

Berlin, den 09.04.2021

Stellungnahme

zum Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) für eine Verordnung zur Vergütung der Anwendung von monoklonalen Antikörpern (Monoklonale Antikörper-Verordnung – MAK-VO)

Aus Sicht des EbM-Netzwerks ist erstens die in §1 und §2 vorgesehene Anwendung und Vergütung von Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern nicht erforderlich. Zu den Gründen:

- Die aktuelle, evidenzbasierte, deutsche Leitlinie zur Behandlung von Patient*innen mit SARS-CoV2-Infektion enthält keine Empfehlung für eine Anwendung monoklonaler Antikörper, sondern spricht sich teilweise sogar klar dagegen aus: „*Der SARS-CoV-2 spezifische monoklonale Antikörper Bamlanivimab sollte bei erwachsenen Patienten mit einer in der PCR nachgewiesenen moderaten bis schweren SARS-CoV-2-Infektion (WHO Skala 4-6) im stationären Bereich nicht eingesetzt werden.*“ (Kluge et al., 2021)
- In der S3-Leitlinie wird beschrieben, dass die „*ambulante frühzeitige [...] Gabe von Kombinationstherapien [...] bei Patienten mit milder bis moderater COVID-19 Erkrankung (WHO Skala 1-3) und mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf*“ vorteilhaft sein könnte. Es gebe aber für eine solche Kombination der Antikörpertherapien „*derzeit noch keine ausreichende Evidenz*“ (Kluge et al., 2021).
- Im März 2021 wurden zwar positive Studienergebnisse angekündigt (Ledford 2021). Die zentralen Studien – sowohl zur Casirivimab-Imdevimab-Kombination ([NCT04425629](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04425629)) als auch zur Bamlanivimab-Etesevimab-Kombination ([NCT04634409](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04634409)) laufen aber noch.
- Daher ist es verfrüht und potenziell sogar ein für Patient*innen schädlicher Fehlanreiz, wenn vonseiten des BMG eine Vergütung und damit indirekt eine Behandlungsempfehlung für SARS-CoV-2-neutralisierende Antikörpertherapien etabliert wird. Wünschenswert sind hingegen Anreize zur Teilnahme deutscher Zentren an internationalen, aussagekräftigen Studien zum Nutzen und Schaden solcher Therapien.

Das EbM-Netzwerk hält zweitens die in §6 vorgesehene Vergütung des DiaPat-CoV-50-Urintests für medizinisch-wissenschaftlich unzureichend begründet und daher für falsch. Zu den Gründen:

- Die aktuell öffentlich verfügbaren Daten zum DiaPat-CoV-50-Test der Fa. Mosaiques bestehen primär aus lediglich einer Pilotstudie an 15 Patient*innen mit SARS-CoV2-Infektion (Wendt et al., 2020). Die in dieser Studie beobachtete Sensitivität von 83% ergab sich daraus, dass die Messung von 31 Peptiden die 9 Patient*innen mit moderatem oder schwerem Verlauf von den 6 Patient*innen mit kritischem oder tödlichem Verlauf unterscheiden konnte. Eine solch limitierte Datengrundlage reicht nicht aus, um die Durchführung eines 900 € teuren Tests bei Tausenden von Patient*innen begründen zu können.

Berlin, den 09.04.2021

- Eine zweite Analyse, die Ende Februar 2021 publiziert wurde, umfasst zwar 119 Patient*innen mit SARS-CoV2-Infektion, enthält aber keine Ergebnisse dazu, wie gut der Test zwischen milden und kritischen Verlaufsformen von COVID-19 unterscheiden kann (Siwy et al., 2021). Es wird lediglich angegeben, dass gleich 593 einzelne Peptide mit der Schwere der SARS-CoV2-Infektion assoziiert waren, während in der Pilotstudie nur 31 Peptide identifiziert wurden. Ganz offensichtlich ist die Entwicklung des DiaPat-CoV-50-Tests noch nicht abgeschlossen.
- Auch zu der von Wendt et al. 2020 angekündigten Folgestudie liegen bislang keine Ergebnisse öffentlich vor. Die Folgestudie sollte die Aussagekraft des DiaPat-CoV-50-Tests an insgesamt 1000 Patient*innen überprüfen. Erst aber wenn die Ergebnisse dieser Studie veröffentlicht vorliegen, ist es geboten, die Einführung des Tests aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht zu erwägen.
- In diversen Pressemitteilungen zum DiaPat-CoV-50-Test wird anhand einer „vom BMG im Sommer 2020 beauftragten und geförderten Studie mit 330 Patienten“ argumentiert (vgl. Deutsches Ärzteblatt 2021). Auch hier bleiben Ergebnisse und Informationsquellen unklar. Laut den Studienleitern am Klinikum St. Georg Leipzig hätten Sensitivität und Spezifität bei 83% gelegen. Die Angaben entziehen sich einer Überprüfung. Generell wäre auch zu hinterfragen, ob eine 83%ige Sensitivität ausreichend ist, um bei Patient*innen mit mutmaßlich mildem COVID-19-Verlauf auf bestimmte Therapie- oder Monitoring-Maßnahmen verzichten zu können.
- Gänzlich unbelegt ist die Behauptung des Testherstellers, die Anwendung des DiaPat-CoV-50-Tests könne helfen, „einen schweren Covid-19 Verlauf rechtzeitig zu verhindern“. Es gibt offenbar bislang keine dokumentierten Erfahrungen damit, ob sich wirklich anhand des Testergebnisses die Behandlung verbessern lässt. Dies muss angesichts der ohnehin limitierten Therapieoptionen bei SARS-CoV2-Infektion als unwahrscheinlich gelten. Daher ist die Gesetzesbegründung, die Proteomanalyse ermögliche „die frühzeitige Wahl einer angepassten Therapieform und eine damit einhergehende Abmilderung des Krankheitsverlaufes“, eine vage Hoffnung, die bisher nicht mit Evidenz unterlegt ist.
- Dass der DiaPat-CoV-50-Test eine befristete Sonderzulassung bis Ende Februar 2021 vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erhalten hat, lässt keine Rückschlüsse auf den klinischen Nutzen des Tests zu. Wie leider immer noch allgemein bei Medizinprodukten üblich, sind auch hier keine Daten öffentlich verfügbar, um die Datengrundlage dieser Zulassung nachvollziehen zu können.
- Schließlich ist aus Sicht des EbM-Netzwerks völlig unverständlich, dass die Proben gegebenenfalls auch auf Vorstufen von Herz- und Nierenerkrankungen untersucht werden sollen. So heißt es auf der Website des Test-Herstellers (DiaPat GmbH & Fa. Mosaiques, 2021): „Sollte keine Testung mit dem DiaPat-CoV-50 erforderlich sein, erfolgt der Test auf a) chronische Nierenerkrankung und b) Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit!“

