. Die Kriterien der Bewertung des einzigen medizinischen Experten des Rapid-Re-</p>	<p>Der G-BA trifft seine Entscheidung im Rahmen der vorliegenden Methodenbewertung gemäß § 135 Absatz 1 SGB V unter Einhaltung der gesetzlichen Vorgaben und Beachtung des aktuellen medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstandes. Im Rahmen des Bewertungsverfahrens hat der G-BA – wie auch gesetzlich vorgesehen - das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) mit einer Nutzenbewertung beauftragt. Das IQWiG ist ein unabhängiges Institut und der G-BA hat keinen Einfluss auf die Bewertungen des IQWiG. Aus Sicht des G-BA ist aber nicht ersichtlich, dass das IQWiG bei der Berichtserstellung die in seinem Methodenpapier hinterlegten Kriterien und Verfahrensschritte nicht eingehalten hätte.</p>	keine Änderung

	Stellungnehmer	Änderungsvorschlag/Begründung/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
		<p>ports, einem Hausarzt mit ausgewiesenen Kenntnissen in Chirotherapie und Rettungsmedizin, entsprechen nicht den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und dem aktuellen Stand des medizinischen und biochemischen Wissens. Von dem medizinischen Experten des IQWiG sind keine wissenschaftlichen Veröffentlichungen auffindbar, jedoch Leserbriefe in denen er sich für mehr Selbstheilung und gegen Medikamente und mutmaßlich Impfungen ausspricht. Diesen gewissen esoterischen Ansatz scheint er mit dem Abteilungsleiter für die Methodenbewertung, Prof. Sauerland, zu teilen. Dieser hat sich als einer der Vorstände des Deutschen Netzwerk Eb-M e.V. gegen die Maßnahmen der Bundesregierung zur Eindämmung der SARS-CoV-2 Pandemie ausgesprochen, da die Evidenz der Maßnahmen nicht erwiesen seien und nur an Hand der Auswirkungen der Pandemie gesichert werden könnten. Offenbar war kein Facharzt der Nephrologie oder Diabetologie für das IQWiG zu finden, der diesen ideologischen Vorgaben entsprach und bereit war, die gewünschte Bewertung abzugeben.</p>		
3.	<p><b>Mosaiques diagnostics and therapeutics AG</b></p>	<p>Statt den DiaPat-DN-Test in seiner prognostischen Güte am Status quo zur Albuminurie zu vergleichen, erfolgt die Bewertung auf den Zeitpunkt der bis zu 12 Jahre später eintretenden Dialyse, Tod oder Herzinfarkt. Dabei wird unterstellt, dass kausal dieses Ereignis der diabetischen Nierenerkrankung im Zeitpunkt der prognostischen Testaussage vor 6-12 Jahren schon hätte erfolgen können. Diese Anspruchskategorie ist unwissenschaftlich und willkürlich. In Anbetracht der vielen Ungewissheiten des Krankheitsverlaufes eines Menschen über einem Jahrzehnt mit unterschiedlichsten multimorbiden Ergebnissen und dem Abwehren oder Erliegen von Bakterien und Viren, stellt nur dann einen realistischen Bewertungsmaßstab dar, wenn die ungewissen Ereignisse statistisch, wie evidenzbasiert</p>	<p>Unabhängig von der Frage, ob es sich um patientenrelevante Endpunkte handelt, hat der G-BA für die Bewertung des Potenzials der Proteomanalyse die Daten der PRIORITY-Studie zu den Endpunkten Mikroalbuminurie und Senkung der glomerulären Filtrationsrate berücksichtigt und dies auch in seinen Tragenden Gründen dargestellt.</p> <p>Darüber hinaus ist in den Tragenden Gründen dargestellt, dass die Daten zur</p>	keine Änderung

	Stellung- nehmer	Änderungsvorschlag/Begründung/Kommentar	Auswertung	Beschluss- entwurf
		<p>vorgesetzt, herausgerechnet werden. Der DiaPat- Test bildet die aktuellen Informationen des Proteoms ab, aus denen die prognostischen Werte eines späteren – sich früh abzeichnenden – Krankheitsverlaufes zu erheben sind. Erfolgen diese krankheitsbedingten zellulären Veränderungen auf der molekularen Ebene bei dem Patienten erst später, können diese auch erst dann prognostiziert werden. Bei molekularen kurzfristigen Veränderungen, wie bei der GvHD oder der Definition des Komplikationsverlaufs von Covid-19 werden sehr hohe Genauigkeiten auf den harten Endpunkt erreicht, weil der Zeitraum des sich verschlechternden Krankheitsverlauf sehr kurz, nur in wenigen Tagen oder Wochen erfolgt. Viele Diabetiker erhalten die Folgeerkrankungen, wie die DN, erst später. Bei anderen entsteht die Folgeerkrankung wegen anderer Ereignisse erheblich schneller. Allein diese, nicht berücksichtigten, Differenzierungen zeigen, wie notwendig eine faire Bewertung durch einen Facharzt der Nephrologie oder Diabetologie ist. Erfolgt die molekulare zelluläre Veränderung, zeigt sich dieses immer im Proteom, die der DiaPat-Test abbildet. Diese Diabetiker können dann noch rechtzeitig die notwendigen therapeutischen Maßnahmen erhalten.</p> <p>Der Verzicht auf die frühe molekulare Diagnostik der DN zu einer Phase in der mittels der ärztlichen Kunst eine Vielzahl abgestimmter Maßnahmen einschließlich der Lebenshaltungsumstellung erfolgreich eingesetzt werden können, führt zu einer Verkürzung von bis zu 16 Jahren gesunden Lebens und zu einem erheblich Abbau der körpereigenen Abwehrkräfte gegen über SARS-CoV-2 und anderer Viren.</p>	<p>Mikroalbuminurie aus der PRIORITY-Studie nicht im Sinne eines patientenrelevanten Endpunkts zu werten sind. Diese – auch vom IQWiG geteilte – Auffassung hat aus Sicht des G-BA weiterhin Bestand, zumal der Stellungnehmer keine Informationen oder Unterlagen zur Entkräftung dieser Einschätzung vorlegt. Zwar wird im Austausch zwischen medizinischen Fachgesellschaften und europäischen und US-amerikanischen Zulassungsbehörden derzeit diskutiert, ob die Albuminurie als validierter Surrogatendpunkt für patientenrelevante Endpunkte betrachtet werden kann. Der Einsatz der Albuminurie als geeigneter Surrogatendpunkt wird im Rahmen dieser Diskussion aber an bestimmte Kriterien geknüpft, beispielsweise daran, dass bereits eine Mikroalbuminurie bei den Betroffenen besteht und unter Einsatz einer Intervention die Albuminausscheidung relevant gesenkt werden kann (Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, et al. Change in albuminuria and estimated GFR as end points for clinical trials in early stages of</p>	

	Stellung- nehmer	Änderungsvorschlag/Begründung/Kommentar	Auswertung	Beschluss- entwurf
			<p>CKD: a perspective from european regulators. Am J Kidney Dis 2020;75(1): 84-104.).</p> <p>Erkrankungen mit COVID-19 sind nicht Gegenstand dieses Bewertungsverfahrens. Es ist auch nicht ersichtlich oder anhand von wissenschaftlichen Daten dargelegt, inwiefern die COVID-19-Pandemie die vorliegenden Erkenntnisse zur Bewertung des Nutzens und Potenzials der Proteomanalyse in Frage stellt.</p>	
4.	<b>Mosa- iques di- agnos- tics and therapeut ics AG</b>	Der in den Studien gezeigte Nutzen des DiaPat Tests ist auf die Vermeidung bzw. Verlangsamens des dynamisch fortschreitenden Nierenfunktionsverlustes und seiner zusammenhängenden Ereignisse, wie Herzinfarkt, Dialyse, ect, gerichtet. Der größtmögliche Nutzen der medikamentösen Therapien und / oder der veränderten Lebensführung kann nur erfolgen, wenn die diabetischen Nierenerkrankung vor dem dynamisch fortschreitenden Nierenfunktionsverlust erkannt wird. Das ist nur möglich, wenn die molekulare Erkennung den rechtzeitigen Einsatz der Therapie bestimmt und nicht erst, wenn die Funktionsparameter des Status quo den bereits erfolgten dynamischen	Der G-BA hat für die Bewertung der Proteomanalyse die Daten aus der PRIORITY-Studie detailliert betrachtet und ausgewertet. Er berücksichtigt bei seiner Bewertung sowohl die Daten aus dem prognostischen Teil der PRIORITY-Studie zur Mikroalbuminurie als auch zur Senkung der glomerulären Filtrationsrate. Dabei gelangt der G-BA unter Auswertung der	keine Änderung

	Stellungnehmer	Änderungsvorschlag/Begründung/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
		<p>schen Funktionsverlust der Niere anzeigen. Wann bei dem jeweiligen Patienten der molekulare, zelluläre Krankheitsprozess eintritt, ist individuell verschieden und abhängig vom jeweiligen weiteren Zustand des Patienten und wann der Diabetes festgestellt wurde.</p> <p>Mit der PRIORITY-Studie wurde eine um 398 % verbesserte Erkennung der DN gegenüber der Albuminurie gezeigt. Im Hinblick auf die notwendige Bekämpfung der chronischen Erkrankungen ist die verbesserte Erkennung der DN durch den DiaPat-DN-Test zur Vermeidung von Tod, Dialyse und Herzinfarkt eine unverzichtbare diagnostische Aussage und zudem im Kampf gegen Viren, wie SARS-CoV-2, dringend erforderlich um die überlebenswichtigen körpereigenen Abwehrkräfte zu erhalten.</p>	<p>Testgüte zu dem Ergebnis, dass die Proteomanalyse nicht geeignet ist, Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie sicher und trennscharf zu identifizieren. Somit weist die Methode kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf, auch wenn in der PRIORITY-Studie gleichzeitig gezeigt werden konnte, 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. Da aber Patientinnen und Patienten der niedrig Risikogruppe ebenfalls (und zwar zahlenmäßig deutlich höher) eine Mikroalbuminurie entwickeln, ist die Proteomanalyse nicht in der Lage trennscharf zwischen Hoch- und Niedrigrisikogruppen zu unterscheiden.</p>	
5.	<b>Mosaiques diagnostics and therapeutics AG</b>	<p>Die chronische Nierenerkrankung gehört zu jenen Krankheiten, die von der UN (Deklarationen von 1989 u. 2011) als „Bedrohung der Zivilisation“ wie Ebola, eingestuft werden. Prof. Raymond Vanholder weißt in seiner Stellungnahme an den G-BA die Nierenerkrankungen als weit gefährlicher und mit einer höheren Sterblichkeit aus, als die Krebserkrankungen.</p>	<p>Der G-BA hat in seinen Tragenden Gründen dargestellt, dass es sich bei der diabetischen Nephropathie um eine schwerwiegende Erkrankung handelt, für deren Behandlung Optimierungsbedarf besteht.</p>	keine Änderung

