

Tragende Gründe

zum Beschlusssentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine
Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches
Sozialgesetzbuch:

Koronarsinus-Verengung durch Implantat bei
therapierefraktärer Angina pectoris

Vom 18. April 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Anlass und Hintergrund der Entscheidung	2
2.2	Beschreibung der Methode	3
2.3	Evidenzlage	3
2.4	Fragestellung der Erprobung und Anforderungen an das Studiendesign	4
2.5	Laufende Studie zur gegenständlichen Methode	5
	2.5.1 Beschreibung der laufenden COSIRA-II-Studie	5
	2.5.2 Abgleich der laufenden COSIRA-II-Studie mit der Erprobungsfragestellung	6
2.6	Gesamtbewertung	8
3.	Würdigung der Stellungnahmen	9
4.	Bürokratiekostenermittlung	9
5.	Verfahrensablauf	10
6.	Fazit	10

1. Rechtsgrundlage

Gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) können unabhängig von einem Beratungsverfahren nach § 135 oder § 137c SGB V Hersteller eines Medizinprodukts, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode maßgeblich beruht und Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter einer neuen Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beantragen, dass dieser eine Richtlinie zur Erprobung der neuen Methode nach § 137e Absatz 1 SGB V beschließt.

Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

Ist zu erwarten, dass in naher Zukunft Studien vorliegen werden, die geeignet sind, die notwendigen Erkenntnisse für eine abschließende Nutzenbewertung zu liefern, kann der G-BA gemäß 2. Kapitel § 20 Absatz 3 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung aussetzen. Die für die Aussetzung geltende Regelung im Sinne von 2. Kapitel § 14 Absatz 1 VerfO sieht vor, dass die Beschlussfassung mit Anforderungen an die Strukturqualität, Prozessqualität und/oder an die Ergebnisqualität der Leistungserbringung gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation verbunden werden soll (2. Kapitel § 14 Absatz 1 Satz 3 VerfO). Für den Aussetzungsbeschluss wird nach 2. Kapitel § 20 Absatz 3 Satz 5 VerfO ein Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Absatz 5, 92 Absatz 7d SGB V durchgeführt.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Anlass und Hintergrund der Entscheidung

Der G-BA hat am 6. Oktober 2022 den Antrag auf Erprobung der Koronarsinus-Verengung durch Implantat bei therapierefraktärer Angina pectoris positiv beschieden. Danach weist die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative im Vergleich zur alleinigen maximal tolerierten, leitliniengerechten, antianginösen medikamentösen Therapie auf, denn die antragsbegründende Studie ließ erwarten, dass die gegenständliche Methode hinsichtlich dieser Vergleichstherapie mit positiven Effekten bezüglich der Endpunkte Angina-pectoris-Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität verbunden ist. Die Feststellung des Potenzials der gegenständlichen Methode erfolgte auf Basis der randomisiert-kontrollierten Studie (engl. randomized controlled trial, RCT) COSIRA^{1,2,3}. Auf der Basis dieser Studie ließ sich jedoch kein Beleg für einen mindestens vergleichbaren Nutzen der Koronarsinus-Verengung im Vergleich zur alleinigen maximal tolerierten, leitliniengerechten, antianginösen medikamentösen Therapie ableiten.

-
- 1 Jolicœur EM, Banai S, Henry TD, Schwartz M, Doucet S, White CJ, et al. A phase II, sham-controlled, double-blinded study testing the safety and efficacy of the coronary sinus reducer in patients with refractory angina: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:46.
 - 2 Verheye S, Jolicœur EM, Behan MW, Pettersson T, Sainsbury P, Hill J, et al. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. *N Engl J Med*. 2015;372(6):519-27.
 - 3 Jolicœur EM, Verheye S, Henry TD, Joseph L, Doucet S, White CJ, et al. A novel method to interpret early phase trials shows how the narrowing of the coronary sinus concordantly improves symptoms, functional status and quality of life in refractory angina. *Heart*. 2021;107(1):41-6.