Berlin, den 09.04.2021

Aus Sicht des EbM-Netzwerks widerspricht die Einführung einer Vergütung für nicht hinreichend evidenzbasierte, potenziell schädliche Interventionen zentralen und konsentierten wissenschaftlich-medizinischen Prinzipien. Dies gilt sowohl für die Anwendung von monoklonalen Antikörpern als auch für den DiaPat-CoV-50-Urintest. Auch unter Pandemie-Bedingungen ist es nicht gerechtfertigt, hier mehrere Millionen Euro auszugeben, ohne dass zuvor aussagefähige klinische Studienergebnisse vorgelegt werden. Wenn der Gesetzgeber der Wissenschaft und ihren Sorgfaltsprämien vorausseilen will, damit bei Vorliegen neuer Studienergebnisse die neuen Diagnose- und Therapieverfahren unverzüglich angewendet werden können, dann müssen in der Verordnung aussagekräftige positive Studienergebnisse zumindest als Bedingung genannt werden.

Quellen:

Deutsches Ärzteblatt: Urintest zur Verlaufsprognose bei COVID-19 zugelassen (11.01.2021)
<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/119977/Urintest-zur-Verlaufsprognose-bei-COVID-19-zugelassen>

DiaPat GmbH und Mosaiques diagnostics and therapeutics AG: DiaPat-CoV-50 Test (Website)
<https://diapat.de/de/cov-50-test>

Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schälte G, Spinner CD, Malin JJ, Gastmeier P, Langer F, Wepler M, Westhoff M, Pfeifer M, Rabe KF, Hoffmann F, Böttiger BW, Weinmann-Menke J, Kersten A, Berlit P, Krawczyk M, Haase R, Nothacker M, Marx G, Karagiannidis C, Fichtner F, Laudi S, Stegemann M, Skoetz N: S3-Leitlinie: Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19. 23.02.2021.
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001l_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-02.pdf

Ledford H: COVID antibody treatments show promise for preventing severe disease. Nature 2021; 591: 513-514.
<https://doi.org/10.1038/d41586-021-00650-7>

Siwy J, Wendt R, Albalat A, He T, Mischak H, Mullen W, Latosińska A, Lübbert C, Kalbitz S, Mebazaa A, Peters B, Stegmayr B, Spasovski G, Wiech T, Staessen JA, Wolf J, Beige J: Critical COVID-19 represents an endothelial disease with high similarity to kidney disease on the molecular level (23.02.2021)
<https://doi.org/10.1101/2021.02.22.21252207>

Wendt R, Kalbitz S, Lübbert C, Kellner N, Macholz M, Schroth S, Ermisch J, Latosińska A, Arnold B, Mischak H, Beige J, Metzger J. Urinary proteomics associates with COVID-19 severity: Pilot proof-of-principle data and design of a multicentric diagnostic study. Proteomics 2020 Sep 10; e2000202. <https://analyticalscience-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pmhc.202000202>

Für den geschäftsführenden Vorstand

Dr. Dagmar Lüthmann

Erste Stellvertretende Vorsitzende

Das **EbM-Netzwerk** setzt sich dafür ein, dass alle Bürgerinnen und Bürger eine gesundheitliche Versorgung erhalten, die auf bester wissenschaftlicher Erkenntnis und informierter Entscheidung beruht. In ihm haben sich Wissenschaftler/innen aus medizinischen, pflege- und gesundheitswissenschaftlichen Fakultäten, praktizierende Ärzte/Ärztinnen und sowie Vertreter anderer Gesundheitsberufe zusammengeschlossen (www.ebm-netzwerk.de).