	Stellungnehmer	Änderungsvorschlag/Begründung/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
		<p>Im Zuge der Erkenntnisse der SARS-CoV-2 Pandemie sind es die chronisch Erkrankten mit ihren Vorschädigungen des Endothel, die einen mittel oder schweren Lauf erleiden können. SARS-CoV-2 trifft auf die bereits vorhandenen Entzündungen, wie die chronische, diabetische Nierenerkrankung, und beschleunigt im Zeitraffer von wenigen Tagen oder Wochen die weiteren Schädigungen mit möglichen tödlichen Folgen.</p> <p>Die endothelialen, krankheitsbedingten Vorschädigungen der Niere erkennt der Proteomanalyse-Test, definiert die chronische Erkrankung und kann mit der früh einsetzenden Therapie der SGLT2 Inhibitoren die Entzündungen der Endothelen stoppen und ggf. einen regenerativen Prozess auslösen. Damit wird die krankheitsbedingte Entzündung frühzeitig in seiner Ausbreitung gestoppt und weitgehend das Immunsystem zur Abwehr des SAR-CoV-2 erhalten. Die Nieren sind bei 95 % der Covid-19 Patienten, die pathologisch untersucht wurden, geschädigt. Die Nieren gelten mit ihren 1.5 Mio. Filtern pro Niere und Durchlauf von ca. 1.700 Litern Flüssigkeit pro Tag, mit 180 Litern Primärharn, die bis auf 1.5 Litern ausgeschieden, resorbiert werden, als filigranstes Organ im Menschen und damit als Seismograph einer zellulär molekularbedingten Krankheitsveränderung.</p>	<p>Die ausführliche Würdigung der Notwendigkeit des Einsatzes der Proteomanalyse unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung ist in den Tragenden Gründen dargestellt.</p> <p>Erkrankungen mit COVID-19 sind nicht Gegenstand dieses Bewertungsverfahrens. Es ist auch nicht ersichtlich oder anhand von wissenschaftlichen Daten dargelegt, inwiefern die COVID-19-Pandemie die vorliegenden Erkenntnisse zur Bewertung des Nutzens und Potenzials der Proteomanalyse in Frage stellt.</p>	
6.	<b>Mosaiques diagnostics and therapeutics AG</b>	Die klinische Proteomanalyse von mosaiques/DiaPat definiert und erkennt ausschließlich die molekulare Ebene der zellulären krankheitsbedingten Veränderungen. Nur auf dieser molekularen Ebene erfolgen – entstehen und bestehen – insbesondere die chronischen Erkrankungen. Weitgehend bei allen diagnostischen Test ist dieses Proteommuster mit der pathologischen Krankheitsveränderung as-	Entgegen der Auffassung des Stellungnehmers sind für die Beurteilung des Nutzens und des Potenzials einer Methode Daten zu ihrer klinischen Anwendung erforderlich. Solche Daten liegen mit der	keine Änderung

	Stellung- nehmer	Änderungsvorschlag/Begründung/Kommentar	Auswertung	Beschluss- entwurf
		<p>soziiert. Nur auf der molekularen Ebene wirken die Medikamente effizient. Das ist ein naturwissenschaftliches, biochemisches Axiom. Es bedarf hierzu keines evidenzbasierten Belegs, ebenso wenig wie das Fallgesetz mit der Anziehungskraft der Erde nicht bei der Bewertung eines Fallschirms des Nachweises bedarf.</p> <p>Dennoch werden von der klinischen Proteomanalyse die in der Medizin erforderlichen evidenzbasierten Nachweise, wie an Hand der PRIORITY-Studie zur Qualität der diagnostischen und prognostischen Güte der diabetischen Nierenerkrankung, geführt, als auch in anderen Indikationsgebieten. Hierzu zählen die genauere Erkennung des Gallengangskarzinoms bei unklaren Gallenwegsbefunden vor Lebertransplantation, wie auch die frühere, überlebensbedeutende (bis 12 Tagen früher als die klinische) Erkennung der 4 Abstossungsstufen nach Stammzelltransplantation (GvHD, vgl. Weisinger et al. 2020 Leukemia), frühe und genaue Erkennung der KHK und der Herzinsuffizienz und vieles mehr. Auf der gleichen Erkenntnisgrundlage des klinischen Proteoms erfolgt die frühe Erkennung der Prognose des Komplikationsverlaufs der Covid-19 Erkennung von leicht, mittelschwer und schwer. Die vom BMG geförderte und vom BfArM begleitet klinische Studie zeigt den Nutzen bei der Beschränkung oder besseren Beherrschbarkeit der SARS-CoV-2 Pandemie.</p> <p>Der Paradigmenwechsel der molekularen Krankheitsdefinition durch die klinische Proteomanalyse von mosaïques/ DiaPat, den die Trägerorganisation des G-BA als Dambruch ansehen und den es zu verhindern gelte, wird in Anbetracht der SARS-CoV-2 Pandemie dringender benötigt als zuvor. Die vom Bundessozialgericht (B 6 KA 17/18 R) verworfene Rüge der Interessenkollision wegen der Up-coding-Interessen der Mitglieder der entscheidenden Trägerorgani-</p>	<p>PRIORITY-Studie vor und wurden durch den G-BA ausgewertet.</p> <p>Die Bewertung einer Proteomanalyse bei anderen Indikationen als der diabetischen Nephropathie sind nicht Gegenstand dieser Methodenbewertung gemäß § 135 Absatz 1 SGB V.</p> <p>Der G-BA fällt seine Entscheidung im Rahmen der Methodenbewertung unter Berücksichtigung der vorliegenden medizinisch-wissenschaftliche Erkenntnisse. Vergütungsfragen in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus spielen bei dieser Entscheidung keine Rolle.</p>	

	Stellungnehmer	Änderungsvorschlag/Begründung/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
		<p>sationen im G-BA, weil diese nicht rechtzeitig im laufenden Bewertungsverfahren nach § 137e SGB V erhoben wurden sei, wird nun in diesem Bewertungsverfahren hiermit ausdrücklich erhoben.</p> <p>Besonders das Upcodieren in diesem Indikationsbereich der diabetischen Nierenerkrankung ist für die Krankenkassen besonders lukrativ, weil offenbar für einen Diabetiker nur ca. 700 Euro jährlich und für einen Diabetiker mit chronischer Nierenerkrankung anfänglich 7.600 Euro aus dem Gesundheitsfonds nach morbi-RSA entgolten werden. Trotz vieler strafrechtlicher Ermittlungsverfahren, in Folge von Selbstanzeigen, Anzeigen des BVA und gesetzgeberischer Initiativen zu Vermeidung dieses Upcodings, wird dennoch das Upcoding weiterhin ausgeführt. Die Interessenkollision steht somit nach wie vor einer fairen Bewertung des DiaPat- Tests auf DN entgegen. Offenbart aber auch, dass entgegen der ständigen Behauptung des IQWiG und bisherigen Behauptung des G-BA, eine differenzierte Behandlung eines Diabetikers mit einer in der Regel einhergehenden Behandlung der Hypertonie durch eine gesonderte therapeutische Behandlung der DN erfolgt. Das entspricht den Leitlinien der ärztlichen Fachgesellschaften, eine intensivere und differenzierte ärztliche Behandlung der diabetischen Nephropathie in Abgrenzung zum Diabetes mit Hypertonus vorzunehmen. Im morbi-RSA wird diese tagtäglich ärztliche Praxis mit einem erheblichen zu entgeltenden Differenzbetrag von mehreren tausend Euro im Jahr widerspiegelt.</p>		
7.	<b>Mosaiques diagnostics and</b>	<p>Ein weiteres Beispiel der Willkürlichkeit der Bewertungen des IQWiG / G-BA ist die Diagnostik zur genetischen Untersuchung im Rahmen der ADPKD. Im Rahmen des Management von ADPKD wird eine genetische Untersuchung mit einem Betrag von bis zu 2737 € vergütet (s. EBM Gebührezziffer). Es erfolgt die Risikostratifizierung, die zum Teil zur Entscheidung über eine Therapie des antiprogessiven</p>	<p>Die Diagnostik und Therapie der autosomal-dominanten polyzystische Nierenerkrankung ist nicht Gegenstand dieser Methodenbewertung nach § 135 Absatz 1 SGB V.</p>	keine Änderung

	Stellung- nehmer	Änderungsvorschlag/Begründung/Kommentar	Auswertung	Beschluss- entwurf
	<p><b>therapeut ics AG</b></p>	<p>Medikaments Tolvaptan dient. Hierzu gibt es keinerlei Studiendaten, die einen Vorteil der genetischen Untersuchung zur Therapiestratifizierung mit oder ohne Tolvaptan in diesem Zusammenhang zeigen. Bei der ADPKD, als einer ebenfalls langsam progredienten Nierenerkrankung, wird trotz sehr schwacher Datenlage, ohne Nachweis eines Nutzenbeleges, dennoch die sehr hohen Kosten für Diagnostik übernommen, die zudem eine sehr teure Therapie auslöst. Während bei der klinischen Proteomanalyse, dem CKD 273-Test, bei sehr guter Datenlage und nachgewiesenen Kosteneinsparungen, den Versicherten der Nutzen vorenthalten wird. Im Gegensatz zur genetischen Untersuchung von ADPKD wurde von CKD273 der Nutzen und eine signifikante Verbesserung der klinischen Beurteilung eines Patienten in mehreren Studien gezeigt, zuletzt in der PRIORITY Studie.</p> <p>Nach der Entscheidung des Bundessozialgerichtes hat die Mosaïques / DiaPat keine Rechte, selbst nicht Grundrechte, wie der Berufsausübungsfreiheit, um in den Bezahlkatalog der gesetzlichen Krankenkassen, einem Monopolmarkt von 93% Marktanteil, einzutreten. Den beitragszahlenden Versicherten bleibt somit die notwendige ausreichende Versorgung auf dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens durch den DiaPat-DN vorenthalten. Ebenso unterliegt es der weitgehenden Entscheidungsprärogative der Gremien der G-BA Trägerorganisations-Mitgliedern, ob sie eine innovative Methode in den Bezahlkatalog aufnehmen. Die Gutachten des IQWiG, so das BSG weiter, sind in Qualität und Neutralität schon von Gesetzes wegen gegeben, weshalb sich eine gerichtliche Überprüfung der Richtigkeit der medizinischen / wissenschaftlichen Bewertung für biotechnologische innovative Medizinprodukte- Hersteller, wie über den Nutzen der in-vitro-Diagnostik des DiaPat-DN Tests von mosaïques / DiaPat, mit dem G-BA erübrigt.</p>	<p>Der G-BA hat keinen Einfluss auf Entscheidungen des Bundessozialgerichtes.</p>	

	Stellungnehmer	Änderungsvorschlag/Begründung/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
		<p>Die Stellungnahme von mosaïques erfolgt dennoch, weil eine Vielzahl von Ärzten und Wissenschaftlern und deren Facharztgesellschaften sich für die bessere Patientenversorgung von Millionen Betroffener durch die molekulare Krankheitserkennung der klinischen Proteomanalyse des DiaPat-DN-Tests einsetzen.</p> <p>Zudem ist die nicht behandelte und früh erkannt Vorschädigung der in der Pandemie von Covid-19 in seinen Auswirkungen dramatisch. Patienten mit Vorschädigungen des Endothels durch chronische Krankheiten sind besonders gefährdet. Zu viele von den Diabetikern wissen mangels früher Erkennung der DN nichts von ihrem gefährdeten Krankheitszustand, sind nicht therapeutisch gezielt eingestellt und daher SARS-CoV-2 besonders ausgesetzt. Diese mangelhafte Krankheitsversorgung der Versicherten macht vermeidbare Lock-down-Maßnahmen notwendig.</p>	<p>Erkrankungen mit COVID-19 sind nicht Gegenstand dieses Bewertungsverfahrens. Es ist auch nicht ersichtlich oder anhand von wissenschaftlichen Daten dargelegt, inwiefern die COVID-19-Pandemie die vorliegenden Erkenntnisse zur Bewertung des Nutzens und Potenzials der Proteomanalyse in Frage stellt.</p>	
8.	<b>Mosaïques diagnostics and therapeutics AG</b>	<p>Im Aussetzungsbeschluss hat der G-BA als Kriterium der Bewertung der Ergebnisse der PRIORITY-Studie u.a. ausgeführt:</p> <p>„• 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.“</p>	<p>Der G-BA hat die Daten aus dem prognostischen Teil der PRIORITY-Studie für seine Bewertung herangezogen und kommt dabei zu dem Ergebnis, dass die Proteomanalyse nicht geeignet ist, Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie sicher und trennscharf zu identifizieren.</p>	keine Änderung