Entsprechend leitete der G-BA in gleicher Sitzung am 6. Oktober 2022 das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der Koronarsinus-Verengung durch Implantat bei therapierefraktärer Angina pectoris ein.

2.2 Beschreibung der Methode

Das Kernmerkmal der Intervention ist die permanente, kontrollierte Koronarsinus-Verengung durch Implantat zusätzlich zur maximal tolerierten, leitliniengerechten, antianginösen medikamentösen Therapie. Dabei wird ein als sanduhrförmiges Drahtgeflecht aus Edelstahl beschriebenes Implantat unter angiografischer Überwachung über einen Katheter in der rechten Herzhälfte in das Hauptgefäß des Koronarsinus eingeführt, in der Regel durch die rechte oder linke Jugularvene und an einer geeigneten Position expandiert.

Die Population umfasst Patientinnen und Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris und bestätigter reversibler Myokardischämie, bei denen die konventionellen Behandlungsmöglichkeiten (ggf. auch nach Anwendung revaskularisierender Interventionen) erschöpft sind (therapierefraktäre „No-Option“-Population). Diese Patientinnen und Patienten sind einer (ggf. erneuten) Revaskularisierung durch aortokoronare Bypass-Operation (CABG) oder perkutane Koronarintervention (PCI) entweder nicht zugänglich oder unterliegen einem zu hohen Risiko.

Der G-BA orientiert sich bzgl. der Definition „therapierefraktär“ an der Leitlinie „ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes“⁴, wonach eine therapierefraktäre Angina pectoris verstanden wird als das Vorliegen von Symptomen seit mindestens drei Monaten aufgrund einer reversiblen Ischämie bei koronarer Herzerkrankung (KHK), die trotz eskalierender medikamentöser Therapie mit Arzneimitteln der zweiten und dritten Linie bzw. Revaskularisierung mittels CABG oder PCI nicht kontrollierbar sind.

2.3 Evidenzlage

Im Rahmen des Antrags auf Erprobung hat der G-BA für die Potenzialbewertung der Koronarsinus-Verengung durch Implantat bei therapierefraktärer Angina pectoris die oben genannte COSIRA-Studie herangezogen. In dieser Studie zeigten sich nach sechs Monaten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Interventionsgruppe in der Verbesserung der Angina-pectoris-Symptomatik und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zudem zeigte sich ein numerischer Vorteil der Methode hinsichtlich der Belastungsdauer. Dieser scheint, als Ergebnis eines objektiven Ischämie-Endpunkts, die Ergebnisse hinsichtlich Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität zu stützen. Mit Blick auf das Nebenwirkungsprofil waren keine relevanten Unterschiede erkennbar. Die Ergebnisse der Studie weisen eine hohe qualitative Ergebnissicherheit auf.

Ein Nutzen der Methode kann auf Basis dieser Daten bereits aus den folgenden Gründen nicht abgeleitet werden.

4 Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-77.

Die Einschlusskriterien für die Studienteilnehmenden in der COSIRA-Studie stimmen nicht mit der antragsgegenständlichen Zielpopulation (therapierefraktäre „No-Option“-Population) überein. Die leitlinienbasierte Definition einer terapierefraktären Angina pectoris beinhaltet einen Mindestzeitraum von drei Monaten, in dem die Symptomatik der Angina pectoris trotz leitliniengerechter Therapie nicht oder nicht ausreichend kontrollierbar ist. In der COSIRA-Studie jedoch wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die mindestens 30 Tage trotz Therapie symptomatisch sein mussten. Zudem erhielt ein Teil der Studienteilnehmenden ein oder kein Medikament, was nicht zur Maßgabe einer eskalierenden medikamentösen Therapie inklusive Zweit- und Drittlinie gemäß ESC-Leitlinie passt. Zudem fehlen Angaben zur möglichen Anpassung der Medikation im Studienverlauf. Insgesamt lassen sich daher die Ergebnisse aus COSIRA nicht auf die antragsgegenständliche Population übertragen.

