



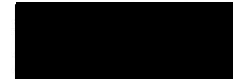
Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

Unparteiisches Mitglied
Dr. Harald Deisler

Vorsitzender des
Unterausschusses
Methodenbewertung

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin



Internet:
www.g-ba.de



Datum:
23. Februar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

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

hier: Ihr Schreiben vom 18. November 2016

Sehr geehrte Frau Dr. Tautz,

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

Davon unabhängig ist gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 5 VerfO ein jährlicher Sachstandsbericht im UA MB vorgesehen. Der G-BA kann die Beratungen auch vor Ablauf der festgelegten Frist wiederaufnehmen. Dies gilt insbesondere, wenn die für die Entscheidung erforderlichen Erkenntnisse bereits zu einem früheren Zeitpunkt vorliegen oder wenn erkennbar ist, dass auch bis zum Ablauf der Frist keine erhebliche Änderung des Kenntnisstandes erreicht werden wird.

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

Ich verbleibe
mit freundlichen Grüßen

Dr. Harald Deisler
Vorsitzender des Unterausschusses Methodenbewertung