	Stellung- nehmer	Änderungsvorschlag/Begründung/Kommentar	Auswertung	Beschluss- entwurf
		<p>An diese Vorgaben hält sich der Rapid-Report des IQWiG und der G-BA – in seinen tragenden Gründen - nicht.</p> <p>Der Nutzen des Spironolacton konnte nicht in der PRIORITY -Studie erwiesen werden, so dass allein die Ergebnisse zu überprüfen sind, ob die diagnostische Performance des DiaPat-DN Tests nachgewiesen ist : Patienten mit hohem und niedrigem Risiko korrekt zu differenzieren, so dass das erhöhte Risiko auf der Grundlage einer „im Bewertungszeitpunkt vorliegenden therapeutischen Option“ abzumildern ist.</p> <p>Die PRIORITY-Studie weist im Vergleich des Proteomanalyse – DiaPat-DN Tests –, wissenschaftl. „CKD273“, zum Status quo der verwendeten Diagnostik eine Verbesserung von 398 % aus.</p> <p>Jedoch ignoriert das IQWiG und der G-BA dieses Ergebnis und die Standards der evidenz-basierten Medizin zur Bewertung, die auch von den Reviewer des Journals „LANCET D&amp;E“ angewendet wurden. Stattdessen behauptet der G-BA willkürlich, an Hand nicht dargelegter Kriterien, dass ein Nutzen des DiaPat-Tests nicht vorhanden sei. Übereinstimmend mit den Fachkreisen geht der G-BA davon aus, dass mit den SGLT2 Inhibitoren eine therapeutische Option vorhanden ist, die diabetische Nephropathie effizienter zu behandeln. Das IQWiG behauptet im Rapid- Report, dass kein Nutzen einer Therapieoption erwiesen und gegeben sei; die Patienten mit der DN würden nicht unterschiedlich zu ihrem Bluthochdruck behandelt werden.</p>	<p>Der G-BA hat nach seiner Auffassung die Standards der evidenzbasierten Medizin bei seiner Methodenbewertung angewendet. Zu der Frage, ob für Patientinnen und Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie nach aktuellem Kenntnisstand spezifische Therapieoptionen bestehen, äußert der G-BA sich in seinen Tragenden Gründe nicht. Diese Frage kann aufgrund der geringen Testgüte der Proteomanalyse dahingestellt bleiben.</p>	

	Stellungnehmer	Änderungsvorschlag/Begründung/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
		<p>Es handelt sich bei dieser Indikation der DN nicht um einen der vielen sachlich begründeten Bewertungsunterschiede zwischen dem vom G-BA und dem von ihm abhängigen IQWiG und den nationalen und internationalen Fachkreisen renommierten Ärzte und Wissenschaftler, sondern um eine kategorische Ablehnung des G-BA/IQWiG und seiner Trägerorganisationen, die erstmalige molekulare Erkennung von Krankheiten über die Definition des Proteoms ins Bezahlssystem der gesetzlichen Krankenkassen aufzunehmen. Auch bei einer weiteren Indikation (verbesserte Erkennung des Gallengangskarzinoms vor Lebertransplantation mit der verbesserten Erkennung auf über 95 % gegenüber dem Status quo von 50%) hat der G-BA willkürlich eine randomisierte Studie auf den harten Endpunkt, nach Transplantation, gefordert. Diese ist aus ethischen Gründen nicht zu erstellen. Zwischen den Fachkreisen auf der einen und dem medizinischen Sachverständigen des Rapid-Reports und dem G-BA auf der anderen Seite ergeben sich über den Nutzen der diagnostischen Erkennung der DN durch den DiaPat-DN Test gänzlich entgegengesetzte Bewertungen.</p> <p>Das IQWiG Ergebnis der Auswertung der PRIORITY-Studie des Rapid-Report ist:</p> <p>„Insgesamt ergab sich daher kein Nutzen oder Schaden einer diagnostisch-therapeutischen Strategie mit Anwendung der Proteomanalyse.“</p> <p>Auch das Potenzial der Proteomanalyse auf DN wurde vom IQWiG, bzw. dessen engagierten medizinisch, sachverständigen Hausarzt, verneint:</p>	<p>Die Bewertung einer Proteomanalyse bei anderen Indikationen als der diabetischen Nephropathie sind nicht Gegenstand dieser Methodenbewertung gemäß § 135 Absatz 1 SGB V.</p>	

	Stellungnehmer	Änderungsvorschlag/Begründung/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
		<p>„Auf Basis der dem Institut insgesamt vorliegenden Unterlagen zur Methode lässt sich ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative nicht erkennen.“</p> <p>Der G-BA schließt sich in der Nutzenbewertung als auch in der des Potenzials dem IQWiG uneingeschränkt an.</p>		
9.	<p><b>Mosaiques diagnostics and therapeutics AG</b></p>	<p>Weder sind bei der Bewertung die Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. des Aussetzungsbeschlusses beachtet, noch</li> <li>b. sind die internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und der Methodenbewertung</li> <li>c. noch der aktuelle Stand des medizinischen Wissens vom IQWiG noch vom G-BA berücksichtigt worden.</li> </ul> <p>Zu a.</p> <p>Im Aussetzungsbeschluss sind die Szenarien definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i) die Proteomanalyse kann signifikant die Entstehung einer Nierenerkrankung vorhersagen und die Therapie mit Spironolacton kann dieses Risiko signifikant verringern</li> <li>ii) die Proteomanalyse kann signifikant die Entstehung einer Nierenerkrankung vorhersagen und die Therapie mit Spironolacton kann dieses Risiko nicht signifikant beeinflussen</li> <li>iii) die Proteomanalyse kann die Entstehung einer Nierenerkrankung nicht signifikant vorhersagen</li> </ul>	<p>Zu a)</p> <p>Der G-BA hat in seinen Tragenden Gründen dargestellt, dass aufgrund der vorliegenden Daten zur Testgüte aus der PRIORITY-Studie die Proteomanalyse nicht geeignet ist, Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie hinreichend trennscharf zu erkennen. Die vom G-BA dargelegte Begründung wird vom Stellungnehmer nicht entkräftet.</p> <p>Zu b)</p> <p>Unter Berücksichtigung der internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin verlangt der G-BA für die Feststellung des Nutzens einer Methode Studien mit möglichst hoher Ergebnissicherheit, die</p>	keine Änderung

	Stellung- nehmer	Änderungsvorschlag/Begründung/Kommentar	Auswertung	Beschluss- entwurf
		<p>An Hand der Daten ist eindeutig Szenario ii) gezeigt: eine signifikante Vorhersage der Entstehung einer Nierenerkrankung, und auch eine signifikante Verbesserung der verfügbaren Parameter, aber kein detektierbarer Einfluss auf die Entstehung einer Nierenerkrankung durch Gabe von Spironolacton. Alle kompetenten Fachleute schließen sich dieser Wertung auch in ihren Stellungnahmen an. Auf diese wird nochmals hingewiesen. Da bereits die Stellungnahme der Autoren der PRIORITY-Studie auf den Rapid-Report des IQWiG vom G-BA nicht erwähnt wurde, sind die Fachleute gebeten worden, ihre Stellungnahmen der Mosaiques in Durchschrift zukommen zu lassen. Diese werden hier nochmals für den Fall des administrativen Versehens einer „Nichtkenntnis“ des G-BA im Anhang aufgegeben.</p> <p>Zu b.</p> <p>Die international anerkannten und angewendeten Standards zur Beurteilung einer Innovation im klinischen Bereich verlangen unter Anlegung von hohen Maßstäben den Nachweis der signifikanten Verbesserung zum Status quo. Mit anderen Worten: es muss im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie gezeigt werden, dass mit dem zu testenden Produkt eine signifikante Verbesserung der zur Verfügung stehenden Mittel erreicht werden kann. Diese Standards verlangen keineswegs einen absoluten Erfolg, wie die 100% korrekte Diagnose oder 100%ige Heilung durch Therapie. Solche Maßstäbe oder Ziele gelten als nicht - in der Natur liegend - erreichbar, insbesondere dann nicht, wenn für einen langen Zeitraum eine frühe Prognose erfolgen soll und ein Teil der Patienten erst später eine krankheitsbedingte Veränderung erleiden. Eine signifikant erhöhte Präzision der Beurteilung eines Patienten bei Vorliegen von anwendbaren therapeutischen Maßnahmen sind nach den Standards der evidenzbasierten Medizin eindeutig als Vorteil für die Patienten zu werten, wie dies auch aus den Stellungnahmen der Fachleute zur PRIORITY Studie hervorgeht.</p>	<p>eine positive Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte nachweisen. Mit der PRIORITY-Studie liegt als randomisierte kontrollierte Studie eine Studie mit höchster Ergebnissicherheit vor. In der Studie konnte keine positive Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte bei Anwendung einer auf der Proteomanalyse aufbauenden Therapiestrategie nachgewiesen werden. Die detaillierte Begründung ist in den Tragenden Gründen dargelegt und baut auf den Ergebnissen des IQWiG-Berichts auf.</p> <p>Zu c)</p> <p>Der G-BA hat die PRIORITY-Studie bei seiner Bewertung berücksichtigt und somit den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse betrachtet. In den Tragenden Gründen ist auch dargelegt, wieso weitere Studien (mit geringerer Ergebnissicherheit) nicht geeignet sind, die auf der PRIORITY-Studie aufbauende Bewertung des G-BA zu entkräften.</p> <p>Zu der Frage, ob für Patientinnen und Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie nach aktuellem Kenntnisstand spe-</p>	

	Stellungnehmer	Änderungsvorschlag/Begründung/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
		<p>Zu c.</p> <p>Nach dem aktuellen Stand des klinischen Wissens ist durch die belegten Daten von CKD273 u.a. der PRIORITY Studie das derzeit notwendige und ausreichende medizinische Management von Typ 2 Diabetikern ohne etablierte Nierenerkrankung vorgegeben: Bei positivem Testbefund des DiaPat DN Tests sind die Patienten gemäß ihres Lebensstil individuell, nach den Vorgaben der Leitlinien und dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens mit der entsprechende Therapie - auch mit SGLT2 Inhibitoren- auf die persönlichen Bedürfnisse und Physiologie hin einzustellen. Nur so wird die ausreichende medizinische Versorgung der Versicherten sichergestellt und ein Schutz gegen SARS-CoV-2 durch den Erhalt ausreichender körpereigener Abwehrkräfte gelingen.</p>	<p>zifische Therapieoptionen bestehen, äußert der G-BA sich in seinen Tragenden Gründe nicht. Diese Frage kann aufgrund der geringen Testgüte der Proteomanalyse dahingestellt bleiben.</p>	
10.	<b>Mosaiques diagnostics and therapeutics AG</b>	<p>Angefügt werden folgende uns vorliegende Stellungnahmen der Fachärzte, der Autoren der PRIORITY-Studie zum Rapid- Report des IQWiG und der DDG, auf die wir alle inhaltlich Bezug nehmen:</p> <p>a. Stellungnahme der Autoren der PRIORITY-Studie zum Rapid-Report des IQWiG vom 21.08.2020,</p> <p>b. Stellungnahmen zum vorsehenden Beschluss des G-BA ausweislich der „Tragenden Gründe“ von</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dr. Christian Delles, University of Glasgow, vom 31.10.2020</li> <li>2. Prof. Dr. Gert Mayer, Medizinische Universität Innsbruck, vom 27.10.2020</li> <li>3. Prof. Dr. Jan Staessen, APPREMED, vom 28.10.2020</li> <li>4. Prof. Dr. Joachim Beige, Klinikum St. Georg, vom</li> </ol>	<p>s. Bewertung der Stellungnahmen und Positionierungen an anderer Stelle</p>	keine Änderung

	Stellung- nehmer	Änderungsvorschlag/Begründung/Kommentar	Auswertung	Beschluss- entwurf
		<p>03.11.2020</p> <p>5. Prof. Dr. Rainer Oberbauer, Medizinische Universität Wien, vom 27.10.2020</p> <p>6. Dr. Ralph Wendt, Klinikum St. Georg, vom 31.10.2020</p> <p>7. Prof. Dr. Raymond Vanholder, Universiteit Gent, vom 29.10.2020</p> <p>c. Stellungnahme Deutsche Diabetes Gesellschaft vom 03.11.2020</p>		