Zudem ist der Nachbeobachtungszeitraum in der COSIRA-Studie mit sechs Monaten zu kurz, um auf dieser Basis eine abschließende Methodenbewertung vornehmen zu können. Vor dem Hintergrund, dass es sich bei der KHK um eine chronische, progrediente Erkrankung handelt, scheinen Nachbeobachtungszeiträume von mindestens einem Jahr angemessen. Diese Einschätzung wird gestützt durch Forderungen der Food and Drug Administration und European Medicines Agency für verwandte Forschungsgebiete in Guidance-Dokumenten^{5,6}.

2.4 Fragestellung der Erprobung und Anforderungen an das Studiendesign

Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit terapierefraktärer Angina pectoris die Koronarsinus-Verengung durch Implantat im Vergleich zu einer alleinigen maximal tolerierten, leitliniengerechten, antianginösen medikamentösen Therapie zu Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte führt.

Zur Beantwortung der vorgenannten Fragestellung ist ein RCT erforderlich, das das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte nach Möglichkeit unter Berücksichtigung definierter klinisch relevanter Veränderungen untersucht, da nur dieses Studiendesign die Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sichereren Erkenntnisniveau erlaubt.

Geeignete patienten- und damit bewertungsrelevante Endpunkte sind:

- Gesamtmortalität,
- Morbiditätsendpunkte (insbesondere hinsichtlich Symptomatik, z. B. Myokardinfarkt),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (z.B. SF-36, SAQ) und
- (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse [(S)UEs], insbesondere schwere Blutungen.

5 Food and Drug Administration. Guidance for Industry; Coronary Drug-Eluting Stents — Nonclinical and Clinical Studies [online]. 2008 [Zugriff: 31.07.2023]. URL: <https://www.fda.gov/media/71521/download>.

6 European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of anti-anginal medicinal products in stable angina pectoris [online]. 2022 [Zugriff: 31.07.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-anti-anginal-medicinal-products-stable-angina-pectoris_en.pdf.

2.5 Laufende Studie zur gegenständlichen Methode

Der G-BA konnte auf Basis der mit dem Erprobungsantrag eingereichten Unterlagen und einer im Rahmen des Erprobungsantrags vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführten systematischen Evidenzrecherche zur Überprüfung des Erprobungspotenzials die laufende RCT COSIRA-II identifizieren.

2.5.1 Beschreibung der laufenden COSIRA-II-Studie

Studientyp

Die Studie COSIRA-II wird im Registereintrag⁷ als multizentrische, randomisierte, Sham-kontrollierte Studie bezeichnet. Patientinnen und Patienten werden im Verhältnis 1:1 auf die Interventions- (Studienarm 1) und Kontrollgruppe (Studienarm 2) randomisiert. Laut Angaben im Registereintrag handelt es sich um eine doppelt verblindete Studie, in der die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer sowie die Endpunkterhebenden verblindet sein sollen.

Ein dritter nicht randomisierter Studienarm im Sinne eines Registers ist u.a. für Patienten vorgesehen, die eine reversible Ischämie im Verteilungsgebiet der rechten Koronararterie aufweisen. Entsprechend der Aussagen in Kapitel 2.4 ist dieser Studienarm jedoch für die Beantwortung der Fragestellung nicht geeignet und wird deshalb im weiteren Verlauf nicht weiter betrachtet.