**B-6.2 Auswertung der Positionierungen der Institutionen/Organisationen, die unaufgefordert eine Positionierung abgegeben haben**

	<b>Stellung-nehmer</b>	<b>Änderungsvorschlag/ Begründung/ Kommentar</b>	<b>Auswertung</b>	<b>Beschluss-entwurf</b>
11.	<b>Medizi-nische Univer-sität Wien</b>	<p>Das IQWiG hat den Nutzen der Proteomanalyse zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus anhand der Daten aus der PRIORITY Studie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte untersucht.</p> <p>Das Gutachten von IQWiG kam korrekterweise zu dem Schluss, dass in PRIORITY-die Therapie mit Spironolacton in der Patientengruppe mit höherem Risiko (CKD273&gt;0.15) keinen Effekt zeigte, sehr wohl aber zu einer höheren Rate an Hyperkaliämien führte.</p> <p>Aus diesem Grund kam IQWiG zu dem Schluss, dass der Nutzen der Proteomanalyse durch PRIORITY nicht belegt ist. Weiters wurde ausgeführt, dass der CKD273 Test nicht zu einer erforderlichen Behandlungsalternative führt.</p> <p>Ziel eines prognostischen Tests, wie CKD273, ist die Abschätzung der zukünftigen Inzidenz einer Erkrankung, hier das Auftreten einer Mikroalbuminurie und/oder eines Verlustes an eGFR. Das ist klar von einem prädiktiven Test zu unterscheiden, der eine Aussage über das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie vorhersagt. Als prädiktiver Test ist CKD273 nicht geeignet.</p>	Die Positionierung bestärkt die Feststellung des G-BA, dass die auf der Durchführung der Proteomanalyse aufbauende Therapie mit Spironolacton keine patientenrelevanten Vorteile bietet.	keine Änderung
12.	<b>Medizi-nische Univer-sität Wien</b>	<p>Die Testcharakteristika von CKD273 hinsichtlich der Inzidenz von Albuminurie in der Observationskohorte und den Patienten in der Placebogruppe wurde im G-BA Dokument dargestellt.</p> <p>SE: 20,1 % (35/174), SP 95,2 % (1420/1492), PPV 32,7 % (35/107), NPV 91 % (1420/1559).</p>	Ein Vergleich des in der PRIORITY-Studie ermittelten positiven Vorhersagewerts mit dem positiven Vorhersagewert von Screening-Tests wie der PSA-Bestimmung oder der Mammographie ist nicht	keine Änderung

		<p>Der PPV für eGFR&lt;60ml/min in der Placebo Gruppe war 14,0 % (15/107) wobei 89% der 134 Patienten fälschlicherweise mit ‚niedriges Risiko‘ klassifiziert wurden. Die Testcharakteristika von CKD273 aus Urinproben der DIRECT-2 Studie zeigen ähnliche Werte, SE 20%, PPV 25%.</p> <p>Nun kann man über die zu erzielenden Testcharakteristika diskutieren, ab welchen eine Revision der Vortestwahrscheinlichkeit zu einem Mehrwert in der Patientenbetreuung führt. Dies hängt neben den Kosten vor allem von den Konsequenzen eines falsch negativen Ergebnisses (missed case) vs eines falsch positiven Testergebnisses ab und wurde auch im speziellen Fall der Inzidenz von Mikroalbuminurie bei Patienten mit DM2 untersucht (Dunkler D et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Aug 7;10(8):1371-9. – Suppl Table 1 - anbei).</p> <p>Anhand der Tatsache, dass der positive Vorhersagewert für den unbestritten relevanten Endpunkt eGFR&lt;60ml/min bei 25% liegt und somit höher ist als bei vielen refundierten Screeningtests (PSA Bestimmung, Mammographie, Cholesterin etc), würde ich ersuchen, die negative Entscheidung zu überdenken. Korrekterweise ist die Rate an falsch nativen Test für CKD Stadium 3 hoch, allerdings stehen uns für diese Patienten seit den DAPA-CKD und FIDELIO Studien vielversprechende Therapien zu Verfügung und die Konsequenz der ‚missed cases‘ sollte daher gering sein, da derzeit ohne etablierten prognostischen Test ALLE PATIENTEN ‚missed cases‘ sind.</p>	<p>angemessen. Anders als bei der Proteomanalyse werden bei dem Mammographie-Screening und der PSA-Bestimmung Folgetests durchgeführt, um das Screening-Ergebnis zu überprüfen und falsch-positive Testergebnisse aufzudecken.</p> <p>Die Positionierung enthält ansonsten keine neuen Aspekte, die über die vorherigen und Stellungnahmen hinausgehen. Der G-BA verweist auf seine Auswertung der Stellungnahme der Mosaiques diagnostics and therapeutics AG und der DDG.</p>	
13.	Tirol Kliniken	<p><b>1. Kann eine Proteomanalyse frühzeitig und sicher Patient*innen erfassen, die ein erhöhtes Risiko haben, eine Verschlechterung der Nierenfunktion zu entwickeln, welche klinische Konsequenzen nach sich zieht?</b></p> <p>Das Gutachten führt aus, dass Daten erforderlich wären, die erwarten lassen, dass der Test zu einem Zeitpunkt, zu dem die bisher übliche Diagnostik negativ ausfällt, die Entwicklung einer diabetischen</p>	<p>Wenn ein Test nicht hinreichend gut vorhersagen kann, ob Patientinnen und Patienten ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung diabetische Nephropathie haben, erscheint es dem G-BA nicht sachgerecht,</p>	keine Änderung

	<p>Nephropathie sicher vorhersagen kann. In die PRIORITY Studie wurden Patient*innen eingeschlossen, bei denen nach dem gültigen diagnostischen Standard die Nierenfunktion als normal eingestuft wird. Wie oben ausgeführt kann die Harnproteomanalyse eine Gruppe von Patient*innen identifizieren, die ein statistisch signifikant höheres Risiko für die Endpunkte „de novo Mikroalbuminurie“ und „Abfall der eGFR &lt; 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>“ haben. Somit stellt sich die Frage, ob diese Endpunkte von klinischer Relevanz sind. Ich erlaube mir dazu, die Leitlinien der Amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) zu zitieren. Diese empfehlen, dass <b>Patient*innen mit einer Mikroalbuminurie und/oder einer eGFR unter 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> zumindest 2 x pro Jahr überwacht werden, um die Therapie zu adaptieren</b> (i.e. weitgehende diagnostische und therapeutische Konsequenz). <b>Bei Patient*innen mit Normoalbuminurie und erhaltener eGFR wird eine einmalige jährliche Kontrolle vorgeschlagen</b>. Somit sind nach Meinung der ADA beide in der PRIORITY Studie vorhergesagten Endpunkte klinisch absolut relevant (2).</p> <p>Im Gutachten wird angemerkt, dass die Ergebnisse zur Testgüte anzeigen, 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, unentdeckt. Trotz zeitnaher Entwicklung einer Mikroalbuminurie würde diesen Patient*innen vermittelt, dass das Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie gering sei, und sie würden sich in Sicherheit wiegen. Dem würde ich entgegen, dass durch eine optimierte Therapie (Blutdruckkontrolle inklusive RAAS Blockade, optimierte Blutzuckereinstellung inklusive Verabreichung eines SGLT-2 Inhibitors) bei Mikroalbuminurie nur teilweise wieder eine Remission zur Normoalbuminurie erzielt werden kann (3). Somit müsste eigentlich argumentiert werden, dass derzeit Patient*innen mit Normoalbuminurie (in Ermangelung besser Testmöglichkeiten) fälschlicherweise vermittelt wird, dass ihr Risiko zur Entwicklung einer diabetischen Nephropathie gering sei. Die</p>	<p>die Durchführung einer „optimierten Therapie“ vom Testergebnis abhängig zu machen.</p> <p>Die Positionierung enthält ansonsten keine neuen Aspekte, die über die vorherigen und Stellungnahmen und Positionierungen hinausgehen. Der G-BA verweist auf seine Auswertung der Stellungnahme der Mosaiques diagnostics and therapeutics AG, der DDG und der voranstehenden Positionierungen.</p>	
--	---	--	--

	<p>Harnproteomanalyse ist, wie korrekt angeführt, aufgrund der vorliegenden Diskriminationseigenschaften zwar nicht in der Lage, dieses Problem komplett zu beseitigen, stellt aber einen signifikanten Fortschritt im Vergleich zum derzeitigen Goldstandard dar.</p> <p>Der G-BA argumentiert auch, dass zwei Drittel der Patient*innen der Hochrisikogruppe im Studienverlauf keine Mikroalbuminurie entwickeln. Für diese wird bei Testung von einer psychischen Belastung ausgegangen, da den Personen vermittelt wird, sie hätten ein hohes Risiko, eine diabetische Nephropathie zu entwickeln. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass dieses Problem bei allen präventiv motivierten und inzwischen aber etablierten Screeninguntersuchungen bei geringer Vortestwahrscheinlichkeit besteht (z.B. Mammographie). Das Argument, dass Patient*innen mit einem „falsch“ positiven Test einer psychischen Belastung ausgesetzt werden, wäre trotzdem gültig, wenn es keine therapeutischen Optionen gibt. Dies ist jedoch seit der Verfügbarkeit von SGLT-2 Inhibitoren und GLP-1 Agonisten nicht mehr der Fall.</p> <p>Weiters steht im Gutachten, dass therapeutische Alternativen vorliegen müssten, die man Patient*innen 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. Genau diese Option steht im Bereich der diabetischen Nierenerkrankung nun zur Verfügung, weil SGLT-2 Inhibitoren die Inzidenz des Fortschreitens der Normo- zur Mikroalbuminurie verhindern und auch längerfristig die Nierenfunktion stabilisieren. Es sei auch angemerkt, dass die ADA für Patient*innen mit einer Mikroalbuminurie die Therapie mit einer SGLT-2 Inhibitor empfiehlt (mit dem Risiko eines Therapieversagens durch den zu späten Einsatz).</p>		
--	--	--	--

14.	Tirol Kliniken	<p><b>2. Kann die Proteomanalyse vorhersagen, welche Patient*innen von einer Therapie mit Spironolacton profitieren?</b></p> <p>In diesem Punkt stimme ich der Argumentation des G-BA zu.</p> <p><b>3. Referenzen</b></p> <p>1. Tofte N, Lindhardt M, Adamova K, Bakker SJL, Beige J 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. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 2020 doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30026-7</p> <p>2. American Diabetes Association: <i>Standards of Medical Care in Diabetes-2020</i> 11. Microvascular Complications and Foot Care: <i>Diabetes Care</i> 2020; 43(Supplement 1): S135-S15</p> <p>3. <a href="#">Cherney D</a>, <a href="#">Lund SS</a>, <a href="#">Perkins BA</a>, <a href="#">Groop BA</a>, Cooper EM et al.: The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetologia</i> 2016; 59:1860-70</p>	Kenntnisnahme.	keine Änderung
15.	Universitär Ziekenhuis Gent	<p>Als Präsident der European Kidney Health Alliance (EKHA - <a href="https://http://ekha.eu/">https://http://ekha.eu/</a>) und als Vorsitzender der European Chronic Disease Alliance (ECDA - <a href="https://alliancechronicdiseases.org/">https://alliancechronicdiseases.org/</a>) wurde ich gebeten, meine Meinung zur Bewertung der Urinproteomanalyse CKD273 durch den G-BA zum Nachweis der diabetischen Nephropathie bei Diabetes mellitus Typ 2 und arterieller Hypertonie zu äußern.</p> <p>Einer unserer Schwerpunkte ist die Prävention. Die Verlangsamung des Fortschreitens der chronischen Nierenerkrankung (CKD) ist von größter Bedeutung für die Patientenresultate (die Sterblichkeit bei der Dialyse, die durch Prävention vermieden wird, ist höher als bei Krebs) und die gesellschaftlichen Kosten (die aggregierten jährlichen Kosten der CKD sind mindestens so hoch wie bei Krebs). Alle unsere Bedenken wurden während der COVID-19-Krise besonders betont, da die Krankenhauseinweisungsraten, die Einweisungsraten auf der Intensivstation und die Mortalität bei CKD höher sind als bei allen anderen chronischen Krankheiten, was leider nur wenigen bekannt ist. Daher gehören die Prävention, das Screening und die</p>	Die Positionierung enthält keine neuen Aspekte, die über die vorherigen und Stellungnahmen und Positionierungen hinausgehen. Der G-BA verweist auf seine Auswertung der Stellungnahme der Mosaïques diagnostics and therapeutics AG, der DDG und der voranstehenden Positionierungen.	keine Änderung