Studienpopulation

Laut Studienregistereintrag umfasst die Studienpopulation in den Studienarmen 1 und 2 Patientinnen und Patienten (älter als 18 Jahre) mit symptomatischer KHK und refraktärer Angina pectoris [Canadian Cardiovascular Society (CCS) Grad III oder IV], die trotz einer leitliniengerechten medikamentösen Therapie in maximal tolerierter Dosis seit mindestens 90 Tagen eine entsprechende Symptomatik aufweisen und bei denen objektive Hinweise auf eine reversible Myokardischämie (obstruktive KHK durch eine Koronarangiografie innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss) allein oder vorrangig im Bereich der linken Koronararterie vorliegen. Gemäß den Einschlusskriterien kommt eine Revaskularisierung nicht infrage oder ist mit einem hohen Risiko verbunden. In den Einschlusskriterien wird außerdem unter anderem spezifiziert, dass eine antianginöse medikamentöse Therapie mit mindestens drei (und vorzugsweise allen vier) zugelassenen Wirkstoffklassen in maximal tolerierter Dosis versucht worden sein muss. Bei Studieneinschluss muss das Medikamentenregime mehr als zwei Monate stabil gewesen sein und keine Intention zur Veränderung in den nächsten 12 Monaten ab Randomisierung bestehen. Es werden eine Reihe von Ausschlusskriterien definiert, z. B. akutes Koronarsyndrom (ST-Hebungsinfarkt oder nicht-ST-Hebungsinfarkt) innerhalb der letzten 30 Tage, erfolgreiche CABG oder PCI innerhalb der letzten sechs Monate vor Studieneinschluss oder nicht erfolgreicher Revaskularisierung mittels PCI innerhalb der letzten 30 Tage vor Studieneinschluss.

Prüfintervention und Vergleichsintervention

Gemäß Studienregistereintrag kommt in Studienarm 1 als Intervention die Koronarsinus-Verengung durch Implantat zum Einsatz. Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe (Studienarm 2) erhalten eine Scheinbehandlung, bei der die Implantationsprozedur ohne Implantation durchgeführt wird.

⁷ <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05102019>

Endpunkte

Für die Studie wurden gemäß den Angaben im Studienregistereintrag zwei primäre Endpunkte definiert. Als primärer Wirksamkeitsendpunkt wird die Veränderung der Gesamtbelastungsdauer angegeben. Diese wird mittels modifiziertem Bruce-Laufband-Belastungstoleranztest nach sechs Monaten erhoben. Als primärer Sicherheitsendpunkt wird die 6-Monats-Ereignisrate eines kombinierten Endpunkts angegeben, der die Einzelkomponenten Mortalität, Myokardinfarkt, Perikarderguss, der einen chirurgischen oder perkutanen Eingriff erfordert, Embolisierung des Medizinprodukts und Blutungsereignisse beinhaltet.

Die sekundären Endpunkte umfassen laut Studienregistereintrag eine Verbesserung des Schweregrads der Angina pectoris um \geq zwei CCS-Klassen, um \geq einer CCS-Klasse sowie die Veränderung der Angina-pectoris-Stabilität [ermittelt anhand der entsprechenden Domäne des Seattle Angina Questionnaire (SAQ)-Scores] jeweils zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach sechs Monaten.

Es werden im Studienregistereintrag eine Reihe weiterer Endpunkte aufgeführt, wie z. B. Angina-pectoris-Belastung und Belastungstoleranztests, die jeweils nach 6 und 12 Monaten erhoben werden. Die vier weiteren Domänen des SAQ-Scores körperliche Einschränkungen, Angina-pectoris-Häufigkeit, Therapiezufriedenheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität, sowie Arztbesuche werden zusätzlich auch nach 1, 2, 3, 4 und 5 Jahren erhoben.

Die unerwünschten Ereignisse umfassen gemäß Studienregistereintrag Mortalität, Myokardinfarkte, Schlaganfälle, ungeplante, stationär durchgeführte Revaskularisierungen (alle und ischämiebedingt) sowie den kombinierten Endpunkt schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse bestehend aus den Einzelkomponenten kardiale Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall und ungeplante, stationär durchgeführte, ischämiebedingte Revaskularisierung. Die aufgeführten unerwünschten Ereignisse werden laut Studienregistereintrag zu allen Nachbeobachtungszeitpunkten (30 Tage, 6 und 12 Monate sowie 2, 3, 4 und 5 Jahre) erfasst.