	<p>Früherkennung von (Risiko für) CKD zu unseren höchsten Prioritäten.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss kommt in seiner Stellungnahme vom 8. Oktober 2020 zu dem Schluss, dass die CKD273-Proteomanalyse im Urin zur Erkennung einer Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetikern mit arterieller Hypertonie von der gesetzlichen Krankenversicherung nicht erstattet werden kann. Die Entscheidung beruht auf einer Analyse der PRIORITY-Studie (1). In dieser Studie wurden 1775 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, Normoalbuminurie und erhaltener Nierenfunktion eingeschlossen. Die Urinproteomanalyse klassifizierte 1559 Patienten als risikoarm und 216 als risikoreich für die Inzidenz der Mikroalbuminurie, wobei der primäre Endpunkt bei 28% der Hochrisikogruppe und nur bei 9% der Niedrigrisikogruppe erreicht wurde (<math>p &lt; 0,0001</math>). Die Entwicklung einer vollständigen Niereninsuffizienz (mindestens CKD-Stadium 3, eGFR <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) wurde bei 26% der Teilnehmer mit hohem Risiko und 8% der Teilnehmer mit niedrigem Risiko festgestellt (HR 3,50; nach Bereinigung um die Basisvariablen; <math>p &lt; 0,0001</math>). Eine 30%ige Abnahme der eGFR gegenüber dem Ausgangswert (Post-hoc-Endpunkt) wurde bei 19% der Teilnehmern mit hohem Risiko und 4% der Teilnehmer mit niedrigem Risiko beobachtet (HR 5,15, <math>p &lt; 0,0001</math>, nach Adjustierung für die Ausgangswerte Nieren-Clearance-Funktion und Albuminurie).</p> <p>Es stellte sich die Frage, ob die Proteomanalyse mittels CKD273 eine Früherkennung von Patienten ermöglicht, die ein erhöhtes Risiko haben, eine Verschlechterung der Nierenfunktion mit klinischen Konsequenzen zu entwickeln. Dementsprechend wurden Daten benötigt, die darauf hinweisen, dass der Test die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie zu einem Zeitpunkt zuverlässig vorhersagen kann, zu dem die aktuellen diagnostischen Tests negativ sind. In der PRIORITY-Studie wurden Patienten aufgenommen, deren Nierenfunktion nach den gegenwärtigen diagnostischen Standards als normal angesehen wurde. Da die eGFR <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, eine signifikante Abnahme der eGFR und das</p>		
--	--	--	--

	<p>Auftreten von Mikroalbuminurie derzeit die wichtigsten Endpunkte für die Primärprävention der Entwicklung einer chronischen Nierenerkrankung sind (2), hat der CKD273-Test einen Wert in der Früherkennung von CKD bei Patienten mit Typ2-Diabetes gezeigt.</p> <p>Der Bundesausschuss stellt fest, dass die Ergebnisse zur Testqualität darauf hindeuten, dass bei der Proteomanalyse eine Reihe von Patienten übersehen wurden, die später eine Mikroalbuminurie entwickeln würden. Obwohl diese Argumentation formal korrekt ist, führt eine patientenzentrierte Interpretation zu einer positiveren Bewertung, nämlich dass der CKD-273-Test einen signifikanten Fortschritt im Unterscheidungswert gegenüber dem derzeitigen Goldstandard darstellt und somit eine nützliche Anleitung zur Verhinderung der Dialyse bietet, die - vielen unbekannt - ein langsames Todesurteil darstellt.</p> <p>Der G-BA argumentiert auch, dass zwei Drittel der Patienten in der Hochrisikogruppe im Verlauf der Studie keine Mikroalbuminurie entwickeln. Bei diesen Patienten wird nach dieser Argumentation erwartet, dass sie zum Zeitpunkt der Untersuchung psychisch belastet sind, da ihnen gesagt wird, dass sie ein hohes Risiko haben, eine diabetische Nephropathie zu entwickeln. Tatsächlich besteht dieses Problem bei allen etablierten Screening-Tests mit einer geringen Wahrscheinlichkeit einer Voruntersuchung (z.B. Mammographie). Darüber hinaus wurde in der PRIORITY-Studie die psychische Belastung der Patienten untersucht, und es wurde kein negativer Effekt in Abhängigkeit vom Ergebnis von CKD273 gefunden (3). Somit unterstützt dieser patientenorientierte Ansatz nicht das Potential der testbedingten Angstzustände. Tatsächlich würde ein positiver Test zu einem sorgfältigen therapeutischen Ansatz führen, um die Nieren maximal zu schützen und nierenschädigende Eingriffe zu vermeiden, was angesichts meiner Kontakte mit Nierenpatienten eine ihrer Prioritäten ist und eher eine beruhigende als eine beängstigende Wirkung hätte, umso mehr angesichts der jetzt verfügbaren ausgezeichneten sekundärpräventiven Behandlungsmöglichkeiten.</p>		
--	---	--	--

	<p>In letzterem Zusammenhang stellt der Bericht fest, dass therapeutische Alternativen zur Verfügung stehen müssen, die Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonie und erhöhtem Risiko, eine diabetische Nephropathie zu entwickeln, angeboten werden könnten. Der Einsatz dieser therapeutischen Alternativen müsste mit der Erwartung verbunden sein, dass die Entwicklung der diabetischen Nephropathie in der betroffenen Patientengruppe in jedem Fall verlangsamt wird und die Nierenfunktion über einen längeren Zeitraum erhalten bleibt. Genau diese Option steht nun im Bereich der diabetischen Nierenerkrankung zur Verfügung, da SGLT-2-Hemmer das Fortschreiten des Nierenversagens längerfristig verhindern.</p> <p>Daher komme ich auf der Grundlage einer objektiven Analyse der Studiendaten zu dem Schluss, dass CKD273 eine wesentlich präzisere Früherkennung von Nierenerkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ermöglicht. In Anbetracht des therapeutischen Potenzials von SGLT-2-Inhibitoren stellt dies einen potenziellen Nutzen für die Patienten dar.</p> <p><u>References:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tofte N, Lindhardt M, Adamova K, Bakker SJL, Beige J 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. <i>Lacent Diabetes Endocrinol</i> 2020, 8(4):301</li> <li>2. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes–2020 11. Microvascular Complications and Foot Care: <i>Diabetes Care</i> 2020; 43: S135</li> <li>3. Joensen LE, Madsen KP, Frimodt-Moller M, Tofte N, Willaing I, Lindhardt M, Rossing P: Changes in diabetes distress among people with type 2 diabetes during a risk screening programme for diabetic kidney disease - Longitudinal observations of the PRIORITY study. <i>J Diabetes Complications</i> 2020, 34: 107467</li> </ol>		
--	---	--	--

<p>16.</p>	<p>Univer- sity of Leuven</p>	<p><b>“...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)...”.</b></p> <p>Für diese Berechnungen hätte die Inzidenz der Mikroalbuminurie verwendet werden müssen, denn sie war der wichtigste Endpunkt der PRIORITY-Studie [1,2]. Die richtigen Schätzungen sind daher: Sensitivität, 30,5% (61/200); Spezifität 90,1% (1420/1575); positiver Vorhersagewert, 28,2% (61/216); und negativer Vorhersagewert, 90,2% (1420/1575). Bei der G-BA-Auswertung wurde ignoriert, dass CKD273 KEIN diagnostischer Test ist, sondern zum Screening verwendet wird. Diagnostische Tests erfordern eine hohe Spezifität und einen positiven Vorhersagewert, Screening-Tests dagegen eine hohe Sensitivität und negativen prädiktiven Wert. CKD273 erfüllt die Anforderungen an einen leistungsfähigen Screeningtest vollständig. Basierend auf Daten aus der ROADMAP-Studie [3] und der UKPDS-Studie [4] beträgt die Inzidenz der Mikroalbuminurie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes 2% pro Jahr. Angesichts dieser vorherigen Wahrscheinlichkeit war ein positiver CKD273-Test in PRIORITY [2] mit einer 5-fach höheren Wahrscheinlichkeit des Fortschreitens zur Mikroalbuminurie nach dem Test verbunden [5]. Dies ist eine klinisch relevante Größe [5,6].</p> <p><b>“...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</b></p>	<p>Der G-BA hat bei der Berechnung der Testgüte die Patientinnen und Patienten aus dem Interventionsarm des randomisierten Teils der PRIORITY-Studie nicht mitberücksichtigt. Dies ist in den Tragen den Gründen begründet und erscheint ihm auch weiterhin sachgerecht.</p> <p>Die Positionierung enthält ansonsten keine neuen Aspekte, die über die vorherigen und Stellungnahmen und Positionierungen hinausgehen. Der G-BA verweist auf seine Auswertung der Stellungnahme der Mosaiques diagnostics and therapeutics AG, der DDG und der voran- stehenden Positionierungen.</p>	<p>keine Ände- rung</p>
------------	---------------------------------------	---	---	-----------------------------

	<p><b>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...”.</b></p> <p>Aus der Sicht des Patienten trifft die obige Aussage nicht zu. Es stimmt, dass es ein zweiseitiges "Gut" sein könnte, Patienten Zugang zu gesundheitsbezogenen Tests zu gewähren, da Testergebnisse sowohl Angst auslösen als auch das Wohlbefinden steigern können [7-10]. Die Literatur zeigt jedoch, dass der Zugang zu persönlichen gesundheitsbezogenen Informationen im Allgemeinen nicht das Angstniveau der Patientinnen erhöhen, selbst bei Frauen mit Brustkrebs, die Zugang zu</p> <p>Laborergebnissen und bildgebenden Studien haben [8]. Aus der Literatur geht hervor, dass das Verständnis der Patienten für die Ergebnisse dringend verbessert werden muss [8]. Diese Idee ist im</p> <p>Bereich der Hypertonie bereits weit verbreitet. Blutdrucküberwachung und Telemonitoring des Blutdrucks sind mächtige Instrumente zur Aufklärung und Befähigung der Patienten [11,12]. Aufklärung der Patienten darüber, was ein positives oder negatives CKD23-Testergebnis bedeutet [11,12], sollte als Mittel zur Stärkung des Bewusstseins der Patienten über die Bedeutung von Lebensstil Veränderungen und die Compliance mit der Behandlung angesehen werden.</p> <p><b>“...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...”.</b></p>		
--	---	--	--

		<p>Diese Aussage ist falsch, denn die Mikroalbuminurie ist ein Vorläufer von kardiovaskulären und renalen Komplikationen in der Allgemeinbevölkerung, noch mehr bei Typ-2-Diabetikern [13-15]. In der ROADMAP-Studie [3] war die Prävention der Mikroalbuminurie der primäre Endpunkt. In der PRIORITYStudie [2] wurde der Patient jährlich auf die Persistenz der Mikroalbuminurie untersucht, was die Persistenz der Erkrankung bestätigte. Darüber hinaus wird in allen Leitlinien zur Behandlung von Diabetes (z.B. <a href="https://care.diabetes-journals.org/content/43/Supplement_1/S135">https://care.diabetes-journals.org/content/43/Supplement_1/S135</a>), die Mikroalbuminurie als unbestrittener klinisch relevanter Marker hervorgehoben, der ein Eingreifen erfordert.</p> <p><b>“...Eine weitere Voraussetzung für den sinnvollen Einsatz der Diagnostika wäre, dass man der identifizierten Patientengruppe eine spezifische und wirksame Therapie anbieten könnte...”.</b></p> <p>Diese Aussage ist richtig [6]. Ein Test sollte nur dann eingesetzt werden, wenn er geeignet ist, die Behandlung von Patienten zu verändern. Allerdings umfasst die Behandlung von Patienten nicht nur die medikamentöse Therapie, sondern auch Änderungen der Lebensweise und eine sorgfältigere klinische Aufarbeitung und Nachbereitung. Bei den Hochrisikopatienten, die in der doppelblinden PRIORITYStudie randomisiert wurden [1,2], konnte Spironolacton das Fortschreiten der Mikroalbuminurie nicht stoppen. Die zugrundeliegenden Gründe könnten die niedrige Tagesdosis und kurze Halbwertszeit von Spironolacton sein, die unzureichende nukleare Translokation der MRA-gebundenen Mineralokortikoid Rezeptoren, und möglicherweise die kurze Nachbeobachtungszeit (Median 2,5 Jahre). Der G-BA sollte berücksichtigen, dass derzeit SGLT2 Inhi-</p>		
--	--	--	--	--

	<p>bitoren Fortschritte machen bei der Registrierung breiterer Indikationen und das Fortschreiten der diabetischen Nephropathie bei Hochrisikopatienten verhindern. Dies wurde in randomisierten plazebokontrollierten Studien [16] mit einem medianen Follow-up zwischen 1,5 und 4,2 Jahren gezeigt, einem Zeitintervall, das das 2,5-Jahres-Follow-up median in PRIORITY [2] einschließt.</p> <p><b>References</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tofte N, Lindhardt M, Adamova K, Beige J, Beulens JWJ, Birkenfeld AL, Currie G, Delles C, Dimos I, Francová L, Frimodt-Møller M, Griman P, Göke R, Havrdova T, Kooy A, Mischak H, Navis G, Nijpels G, Noutsou M, Ortiz A, Parvanova A, Persson F, Ruggenti PL, Rutters F, Rychlík I, Spasovski G, Speeckaert M, Trillini M, von der Leyen H, Rossing P (2018). Characteristics of high- and low-risk individuals in the PRIORITY study : urinary proteomics and mineralocorticoid receptor antagonism for prevention of diabetic nephropathy in type 2 diabetes. <i>Diabet Med</i> 35: 1375-1382.</li> <li>2. Tofte N, Lindhardt M, Adamova K, Bakker SJL, Beige J, Beulens JWJ, Birkenfeld AL, Currie G, Delles C, Dimos I, Francová L, Frimodt-Møller M, Griman P, Göke R, Havrdova T, Heerspink HJL, Kooy A, Laverman GD, Mischak H, Navis G, Nijpels G, Noutsou M, Ortiz A, Parvanova A, Persson B, Petrie JR, Ruggenti PL, Rutters F, Rychlík I, Siwy J, Spasovski G, Speeckaert M, Trillini M, Zúrbig P, von der Leyen H, Rossing P, for the PRIORITY investigators (2020). 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. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 8: 301-312.</li> <li>3. Haller H, Ito S, Izzo JL, Jr., Januszewics A, katayama S, Menne J, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G, for the ROADMAP Investigators (2011). Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. <i>N Engl J Med</i> 364: 907-917.</li> <li>4. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR, on behalf of the UKPDS Group (2003). Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). <i>Kidney Intern</i> 63: 225-232.</li> <li>5. Fagan TJ (1975). Nomogram for Bayes's theorem. <i>N Engl J Med</i> 293:257.</li> <li>6. Gilbert R, Logan S, Moyer VA, Elliott EJ (2001). Assessing diagnostic and screening tests: Part 1. Concepts. <i>West J Med</i> 174: 405-409.</li> <li>7. Wiljer D, Leonard KJ, Urowitz S, Apatu E, Quartey NK, Patton P (2010). The anxious wait: assessing the impact of patient accessible EHRs for breast cancer patients. <i>BMC Med Inform Decis Mak</i> 10: 46.</li> <li>8. Mák G, Smith Fowler H, Leaver C, Hagens S, Zelmer J (2015). The</li> </ol>		
--	--	--	--

	<p>effects of web-based patient access to laboratory results in British Columbia: a patient survey on comprehension and anxiety. <i>J Med Internet Res</i> 17: e191.</p> <p>9. Robinson JO, Wynn J, Biesecker B, Biesecker LG, Bernhardt B, Brothers KB, Chung WK, Christensen KD, Green RC, McGuire AL, Hart MR, Griesemer I, Patrick DL, Rini C, Veenstra D, Cronin AM, Gray SW (2019). Psychological outcomes related to exome and genome sequencing result disclosure: a meta-analysis of seven Clinical Sequencing Exploratory Research (CSER) Consortium studies. <i>Genet Med</i> 21: 2781-2790.</p> <p>10. Hirst JA, Farmer AJ, Williams V (2020). How point-of-care HbA<sub>1c</sub> testing changes the behaviour of people with diabetes and clinicians: a qualitative study. <i>Diabet Med</i> 37: 1008-1015.</p> <p>11. Evangelista LS, Lee JA, Moore AA, Motie M, Ghasemzadeh H, Sarrafzadeh M, Mangione CM (2015). Examining the effects of remote monitoring systems on activation, self-care, and quality of life in older patients with chronic heart failure. <i>J Cardiovasc Nurs</i> 30: 51-57.</p> <p>12. McManus RJ, Mant J, Haque MS, Bray EP, Bryan S, Greenfield SM, Jones MI, Jowett S, Little P, Penaloza C, Schwartz C, Shackelford H, Shovelton C, Varghese J, Williams B, Hobbs FDR (2014). Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: The TASMIN-SR randomized clinical trial. <i>J Am Med Assoc</i> 312: 799-808.</p> <p>13. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, Cushman M, McClellan W, Zakai NA, Safford MM, Zhang X, Muntner P, Warnock D (2011). Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. <i>J Am Med Assoc</i> 305: 1545-1552.</p> <p>14. Özyilmaz A, de Jong PE, Bakker SJL, Visser ST, Thio C, Gansevoort RT, for the PREVEND Study Group (2017). Screening for elevated albuminuria and subsequently hypertension identifies subjects in which treatment may be warranted to prevent renal function decline. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 32: ii200-ii208.</p> <p>15. Swoboda PP, McDiarmid AK, Erhayiem B, Ripley DP, Dobson LE, Garg P, Musa TA, Witte KK, Kearney MT, Barth JH, Ajjan R, Greenwood JP (2017). Diabetes mellitus, microalbuminuria, and subclinical cardiac disease: identification and monitoring of individuals at risk of heart failure. <i>J Am Heart Assoc</i> 6: e005539.</p> <p>16. Yan C, Thijs L, Cao Y, Trenson S, Zhang ZY, Janssens S, Staessen JA, Feng YM (2020). Opportunities of antidiabetic drug in cardiovascular medicine: a meta-analysis and perspectives for trial design. <i>Hypertension</i> 76: 420-431.</p>		
--	---	--	--

<p>17.</p>	<p><b>Klini- kum St. Georg (Prof. Dr. Beige)</b></p>	<p><b>I. Die faktischen Ergebnisse der PRIORITY Studie</b></p> <p>1775 Patienten wurden mit Proteomics - CKD273 untersucht und über durchschnittlich 2,5 Jahre nachbeobachtet. 1559 (88%) wiesen ein Urin-proteomisches Niedrigrisiko Profil und 216 (12%) ein Hochrisiko-Profil auf. Diese proteomische Einschätzung fusst auf dem Multipeptid-Klassifikator CKD 273, der seit 2011 in zahlreichen publizierten Studien entwickelt wurde. Von den Hochrisiko-Patienten wurden 102 mit Spironolacton und 107 mit Placebo behandelt. Fortschreiten zur Mikroalbuminurie wurde bei 61 (28%) von 216 Teilnehmern mit proteomischem hohem Risiko und 139 (9%) von 1559 Teilnehmern mit niedrigem Risiko beobachtet (Hazard Ratio [HR] 3,92, bzw. 2,48; p&lt;0-0001) nach Bereinigung um die Ausgangsvariablen Alter, Geschlecht, HbA1c, systolischer Blutdruck, Retinopathie, Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis [UACR] und glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]). Die Entwicklung einer vollen Niereninsuffizienz (mindestens CKD Stadium 3, eGFR&lt;60 ml/min pro 1-73 m<sup>2</sup>) bei den an baseline prinzipiell Nierengesunden (eGFR &gt;60 ml/min pro 1-73 m<sup>2</sup>) wurde bei 48 (26%) von 184 Teilnehmern mit hohem Risiko und 119 (8%) von 1423 Teilnehmern mit niedrigem Risiko beobachtet (HR 3,50; nach Anpassung für die Basisvariablen). Ein 30%iger Rückgang der eGFR gegenüber dem Ausgangswert (Post-hoc- Endpunkt) wurde bei 42 (19%) von 216 Teilnehmern mit hohem Risiko und 62 (4%) von 1559 Teilnehmern mit niedrigem Risiko beobachtet (HR 5,15, p&lt;0,0001, nach Bereinigung um die Ausgangswerte eGFR und UACR). Diese Daten bedeuten, dass die Progression zur Niereninsuffizienz mittels Proteom-Risiko-score CKD 273 hochpräzise und viel genauer als mit Albuminurie vorhergesagt werden konnte.</p>	<p>Die Positionierung enthält keine neuen Aspekte, die über die vorherigen und Stellungnahmen und Positionierungen hinausgehen. Der G-BA verweist auf seine Auswertung der Stellungnahme der Mosaïques diagnostics and therapeutics AG, der DDG und der voranstehenden Positionierungen.</p>	<p>keine Änderung</p>
------------	--	---	--	-----------------------

	<p>Bezüglich des <b>sekundären (!)</b> Studienziels, Reduktion der Progression in Richtung diab. Nephropathie mittels Spironolacton, konnte kein signifikanter Effekt von Spironolacton auf die Endpunkte Albuminurie und eGFR beobachtet werden.</p> <p><b>II. Interpretation im Sinne Evidenz-basierter Medizin (EbM)</b></p> <p>Bei Anwendung internationaler Standardkriterien der evidenzbasierten Medizin ergibt sich folgendes:</p> <p>Die Urin-Proteomanalyse mittels CKD273 stellt eine Verbesserung in der Früherkennung und Prognosevorhersage der Entwicklung der diabetischen Nephropathie dar, im Vergleich zu den gegenwärtig eingesetzten Methoden bzw. Biomarkern. Die Verbesserung wird besonders auffällig, wenn Endpunkte für eine fortgeschrittene Nierenerkrankung betrachtet werden: das Risiko für CKD Stadium 4 ist um 16.7-fach höher für die Patienten, die positiv mit CKD273 getestet wurden. Die Anwendung des Tests würde in Konsequenz eine wesentlich präzisere und frühere Erkennung der diabetischen Nephropathie ermöglichen, und daraufhin eine gezielte Therapie, z.B. mit SGLT-2 Inhibitoren. Eine Therapie mit Spironolacton scheint jedoch nicht zielführend zu sein oder konnte innerhalb der vorliegenden kleinen Studienpopulation nicht gezeigt werden. Immerhin war eine sehr viel grössere, soeben publizierte Studie mit Finirenone, einem anderen Aldosteronantagonisten, erfolgreich (New England Journal Medicine, October 23, 2020).</p> <p>Ausserdem ist keine Aussage über andere Proteom-gestützte Therapien möglich, die erst nach Design der Studie 2014 verfügbar wurden</p> <p><b>III. Sichtweise des G-BA</b></p>		
--	---	--	--

	<p>Der G-BA kommt zu einer vollkommen unterschiedlichen Bewertung derselben Daten. Er definiert den Test an willkürlich definierten Maßstäben bezüglich Trennschärfe, Sensitivität und Spezifität, die erst jetzt mit den "Tragenden Gründen" als Kernargument der Ablehnung dient. Dies, obwohl die PRIORITY-Studie bewusst CKD273 an den heute in EbM üblichen harten Endpunkten (Aufreten von struktureller (GFR-relevanter) Nierenerkrankung erfolgreich getestet hatte und eine signifikante Verbesserung gegenüber dem bisher eingesetzten Standard, der Albuminurie, zeigt. Die CKD273 Ergebnisse wurden sogar um Albuminurie adjustiert, um eine Verfälschung auszuschließen. Reviewer, Editoren und der Autor des Lancet (!) – Editorials hatten offenbar keinerlei Problem mit diesem international standardisierten Vorgehen der an der Studie beteiligten Wissenschaftler und Ärzte. Die einzige Interpretation des G-BA Vorgehen ist wohl, dass das Anlegen von willkürlichen Maßstäben eine Anerkennung des Tests verhindern soll. Überraschend ist auch, dass diese Sichtweise des G-BA mit den publizierten „Tragenden Gründen“ völlig neu erscheint, nachdem bisher in dem seit langem laufenden Verfahren immer mit „fehlenden Studien auf den Endpunkt“ argumentiert wurde, die jetzt mit PRIORITY ja vorliegen. Als in der klinischen Versorgung engagierter Arzt und an Innovation interessierter Wissenschaftler kann man ein solch erratisches Vorgehen nur ablehnen. Besonders enttäuschend ist, dass diese Ablehnung nach der positiven Publikation der Ergebnisse in einem der wichtigsten medizinischen Journale stattfindet. Somit scheinen Wissenschaftlichkeit, Fördergelder, jahrelange Mühe, europäische Zusammenarbeit einer grossen Wissenschaftler/innen-Gruppe völlig nutzlos, wenn im Nachhinein eine gegensätzliche Beurteilung durch ein deutsches Gremium mit eingeschränkter Expertise stattfindet.</p>		
--	--	--	--

		<p>Tatsächlich wird in der klinischen Forschung und in der Beurteilung von Neuerungen eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zum Standard als Erfolgsparameter angesetzt. Im Rahmen der PRIORITY Studie konnte mit höchster Signifikanz eine Verbesserung gegenüber den derzeitigen Standards (Albuminurie und eGFR) in der Früherkennung bzw. Prognose der Entwicklung der DN gezeigt werden.</p> <p><b>IV. Abschliessend Vergleich zur Situation bei Zystennierenkrankheit (ADPKD)</b></p> <p>Im Rahmen des Managements von ADPKD wird eine genetische Untersuchung mit einem Betrag von bis zu 2737 € vergütet (s. EBM Gebührenziffer). Dies soll zur Risikostratifizierung dienen und wird zum Teil zur Entscheidung über eine Therapie mit dem verfügbaren antiprogredienten Medikament Tolvaptan herangezogen, obwohl es keinerlei Studiendaten gibt, die einen Vorteil der genetischen Untersuchung zur Therapie-Stratifizierung mit oder ohne Tolvaptan in diesem Zusammenhang zeigen. Es ist in Anbetracht der Datenlage bei ADPKD, als einer ebenfalls langsam progredienten Nierenerkrankung, offensichtlich, dass bei wesentlich schwächerer Datenlage als dies bei CKD 273 der Fall ist, die Kosten für wesentlich teurere Untersuchungen übernommen werden. Im speziellen Fall, ohne dass dafür ein Nutzen in einer Studie gezeigt wurde.</p>		
18.	<b>Klinikum Bayreuth</b>	<p>Das Institute of Health Metrics and Evaluation (University of Washington) analysiert weltweit Todesursachen in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Lokalisation und untersucht hierbei auch bei welchen Erkrankungen eine Abnahme, bei welchen eine Zunahme zu verzeichnen ist. Weltweit sind in der Altersgruppe der 50-59-jährigen die drei wesentlichen Erkrankungen mit einer Zunahme der Mortalitätsdaten der Diabetes mellitus, die chronische Niereninsuffizienz</p>	<p>Die Positionierung enthält keine neuen Aspekte, die über die vorherigen und Stellungnahmen und Positionierungen hinausgehen. Der G-BA verweist auf seine Auswertung der Stellungnahme der Mosaïques diagnostics and therapeutics AG,</p>	keine Änderung

	<p>und das Pankreas-Carcinom. Bei der Gruppe der über 70-jährigen sind es der Morbus Alzheimer, Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz sowie das Lungen-Cacinom und Stürze. Dies lässt erahnen von welcher enormen Bedeutung es insbesondere für die zukünftige Entwicklung sein wird, Nierenerkrankungen im Zusammenhang mit einem Diabetes mellitus frühzeitig zu erkennen oder sogar das Risiko vor deren Entwicklung vorherzusagen. Nur so wird die ansteigende Tendenz der Mortalitätsdaten gebrochen werden können.</p> <p>Momentan gilt der Nachweis einer Mikroalbuminurie als Früherkennungsmarker für das Auftreten einer diabetischen Nephropathie und geht tatsächlich mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Nierenfunktionsverlustes sowie der Mortalität einher. Die Mikroalbuminurie-Bestimmung hat jedoch zwei entscheidende Nachteile: Ihr Auftreten zeigt bereits strukturelle, nur zum Teil reversible Schäden an der Niere auf und – das ist der wesentliche Nachteil – etwa 40% der Diabetiker entwickeln eine Niereninsuffizienz, die nicht mit einer Mikroalbuminurie einhergeht und somit einer Früherkennung kaum zugänglich ist.</p> <p>Die PRIOROTY-Studie konnte zeigen, dass eine einmalige Messung des Urin-Proteom-Klassifiers CKD273 bei noch normalalbuminurischen Diabetikern nicht nur das Auftreten einer Mikroalbuminurie, sondern viel wichtiger auch das Auftreten einer Niereninsuffizienz (GFR &lt; 60ml/min sowie GFR &lt; 30ml/min), einen 30%igen Rückgang der GFR gegenüber dem Ausgangswert sowie eine Verdoppelung des Serum-Creatinins vorhersagen konnte. Dies sind evidenzbasierte, sehr gut evaluierte harte renale Endpunkte.</p> <p>Dies gibt uns endlich ein Werkzeug an die Hand, mit dem das Risiko des Auftretens einer diabetischen Nephropathie vor dem Auftreten einer Mikroalbuminurie festgestellt werden kann. Gleichzeitig erlaubt es auch eine Risikostratifizierung für den nicht unerheblichen Teil von Patienten mit Diabetes, die eine Niereninsuffizienz ohne das</p>	<p>der DDG und der voranstehenden Positionierungen.</p>	
--	---	---	--

		<p>Auftreten einer Mikroalbuminurie entwickeln. Bisher konnte hier die Nierenerkrankung erst bei schon aufgetretenem Nierenfunktionsverlust festgestellt werden. Eine solch frühzeitige Risikostratifizierung würde es endlich erlauben Patienten-spezifische rechtzeitige Interventionen einzuleiten, um dem Trend der Zunahme der Mortalität an diabetischer Nierenerkrankung weltweit Einhalt zu gebieten. Nochmals zur Wertigkeit des Assays: das Risiko eine Niereninsuffizienz im Stadium 4 (eGFR &lt; 30ml/min) zu entwickeln ist bei normalalbuminurischen Patienten mit normaler Nierenfunktion die positiv mit CKD273 getestet werden, 16,7-fach höher als bei solchen die negativ getestet werden.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist mir als in der klinischen Versorgung dieser Patienten engagierten Arzt und an Innovation interessiertem Wissenschaftler die Beurteilung des Proteomtests durch den G-BA völlig unverständlich. Die Beurteilung beruht nicht auf dem derzeitigen Stand des Wissens und lässt die Anwendung international gültiger Standards vermissen. In PRIORITY wurde doch gerade der Einsatz von CKD273 anhand in der evidenzbasierten Medizin etablierten harten Endpunkten (Auftreten von struktureller, GFR-relevanter Nierenschädigung) erfolgreich getestet und es konnte gegenüber dem bisherigen Standard der Früherkennung, der Mikroalbuminurie, eine signifikante Verbesserung gezeigt werden. Nämlich eine Früherkennung und Risikostratifizierung bereits vor dem Auftreten einer Mikroalbuminurie bei normalalbuminurischen Patienten. Dies würde in der Patientenversorgung entscheidende Vorteile mit sich bringen. Ich kann nur dafür plädieren der Innovation, gerade auf diesem auch gesundheitsökonomisch relevanten Gebiet der Dialyseversorgung und Versorgung Nierenkranker, keinen Riegel vorzuschieben.</p>		
19.	<p><b>Klinikum St. Georg</b></p>	<p>Als Nephrologe und in der klinischen Versorgung von internistischen Patienten engagierter leitender Oberarzt eines grossen Krankenhauses der Maximalversorgung in einer deutschen Grosstadt habe ich</p>	<p>Die Positionierung enthält keine neuen Aspekte, die über die vorherigen und Stel-</p>	<p>keine Änderung</p>

	<p><b>(Dr. Wendt)</b></p>	<p>mit Verwunderung die Konklusionen des Berichtes zur Einschätzung der Proteomanalyse (CKD273 Klassifikator) zur Erkennung einer diabetischen Nephropathie bei Patienten mit Diabetes mellitus in dem Rapid Report des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gelesen. Für mich sind die Schlussfolgerungen insbesondere bei der Analyse der PRIORITY Studie nicht nachvollziehbar und sicherlich unbeabsichtigt fehlerbehaftet.</p> <p>Chronische Nierenerkrankungen stellen einen höchst bedeutsamen kardiovaskulären Risikofaktor dar und sind insbesondere in den fortgeschrittenen Stadien mit vielfach erhöhter Mortalität und kardiovaskulären Ereignisraten assoziiert. Die häufigste Ursache einer Niereninsuffizienz mit Progredienz zur Dialysepflichtigkeit ist in der westlichen Welt der Diabetes mellitus. Über 35% aller Dialysepatienten sind aufgrund der Progression einer diabetischen Nephropathie Nierenersatzverfahrenspflichtig geworden. Die Lebenserwartung dieser Patienten ist bedeutsam schlechter als bei vielen malignen Erkrankungen und hat sich in den letzten 20 Jahren nur unbedeutend verbessert. Das Auftreten von Diabetes mellitus hat in den letzten Jahren massiv zugenommen und nimmt weiter zu. Allerdings entwickeln nur ca. 30-35% der Patienten mit Typ II Diabetes eine Nierenerkrankung und es gibt aktuell keine validen Möglichkeiten, diejenigen Patienten zu identifizieren, die eine Nierenerkrankung entwickeln werden. In diesem Zusammenhang muss auf den aktuellen Stand der medizinischen Versorgung hingewiesen werden, indem die diabetische Nierenerkrankung erst erkannt wird, wenn manifeste und histologisch fortgeschrittene Schäden aufgetreten sind (Mikroalbuminurie und/oder Erhöhung des Serumkreatinins/Abfall der eGFR). Sowohl die Albuminurie als auch die Kreatininerhöhung sind Ausdruck struktureller Folgeschädigungen, die mit dem zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozess wenig zu tun haben. Es gibt den dringlichsten Bedarf an Methoden oder Biomarkern, die es ermöglichen, mit höherer Genauigkeit und mit grösserer prädiktiver Schärfe, das Auftreten einer manifesten Nierenerkrankung und das Auftreten von progressiven Erkrankungen vorherzusagen, denn vor</p>	<p>lungnahmen und Positionierungen hinausgehen. Der G-BA verweist auf seine Auswertung der Stellungnahme der Mosaïques diagnostics and therapeutics AG, der DDG und der voranstehenden Positionierungen.</p>	
--	---------------------------	--	--	--

	<p>allein die frühe Therapie und ein frühzeitiges Eingreifen in den pathophysiologischen Prozess hat nachhaltige Erfolgschancen, die sowohl Lebensqualität als auch Lebenserwartung einschränkenden renalen Folgen der Volkskrankheit Diabetes zu verhindern, abzuschwächen oder aufzuhalten.</p> <p>Der proteomische Marker CKD273 ist das aktuell einzige verfügbare, mit sehr guter Datenlage versehene Mittel, genau diesen Bedarf zu erfüllen. Dieser Marker ermöglicht eine frühe Risikoeinschätzung für das Auftreten einer diabetischen Nierenerkrankung und/oder progredienten renalen Erkrankung und dies in einem so frühen Stadium, in dem die klassischen aktuellen Marker der Nierenschädigung (Albuminurie und Serumkreatinin) noch nicht angestiegen sind. Das bedeutet, dass CKD273 in der Lage ist, potentielle Patienten mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer Nephropathie zu identifizieren, wenn unsere aktuellen Marker noch keine renale Schädigung anzeigen können. Da CKD273 insbesondere fibrotische und inflammatorische Prozesse anzeigt, ist auch pathophysiologisch nachvollziehbar, warum hier eine bessere Prädiktion der frühen Prozesse der Nierenschädigung im Gegensatz zu den klassischen Markern möglich ist. Genau diese Fähigkeit hat der Marker CKD273 in der hochrangig publizierte PRIORITY Studie unter Beweis gestellt. Sowohl das Risiko für das Auftreten einer Nierenerkrankung als auch Risiko für progressive Verläufe wurde beeindruckend demonstriert, wohlgernekt bei zur baseline nierengesunden Diabetikern. Somit ist es erstmals möglich, Risikopatienten zu phänotypisieren, die dann in besonderem Masse von einer mittlerweile existierenden das Auftreten der Nierenerkrankung und/oder dessen Progression hemmenden Therapie profitieren können. Hierbei ist die Therapie mit den neuen SGLT2 Inhibitoren gemeint, die in den Studien DECLARE, CREDENCE und DAPA-CKD beeindruckend zeigen konnten, dass bei Diabetikern sowohl das Neuaufreten einer Nierenerkrankung als auch die Progression der Nierenerkrankung verhindert und/oder abgeschwächt werden kann. Aktuell gibt es kein geeignetes Mittel, diejenigen Patienten zu phänotypisieren, die von einer solchen Thera-</p>		
--	---	--	--

		<p>pie besonders profitieren könnten. CKD273 stellt eine dringlich benötigte, höchst willkommene hochbedeutsame Verbesserung in der Prädiktion des Auftretens und der Prognose einer diabetischen Nephropathie dar. Die PRIORITY Studie hat dies eindrücklich unter Beweis gestellt. Der G-BA sollte diese klar und eindrücklich gezeigte Fähigkeit von CKD273 besser gegen das Ergebnis der fehlenden Wirksamkeit von Spironolacton in der Prävention der frühen diabetischen Nephropathie abgrenzen.</p> <p>Ich bitte die Kollegen des G-BA um eine kritische Re-Evaluation Ihrer aktuellen Schlussfolgerungen und empfehle dringlich die Erstellung eines zweiten Gutachtens durch einen anerkannten Experten und Spezialisten auf dem hier relevanten Fachgebiet der Nephrologie/Endokrinologie/Inneren Medizin. Die Notwendigkeit der Früherkennung und Vorhersage dieser bedrohlichen renalen Komplikation der Volkskrankheit Diabetes ist sehr gross und CKD273 eindeutig und evidenz-basiert am besten geeignet, diesen Bedarf zu decken und beispielsweise zukünftig den individualisierten, risikoadaptierten Einsatz der neuen, die Innere Medizin, Nephrologie und kardiovaskuläre Medizin revolutionierenden Therapieoptionen der SGLT2 Inhibitoren und ggf. auch neuartigen Mineralokortikoidantagonisten (Finerenone, FIDELIO-DKD Studie) zu ermöglichen.</p>		
20.	<p><b>University of Glasgow</b></p>	<p><b>1. Prognostischer Wert des CKD273-Biomarkers</b></p> <p>Wie Sie wissen kann eine diabetische Nephropathie derzeit nicht mit hoher Sicherheit vorausgesagt werden. Klinische Faktoren und existierende prognostische Marker, insbesondere die Albuminurie, sind zwar eine Hilfe, sie sind aber nicht verlässlich. Der CKD273-Biomarker ist hier keine Ausnahme und kann ebensowenig eine 100-prozentige Sensitivität und Spezifität bieten. <b>Die PRIORITY-Studie hat aber klar und eindeutig gezeigt, dass der CKD273 Biomarker andere prognostische Faktoren signifikant überbietet.</b></p>	<p>Zur Feststellung des Nutzens der Proteomanalyse hätte der G-BA Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien erwartet, die zeigen, dass eine auf der Proteomanalyse aufbauende Anwendung einer Therapiestrategie zur Vorbeugung oder Verlangsamung der Entwicklung einer diabetischen Nephropathie führt.</p>	<p>keine Änderung</p>

	<p>Das ist in jedem Fall ein Fortschritt und ein wichtiger Schritt hin zu einer Präzisionsmedizin in der Behandlung von Patienten mit Diabetes.</p> <p><b>2. Wert eines prognostischen Biomarkers in der klinischen Praxis</b></p> <p>In der Präventivmedizin arbeiten wir zumeist mit Wahrscheinlichkeiten. Was für große Populationen vorausgesagt werden kann, muss im Einzelfall nicht unbedingt stimmen. Eine Risikoabschätzung für einzelne Patienten beinhaltet mithin immer eine Unschärfe. Solange wir keine absolut präzisen Werkzeuge zur Prognostizierung haben, werden wir immer den "worst case" in unserer Behandlung berücksichtigen. Wir behandeln deshalb z.B. Patienten mit Diabetes immer in dem Wissen, dass ihr kardiovaskuläres Risiko extrem hoch ist. Mir sind keine Beispiele in der Präventivmedizin bekannt, die zeigen, dass Patienten mit scheinbar niedrigerem Risiko (z.B. basierend auf Biomarkern oder Risikoabschätzungen wie QRISK oder SCORE) deshalb schlechter behandelt werden oder dass wir im Extremfall sogar ungesunde Lebensweisen (Rauchen, ungesunde Ernährung, wenig Bewegung usw.) in solchen Fällen gutheißen würden. <b>Ihre Sorge, dass ein "negativer" CKD273-Wert zu falscher Sicherheit führt, ist daher unbegründet.</b> Vielmehr helfen uns Biomarker und andere diagnostische Verfahren, diejenigen Patienten zu identifizieren, die besonders viel Aufmerksamkeit bedürfen.</p> <p><b>3. Der CKD-273-Biomarker und die präventive Behandlung mit Spironolacton</b></p> <p>In der PRIORITY-Studie wurde als sekundärer Parameter der Behandlungserfolg mit Spironolacton geprüft. Hier ergab sich ein eindeutig neutrales Ergebnis. <b>Ich stimme mit der Bewertung des G-BA überein, dass die Kombination des CKD273-Biomarkers</b></p>	<p>Die Positionierung enthält ansonsten keine neuen Aspekte, die über die vorherigen und Stellungnahmen und Positionierungen hinausgehen. Der G-BA verweist auf seine Auswertung der Stellungnahme der Mosaiques diagnostics and therapeutics AG, der DDG und der voranstehenden Positionierungen.</p>	
--	--	--	--

	<p><b>mit Spironolacton in dieser Patientengruppe keine Vorteile zeigt</b></p> <p><b>4. Risikoprognostizierung ohne spezifische präventive Handlungsoption</b></p> <p>Ich muss gestehen, dass ich die genauen Bewertungskriterien des B-GA nicht kenne. Ich wäre aber verwundert, wenn ein diagnostischer Test ausschließlich dann empfohlen werden kann, wenn eine spezifische präventive oder therapeutische Maßnahme aus diesem Test hervorgeht. Natürlich wäre eine solche Option ideal, aber oft können auch existierende Maßnahmen intensiviert werden. <b>Ein positiver Test kann ein Weckruf sowohl für Patienten als auch für behandelnde Ärzte sein, z.B. Gewicht-reduzierende Maßnahmen in Angriff zu nehmen, und HbA1c und Blutdruckziele aggressiv zu erreichen.</b> Ich habe die große und sicher berechnete Hoffnung, dass wir mit der Entwicklung neuer Medikamente in der Behandlung von Diabetes, Nieren- und assoziierten kardiovaskulären Erkrankungen sehr bald auch bessere präventive medikamentöse Mittel zur Verfügung haben werden.</p> <p><b>5. Klinischer Einsatz des CKD273-Biomarkers</b></p> <p>Kein diagnostischer Test darf "blind" und ohne spezifische Begründung angewendet werden. Für manche Tests kann ein Einsatzbereich sehr weit sein (z.B. Darmkrebsvorsorge), andere Tests benötigen einen spezifischen klinischen Kontext (z.B. Röntgenaufnahmen bei Verdacht auf Lungenentzündung) oder eine hohe Prätest-Wahrscheinlichkeit (z.B. D-Dimer bei positivem Wells Score) um ihren Einsatz zu rechtfertigen und interpretierbare Ergebnisse zu erhalten. <b>Dies ist beim CKD273 Biomarker nicht anders.</b> Ich erwarte keineswegs, dass dieser Test künftig bei jedem Patienten mit</p>		
--	---	--	--

		<p>Typ-2 Diabetes angewendet werden sollte, kann mir aber Situationen vorstellen, wo ich in der klinischen Praxis bestimmten Patienten diesen Test anbieten werde.</p> <p>Zusammenfassend wiederhole ich, dass der CKD273-Biomarker eine signifikante Verbesserung in der Voraussage der diabetischen Nephropathie darstellt; dass der Einsatz eines solchen Biomarkers nicht zu schlechteren Standards in der Versorgung derjenigen Patienten mit "negativem" CKD273-Wert führt; dass ein positiver CKD273-Befund auch ohne die Verfügbarkeit spezifischer präventiver und therapeutischer Maßnahmen zu besserer Versorgung von Patienten führen und durchaus motivierend wirken kann; und dass der genaue Einsatzrahmen dieses neuen Tests definiert werden muss.</p>		
--	--	---	--	--

Die mit den Positionierungen übermittelten Literaturstellen waren dem G-BA entweder schon bekannt oder lieferten keine Erkenntnisse, die über die Datenlage der PRIORITY-Studie hinaus geeignet waren, Aussagen zu Nutzen und Potenzial der Proteomanalyse abzuleiten.

## B-7 Mündliche Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 12. November 2020 eingeladen.

### B-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 12. November 2020 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
Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	Prof. Dr. med. Baptist Gallwitz	nein	ja	ja	nein	nein	nein

#### 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 Un-

ternehmen, 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?

### **B-7.2 Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

Das Wortprotokoll der mündlichen Anhörung ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

### **B-7.3 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen**

Im Rahmen der mündlichen Anhörung stellt der Stellungnehmer auf Nachfrage klar, dass er die Anwendung der Proteomanalyse in der Regelversorgung derzeit nicht für gerechtfertigt erachtet. Aus seiner Sicht sei es erforderlich den Test weiterzuentwickeln und möglicherweise bei bestimmten Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erhöhtem Risiko zur Entwicklung von Begleitkomplikationen einzusetzen.

Dem G-BA liegen keine Daten zum Einsatz der Proteomanalyse bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem bestimmten zusätzlichen Risikoprofil vor. Darüber hinaus trägt der Stellungnehmer in seiner mündlichen Stellungnahme keine im Vergleich zu seiner schriftlichen Stellungnahme neuen Aspekte vor.

Insgesamt sieht der G-BA damit - auch nach Klarstellung der Position des Stellungnehmers in der mündlichen Anhörung – seine Entscheidung zur Bewertung der Proteomanalyse als sachgerecht an.

### **B-7.4 Würdigung der schriftlichen und mündlichen 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.