Fallzahlabeschätzung und Studienplanung

Gemäß Studienregistereintrag ist das Ziel der Studie, die Sicherheit und Wirksamkeit der Prüfintervention zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris zu zeigen. Die Studie wird an 28 Studienzentren in den USA und einem Studienzentrum in Kanada durchgeführt. Es ist geplant, 380 Patientinnen und Patienten in die Studie einzuschließen.

Gemäß den Angaben im Studienregistereintrag wurde die erste Patientin oder der erste Patient im Januar 2022 eingeschlossen. Die Studienpopulation wird über einen Zeitraum von fünf Jahren nachbeobachtet. Der Abschluss der Datenerhebung für die primären Endpunkte zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach sechs Monaten ist für Juni 2024 vorgesehen. Als geschätztes Studienende wird Dezember 2028 angegeben.

2.5.2 Abgleich der laufenden COSIRA-II-Studie mit der Erprobungsfragestellung

Der G-BA hat die COSIRA-II-Studie anhand des Studienregistereintrags daraufhin geprüft, ob sie nach derzeitigem Erkenntnisstand geeignet ist, die in Kapitel 2.4 definierte Fragestellung der Erprobung zu beantworten.

Studientyp

Eine RCT durchzuführen entspricht den o. g. Anforderungen an das Studiendesign. Die im Registereintrag angegebene Verblindung der Patientinnen und Patienten sowie der endpunkterhebenden Personen wird als sinnvoll erachtet. Eine Verblindung der Kardiologinnen und Kardiologen, welche die Intervention durchführen, ist aufgrund der Art der Prüflintervention nicht möglich.

Studienpopulation

Die im Registereintrag beschriebene Studienpopulation der COSIRA-II-Studie umfasst Patientinnen und Patienten mit therapierefraktärer Angina pectoris (CCS Grad III oder IV) aufgrund einer KHK über einen Zeitraum von mindestens 90 Tagen trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie in maximal tolerierter Dosis. Unter der Annahme, dass die antragsgegenständliche Methode aufgrund des Einsatzes eines dauerhaften Implantats (Medizinprodukt der Risikoklasse III) hauptsächlich bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Symptomatik als Behandlungsmöglichkeit in Erwägung gezogen wird, wird die in der Studie vorgesehene Festlegung auf Patientinnen und Patienten mit CCS Grad III oder IV als nachvollziehbar und angemessen eingestuft.

Des Weiteren ist anzumerken, dass sich die Studienpopulation der Arme 1 und 2 auf Patientinnen und Patienten beschränkt, bei denen allein oder vorrangig das Versorgungsgebiet der linken Koronararterie betroffen ist. Die Einschränkung erfolgt offenbar – genauso wie in der COSIRA-Studie – mit dem Ziel, die weniger erfolgreich mit der Koronarsinus-Verengung behandelbaren Ischämien im rechtskoronaren Versorgungsgebiet auszuschließen⁸. Da Ischämien im rechtskoronaren Versorgungsgebiet im Verhältnis zum linkskoronaren Versorgungsgebiet deutlich seltener sind, wird hierin kein Problem gesehen.

Prüflintervention und Vergleichsintervention

Die Angaben zur Intervention und Vergleichsintervention im Studienregistereintrag umfassen die o. g. Anforderungen im Kapitel 2.4. Die vor Studienbeginn erfolgte Medikation soll in beiden Gruppen während der Studienteilnahme unverändert fortgeführt werden. Gemäß den Einschlusskriterien darf für 12 Monate nach Randomisierung keine Absicht zur Änderung des initialen Medikamentenregimes bestehen. Die Behandlung muss mit der maximal verträglichen Dosis von mindestens 3 (vorzugsweise allen 4) zugelassenen Klassen von antianginösen Wirkstoffen erfolgen und für mindestens 60 Tage vor Studienbeginn stabil sein. Diese Vorgabe wird begrüßt, da somit mögliche Einflussfaktoren auf die Effektstärke reduziert werden.

Endpunkte

Die Operationalisierung des primären Endpunkts körperliche Belastbarkeit ist patientenrelevant, da die Behandlung der therapierefraktären Angina pectoris primär auf eine Reduktion der Symptomschwere und eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zielt.

Der Zeitpunkt der primären Endpunkterhebung nach sechs Monaten wird als angemessen eingestuft, um einen möglichen Effekt der Prüflintervention auf die körperliche Belastbarkeit nachzuweisen. Zudem werden anhand verschiedener Belastungstoleranztests (sekundäre Endpunkte) auch ein-Jahres-Daten zur körperlichen Belastbarkeit erhoben, wobei einschränkend zu erwähnen ist, dass diese nur teilweise eine Patientenrelevanz aufweisen.

8 Davies A, Fox K, Galassi AR et al. Management of refractory angina: an update. Eur Heart J 2021; 42(3): 269-283. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa820>.

Die Wahl eines kombinierten Endpunkts als primärer Sicherheitsendpunkt ist nachvollziehbar. Jedoch beinhaltet der kombinierte Endpunkt Einzelkomponenten nicht vergleichbarer Schweregrade, sodass die Ergebnisse der Komponenten auch einzeln dargestellt werden sollten.

Die im Studienregistereintrag genannten sekundären und anderen Endpunkte Gesamt mortalität, Morbiditätsendpunkte (insbesondere hinsichtlich Symptomatik, z. B. Myokardinfarkt), gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Instrumente zu deren Erfassung sind sinnvoll.

In der Endpunktkategorie unerwünschte Ereignisse werden laut Studienregistereintrag sowohl der kombinierte Endpunkt schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (zusammengesetzt aus kardiale Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, ungeplante, stationär durchgeführte, ischämiebedingte Revaskularisierung) als auch deren Komponenten als einzelne Endpunkte erfasst. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die sicherheitsrelevanten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auch einzeln für die Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Fallzahlabeschätzung und Studienplanung

Die aktuell laufende Studie COSIRA-II wird multizentrisch durchgeführt, was sinnvoll erscheint, da dies eine höhere Übertragbarkeit der Ergebnisse erwarten lässt und außerdem das Rekrutierungsziel in der Regel in kürzerer Zeit erreicht werden kann. Gemäß den Angaben im Studienregistereintrag wird die Studie ausschließlich an Studienzentren in den USA und Kanada – und somit außerhalb des deutschen Versorgungskontexts – durchgeführt. Eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird allerdings als unkritisch eingeschätzt. Die Größenordnung der geplanten Fallzahl scheint – insbesondere in Kenntnis der bereits durchgeführten Vorgängerstudie COSIRA – geeignet, um einen Effekt im primären Wirksamkeitsendpunkt nachzuweisen. Des Weiteren sollten sich aufgrund der Studiengröße und des fünfjährigen Nachbeobachtungszeitraums die Kontinuität eines möglichen Behandlungseffekts abschätzen lassen. Die Langzeitdaten sollten außerdem erste Hinweise hinsichtlich möglicher spät auftretender Nebenwirkungen liefern.

Die Studie COSIRA-II soll im Dezember 2028 nach der Erhebung von fünf-Jahres-Ergebnissen abgeschlossen werden.

2.6 Gesamtbewertung

Die jetzt schon rekrutierende COSIRA-II-Studie wird als geeignet angesehen, in naher Zukunft die notwendigen Erkenntnisse für eine abschließende Nutzenbewertung der gegenständlichen Methode zu liefern.

Unter der Prämisse, dass die COSIRA-II-Studie wie geplant durchgeführt und abgeschlossen wird, ist das Vorliegen der erforderlichen Erkenntnisse für die Nutzenbewertung der gegenständlichen Methode zu erwarten. Daher wird eine separate Erprobungsstudie derzeit nicht als erforderlich angesehen.

Gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 5 VerfO kann der G-BA die Beratungen auch vor Ablauf dieser Frist wiederaufnehmen; dies gilt insbesondere, wenn der G-BA im Rahmen seiner jährlichen Überprüfungspflicht zu ausgesetzten Beschlüssen feststellen sollte, dass 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.

Der G-BA setzt das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der gegenständlichen Methode im Hinblick auf die vorgenannte laufende Studie und unter Berücksichtigung eines entsprechenden Zeitfensters bis zur erwartbaren Publikation der Ergebnisse bis zum 31. Dezember 2027 aus.

Der G-BA sieht davon ab, Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung zu regeln. Er geht davon aus, dass diese Methode ausschließlich von Leistungserbringern angeboten wird, die bereits andere interventionelle Verfahren im kardiologischen Bereich durchführen und über die dafür notwendigen strukturellen und personellen Voraussetzungen verfügen.

Die hier gegenständliche Methode kommt bei Patientinnen und Patienten mit therapierefraktärer koronarer Herzerkrankung mit bestätigter reversibler Myokardischämie zum Einsatz. Gemäß der Leitlinie „ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes“ liegt dann eine therapierefraktäre Angina pectoris vor, wenn aufgrund einer reversiblen Ischämie bei koronarer Herzerkrankung (KHK) seit mindestens drei Monaten Symptome bestehen, die trotz eskalierender medikamentöser Therapie mit Arzneimitteln der zweiten und dritten Linie, bzw. einer Revaskularisierung mittels CABG oder PCI nicht kontrollierbar sind. Aufgrund der daraus resultierenden besonderen Risikokonstellationen, mit konsekutiv potenziell lebensbedrohlichen kardialen Ereignissen, ist die therapierefraktäre koronare Herzerkrankung eine schwerwiegende, die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung.

Bei diesen Patientinnen und Patienten gibt es derzeit keine Standardtherapie, da die maximal tolerierte leitliniengerechte, antianginöse, medikamentöse Therapie als erschöpft gilt und sie einer Revaskularisation durch aortokoronare Bypass-Chirurgie (ACB-OP) oder perkutane Koronarintervention (PCI) entweder nicht oder nicht mehr zugänglich sind oder einem zu hohen Risiko unterliegen. Da für diese Patientinnen und Patienten die etablierten Behandlungsmöglichkeiten somit nicht, beziehungsweise nicht mehr zur Verfügung stehen, werden sie auch als „No-Option“-Patienten bezeichnet.

Der G-BA hatte mit Beschluss vom 06.10.2022 bereits festgestellt, dass die Koronarsinus-Verengung durch Implantate bei therapierefraktärer Angina pectoris das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist. Die gegenständliche Methode kann daher bis zu einer abschließenden Beschlussfassung durch den G-BA in diesen konkreten medizinischen „No-Option“-Situationen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung außerhalb von klinischen Studien zum Einsatz kommen.

3. Würdigung der Stellungnahmen

Der G-BA hat die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen gewürdigt. Eine detaillierte Auswertung der Stellungnahmen zur Erprobungs-Richtlinie ist in der Zusammenfassenden Dokumentation dargestellt. Aufgrund der Stellungnahmen wird der Beschluss folgendermaßen geändert: Der Aussetzungszeitraum vom 31. Dezember 2029 auf den 31. Dezember 2027 verkürzt.

4. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

5. **Verfahrensablauf**

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
06.10.2022	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
04.05.2023		Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen (gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO) sowie zur Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller
26.10.2023	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
14.12.2023	UA MB	Mündliche Anhörung und orientierende Befassung
25.01.2024	UA MB	Auswertung der Stellungnahmen
28.03.2024	UA MB	Beratung der Beschlussunterlagen und Beschlussempfehlung für Plenum
18.04.2024	Plenum	Abschließende Beratung und Beschlussfassung

6. **Fazit**

Der G-BA setzt die Beratungen über eine Erprobungs-Richtlinie für die Koronarsinus-Verengung durch Implantat bei therapierefraktärer Angina pectoris aufgrund der laufenden COSIRA-II-Studie bis zum 31. Dezember 2027 aus, da deren Ergebnisse geeignet sind, den Nutzen der Methode in naher Zukunft zu bewerten.

Berlin, den 18. April 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken