



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**Antikörperbeschichtete Stents zur
Behandlung von
Koronargefäßstenosen bei
Patientinnen und Patienten mit
hohem Restenoserisiko**

Abschlussbericht
Beratungsverfahren
gemäß § 137c SGB V
(Krankenhausbehandlung)
7. Juni 2013

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

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe und Beschluss	1
A-1	Rechtsgrundlage.....	1
A-2	Eckpunkte der Entscheidung	1
	Würdigung der Stellungnahmen nach §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs. 7d SGB V	4
A-3	Bürokratiekosten	5
A-4	Verfahrensablauf.....	5
A-4.1	Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses.....	5
A-4.2	Schriftliches Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs. 7d SGB V	6
A-4.3	Mündliches Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 9 SGB V.....	8
A-5	Fazit	8
A-6	Beschluss.....	9
A-7	Anhang	10
A-7.1	Antrag zur Beratung der Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Stenosen in Koronargefäßen nach § 137c SGB V.....	10
A-7.2	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	13
B	Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit.....	14
B-1	Einleitung und Aufgabenstellung.....	14
B-2	Medizinische Grundlagen.....	14
B-3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....	16
B-3.1	Relevante Studien (aus IQWiG-Rapid Report).....	16
B-3.1.1	Vergleich des Einsatzes eines AK-Stents mit DES:.....	20
B-3.1.2	Vergleich des Einsatzes eines AK-Stents mit BMS:	22
B-3.2	Zusammenfassende Bewertung des IQWiG-Rapid Reports	24
B-3.3	Inhaltliche Bewertung und Kommentierung.....	24
B-3.3.1	In die Nutzenbewertung des IQWiG eingeschlossene Studien	24
B-3.3.2	Ergänzende Bewertung von im Stellungnahmeverfahren angeführter Studien.....	25
B-3.3.2.1	RCT zum Stellenwert von AK-Stents gegenüber BMS.....	25
B-3.3.2.2	RCT zum Stellenwert von medikamentenbeschichteten Ballonkathetern bei einer Intervention mit AK-Stents	26
B-3.3.2.3	Auswertungen des sog. e-HEALING-Registers	26
B-3.3.3	Leitlinien, Evidenzsynthesen	27
B-3.3.4	Fazit	27

B-3.4	Auswertung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	28
B-4	Sektorübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	30
B-4.1	Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik.....	30
B-4.2	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung.....	30
B-4.3	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen	31
B-4.3.1	Chronische KHK	31
B-4.3.1.1	Risikofaktorenmanagement, medikamentöse Therapie.	31
B-4.3.1.2	Revaskularisation	31
B-4.3.2	Akutes Koronarsyndrom.....	33
B-4.3.3	Antikörperbeschichteter Koronarstent (AK-Stent).....	34
B-4.4	Notwendigkeit unter Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität	35
B-5	Bewertung des Potenzials.....	36
B-6	Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	38
B-7	Anhang	39
B-7.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	39
B-7.1.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger.....	39
B-7.1.2	Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	40
B-7.1.3	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens	41
B-7.2	Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zu AK-Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko	42
B-7.3	Rapid Report des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zu AK-Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko	44
B-7.4	Abnahme des Rapid Reports des IQWiG.....	45
C	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext	47
C-1	Einleitung	47
C-2	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit im Versorgungskontext....	47
C-3	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext.....	47

D	Stellungnahmeverfahren vor Beschlussfassung	48
D-1	Schriftliches Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs. 7d SGB V	48
D-2	Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen	50
D-3	Mündliches Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 9 SGB V	61
D-3.1	Teilnehmer des mündlichen Stellungnahmeverfahrens	61
D-3.2	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen	61
D-4	Dokumente des Stellungnahmeverfahrens	62
D-4.1	Beschlussentwurf	62
D-4.2	Tragende Gründe	64
D-4.3	Eingegangene Stellungnahmen	71
D-4.3.1	Bundesärztekammer	71
D-4.3.2	OrbusNeich Medical GmbH	73
D-4.4	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	84
E	Gesamtbewertung im Versorgungskontext	93
F	Bürokratiekostenermittlung	95

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AG	Arbeitsgruppe
AHA	American Heart Association)
AK	Antikörper
AK-Stent	Stent, der auf seiner Oberfläche mit Antikörpern (AK) gegen CD34 beschichtet ist.
AKS	akutes Koronarsyndrom
AP	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
UA	Unterausschuss
BÄK	Bundesärztekammer
BAnz	Bundesanzeiger
BfArM	Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte
BfDI	Bundesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMS	bare metal stent
CABG	koronaren Bypasschirurgie
CD	Cluster of Differentiation (Unterschreidungsgruppen)
DES	drug eluting stent
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft
DMP	Disease-Management-Programme
EACTS	European Association of Cardio-Thoracic Surgery
EAPCI	European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	High Risk
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	koronare Herzkrankheit
MI	Myokardinfarkt
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
PCI	perkutane koronare Intervention
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
p-Wert	Signifikanzwert
RCT	Randomized Controlled Trial
SCAI	Society of Coronary Angiography and Interventions
SGB V	Sozialgesetzbuch, fünftes Buch
SN	Stellungnahme
SSK	Strahlenschutzkommission
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt
TLR	Target lesion revascularization, (Revaskularisation im Bereich der initialen Stentimplantation)
TRIAS HR	TRI-Stent Adjudication Study–High Risk of Restenosis
TVR	Target vessel revascularization (Revaskularisation in der Zielläsion)
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
ZD	Zusammenfassende Dokumentation

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zulasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 137c Abs. 1 SGB V eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V.

Ein Antrag des GKV-Spitzenverband auf Überprüfung der Methode „Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Stenosen in Koronargefäßen“ gemäß § 137c Abs. 1 SGB V wurde am 30. März 2011 gestellt.

A-2 Eckpunkte der Entscheidung

Die koronare Herzkrankheit resultiert aus einer Minderdurchblutung des Herzmuskels aufgrund einer Verengung oder eines Verschlusses der Koronararterien. Sie bildet mit ihren beiden zentralen Erscheinungsformen (chronische ischämische Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt) eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland. Neben einer optimalen medikamentösen Therapie besteht ein wesentliches Therapieprinzip bei der koronaren Herzkrankheit darin, verengte oder verschlossene Koronargefäße wieder zu eröffnen und/oder zu weiten. Eine solche Revaskularisation kann entweder mittels der koronaren Bypasschirurgie (coronary artery bypass graft, CABG) oder durch eine perkutane koronare Intervention (percutaneous coronary intervention, PCI) erfolgen. Hierbei wird das Gefäß mit Hilfe eines Ballon-Katheters geweitet und es wird in der Regel auch eine Gefäßstütze (Stent) implantiert, um eine dauerhafte Offenhaltung des Gefäßes zu ermöglichen, wobei inzwischen auch weiter entwickelte Methoden, z. B. Ballonkatheter oder Stents mit Medikamentenbeschichtung, eingesetzt werden. Zudem ist in einer Reihe von Fallkonstellationen auch nicht sicher geklärt, ob eine perkutane Koronarintervention oder eine Bypass-Operation das am besten geeignete Verfahren darstellt.

Es können verschiedene Stent-Technologien unterschieden werden. Zunächst wurden rein metallene Stents (bare metal stents, BMS) eingesetzt, die sich jedoch in manchen Fällen als problematisch erwiesen, da ein Wiederverschluss- bzw. eine gravierende Wiederverengung (Restenose) der betroffenen Gefäße durch ein überstarkes Wachstum der Zellen der inneren Gefäßwand (Neointima-Hyperplasie), wesentlich auf Grund einer durch den Stent initiierten Narbenbildung, beobachtet wurde. Um dieser Problematik zu begegnen, wurden medikamentenbeschichtete Stents (drug eluting stents, DES) mit verschiedenen Wirkstoffen entwickelt, die ein solches Wachstum hemmen sollen. Ein Einsatz von DES gegenüber BMS wird insbesondere dann als vorteilhaft angesehen, wenn ein höheres Restenoserisiko vorliegt. Gemäß den Kriterien, die das IQWiG bei der Erstellung des Rapid Reports angelegt hat, trifft dies auf Patienten zu, bei denen aufgrund einer koronaren Herzerkrankung eine

Stent-Implantation indiziert ist und die mit einem hohen Risiko einer Restenose gemäß den ACC / AHA- oder SCAI-Kriterien oder einer vergleichbaren Definition (d. h. unter Einbeziehung zentraler Kriterien wie z. B. Lokalisation, Länge und Ausmaß der Stenose) nach einer Stent-Implantation behaftet sind. Grundsätzlich erfordert der Einsatz von Koronarstents eine intensive antithrombotische medikamentöse Therapie. Diese muss bei DES über eine längere Zeit gegeben werden, da bis zur durch die Medikamentenwirkung verzögerten Einheilung bzw. Einwachsung des Stents dieser frei in der Blutbahn liegt. Dies kann zur Anlagerung bzw. Bildung von Thromben im Zuge von Gerinnungsprozessen führen. Neben lebenslanger Medikation mit ASS ist die Gabe von Thienopyridinen (Clopidogrel, Prasugrel) oder Pyrimidin (Ticagrelor) in der Regel für 1 - 12 Monate erforderlich; bei Einsatz des DES im Hauptstammbereich kann dies auch wesentlich länger notwendig sein. Diese antithrombotische Therapie erhöht jedoch das generelle Blutungsrisiko, da Blutgerinnungsprozesse im gesamten Körper gehemmt werden. Zudem können weitere Problematiken im Zusammenhang mit der Verträglichkeit der antithrombotischen Medikation hinzu treten.

Antikörperbeschichtete Stents (AK-Stents)¹ wurden als mögliche Therapiealternative zu DES und BMS in der Erwartung entwickelt, dass diese zügig einheilen und dadurch das Restenoserisiko und das Risiko einer Stentthrombose reduziert wird. Bewirkt werden sollte dies durch die Bindung der Antikörper aus der Stentbeschichtung an im Blut zirkulierende endotheliale Progenitorzellen, welche die angemessene Ausbildung einer Neointima induzieren und zugleich eine Neointima-Hyperplasie vermeiden sollten. Ergebnisse außerklinischer Studien haben diesen Wirkmechanismus unterstützen können und führten zur Entwicklung erster klinischer Studien, deren Ergebnisse keine ausschlaggebenden Resultate für die Nutzenbewertung ergaben.

Um eine definitive Nutzenbewertung zu ermöglichen, wurde in der Folge die multizentrische, randomisierte TRIAS-HR-Studie aufgelegt, in der im Zeitraum zwischen 2007 und 2009 über 600 Patienten mit hohem Restenoserisiko zu einer Therapie entweder mit DES oder mit AK-Stents und zu einer entsprechend vorgesehenen längeren bzw. kürzeren antithrombotischen Therapie randomisiert wurden und für fünf Jahre nachbeobachtet werden sollten. Die TRIAS-HR-Studie wurde jedoch wegen gravierender Sicherheitsbedenken nach Rekrutierung der Hälfte der vorgesehenen Patientenzahl abgebrochen. Der Abbruch der Studie erfolgte auf der Grundlage des Ergebnisses einer geplanten Interims-Analyse ein Jahr nach Studienbeginn, in der eine statistisch signifikante Unterlegenheit des eingesetzten antikörperbeschichteten Stents im kombinierten, primären Endpunktes „Target lesion failure“ (Tod aufgrund kardialer Ursachen, Myokardinfarkt, Revaskularisation) beobachtet wurde. Der Gemeinsame Bundesausschuss hatte daraufhin mit Schreiben vom 27. Februar 2012 das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), als mit der behördlichen Überwachung der Medizinproduktesicherheit in Deutschland betrauten Behörde, auf diesen Sachverhalt hingewiesen, sowie das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der antikörperbeschichteten Stents bei Koronargefäßstenosen mit hohem Risiko einer Restenose beauftragt. Die Beauftragung erfolgte in Form eines "Rapid Report", da gravierende Sicherheitsbedenken eine möglichst zeitnahe Entscheidung dringlich erschienen ließen. Diese sollte jedoch zugleich auf einer verlässlichen Grundlage erfolgen. Das IQWiG hat daher alle verfügbaren und relevanten Studien im Rahmen des Rapid Reports bewertet und zusätzlich weitere Informationen zur TRIAS-HR-Studie im Rahmen einer Autorenanfrage eingeholt und ausgewertet. Im Anschluss hat der Gemeinsame Bundesausschuss durch den Unterausschuss Methodenbewertung eine Arbeitsgruppe eingerichtet, die eine genaue fachliche Prüfung des Rapid Reports vorgenommen sowie eingegangene Stellungnahmen zum Beratungsthema ausgewertet hat.

¹ Es handelt sich um Stents, die auf Ihrer Oberfläche mit Antikörpern (AK) gegen CD34 beschichtet sind; in der Folge werden diese als AK Stents bezeichnet.

Im Ergebnis dieser Bewertungen zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der antikörperbeschichteten Stents wurde das Ergebnis der TRIAS-HR-Studie als wesentlich bestätigt. Neben tendenziell ungünstigen Ergebnissen des AK-Stents betreffend einer Reihe von patientenrelevanten Zielgrößen bzw. deren Kombinationen (u. a. Gesamtmortalität, krankheitspezifischer Mortalität) ist insbesondere die Rate von Myokardinfarkten in der AK-Stent-Studiengruppe mit 13 Fällen gegenüber 5 Fällen in der DES-Studiengruppe signifikant (p -Wert = 0,046) erhöht. Von der Autorengruppe wurde außerdem mitgeteilt, dass die Gesamtrate an erneuten Revaskularisationen in der AK-Stent-Studiengruppe signifikant höher ausfiel als in der Kontrollgruppe. In der Interventionsgruppe wurde bei 23,9 % eine weitere Revaskularisation notwendig, während nur 16,2 % der Kontrollgruppe erneut behandelt werden mussten (p -Wert = 0,018). Beide Ergebnisse wurden vom IQWiG als Hinweise auf einen geringeren Nutzen des AK-Stents im Vergleich zur Anwendung eines DES gewertet. Zudem wurde deutlich, dass diese Ergebnisse erzielt wurden, obwohl Ausmaß bzw. Dauer der antithrombotischen Therapie in der Antikörper-Stent-Studiengruppe weit über das geplante Maß hinausgingen (ca. 80 % der behandelten Patienten erhielten länger als den geplanten einen Monat entsprechende Medikamente). Aus den Ergebnissen anderer in Stellungnahmen benannten, durch das IQWiG und den Gemeinsamen Bundesausschuss berücksichtigten Studien ergeben sich keine abweichenden entscheidungsrelevanten Erkenntnisse, sodass die genannten Ergebnisse der TRIAS-HR-Studie die wesentliche Entscheidungsgrundlage darstellen. Demnach ist festzustellen, dass Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nicht gegeben sind. Insbesondere in Bezug auf die Frage der Notwendigkeit ist dabei auch die Verfügbarkeit einer Reihe von Behandlungsalternativen berücksichtigt und in Bezug auf die Frage der Wirtschaftlichkeit die höhere Schädlichkeit bzw. geringerer Nutzen der Methode bereits maßgeblich.

Die alleinige Behandlung von Patienten mit Koronargefäßstenosen und hohem Restenoserisiko mit AK-Stents besitzt nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bei denjenigen Patienten, bei denen die Implantation eines DES in Betracht kommt, da auf der Grundlage der Ergebnisse der Nutzenbewertung von höherer Schädlichkeit gegenüber der relevanten Vergleichstherapie auszugehen ist. In diesem Zusammenhang verspricht die Methode auch keine geringeren Nebenwirkungen oder eine Optimierung der Behandlung oder andere Charakteristiken, die das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative begründen könnten.

Der Nutzen von AK-Stents zur Behandlung von Patienten mit Koronargefäßstenosen mit einem geringen Restenoserisiko ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung, da hier gegenwärtig noch geeignete Studien durchgeführt werden.

Ebenso kann hier auch keine Aussage zum Nutzen bzw. zum Potenzial des AK-Stents zur Behandlung von Patienten getroffen werden, die zwar ein hohes Restenoserisiko aufweisen, aber bei denen die Implantation des DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt. In Leitlinien wird ausgeführt, dass dies dann der Fall sein kann, wenn ein Patient aufgrund einer anderen Erkrankung bereits antikoaguliert ist, ein anderweitig bedingtes erhöhtes Blutungsrisiko gegen die Einlage eines DES spricht oder in den nächsten Monaten nach Stenteinlage eine unaufschiebbare Operation geplant ist, die ein Absetzen der gerinnungshemmenden Medikation erfordern würde. Auch wird darauf hingewiesen, dass eine schwierig zu erhebende Anamnese / klinische Vorgeschichte, insb. im Falle schwerer, akuter Erkrankungen wie z.B. STEMI oder kardiogener Schock oder eine zu erwartende schlechte Compliance hinsichtlich der notwendigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung zur Stentthromboseverhinderung, inkl. Patienten mit multiplen Komorbiditäten und Einnahme vieler verschiedener Medikamente ein Grund sein kann, von einer relativen Kontraindikation für einen DES auszugehen.

Auf Grund dieser relativen Kontraindikationen den Einsatz eines AK Stents gegenüber einem DE Stent zu bevorzugen, bedarf, unter Berücksichtigung der vorliegenden Erkenntnisse zum AK Stent, einer besonderen Nutzen- Schaden- Abwägung.

Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit des AK-Stents zur Behandlung von Patienten mit Koronargefäßstenosen, die ein hohes Restenoserisiko aufweisen und bei denen die Implantation eines DES in Betracht kommt, nicht gegeben sind. Die Methode besitzt bei diesem Patientenkollektiv auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative und darf somit nach §137 c Absatz 1 SGB V im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zulasten der Krankenkassen erbracht werden. Die Leistungserbringung zu Lasten der GKV im Rahmen von klinischen Studien ist für die genannte Patientengruppe gemäß §137c Absatz 2 Satz 2 letzter Halbsatz SGB V ausgeschlossen.

Die Leistungserbringung im besonderen Einzelfall gemäß 2. Kapitel § 13 Abs. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA und § 2 Abs. 2 der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) bleiben hiervon unberührt.

Die Beratungen nach § 137 c Abs. 1 Satz 2 SGB V bzgl. Patienten mit hohem Restenoserisiko bei denen die Implantation des DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt, dauern noch an und sind von diesem Ausschluss nicht umfasst.

Würdigung der Stellungnahmen nach §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs. 7d SGB V

Von folgenden Organisationen bzw. Institutionen ist eine fristgerechte Stellungnahme eingegangen (vgl. 3.2):

- Bundesärztekammer
- OrbusNeich Medical GmbH

Die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen führte zu folgender Änderung des Beschlusssentwurfes über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit hohem Restenoserisiko:

Unter Abschnitt I wird nach „15 Einsatz von“ das Wort „ausschließlich“ eingefügt. Die Nummer 15 lautet mit der Ergänzung folgendermaßen:

„15 Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen“

Des Weiteren führte die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen zu folgender Änderung der **Tragenden Gründe**:

Im Kapitel 2 Absatz 2 Satz 4 wird der letzte Teilsatz gestrichen und anschließend ein neuer Satz eingefügt. Die neuen Sätze 4 und 5 lauten mit den Änderungen folgendermaßen:

„Ein Einsatz von DES gegenüber BMS wird insbesondere dann als vorteilhaft angesehen, wenn ein hohes Restenoserisiko vorliegt. Gemäß den Kriterien, die das IQWiG bei der Erstellung des Rapid Reports angelegt hat, trifft dies auf Patienten zu, bei denen aufgrund einer koronaren Herzerkrankung eine Stent-Implantation indiziert ist und die mit einem hohen Risiko einer Restenose gemäß den ACC / AHA- oder SCAI-Kriterien oder einer vergleichbaren Definition (d. h. unter Einbeziehung zentraler Kriterien wie z. B. Lokalisation, Länge und Ausmaß der Stenose) nach einer Stent-Implantation behaftet sind.“

Im Kapitel 2 Seite 5, wird der Abs.3 nun wie folgt formuliert:

„Ebenso kann hier auch keine Aussage zum Nutzen bzw. zum Potenzial des AK-Stents zur Behandlung von Patienten getroffen werden, die zwar ein hohes Restenoserisiko aufweisen, aber bei denen die Implantation des DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt. In Leitlinien wird ausgeführt, dass dies dann der Fall sein kann, wenn ein Patient aufgrund einer anderen Erkrankung bereits antikoaguliert ist, ein anderweitig bedingtes erhöhtes Blutungsrisiko gegen die Einlage eines DES spricht oder in den nächsten Monaten nach Stenteinlage eine unaufschiebbare Operation geplant ist, die ein Absetzen der gerinnungshemmenden Medikation erfordern würde. Auch wird darauf hingewiesen, dass eine schwierig zu erhebende Anamnese / klinische Vorgeschichte, insb. im Falle schwerer, akuter Erkrankungen wie z.B. STEMI oder kardiogener Schock oder eine zu erwartende schlechte Compliance hinsichtlich der notwendigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung zur Stentthromboseverhinderung, inkl. Patienten mit multiplen Komorbiditäten und Einnahme vieler verschiedener Medikamente ein Grund sein kann, von einer relativen Kontraindikation für einen DES auszugehen.“

Auf Grund dieser relativen Kontraindikationen den Einsatz eines AK Stents gegenüber einem DE Stent zu bevorzugen, bedarf, unter Berücksichtigung der vorliegenden Erkenntnisse zum AK Stent, einer besonderen Nutzen- Schaden- Abwägung.“

A-3 Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informations-pflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Kapitel 1 VerfO Anlage II. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

A-4 Verfahrensablauf

A-4.1 Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
30.03.2011		Antrag des GKV-Spitzenverband auf Überprüfung der Methode „Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Stenosen in Koronargefäßen“ gemäß § 137c Abs. 1 SGB V
18.08.2011	G-BA	Der Antrag wird angenommen und das diesbezügliche Beratungsverfahren gemäß 1. Kapitel § 5 der Verfahrensordnung des G-BA eingeleitet. Der UA Methodenbewertung wird mit der Durchführung der Bewertung beauftragt.
03.11.2011	UA MB	Einrichtung und Beauftragung einer Arbeitsgruppe
23.02.2012	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen gemäß § 137c SGB V im Bundesanzeiger, Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens
15.03.2012		Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz der von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen gemäß § 137c SGB V im Bundesanzeiger
15.03.2012	G-BA	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG zur Erstellung eines Rapid Reports zur Bewertung des Nutzens antikörperbeschichteter Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenose-Risiko

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
10.08.2012		Rapid Report des IQWiG an G-BA Version 1.0, Stand: 10. August 2012
10.09.2012		Rapid Report des IQWiG an G-BA Version 1.1, Stand: 7. September 2012
29.11.2012	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Auftragsgemäße Annahme des Rapid Reports des IQWiG
29.11.2012	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Beratung der Ergebnisse der AG AK-Stents auf Basis der Berichte zu sektorenübergreifender und damit einheitlicher Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit sowie sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext (gemäß 2. Kapitel § 7 Abs. 1 lit. a) VerFO), der Entscheidungsgrundlagen (gemäß 2. Kapitel § 12 VerFO), der Gesamtbewertung im Versorgungskontext (gemäß 2. Kapitel §§ 7 Abs. 3, 13 VerFO) und der Bürokratiekosten • Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 VerFO)
28.02.2013	UA	<ul style="list-style-type: none"> • Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen • Mündliche Stellungnahmen (Anhörung) • Abschluss der vorbereitenden Beratungen • Beschluss der Beschlussunterlagen (Beschlussentwurf, tragende Gründe, ZD)
21.03.2013	Plenum	Beschlussfassung
22.05.2013		Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V:
06.06.2013		BAnz Veröffentlichung des Beschlusses
07.06.2013		In-Kraft-Treten des Beschlusses

A-4.2 Schriftliches Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs. 7d SGB V

Die gesetzlich vorgesehenen Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 und Abs. 5a sowie § 92 Abs. 7d SGB V wurden in Verbindung mit dem 3. Abschnitt 1. Kapitel der VerFO durchgeführt. Das Stellungnahmeverfahren wurde am 10. Dezember 2012 eingeleitet. Fristende war der 14. Januar 2013.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die eingeleiteten Stellungnahmeverfahren und die eingegangenen Stellungnahmen.

Gesetzliche Grundlage	Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme
§ 91 Abs. 5	BÄK	14. 01.2013
§ 91 Abs. 5a	BfDI	Keine SN (Verzicht am 15.01.2013)
§ 92 Abs. 7d Satz 1, 1. Halbsatz	einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaften	
	AWMF-Fachgesellschaften	
	Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA)	Keine SN (Verzicht am

		10.12.2012)
	Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V. (DGAF)	Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin - Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin e.V. (DGG)	Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention - Deutsche Hochdruckliga e.V. (DHL)	Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)	Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen e.V. (DGPR)	Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK)	Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)	Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)	Keine SN
	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)	Keine SN
	Non AWMF-Fachgesellschaften <i>[keine Fachgesellschaften einschlägig]</i>	
§ 92 Abs. 7d Satz 1, 2. Halbsatz SGB	maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller	
	Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)	Keine SN (Verzicht am 14.01.2013)
	Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	
	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Keine SN
	Bundesverband Gesundheits-IT e.V.	Keine SN
	Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	Keine SN
	Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)	Keine SN
	Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V (SPECTARIS)	Keine SN
	Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)	Keine SN
	Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)	Keine SN
	Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)	Keine SN
	Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)	Keine SN

	Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)	Keine SN
§ 92 Abs. 7d Satz 1, 2. Halbsatz SGB	betroffene Medizinproduktehersteller	
	OrbusNeich Medical GmbH	14. 01.2013
§ 92 Abs. 7d S. 2 SGB V	Strahlenschutzkommission	Keine SN

A-4.3 Mündliches Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 9 SGB V

Es wurden keine neueren Erkenntnisse vorgetragen, die nicht bereits in der schriftlichen Stellungnahme enthalten waren. Es haben sich keine neueren Erkenntnisse nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben, daher ergibt sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im Beschlussentwurf.

A-5 Fazit

Im Ergebnis der Nutzenbewertung und der Notwendigkeitsbetrachtung kommt der G-BA daher zu der Einschätzung, dass der Einsatz von AK-Stents zur Behandlung von Patienten mit koronaren Stenosen und einem hohen Restenoserisiko, bei denen die Implantation eines DES in Betracht kommt, nicht notwendig ist.

Nach § 137c Abs. 1 SGB V ist bei der Prüfung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden auch zu bewerten, ob die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet.

Das Vorhandensein eines solchen Potenzials wird für diese Patientengruppe nach eingehender Abwägung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss verneint.

Der Einsatz der Methode bei Patienten mit hohem Restenoserisiko und bei denen die Implantation eines DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzen- und Potenzialbewertung, sondern Gegenstand weiterer Beratungen. Die vorliegende Zusammenfassende Dokumentation enthält hierzu noch keine Aussagen.

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der Verfahrensordnung ist der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V zu folgender Entscheidung gelangt:

Die Anwendung von AK Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko, bei denen die Implantation eines DES in Betracht kommt, ist bei nachgewiesener höherer Schädlichkeit gegenüber der Vergleichstherapie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gemäß § 137c Abs. 1 Satz 2 SGB V) nicht erforderlich und weist auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf. Sie bleibt damit nicht mehr Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung oder im Rahmen von klinischen Studien.

Die Leistungserbringung im besonderen Einzelfall gemäß 2. Kapitel § 13 Abs. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA und § 2 Abs. 2 der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) bleiben hiervon unberührt.

A-6 Beschluss

veröffentlicht am Donnerstag, 6. Juni 2013 BAnz AT 06.06.2013 B1

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses

über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:

Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit hohem Restenoserisiko

Vom 21. März 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. März 2013 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. 2006 S. 4466), zuletzt geändert am 20. Dezember 2012 (BAnz AT 06.03.2013 B6), wie folgt zu ändern:

I. § 4 („Ausgeschlossene Methoden“) wird wie folgt geändert:

1. Es werden folgende Nummern angefügt:

„15 Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen

15.1 Bei Patientinnen und Patienten mit hohem Restenoserisiko, für die die Anwendung eines medikamentenbeschichteten Stents (drug eluting stent, DES) in Betracht kommt.¹“

2. Zu Nummer 15.1 wird folgende Fußnote 1 eingefügt:

¹ Ausschluss gemäß § 137c Absatz 1 Satz 2 SGB V in der Fassung des Artikels 1 des Gesetzes zur Verbesserung der Versorgungsstrukturen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-VStG) vom 22. Dezember 2011, in Kraft ab 1. Januar 2012.“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach ihrer Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. März 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

A-7 Anhang

A-7.1 Antrag zur Beratung der Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Stenosen in Koronargefäßen nach § 137c SGB V



GKV-Spitzenverband · Mittelstraße 51 · 10117 Berlin

Herrn
Dr. Harald Deisler
Vorsitzender des UA Methodenbewertung
Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin
Per E-Mail

Diedrich Bühler
Abteilung Medizin

Tel.: 030 206288-1302
Fax: 030 206288-81302

diedrich.buehler@
gkv-spitzenverband.de

GKV-Spitzenverband
Postfach 04 05 65 · 10063 Berlin
Mittelstraße 51 · 10117 Berlin
www.gkv-spitzenverband.de

Berlin, 30. März 2011

Antrag zur Bewertung des Einsatzes von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäß-Stenosen gemäß §137c SGB V

Sehr geehrter Herr Doktor Deisler,

hiermit stellen wir einen Antrag auf Bewertung der Methode „Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Stenosen in Koronargefäßen“ gemäß §137c SGB V.

Methode

Bei der zugrunde liegenden Behandlungsmethode wird ein mit Antikörpern beschichteter Stent (im folgenden als AK-Stent bezeichnet) in verengte Koronargefäße eingeführt, um diese nach Aufweitung offenzuhalten. Der einzige bisher verfügbare AK-Stent ist das Produkt Genous™ Bio-engineered R Stent™. Seine Beschichtung besteht aus monoklonalen Mausantikörpern, die gegen den Oberflächenrezeptor CD34 gerichtet sind. CD34 wird sowohl von hämatopoetischen Stammzellen als auch von endothelialen Vorläuferzellen gebildet, die in geringen Mengen im Blut zirkulieren und mit Hilfe der Antikörper auf der Stentoberfläche angereichert werden sollen. Auf diese Weise soll eine rasche Auskleidung des Stentlumens mit Endothelzellen induziert werden, was wiederum zu einer Verringerung von Restenosen oder von Thrombosen führen und die Einnahmedauer von Thrombozytenaggregationshemmern verkürzen soll. Nach unserer Einschätzung liegen zu dieser Methode, für die das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) seit 2007 kontinuierlich den NUB Status 1 erteilt hat, keine ausreichend gesicherten Erkenntnisse vor, die eine Nutzen-Schaden-Abwägung erlauben.

Indikation und indikationsbezogene Zielsetzung

Die koronare Herzkrankheit gehört zu den relevantesten Volkskrankheiten. Zu ihrer Behandlung stehen je nach Art und Ausprägung medikamentöse, chirurgische und interventionelle Therapieoptionen zur Verfügung. Im Jahr 2008 wurden in Deutschland mehr als 300.000 perkutane Koronarinterventionen durchgeführt und ca. 270.000 Stents implantiert. Der Behandlungserfolg solcher Interventionen wird jedoch durch das Auftreten von Restenosen – und hier insbesondere von In-Stent-Restenosen – gemindert. Ihre Ursache liegt in einem unkontrollierten Wachstum des Zellgewebes der Gefäßinnenwand, das als Reaktion auf eine Gefäßverletzung oder als Fremdkörperreaktion verstanden wird und 15 – 50 % der Stentimplantate betrifft.

Bei Patienten mit erhöhtem Restenoserisiko werden zunehmend Medikament freisetzende Stents (DES) implantiert, da Studien gezeigt haben, dass durch den Einsatz dieser Produkte die Restenose- bzw. die Reinterventionsrate gesenkt werden kann. Es werden allerdings auch Nachteile diskutiert, die mit dem Einsatz von DES einhergehen können, wie z.B. die begrenzte Wiederholbarkeit, Entzündungsrisiken oder eine mögliche verzögerte Besiedlung dieser Stents mit Endothelzellen und ein daraus resultierendes erhöhtes Stentthromboserisiko. Ein wesentliches Anwendungsrisiko des AK-Stents liegt insbesondere in der herstellerseitig als Einsatzvorteil deklarierten frühzeitigen Absetzung der dualen Thrombozytenaggregationshemmung begründet.

Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Die verfügbare Evidenz zur beantragten Methode ist unzureichend: Bisher liegt für die Anwendung des AK-Stents kein abgeschlossenes RCT vor. Ein monozentrisches RCT („investigator initiated single-centre TRI-stent Adjudication Study“, TRIAS) wurde nach einer ungeplanten Zwischenauswertung abgebrochen. Die Ergebnisse weisen auf eine Unterlegenheit des antikörperbeschichteten Stents gegenüber der Vergleichsintervention hin.

Details über die verfügbare wissenschaftliche Evidenz entnehmen Sie bitte der beigefügten Stellungnahme des MDS.

Im Jahr 2009 haben laut DRG-Statistik des Statistischen Bundesamtes insgesamt 42 Kliniken 925 Patienten mit antikörperbeschichteten Stents behandelt. Es ist davon auszugehen, dass die Anzahl der behandelten Patienten in diesem sowie den kommenden Jahren deutlich ansteigen wird.

Derzeit erfolgt die Anwendung unter dem „NUB Status 1“, ist somit in der bisherigen Kalkulation nicht abgebildet und erzeugt damit potentiell höhere Kosten als Vergleichsinterventionen. Die Frage ob eine (kostengünstigere) Reduktion der Begleittherapie vertretbar ist, kann derzeit nichtbeantwortet werden.

Aufgrund der unzureichenden wissenschaftlichen Evidenz zur Anwendung dieser Methode, der unten genannten Risiken sowie der verfügbaren Behandlungsalternativen ist aus unserer Sicht die Notwendigkeit eines Einsatzes des AK-Stents in der stationären Versorgung außerhalb von Studien nicht gegeben.

Alternative Behandlungsverfahren und vermeidbare Risiken

Wie oben ausgeführt werden Stenosen in Koronargefäßen durch chirurgische Methoden (Bypass-OP) oder perkutane Interventionen (Erweiterung der Stenosen mit Ballonkathetern, Einsatz von unbeschichteten oder Medikament freisetzenden Stents) behandelt. Bei den perkutanen Interventionen liegen Daten für den Einsatz von Metallstents (BMS) bzw. von DES vor, auf deren Basis eine Nutzen-Schaden-Abwägung vorgenommen werden kann. Die Anwendung von BMS und DES hat bereits Eingang in Leitlinienempfehlungen gefunden.

Ein wesentliches Anwendungsrisiko von AK-Stents ergibt sich aus der Herstellerangabe, die notwendige Thrombozytenaggregationshemmung könne auf ca. vier Wochen reduziert werden. Diese Empfehlung ist durch keine Studienergebnisse belegt. Sie könnte daher zu einer Erhöhung von Schadensereignissen führen (z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall).

Aufgrund der Neuheit der Methode, des Potentials einer Anwendungsausweitung und der angegebenen Risiken schlagen wir vor, die Beratungen prioritär zu behandeln.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Diedrich Bühler

Literatur/Anlagen

MDS-Gutachten zum Einsatz antikörperbeschichteter Stents in der interventionellen Kardiologie

A-7.2 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

REFERAT 213
BEARBEITET VON Adina Wiebe
HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4242
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 22. Mai 2013

AZ 213 - 21432 - 34

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 SGB V vom 21. März 2013
hier: Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von
Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit hohem Restenosierisiko

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. a. Beschluss vom 21. März 2013 über eine
Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit

B-1 Einleitung und Aufgabenstellung

Der Teil B dieses Berichtes befasst sich mit der sektorenübergreifenden und damit einheitlichen Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit.

Hierzu wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer unabhängigen wissenschaftlichen Untersuchung beauftragt (s. Anhang).

Das - mit Beschluss vom 15.03.2012 beauftragte - IQWiG erstellte den Rapid Report „Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko“ vom 10.08.2012.

Der Unterausschusses Methodenbewertung stellte am 29. November 2012 fest, dass der Rapid Report des IQWiG formal abgenommen und als eine Grundlage für die weiteren Beratungen herangezogen wird.

Insbesondere die Bewertung des Nutzens auf der Grundlage der international verfügbaren wissenschaftlichen Publikationen wird daher in diesem Bericht durch eine Wiedergabe der vom IQWiG getroffenen Fazits sowie eine Kommentierung mit entsprechenden Verweisen auf die einzelnen Kapitel des IQWiG-Berichts dargestellt. Auch die medizinischen Grundlagen werden in diesem Berichtsteil erläutert und durch einen entsprechenden Verweis auf das entsprechende Kapitel im IQWiG-Bericht aufgegriffen.

Die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen wird ebenfalls in diesem Berichtsteil dargestellt.

B-2 Medizinische Grundlagen²

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine der häufigsten klinischen Manifestationen der Atherosklerose und Atherothrombose. Hierbei kommt es zu einer Stenosierung der Herzkranzgefäße. Diese führt im fortgeschrittenen Stadium (zum Teil in Kombination mit Spasmen und Thrombosen der Koronararterien) zu einer Minderperfusion des Myokards. Das Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf im Herzmuskel (myokardiale Ischämie) äußert sich klinisch in der Regel als Angina pectoris. Es lassen sich chronische und akute Formen der KHK unterscheiden.

Meist tritt die KHK als chronisch stabile Angina pectoris in Erscheinung. Ausgelöst durch körperliche Belastung oder andere Reize (z. B. Kälte, psychische Belastung) kommt es zu wiederkehrenden, gleichbleibenden Beschwerden, die jedoch von kurzer Dauer sind. Leitsymptome einer Angina pectoris sind der Brustschmerz mit Ausstrahlung in den linken Arm, den Rücken, den Kieferwinkel oder den Oberbauch und das thorakale Engegefühl. Myokardiale Ischämien können aber auch ohne typische Angina pectoris auftreten (stumme Ischämien); sie können auch die Ursache von ventrikulären Rhythmusstörungen bis hin zu plötzlichen Todesfällen (plötzlicher Herztod) sein.

Die akuten Formen der KHK werden unter dem Begriff des akuten Koronarsyndroms (AKS) zusammengefasst. Klinisch treten sie in Form einer instabilen Angina pectoris, eines akuten Myokardinfarkts oder eines plötzlichen rhythmogenen Herztods in Erscheinung. Der Begriff

² Übernommen aus dem IQWiG-Bericht (Kapitel 1 – Hintergrund). *Überarbeitungen der Arbeitsgruppe sind kursiv gekennzeichnet.*

„instabile Angina pectoris“ umfasst verschiedene Schweregrade einer akuten KHK mit pektanginösen Beschwerden, die neu aufgetreten und stärkeren Grades sind, die länger anhaltend, stärker oder bei einer niedrigeren Schwelle als gewohnt auftreten oder die bei Ruhe in der Regel mehr als 20 Minuten dauern.

Beim akuten Myokardinfarkt wird der sog. Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI, früher „nicht transmuraler Infarkt“ oder „Non-Q-Wave-Myokardinfarkt“) vom sog. ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI, früher „transmuraler Infarkt“ oder „Q-Wave-Myokardinfarkt“) unterschieden. Beiden gemeinsam ist die Erhöhung spezifischer kardialer Enzyme, die bei der instabilen Angina pectoris per definitionem fehlt. Die Abgrenzung zwischen den verschiedenen Formen der KHK ist für die therapeutischen Konsequenzen wesentlich, kann jedoch im Einzelfall schwierig sein.

Die KHK führt mit ihren beiden zentralen Erscheinungsformen (chronische ischämische Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt) die Liste der Todesursachen in Deutschland an (Daten von 2010). Neben der Mortalität bedingt die KHK auch erhebliche Morbidität. Auch die Lebensqualität und die Alltagsaktivitäten von KHK-Patienten sind eingeschränkt.

Die Diagnose und Therapie der KHK sind in verschiedenen evidenzbasierten Leitlinien detailliert beschrieben. Neben einer optimalen medikamentösen Therapie besteht ein wesentliches Therapieprinzip bei der KHK darin, verengte oder verschlossene Koronargefäße wieder zu eröffnen und / oder zu weiten. Eine solche Revaskularisation kann entweder mittels der koronaren Bypasschirurgie (CABG) oder durch eine perkutane koronare Intervention (PCI) erfolgen. Der Begriff „PCI“ beinhaltet die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) mit und ohne Stent-Implantation; jedoch hat die Implantation von koronaren Stents inzwischen die alleinige PTCA weitestgehend ersetzt. Die Stent-Implantation als interventionelles Verfahren konkurriert in vielen Indikationen aber weiterhin mit der koronaren Bypasschirurgie.

Revaskularisierende Maßnahmen können, wenn auch seltener, sowohl bei chronisch stabiler KHK als auch beim akuten Koronarsyndrom (d. h. bei instabiler Angina pectoris, beim NSTEMI oder STEMI) indiziert sein. Wenn bei chronisch stabiler KHK die pektanginösen Beschwerden medikamentös nicht ausreichend kontrolliert werden können, kann eine Revaskularisierung sinnvoll sein, nicht jedoch bei Patienten mit unkomplizierter chronisch stabiler oder asymptomatischer KHK. Ferner wird bei bestimmten Patienten mit einer instabilen Angina pectoris oder einem NSTEMI, z. B. Risikopatienten mit einer koronaren Mehrgefäßerkrankung, eine PCI empfohlen. Auch die Behandlung beim STEMI besteht in der möglichst raschen Wiedereröffnung des Infarktgefäßes in der Regel mittels PCI. Für die Auswahl der optimalen Revaskularisationsmethode (PCI oder CABG) sind in der nicht akuten Situation verschiedene Kriterien (z. B. Lokalisation, Länge und Ausmaß der Stenose, Anzahl der betroffenen Gefäße, Koronaranatomie, Art der Vorbehandlung, Alter) wesentlich, so dass hier derzeit eine individualisierte Therapiewahl empfohlen wird.

Ein Grund für die zunehmende Verwendung der Stentangioplastien liegt u. a. in der ständigen Weiterentwicklung der Stents. Die Stents der ersten Generation bestanden aus reinem Metall (bare-metal stents [BMS]) und bergen das Risiko, dass die Reendothelialisierung über eine Neointimahyperplasie zu einer Restenose im Stent führte. Im Vergleich zu den BMS konnten die medikamenten-beschichteten Stents (drug-eluting stents [DES]) das Risiko einer Restenose und die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation deutlich senken, sodass ab 2003 die beschichteten die unbeschichteten Stents weitgehend verdrängten.

Restenosen lassen sich in frühe und späte unterscheiden. Das Risiko einer Restenose hängt von verschiedensten Faktoren ab, z. B. der Länge, dem Ausmaß und dem Alter von Gefäßverengung oder -verschlusses, der Lage und Krümmung des Gefäßes, dem Vorhandensein von Gefäßverzweigungen, dem Vorhandensein eines Thrombus sowie patientenbezogenen Risikofaktoren (z. B. Diabetes mellitus). Das American College of Cardiology (ACC) und die American Heart Association (AHA) haben 1988 eine weithin akzeptierte Risikoklassifikation

entwickelt [10], die eine eindeutige Einteilung des Restenoserisikos erlaubt. Diese ACC / AHA-Kriterien für die Stenosemorphologie wurden 2000 von der Society of Coronary Angiography and Interventions (SCAI) vereinfacht und validiert. Das Restenoserisiko beeinflusst die Entscheidung zwischen BMS und DES, wobei die DES bei höherem Restenoserisiko zu bevorzugen sind.

Die antithrombotische Therapie nimmt bei der Behandlung aller Formen der KHK eine zentrale Rolle ein. Hierbei kommen neben Acetylsalicylsäure (ASS) und Heparin auch Glykoprotein-IIb / IIIa-Antagonisten und Thienopyridine wie Clopidogrel zum Einsatz. Im Zusammenhang mit der Stentangioplastie ist vor allem das Erfordernis einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung (ASS plus Thienopyridin) wichtig. Sie wird für die medikamentöse Therapie jedes akuten Koronarsyndroms und nach jeder Stent-Implantation empfohlen. Insbesondere nach Implantation eines DES kann die verzögerte Reendothelialisierung dazu führen, dass das Risiko einer Stent-Thrombose im Vergleich zu BMS erhöht ist. Die optimale Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung, die in Abhängigkeit vom verwendeten Stent und von der zugrundeliegenden PCI-Indikation mit 1 bis mindestens 12 Monaten angegeben wird, ist Gegenstand laufender Studien.

Um eine frühe und gezielte Reendothelialisierung und Einheilung des Stents zu erreichen, möglichst ohne dass aber eine Neointimahyperplasie auftritt, wurde ein Stent entwickelt, dessen Oberfläche mit anti-CD34-Antikörpern beschichtet ist. An diese Antikörper (AK) binden sich im Blut zirkulierende endotheliale Progenitorzellen, die dann die Ausbildung einer Neointima induzieren. Durch dieses Konzept der beschleunigten Einheilung kann möglicherweise auch die notwendige Dauer einer längerfristigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung verkürzt werden. Kombinieren lässt sich die AK-Schicht auch mit einer Medikamentenbeschichtung, um eine optimale Balance zwischen der Reendothelialisierung und der Kontrolle der Restenose durch eine Neointimahyperplasie zu erzielen. AK-beschichtete Koronarstents wurden weltweit in klinischen Studien untersucht. Die Ergebnisse bezüglich der klinischen Effektivität und Stent-Thrombose-Rate waren dabei nicht einheitlich.

Die Behandlung unter Beratung ist der alleinige Einsatz des nur mit dem Antikörper CD34+-beschichteten Stents bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, die ein erhöhtes Risiko für Restenosen aufweisen.

B-3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

B-3.1 Relevante Studien (aus IQWiG-Rapid Report)

Das IQWiG hat im Rahmen seiner systematischen Literaturrecherche zwei Studien identifiziert, welche die Einschlusskriterien des Rapid Reports erfüllten. In beiden Studien wurde der Einsatz des AK-Stents mit DES verglichen. Eine weitere relevante Studie (Vergleich AK-Stent gegen BMS), die im Rahmen einer ergänzenden Recherche identifiziert wurde, wurde vom IQWiG ebenfalls in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die folgende Tabelle zeigt die wesentlichen Studiencharakteristika:

Tabelle 1: Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien (IQWiG-Bericht, Tabelle 5)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Follow up	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Boshra 2011	RCT, unverblindet, parallel, monozentrisch	Patienten mit Angina pectoris (stabile AP trotz medikamentöser Therapie oder instabile AP) oder NSTEMI, jeweils ohne Notwendigkeit eines Notfalleingriffs mit Koronarstenosen mit hohem Risiko ^b für das Auftreten einer Restenose; Statintherapie für mindestens 7 Tage	AK-Stent (n = 19) BMS (n = 19)	6 Monate (Die Studie wurde nach Rekrutierung von 38 Patienten vermutlich abgebrochen)	Ägypten Rekrutierungszeitraum: 03/2008 bis 04/2010	Primär: kombinierter Endpunkt aus Stent-Restenose und Stent-Thrombose. Sekundär: kardiale Mortalität, Myokardinfarkt, TLR, Angina pectoris, prozentuale Restenose
TRIAS-Pilot 2010	RCT, einfach verblindet, parallel, monozentrisch	Patienten mit Angina pectoris (stabile AP trotz medikamentöser Therapie oder instabile AP), NSTEMI jeweils ohne Notwendigkeit eines Notfalleingriffs mit Koronarstenosen mit hohem Risiko ^d für das Auftreten einer Restenose; Statintherapie für mindestens 7	AK-Stent (n = 98) DES (n = 95)	geplante Studiendauer: 5 Jahre, berichtet werden: 1- und 2-Jahres-Daten. (Die Studie wurde nach Rekrutierung von 193 Patienten abgebrochen)	Niederlande Rekrutierungszeitraum: 02/2006 bis 04/2007	Primär: kombinierter Endpunkt aus: kardiale Mortalität, Myokardinfarkt und TVR) innerhalb des ersten Jahres. Sekundär: nichtkardiale Mortalität, kardiale Mortalität, TLR, TVR/No-TLR, Non-TVR, kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt

B SEKTORENÜBERGREIFENDE BEWERTUNG VON NUTZEN UND MEDIZINISCHER NOTWENDIGKEIT

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Follow up	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
		Tage				
TRIAS-HR 2011	RCT, einfach verblindet parallel, multizentrisch	Patienten mit stabiler KHK ohne Notwendigkeit eines Notfall-eingriffs mit Koronarstenosen mit hohem Risiko ^e für das Auftreten einer Restenose	AK-Stent (n = 304) ^f DES ^g (n = 318) ^f	geplante Studiendauer : 5 Jahre (Die Studie wurde nach einer mittleren Follow-up-Dauer von 8,5 Monaten vorzeitig abgebrochen ^h)	Europa (einschließlich Deutschland) und Asien Rekrutierungszeitraum: 04/2007 bis 02/2009	Primär: kombinierter Endpunkt aus: kardiale Mortalität, Myokardinfarkt und TLR innerhalb des ersten Jahres Sekundär: Mortalität, kardiale Mortalität, Myokardinfarkt, kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt, Mortalität oder Myokardinfarkt, TLR, TVR/Non-TLR, Non-TVR

a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten Angaben zu verfügbaren patientenrelevanten Endpunkten bzw. deren Teilmengen für diese Nutzenbewertung.

b: Kriterien für ein hohes Risiko für das Auftreten einer Restenose waren: Stenosen bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Niereninsuffizienz (ohne nähere Angaben), chronisch okkludierte Koronargefäße, Stenosenlänge > 20 mm oder Gefäßdurchmesser < 2,8 mm.

c: Verblindete Befundung durch ein unabhängiges „clinical event committee“.

d: Kriterien für ein hohes Risiko für das Auftreten einer Restenose waren: Stenosen bei Patienten mit Diabetes mellitus, chronisch okkludierte Koronargefäße, Stenosenlänge ≥ 23 mm oder Gefäßdurchmesser ≤ 2,8 mm.

e: Kriterien für ein hohes Risiko für das Auftreten einer Restenose waren: Stenosen bei Patienten mit Diabetes mellitus, chronisch okkludierte Koronargefäße, Stenosenlänge ≥ 20 mm oder Gefäßdurchmesser ≤ 2,8 mm.

f: Ursprünglich wurden 658 Studienteilnehmer randomisiert. Im Studienverlauf wurden aber 36 dieser Patienten aus der Studie ausgeschlossen: kein Stent implantiert (n = 20), Ausschlusskriterien nach der Randomisierung bekannt (n = 2), aus 1 Zentrum keine Baseline- und Follow-up-Daten vorhanden (n = 14).

g: Als DES waren möglich: Taxus LibertéTM Paxlitaxel-eluting stent, CypherTM sirolimus-eluting stent, XIENCE V TM everolimus-eluting stent, EndeavorTM zotarolimus-eluting stent.

h: Im Rahmen einer geplanten Zwischenanalyse (nach Einschluss von 50 % der geplanten Studienteilnehmer) empfahl das „Data and Safety Monitoring Board“ aus Sicherheitsgründen den Studienabbruch.

AK: Antikörper, AP: Angina pectoris, BMS: Bare-metal stent, DES: Drug-eluting stent, KHK: koronare Herzkrankheit, NSTEMI: Non-ST-elevation myocardial infarction, RCT: Randomized controlled trial, TLR: Target lesion revascularization, TVR: Target vessel revascularization

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die berichteten patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studien:

Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte, Datenverfügbarkeit (IQWiG-Bericht, Tabelle 9)

Studie	Gesamt-mortalität	Kardiale Mortalität	Myokard-Infarkt	Erneute Revaskularisation	Angina pectoris	Blutungsereignisse ^a	Gesamt-mortalität oder Myokard-Infarkt	Kardiale Mortalität oder Myokard-Infarkt
Boshra 2011	nein	ja	ja	nein ^b	ja	ja	nein	nein
TRIAS-Pilot 2010	ja ^c	ja	ja ^d	nein ^e	nein	nein	nein	ja ^f
TRIAS-HR 2011	ja	ja	ja ^{d, g}	ja ^{e, g}	nein	nein	ja	ja

a: Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen und Komplikationen der Therapie waren lediglich Ergebnisse zu Blutungsereignissen verfügbar.
b: In der Studienpublikation wurden keine Ergebnisse zur Gesamtrate erneuter Revaskularisationen berichtet, sondern lediglich Ergebnisse zu TLR.
c: Kardiale und nichtkardiale Mortalität wurden separat berichtet (daraus wurde die Gesamtmortalität berechnet).
d: Berichtet wurden die Myokardinfarkte im Zielgefäß, die Gesamtrate wurde in der Publikation nicht berichtet.
e: In der Studienpublikation wurden keine Ergebnisse zur Gesamtrate erneuter Revaskularisationen berichtet, sondern lediglich Ergebnisse zu TLR, TVR/Non-TLR und Non-TVR.
f: Für den kombinierten Endpunkt wurden die Myokardinfarkte im Zielgefäß berichtet.
g: Die Gesamtrate wurde bei der Autorengruppe angefragt und die unveröffentlichten Daten wurden ausgewertet und dargestellt.
TLR: Target lesion revascularization, TVR: Target vessel revascularization

Das Verzerrungspotenzial der Boshra-Studie sowie der TRIAS-Pilotstudie wird für alle Endpunkte als hoch angegeben, da hier bereits jeweils auf Studienebene ein erhebliches Verzerrungspotenzial festgestellt wurde: Für beide Studien liegen keine Informationen zur Erzeugung der Randomisierungssequenz vor, zur Boshra-Studie liegen zudem keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung vor. Außerdem wurden beide Studien (TRIAS-Pilot definitiv, Boshra 2011 wahrscheinlich) ungeplant vorzeitig abgebrochen. Im Gegensatz dazu bewertete das IQWiG das Verzerrungspotenzial der TRIAS-HR-Studie auf Studienebene als niedrig. Zwar wurde auch diese Studie vorzeitig abgebrochen, jedoch erfolgte dieser Abbruch im Rahmen einer geplanten Interimsanalyse. Obwohl 36 der randomisierten Studienteilnehmer nicht in den Analysen berücksichtigt wurden und trotz einer Blockrandomisierung schließlich mehr Teilnehmer der Interventionsgruppe nicht in die Analysen eingeschlossen werden konnten, bewertete das IQWiG auch für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial der TRIAS-HR-Studie als niedrig.

Aufgrund dieser Tatsache stützen sich die Nutzensaussagen des IQWiG zum Vergleich der AK-Stents mit DES hauptsächlich auf die Studie mit dem niedrigen Verzerrungspotenzial (TRIAS-HR).

Die Nutzensaussagen des IQWiG zum Vergleich der AK-Stents mit BMS müssen sich auf die mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftete Boshra-Studie stützen, da zu diesem Vergleich keine weitere Studie vorliegt.

B-3.1.1 Vergleich des Einsatzes eines AK-Stents mit DES:

In die beiden zugrunde liegenden Studien (TRIAS-Pilot, TRIAS-HR) wurden Patienten mit der Indikation für eine PCI, jedoch ohne Notwendigkeit eines Akuteingriffs eingeschlossen. Das erhöhte Restenoserisiko wurde angiografisch ermittelt. Die eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 62-66 Jahre alt; es handelte sich weit überwiegend (70 – 74 %) um Männer. Als Risikofaktoren wurden Diabetes, Hypertonie und Hyperlipidämie berichtet; bei der TRIAS Pilotstudie waren im Kontrollarm signifikant mehr Diabetespatienten als im Interventionsarm.

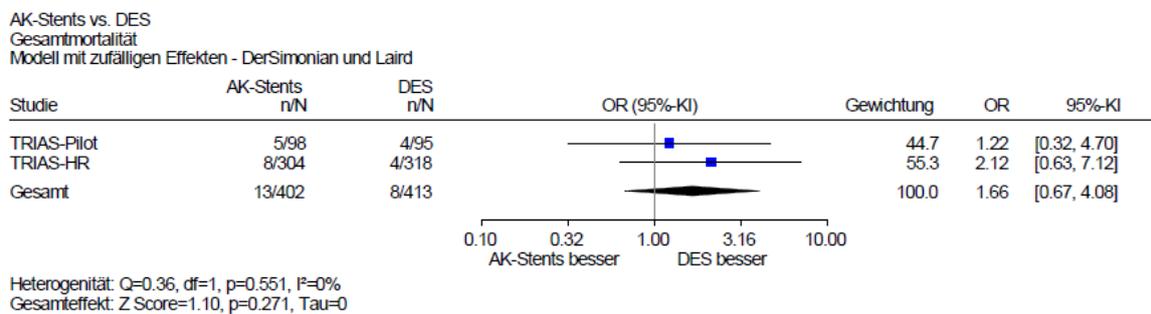
Im Zuge des Eingriffs erhielten alle Patienten in beiden Studien 300 mg Clopidogrel als „Loading Dose“ und 75 – 100 mg ASS als Dauertherapie. Mit AK-Stent versorgte Patienten erhielten eine mindestens einmonatige duale Thrombozytenaggregationshemmung durch Gabe von 75 mg Clopidogrel, während mit einem DES versorgte Patienten diese Medikation mindestens sechs Monate erhalten sollten. Tatsächlich wurde in beiden Studien bei weniger als 20 % der Patienten der AK-Stent-Gruppe die duale Thrombozytenaggregationshemmung nach einem Monat beendet.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der beiden Studien endpunktbezogen dargestellt. Das IQWiG führte, wo dies möglich war, auf Grundlage der beiden Studien Metaanalysen durch.

Gesamtmortalität:

In beiden Studien zeigte sich für den Endpunkt „Gesamtmortalität nach einem Jahr“ eine höhere Mortalitätsrate in der AK-Stent-Gruppe als in der DES-Gruppe. Die Ergebnisse waren weder separat noch in der Metaanalyse statistisch signifikant.

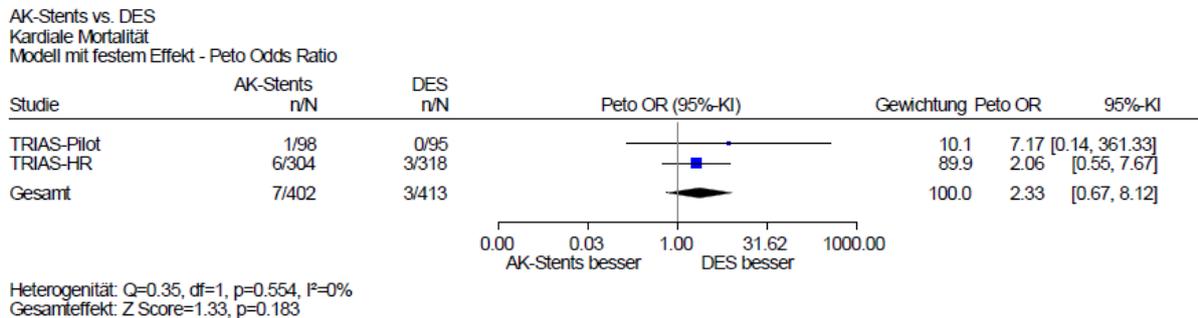
Abb. 1: Meta-Analyse Gesamtmortalität bei Patienten nach AK-Stent vs. DES-Implantation (IQWiG-Bericht, Abb. 3).



Kardiale Mortalität

Auch für den Endpunkt „kardiale Mortalität“ zeigte sich in der TRIAS-HR-Studie nach 1 Jahr und in der TRIAS-Pilot-Studie nach 2 Jahren eine tendenziell höhere Ereignisrate bei der Anwendung von AK-Stents; auch hier waren die Ergebnisse weder in den Einzelstudien noch in der Metaanalyse statistisch signifikant.

Abb. 2: Meta-Analyse kardiale Mortalität bei Patienten nach AK-Stent vs. DES-Implantation (IQWiG-Bericht, Abb. 4).

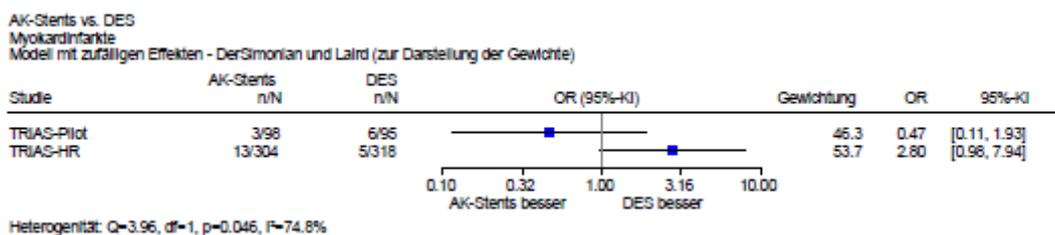


Myokardinfarkt

Bezüglich der berichteten „Myokardinfarkte im Zielgefäß“ waren die Ergebnisse der beiden Studien widersprüchlich: Wurde in der TRIAS-Pilotstudie nach zwei Jahren eine nicht statistisch signifikante Verminderung der Myokardinfarktrate bei Einsatz eines AK-Stents berichtet, zeigte sich in der TRIAS-HR-Studie ein Jahr nach AK-Stent-Implantation ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko eines Myokardinfarkts im Zielgefäß. Das IQWiG hat von den Autoren der TRIAS-HR-Studie zusätzlich die Daten zur Gesamtrate an Myokardinfarkten angefragt. Aus der Antwort der Studienleitung ergab sich, dass durch Einlage eines AK-Stents das Risiko eines Myokardinfarktes insgesamt - und nicht nur im Zielgefäß - statistisch signifikant erhöht ist (4.3 % bei AK-Stents vs 1.6 % bei DES nach 1 Jahr). Diese Ergebnisse hat das IQWiG in seine Metaanalyse einbezogen. Aufgrund der bedeutenden Heterogenität der Ergebnisse berechnete das IQWiG keinen gemeinsamen Schätzer.

In der Zusammenschau bewertete das IQWiG dieses Ergebnis angesichts des hohen Verzerrungspotenzials der TRIAS-Pilotstudie allein auf Basis der Ergebnisse der TRIAS-HR-Studie als „Hinweis für einen geringeren Nutzen der AK-Stent-Implantationen im Vergleich zu DES-Implantationen“.

Abb. 3: Meta-Analyse Myokardinfarkt bei Patienten nach AK-Stent vs. DES-Implantation (IQWiG-Bericht, Abb. 5).



Erneute koronare Revaskularisation

In den Publikationen beider Studien fanden sich keine Angaben zur Gesamtrate an klinisch indizierten Revaskularisationen, sondern lediglich Ergebnisse zu den Teilmengen TLR, TVR/non-TLR und Non-TVR. Die Gesamtrate ließ sich aus den Daten nicht rekonstruieren, sodass das IQWiG auch zu diesem Aspekt eine Anfrage bei den Autoren der niedrig verzerrten TRIAS-HR-Studie stellte. Aus der Antwort der Studienleitung ergaben sich Raten von 71/297 (23,9 %) nach dem Einsatz von AK-Stents gegenüber 51/315 (16,2 %) nach Implantation von DES ($p = 0,018$). Aus diesen Daten leitete das IQWiG einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen der AK-Stents im Vergleich zu den DES ab. Außerdem war auch die Rate der Revaskularisationen im Bereich der initialen Stentimplantation (TLR) in der AK-Stent-Gruppe signifikant höher als in der DES-Gruppe.

Kombinierter Endpunkt Gesamtmortalität oder Myokardinfarkt

In der TRIAS-HR-Studie wurde hinsichtlich des kombinierten Endpunktes „Mortalität oder Myokardinfarkt im Zielgefäß“ eine nicht statistisch signifikant erhöhte Ereignisrate in der AK-Stent-Gruppe im Vergleich zur DES-Gruppe beobachtet (5,9% vs 2,8%, P=0,06). Aus der TRIAS-Pilot-Studie liegen hierzu keine Daten vor.

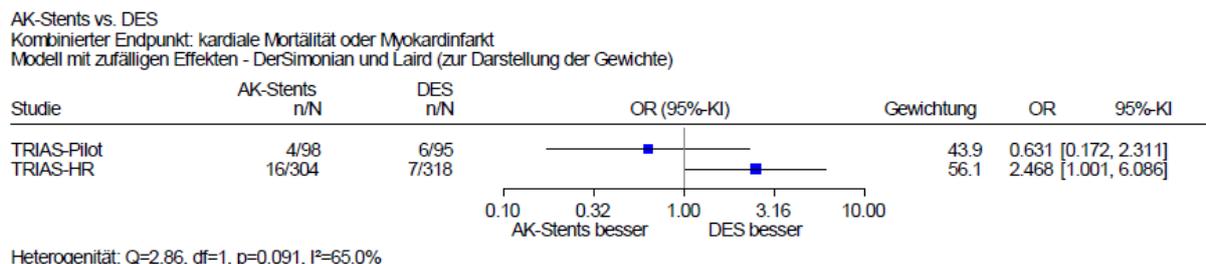
Kombinierter Endpunkt kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt

Während bei den Ergebnissen der TRIAS-Pilotstudie bezogen auf den kombinierten Endpunkt „kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt im Zielgefäß“ kein Unterschied erkennbar ist, verzeichnete die TRIAS-HR-Studie ein statistisch signifikant erhöhtes Ereignisrisiko in der AK-Stent-Gruppe. In der Metaanalyse wurde aufgrund der Heterogenität der Einzelergebnisse kein gemeinsamer Schätzer berechnet.

Insgesamt bewertet das IQWiG dieses Ergebnis als „Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen der AK-Stent-Implantationen im Vergleich zu DES-Implantationen“.

Diese Bewertung wird durch die Ergebnisse der Autorenanfrage (auch die Gesamtrate an Myokardinfarkten ist bei Anwendung eines AK-Stents in der TRIAS-HR-Studie signifikant erhöht) untermauert.

Abb. 4: Meta-Analyse kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt bei Patienten nach AK-Stent vs. DES-Implantation (IQWiG-Bericht, Abb. 9).



Endpunkte zur Lebensqualität

Bezogen auf Hospitalisierungen, unerwünschte Wirkungen oder Komplikationen der Therapie, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Abhängigkeit von Fremdhilfe bzw. Pflegebedürftigkeit, Körperliche Belastungsfähigkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten und zur Arbeitsfähigkeit wurden in den Studien keine Angaben gemacht.

Subgruppenmerkmale

Daten bezüglich der dualen Thrombozytenaggregationshemmung wurden zwar in der TRIAS-HR-Studie berichtet, sie reichten aber für eine Subgruppenanalyse nicht aus.

B-3.1.2 Vergleich des Einsatzes eines AK-Stents mit BMS:

Bei Boshra 2011 erfolgte die Rekrutierung von Studienteilnehmern zwischen März 2008 und April 2010 in einem Zentrum in Ägypten und wurde nach dem Einschluss von 38 Patienten wegen fehlender Verfügbarkeit von AK-Stents vermutlich abgebrochen. Die Nachbeobachtung im Rahmen der Studie erfolgte über sechs Monate.

Patienten der Interventionsgruppe wurden mit einem AK-Stent versorgt, während Patienten der Kontrollgruppe ein BMS implantiert wurde. Bei Patienten beider Gruppen wurde eine Dauertherapie mit 150 mg ASS empfohlen. Eine duale Thrombozytenaggregationshemmung

durch die Gabe von 75 mg Clopidogrel wurde über einen einmonatigen Zeitraum für die Interventionsgruppe und einen dreimonatigen Zeitraum für die Kontrollgruppe empfohlen. Der Anteil eingeschlossener Frauen lag bei 16 %, der Anteil an Patienten mit Diabetes betrug 60 %. Die eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 56 (AK-Stent-Gruppe) bzw. 53 (BMS-Gruppe) Jahre alt.

Die Ergebnisse der Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Mortalität

In der Nachbeobachtungszeit verstarb ein Patient in der BMS-Gruppe, in der AK-Stent-Gruppe kein Patient. Hieraus lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Unterschied zwischen den beiden Interventionen ableiten.

Myokardinfarkt

Ein Patient in der BMS-Gruppe erlitt in der Nachbeobachtungszeit einen Myokardinfarkt, in der AK-Stent Gruppe kein Patient. Auch aus diesem Ergebnis lässt sich kein Anhaltspunkt für einen Unterschied ableiten.

Erneute koronare Revaskularisationen

Es wurden nur für Revaskularisationen im Bereich der Zielläsion (TLR) Daten erhoben. Hier ergaben sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede (26% in der AK-Stent-Gruppe vs 47% in der BMS-Gruppe).

Angina Pectoris

Das Ereignis „Angina pectoris“ trat in der BMS-Gruppe statistisch signifikant häufiger auf als in der AK-Stent-Gruppe. Ursächlich für diese Symptomatik war bei allen 11 betroffenen Patienten (außer bei einem Patienten in der AK-Stent-Gruppe) eine mehr als 50-%ige Restenose in der mit einem Stent versorgten Gefäßregion.

Dies kann gemäß IQWiG-Bericht als Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der AK-Stents gewertet werden.

Tabelle 3: Ergebnisse zu Angina pectoris zum Vergleich AK-Stent- vs. BMS-Implantation (IQWiG-Bericht, Tabelle 25)

Endpunkt Studie	AK-Stent		BMS		AK-Stent vs. BMS p-Wert
	N ^a	Ereignisse n (%)	N ^a	Ereignisse n (%)	
Angina Pectoris					
Boshra 2011					
6-Monats-Ergebnisse	19	2 (11)	19	9 (47)	0,036
a: Anzahl ausgewerteter Patienten. AK: Antikörper, BMS: Bare-metal stent					

Kombinierte Endpunkte

Ergebnisse zu kombinierten Endpunkten liegen für die Boshra-Studie nicht vor.

Endpunkte zur Lebensqualität

Bezogen auf Hospitalisierungen, unerwünschte Wirkungen oder Komplikationen der Therapie, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Abhängigkeit von Fremdhilfe bzw. Pflegebedürftigkeit, Körperliche Belastungsfähigkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten und zur Arbeitsfähigkeit wurden in der Boshra-Studie keine Angaben gemacht.

Subgruppenmerkmale

Subgruppenanalysen waren aufgrund der geringen Fallzahl sowie anhand der berichteten Daten nicht möglich.

B-3.2 Zusammenfassende Bewertung des IQWiG-Rapid Reports

Im Fazit seines Rapid Reports fasst das IQWiG die Ergebnisse der Bewertung zusammen (S. 54):

„Im Vergleich zum DES zeigte sich bei den Endpunkten Myokardinfarkt und erneute, klinisch indizierte Revaskularisation jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen der Implantation eines AK-Stents. Bei dem kombinierten Endpunkt kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt konnte ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen der Implantation eines AK-Stents anstelle eines DES festgestellt werden. Bezüglich aller anderen patientenrelevanten Endpunkte ließen sich für diesen Vergleich keine Vorteile oder Nachteile zugunsten oder zuungunsten einer der beiden Interventionen ableiten bzw. lagen keine Daten vor.

Für den Vergleich AK-Stents vs. BMS ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der AK-Stents für den Endpunkt Angina pectoris. Bezüglich aller anderen patientenrelevanten Endpunkte ließen sich für diesen Vergleich keine Vorteile oder Nachteile zugunsten oder zuungunsten einer der beiden Interventionen ableiten bzw. lagen keine Daten vor. Die Bedeutung dieses Vergleichs für den deutschen Versorgungskontext ist fraglich.

B-3.3 Inhaltliche Bewertung und Kommentierung

B-3.3.1 In die Nutzenbewertung des IQWiG eingeschlossene Studien

1. AK-Stents vs. DES

Laut IQWiG-Bericht beziehen sich die beobachteten Effekte zuungunsten des AK-Stents bezüglich der beiden Endpunkte „Myokardinfarkt“ sowie „Myokardinfarkt und kardiale Mortalität“ auf die Daten aus einer Studie mit geringem Verzerrungspotenzial (TRIAS-HR). Diese Effekte waren statistisch signifikant und wurden vom IQWiG zunächst als Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen des AK-Stents bewertet. Die zugrunde liegenden Ergebnisse beziehen sich allerdings auf Myokardinfarkte im Zielgefäß; patientenrelevant ist hingegen die Gesamtrate an Myokardinfarkten. Auch die erhöhte Zahl an Revaskularisationen im Bereich der initialen Stentimplantation (TLR) in der AK-Stent-Gruppe wurde als Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen gewertet. Auch hier ist jedoch insbesondere die Gesamtrate an erneuten Revaskularisationen als patientenrelevant anzusehen. Deshalb forderte das IQWiG von den Autoren der Studie weitere Daten an, die auch zur Verfügung gestellt wurden. Bei der Auswertung zeigte sich, dass sowohl bezüglich der Gesamtrate an Myokardinfarkten als auch bezogen auf die Gesamtzahl an Revaskularisationsmaßnahmen der AK-Stent dem Einsatz eines DES signifikant unterlegen war. Dadurch hat sich die Ergebnissicherheit zu beiden Effekten relevant erhöht, weshalb vom IQWiG die ursprüngliche Bewertung zu

Anhaltspunkten eines geringeren Nutzens der AK-Stents (Bericht Version 1.0) zu Hinweisen auf einen geringeren Nutzen der AK-Stents verstärkt wurden (Bericht Version 1.1).

Auch hinsichtlich der anderen vom IQWiG analysierten Endpunkte (mit Ausnahme der beiden Endpunkte TVR/Non-TLR und Non-TVR) wurden in dieser Studie (TRIAS-HR) ungünstigere Ereignisraten in der AK-Stent-Gruppe als in der DES-Gruppe beobachtet. Die Ergebnisse zu den Endpunkten Revaskularisation in der Zielläsion (TLR) und Gesamt-Revaskularisationsrate waren statistisch signifikant.

2. AK-Stents vs. BMS

Die Aussagekraft der einzigen eingeschlossenen Studie ist für eine Nutzenbewertung gering. Laut IQWiG sind hier mehrere methodische Probleme zu nennen: Fehlende Angaben zur Randomisierungstechnik, fehlende Verblindung, die kurze Nachuntersuchungsdauer sowie eine sehr geringe Patientenzahl schränken die Aussagekraft der Boshra-Studie erheblich ein. Auch die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist fraglich, denn Patienten mit Koronarstenosen und einer Indikationsstellung zur Einlage eines Stents, die außerdem noch ein erhöhtes Risiko einer Restenose aufweisen, werden üblicherweise mit einem DES versorgt. Ausnahmsweise kommt bei diesen Patienten nur dann ein BMS in Frage, wenn eine Kontraindikation für einen DES besteht (vgl. hierzu die Abschnitte B-3.4 und B-4.3.3).

Auch die Studienautoren konzedieren dies. Sie beschreiben, „*man habe trotz der anerkanntermaßen höheren Effektivität der DES dennoch die BMS als Vergleichsintervention gewählt, weil diese Stents aufgrund von ökonomischen Erwägungen in Ägypten gebräuchlicher seien*“ (vgl. IQWiG-Bericht S. 50).

B-3.3.2 Ergänzende Bewertung von im Stellungnahmeverfahren angeführter Studien

Im Folgenden werden die Ergebnisse einiger Studien diskutiert, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens durch den Hersteller Orbus Neich dem G-BA zur Bewertung empfohlen, vom IQWiG jedoch aufgrund der vorab festgelegten Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurden.

B-3.3.2.1 RCT zum Stellenwert von AK-Stents gegenüber BMS³

Diese Publikation fasst kurz die Ergebnisse einer Studie zusammen, die auf einem Kongress vorgestellt wurde. Es existiert zu der Studie keine Vollpublikation. Aus diesem Grund hat das IQWiG die Studie aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Sechzig Patienten mit akutem Koronarsyndrom wurden entweder mit einem AK-Stent oder einem BMS versorgt. Als primärer Endpunkt der Studie war das sogenannte In-Stent Late Lumen Loss nach sechs Monaten angegeben.

Da keine Vollpublikation zu dieser Studie vorliegt, können keine Aussagen zur Qualität bzw. zum Verzerrungspotenzial gemacht werden, insbesondere da Informationen über die Studienmethodik fehlen. Deshalb ist diese Publikation für eine Nutzenbewertung für die gegebene Fragestellung nicht geeignet.

³ Silber S. Randomisierter Vergleich des EPC-anreichernden Genous-Stents versus unbeschichtete Stents bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Herz 2010; 35(2): 120.

B-3.3.2.2 RCT zum Stellenwert von medikamentenbeschichteten Ballonkathetern bei einer Intervention mit AK-Stents⁴

In dieser Studie wurden insgesamt 120 Patienten mit einer *de novo*-Läsion an einer Koronararterie per Blockrandomisation einer von zwei Studienarmen zugeteilt: Eine Gruppe wurde mit einem Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheter behandelt und danach mit einem AK-Stent versorgt; die Kontrollgruppe erhielt ausschließlich einen AK-Stent. Die sich anschließende duale Thrombozytenaggregationshemmung belief sich in beiden Armen auf drei Monate. Primärer Endpunkt war das Late Lumen Loss nach sechs Monaten.

Diese Studie liefert für die hier vorgenommene Nutzenbewertung keine relevanten Daten, da hier der AK-Stent mit sich selbst verglichen wird. Letztlich wurde der Effekt der zusätzlichen Anwendung eines medikamentenbeschichteten Ballonkatheters bezogen auf angiographische und klinische Endpunkte ermittelt. Auffällig ist allerdings, dass der kombinierte Endpunkt „TLR, MI bedingt durch das Zielgefäß, kardialer Tod“ für den AK-Stent allein bereits nach sechs Monaten bereits bei 17.2 % liegt. Dies ist vor allem durch eine hohe Anzahl an durchzuführenden Revaskularisationen (15.5 %) bedingt. Bei der TRIAS HR-Studie war eine entsprechende Rate (17.3 %) beim Kompositendpunkt „TLR, MI bedingt durch das Zielgefäß, kardialer Tod“ erst nach zwölf Monaten erreicht.

Diese Studie ist für eine Nutzenbewertung in der gegebenen Fragestellung nicht geeignet.

B-3.3.2.3 Auswertungen des sog. e-HEALING-Registers⁵

Bei diesem Register wurden zwischen 2005 und 2007 insgesamt 4939 Patienten mit einem AK-Stent behandelt. Es wurden vor allem Daten zu klinischen Endpunkten erhoben (MI, Tod, kardialer Tod, klinisch indizierte TLR sowie Kompositendpunkte aus diesen Ereignissen). Auswertungen dieses Registers erfolgten unter verschiedenen Fragestellungen (u. a. zum Einfluss einer Diabeteserkrankung⁶, des Patientenalters⁷ sowie zur Behandlung von Bifurkationsläsionen⁸), von denen eine für die hier durchzuführende Methodenbewertung relevant erscheint und im Folgenden kurz ausgewertet wird:

Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung⁹

⁴ Wöhrle J, Birkemeyer R, Markovic S, Nguyen TV, Sinha A, Miljak T, Spiess J, Rottbauer W, Rittger H. Prospective randomised trial evaluating a paclitaxel-coated balloon in patients treated with endothelial progenitor cell capturing stents for *de novo* coronary artery disease. *Heart*. 2011; 97(16):1338-1342.

⁵ Silber S, Damman P, Klomp M, Beijk MA, Grisold M, Ribeiro EE et al. Clinical results after coronary stenting with the Genous Bio-engineered R stent: 12-month outcomes of the e-HEALING (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth) worldwide registry. *EuroIntervention* 2011; 6(7): 819-825.

⁶ Damman P, Klomp M, Beijk MA, Silber S, Grisold M, Ribeiro EE et al. Twelve-month outcomes after coronary stenting with the Genous Bio-engineered R stent in diabetic patients from the e-HEALING registry. *J Intervent Cardiol* 2011; 24(4): 285-294.

⁷ Damman P, Iniguez A, Klomp M, Beijk M, Woudstra P, Silber S et al. Coronary stenting with the Genous Bio-engineered R stent in elderly patients. *Circ J* 2011; 75(11): 2590-2597.

⁸ Beijk MA, Damman P, Klomp M, Woudstra P, Silber S, Grisold M, Ribeiro EE, Suryapranata H, Wójcik J, Sim KH, Tijssen JG, de Winter AR; e-HEALING investigators. Twelve-month clinical outcomes after coronary stenting with the Genous Bio-engineered R Stent in patients with a bifurcation lesion: from the e-HEALING (Healthy Endothelial Accelerated Lining Inhibits Neointimal Growth) registry. *Coron Artery Dis*. 2012;23(3):201-207.

⁹ Damman P, Klomp M, Silber S, Beijk MA, Ribeiro EE, Suryapranata H et al. Duration of dual antiplatelet therapy and outcomes after coronary stenting with the Genous Bio-engineered R stent in patients from the e-HEALING registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 79(2): 243-252.

Bei dieser Auswertung wurden retrospektiv Patienten miteinander verglichen, bei denen die duale Plättchenhemmung entweder nach 30 Tagen beendet oder fortgeführt wurde. Ein weiterer Vergleich fand statt zwischen Patienten, deren duale Plättchenhemmung nach sechs Monaten entweder noch andauerte oder nicht.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der beobachteten Endpunkte. Sowohl die TRIAS-Pilot-Studie als auch die TRIAS-HR-Studie berichteten jeweils, ob Patienten mit einer Stentthrombose (ggf. mit Myokardinfarkt und / oder Revaskularisation) zum Zeitpunkt des Ereignisses noch eine duale Thrombozytenaggregationshemmung erhielten oder nicht. Es zeigte sich, dass die Mehrzahl der Ereignisse noch unter dualer Thrombozytenaggregationshemmung auftrat. Da aber die Daten bezüglich der dualen Thrombozytenaggregationshemmung, die in den Studien berichtet wurden, für Subgruppenanalysen nicht ausreichend waren, kann keine sichere Aussage zum Zusammenhang zwischen ihrer Dauer und der Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation getroffen werden.

B-3.3.3 Leitlinien, Evidenzsynthesen

Wie das IQWiG zutreffend feststellt (S. 53), findet der AK-Stent in den einschlägigen deutschen Leitlinien keine Erwähnung. In der europäischen ESC / EACTS / EAPCI-Leitlinie von 2010 werden die AK-Stents zwar erwähnt, jedoch werden mit Verweis auf die Ergebnisse der TRIAS-Pilotstudie keine Empfehlungen für die Implantation dieses Stents bei Patienten mit hohem Restenoserisiko ausgesprochen¹⁰.

Metaanalysen oder systematische Reviews zum Stellenwert des Einsatzes der Anwendung AK-Stents liegen nicht vor.

B-3.3.4 Fazit

- (a) Im Rapid Report des IQWiG werden hinsichtlich der Endpunkte „Myokardinfarkt“ und „erneute, klinisch indizierte Revaskularisation“ Hinweise für einen geringeren Nutzen der AK-Stents **im Vergleich zu DES** festgestellt. Für den kombinierten Endpunkt „kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt“ stellt das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen fest. Hinsichtlich anderer patientenrelevanter Unterschiede wurden keine Unterschiede abgeleitet bzw. lagen keine Daten vor.

Der Gemeinsame Bundesausschuss bewertet diese Feststellungen des IQWiG als sachgerecht und stellt in der Zusammenschau der Endpunkte fest:

Es gibt begründete Hinweise darauf, dass für Patienten mit Koronargefäßstenosen und hohem Restenoserisiko der Nutzen einer Behandlung mit AK-Stents geringer ist als der Nutzen einer Behandlung mit DES.

- (b) Im Rapid Report des IQWiG wird hinsichtlich des Endpunktes „Angina Pectoris“ ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der AK-Stents **im Vergleich zu BMS** festgestellt. Hinsichtlich anderer patientenrelevanter Unterschiede wurden keine Unterschiede abgeleitet bzw. lagen keine Daten vor. Die Bedeutung des Vergleichs der AK-Stents mit den BMS für den deutschen Versorgungskontext bewertet das IQWiG als fraglich.

Der Gemeinsame Bundesausschuss bewertet diese Feststellungen des IQWiG als sachgerecht und stellt in der Zusammenschau der Endpunkte sowie in der Zusammenschau der vom IQWiG dargestellten Evidenz und dem in den Abschnitten B-2 und B-3.3.2 dargelegten Stellenwert der BMS fest:

¹⁰ Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T et al. Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2010; 31(20): 2501-2555.

Für eine Nutzenbewertung der AK-Stents in der (allgemeinen) Population der Patienten mit Koronargefäßstenose und hohem Restenoserisiko stellen die BMS keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Demzufolge ist aus der Boshra-Studie (AK-Stents vs. BMS) keine relevante Aussage ableitbar.

Für eine Bewertung des Nutzens der AK-Stents in der **spezifischen Subgruppe** der Patienten mit Koronargefäßstenose und hohem Restenoserisiko, die zudem eine Kontraindikation für die Gabe einer dualen Plättchenhemmung (und somit eine Kontraindikation für den Einsatz von DES) aufweisen, liegen aus der Boshra-Studie keine Daten vor. Die Daten der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien zeigen, dass die nach Implantation eines AK-Stents empfohlene Dauer der dualen Plättchenhemmung von einem Monat bei der Mehrheit der Studienpatienten erheblich überschritten wurde. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Studie und der Tatsache, dass die Daten bezüglich der dualen Thrombozytenaggregationshemmung für eine Subgruppenanalyse nicht ausreichen, kann zu diesem Aspekt keine sichere Aussage getroffen werden.

B-3.4 Auswertung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens

Anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas vom 15.03.2012 wurde insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesgesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen, Spitzenverbänden von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten und gegebenenfalls sachverständigen Einzelpersonen Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Bezüglich der Fragestellung „Bewertung des Einsatzes von AK-Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen gemäß § 137c SGB V“ gingen zwei Stellungnahmen beim G-BA ein:

1. Stellungnahme des Unternehmens OrbusNeich

- A) Das stellungnehmende Unternehmen stellt fest, dass das Konzept der AK-Stents eine Alternative zu den BMS und DES biete, das auf die Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen ausgerichtet sei. Insbesondere bei (relativen) Kontraindikationen bzw. Empfehlungen zum zurückhaltenden Einsatz des DES bei gleichzeitig erhöhtem Risiko einer Stentthrombose bei BMS könne der AK-Stent eine Alternative bieten (Anlage 1 der Stellungnahme). Diese Feststellung wird durch eine Erläuterung des Wirkprinzips des Genous™-Stents untermauert: Das Prinzip zielt auf eine schnelle Einheilung durch rasche Endothelialisierung ab und sei in einer Proof of Concept Studie gezeigt¹¹ (humanes Ex-vivo-Shuntmodell, In-vitro-Modell, zwei tierexperimentelle Untersuchungen). Die Gabe einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung, die leitliniengemäß bei DES je nach Krankheitsbild bis zu 12 Monate notwendig sei, weise Risiken und Einschränkungen für den Patienten auf. Eine Kontraindikation für die Gabe einer dualen Plättchenhemmung sei somit zugleich eine Kontraindikation für den Einsatz von DES. Aktuelle Leitlinien würden für diese Fallkonstellationen den Einsatz von BMS empfehlen¹². Wie die bereits

¹¹ Larsen K et al. Capture of circulatory endothelial progenitor cells and accelerated re-endothelialization of a bio-engineered stent in human ex vivo shunt and rabbit denudation model. Eur Heart J 2012; 33:120–128.

¹² Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T et al. Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2010; 31(20): 2501-2555.

Levine G et al. ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on

erwähnte Proof of Concept Studie zeige, könne der AK-Stent Vorteile gegenüber dem BMS bieten, was die schnelle Einheilung des Stents angehe (Stellungnahme zu Fragen 1, 7).

Dieser Aspekt wird im Abschnitt B-4.3.3 ausgewertet.

- B) Das stellungnehmende Unternehmen stellte außerdem eine eigene umfangreiche systematische Literaturrecherche zum AK-Stent zur Verfügung. Im Rahmen dieser Recherche wurden neben den vom IQWiG ausgewerteten Studien weitere Studien präsentiert, bei denen es sich z. T. um Registeranalysen, z. T. um vom IQWiG nicht berücksichtigte RCTs handelte. Das Unternehmen leitet die Auswertung dieser Literaturrecherche wie folgt ein:

„Der Diskussion vorangestellt sei der nochmalige Hinweis [...], dass der Stellenwert des AK-Stents unter dem Gesichtspunkt der Rationale des Entwicklungskonzepts betrachtet werden muss. Die Antikörperbeschichtung bewirkt eine rasche Besiedelung der Stentoberfläche mit endothelialen Vorläuferzellen, die in kurzer Zeit diffundieren, sich zu Endothelzellen ausdifferenzieren und eine schnelle Einheilung des Stents ermöglichen [...]. Dieses Wirkungsprinzip dient unmittelbar und primär der Vermeidung von (späten und sehr späten) Stentthrombosen sowie weiteren schweren unerwünschten Ereignissen. Die Sicherheitsdimension steht somit im Vordergrund. Jegliche klinische Studie muss daher vor allem unter diesem Aspekt und hinsichtlich entsprechender klinischer Endpunkte betrachtet werden.“

Die vom IQWiG ausgewertete TRIAS-HR-Studie wurde unter anderem folgendermaßen diskutiert:

„Die Studie war darauf ausgelegt Nichtunterlegenheit zu demonstrieren – ein Parameter, der eindeutig auf Wirksamkeit abzielt. In der Folge wurde die Studie entsprechend dem Ziel Nichtunterlegenheit zu demonstrieren gepowert. Wie mehrfach angeführt, zielt der AK-Stent jedoch vorrangig darauf ab, unter dem Aspekt Sicherheit zu funktionieren und nicht mit dem Einsatz von DES zu konkurrieren. Vor diesem Hintergrund ist die Studienhypothese als falsch gewählt einzustufen.

Zudem zeigt sich, wie in anderen nachfolgend diskutierten Studien auch, dass die Unterschiede im Kompositendpunkt TLF von der Rate an Revaskularisationen getrieben werden und nicht von schweren unerwünschten Ereignissen. Dies unterstreicht trotz der hier relativ schlechten Ergebnisse den Sicherheitsaspekt des Genous™ Stents.“

Die in der Stellungnahme dargestellten Studien, welche aus Sicht des Herstellers Hinweise auf einen Nutzen von AK-Stents geben, jedoch vom IQWiG nicht berücksichtigt wurden, werden in Abschnitt B-3.3.3 diskutiert. Die zitierte Interpretation der Ergebnisse der TRIAS-HR-Studie ist insofern nicht stichhaltig, da nicht nur bezogen auf die Revaskularisationen, sondern auch bezogen auf den Endpunkt „Myokardinfarkt“ sowie den kombinierten Endpunkt „kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt“ der AK-Stent dem Einsatz eines DES auch hinsichtlich der Sicherheit signifikant unterlegen war. Somit lässt sich aus den Studienergebnissen der Schluss ziehen, dass bei Patienten mit Indikationsstellung für einen DES (hohes Risiko einer Restenose) kein AK-Stent zum Einsatz kommen sollte.

2. Stellungnahme des Berufsverbandes interventioneller Kardiologen (BIK) vom 27.04.2012

Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. J. Am. Coll. Cardiol 2011; 58 (24): e44 - e122.

Scheller B. et al., Arbeitsgruppe Interventionelle Kardiologie (AGIK) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK). Medikamente freisetzende Koronarstents und mit Medikamenten beschichtete Ballonkatheter; Positionspapier der DGK. Der Kardiologe 2011; 5/6: 411-435.

Die in dieser Stellungnahme aufgeführten Argumente gehen in dieselbe Richtung:

1. Der AK-Stent sei zur Versorgung von Patienten erforderlich, bei denen weder ein BMS noch ein DES in Frage komme. Dies sei durch zahlreiche Registerstudien belegt.
2. Die TRIAS-HR-Studie sei für eine Bewertung der Sicherheit des AK-Stent ungeeignet, weil hier der AK-Stent im Hinblick auf seine Wirksamkeit gegenüber DES geprüft worden sei, was ja nicht das Konzept des AK-Stents darstelle.
3. Zum AK-Stent gebe es somit keine Alternative. Weder BMS noch [DES] bieten einen ähnlichen Ansatz.
4. Der AK-Stent sei darüber hinaus wirtschaftlich, weil er medikamentöse Folgekosten vermindere und durch seine Anwendung anstehende Operationen nicht unnötigerweise hinausgeschoben werden müssten.

Diese Aspekte werden im Abschnitt B-4.3.3 ausgewertet.

B-4 Sektorübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

B-4.1 Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik

Die Koronare Herzkrankheit ist eine der häufigsten klinischen Manifestationen der Atherosklerose und Atherothrombose. Grundsätzlich ist hier zwischen einer chronischen KHK und dem akuten Koronarsyndrom zu unterscheiden. Letzteres fasst die unmittelbar lebensbedrohlichen Phasen der KHK zusammen: Instabile Angina, akuter Myokardinfarkt und plötzlicher Herztod.

Das statistische Bundesamt erfasste im Jahr 2010 diese beiden zentralen Erscheinungsformen der koronaren Herzkrankheit als häufigste Todesursachen: chronisch ischämische Herzkrankheit (8,5 % der gemeldeten Todesfälle), gefolgt vom akuten Myokardinfarkt (6,5 % der gemeldeten Todesfälle). Die medizinische Relevanz der Erkrankung ist daher sehr hoch.

Wesentliche Ziele der Behandlung der chronischen KHK sind laut Nationaler Versorgungsleitlinie eine Steigerung der Lebensqualität durch Verminderung der Häufigkeit einer Angina pectoris sowie der damit einhergehenden Beschwerden, eine Verhinderung der klinischen Manifestationen wie Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz, sowie die Reduktion der genannten Sterblichkeit.

B-4.2 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung

Die Entstehung einer Atherosklerose ist ein in Stadien ablaufender, schleichender und fortschreitender Prozess, der über viele Jahre bis Jahrzehnte andauert. Zahlreiche Risikofaktoren begünstigen die Entstehung der Atherosklerose, insbesondere Rauchen, Bewegungsarmut, Fehlernährung, Diabetes, Bluthochdruck oder Störungen des Lipidstoffwechsels.

Demzufolge lässt sich der Spontanverlauf der Atherosklerose durch entsprechendes Risikomanagement, u. a. durch Änderungen des Lebensstils, beeinflussen. Bei einer manifestierten koronaren Herzerkrankung wird stadienabhängig eine der im Abschnitt B-4.3 genannten Therapieoptionen notwendig.

B-4.3 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen

B-4.3.1 Chronische KHK

Die Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung orientiert sich an den jeweils aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften. Die aktuell gültigen Leitlinien umfassen die Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Behandlung der stabilen Angina pectoris aus dem Jahre 2006 und die Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur myokardialen Revaskularisierung aus dem Jahre 2010 sowie die nationale Versorgungsleitlinie *Chronische KHK*, Version 1.13, 07/2012.

B-4.3.1.1 Risikofaktorenmanagement, medikamentöse Therapie.

Zur Behandlung der chronischen KHK stehen je nach Art und Ausprägung der Erkrankung medikamentöse, chirurgische und interventionelle Therapieoptionen zur Verfügung. Dabei kommt dem präventiven Risikofaktoren-Management, Beratungen zur Änderung des Lebensstils sowie der gezielten medikamentösen Therapie von Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes eine wichtige Bedeutung zu. Bei symptomatischer chronischer KHK kann die Gabe von Medikamenten Symptome lindern (Gabe von Betablockern, Nitroverbindungen, Kalziumantagonisten) und langfristig die Prognose verbessern (Gabe von Betablockern, ACE-Hemmern, ASS, Statinen). Für Patienten mit koronarer Herzerkrankung stehen strukturierte Behandlungsprogramme (DMP) zur Verfügung, deren Kernidee es ist, den sektorübergreifenden Behandlungsablauf und die Qualität der medizinischen Versorgung chronisch kranker Patientinnen und Patienten zu verbessern. Der G-BA ist mit der Erarbeitung einer DMP-Richtlinie zur KHK befasst, welche die derzeit geltende Rechtsverordnung des Bundesministeriums für Gesundheit ablösen soll.

B-4.3.1.2 Revaskularisation

Bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung kann eine Revaskularisation zur Verbesserung der Prognose oder zur Linderung von Symptomen indiziert sein.

Aus prognostischer Sicht, zur Verlängerung der Lebenserwartung, indiziert ist eine Revaskularisation bei Vorliegen einer Stenose des Hauptstamms der linken Koronararterie >50%, einer Stenose der proximalen LAD >50%, einer 2 - oder 3- Gefäßerkrankung mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, bei einem Nachweis einer myokardialen Ischämie, die mehr als 10% des linksventrikulären Myokards umfasst sowie bei einer über 50-prozentigen Stenose des letzten offenen Gefäßes. Nicht indiziert ist eine Revaskularisation aus prognostischer Sicht bei einer koronaren 1-Gefäßerkrankung ohne die Einbeziehung der proximalen LAD und ohne eine Ischämie, die weniger 10% des linksventrikulären Myokards umfasst.

Aus symptomatischer Indikation, d.h. zur Linderung der Beschwerden des Patienten, ist eine Revaskularisation indiziert bei jeder Stenose über 50%, wenn die Beschwerden (Angina pectoris oder Angina pectoris- Äquivalent) trotz optimaler medikamentöser Therapie zu einer Einschränkung des Patienten führen. Ebenfalls indiziert aus symptomatischer Indikation ist eine Revaskularisation bei Vorliegen von Luftnot oder Zeichen der Herzinsuffizienz zusammen mit einer ischämischen Region des Herzens, die mehr als 10% des linksventrikulären Myokards umfasst und von einem Gefäß versorgt wird, das eine >50 % Stenose aufweist. Nicht indiziert ist eine Revaskularisation aus symptomatischer Indikation bei Patienten, die unter optimaler medikamentöser Therapie keine einschränkenden Symptome angeben.

Zur Revaskularisation einer chronischen koronaren Herzerkrankung stehen prinzipiell die koronare Bypass-Operation und die katheterinterventionelle perkutane PCI zur Verfügung. Bei Patienten, bei denen eine koronare Revaskularisation indiziert ist, sollte die Wahl des im

individuellen Fall besten Therapieverfahrens durch ein Herzteam, bestehend unter anderem aus interventionell tätigen Kardiologen und Kardiochirurgen diskutiert werden. Diese Empfehlung soll sich an den jeweils aktuell gültigen Leitlinien orientieren und die individuellen klinischen Charakteristika und die Wünsche des Patienten berücksichtigen. Grundsätzlich wird eine Bypass-Operation am ehesten empfohlen bei Patienten mit schwerer ausgeprägter diffuser koronarer Herzerkrankung mit multiplen Stenosen, während für Patienten mit leichter Ausprägung und limitierter Anzahl von Läsionen die PCI eine akzeptable Alternative darstellt. Wenn im Rahmen einer PCI Koronarstents implantiert werden, sollten in der Regel medikamentenbeschichtete Stents verwendet werden, außer bei Vorliegen von Kontraindikationen für diese Stents.

Inwieweit eine Revaskularisation mittels Stenteinlage einer konsequenten medikamentösen Therapie überlegen ist, ist umstritten. Einige randomisierte und kontrollierte Studien (COURAGE¹³, BARI-2D¹⁴) konnten keinen Vorteil der Intervention gegenüber einer reinen Medikamentengabe nachweisen. Dem stehen die Resultate von Metaanalysen¹⁵ gegenüber, die nach Interpretation der Autoren auf einen Vorteil von Revaskularisationsmaßnahmen gegenüber rein medikamentöser Therapie bezogen auf das Langzeitüberleben hinweisen. Die Methodik dieser Metaanalysen wird jedoch kritisch diskutiert, da nicht nur Patienten mit chronischer KHK, sondern auch Patienten nach Herzinfarkt in die Auswertungen eingeflossen sind¹⁶. Eine aktuelle Metaanalyse¹⁷ kommt auf der Basis von acht Studien mit mehr als 7.200 Patienten zu dem Ergebnis, dass eine durchgeführte PCI die Resultate einer medikamentösen Therapie nicht verbessert. Die Autoren dieser Analyse betonen, dass ausschließlich Patienten ausgewertet wurden, die eine nach heutigem Standard vorgenommene PCI mit Stentimplantation und eine leitliniengerechte Therapie erhielten. Sie heben allerdings hervor, dass die in die betrachteten RCTs eingeschlossenen Patientenkollektive hochgradig selektioniert sind und nicht unbedingt die Situation im klinischen Alltag repräsentieren.

Im Jahr 2011 wurden in Deutschland etwa 295.000 perkutane Koronarinterventionen durchgeführt und ca. 267.000 Stents implantiert, wobei der Anteil der DES bei ca. 54% lag¹⁸. Der Behandlungserfolg solcher Interventionen wird durch das Auftreten von Restenosen - und hier insbesondere von In-Stent-Restenosen - gemindert. Das Risiko zur Ausbildung einer Restenose ist u.a. erhöht bei langen Läsionen (ca. ≥ 30 mm), bei Läsionen in Gefäßen mit kleinem Durchmesser (ca. $\leq 2,5$ mm) oder bei Läsionen in Bifurkationen. Häufige Ursache für die In-Stent-Restenose ist die sogenannte intimale Hyperplasie. Hierbei handelt

¹³ Boden WE et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. N Engl J Med 2007; 356: 1503-1516

¹⁴ The BARI 2D Study Group. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2009; 360:2503-2515.

¹⁵ Schömig A. et al. A Meta-Analysis of 17 Randomized Trials of a Percutaneous Coronary Intervention-Based Strategy in Patients With Stable Coronary Artery Disease. JACC 2008; 52 (11):894-904.

Jeremias A. et al. The impact of revascularization on mortality in patients with nonacute coronary artery disease. Am J Med. 2009 Feb;122(2):152-61.

¹⁶ Wijeysondera HC. Et al. Does Percutaneous Coronary Intervention Reduce Mortality in Patients With Stable Chronic Angina? Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2009; 2:123-126.

¹⁷ Stergiopoulos K, Brown DL. Initial Coronary Stent Implantation With Medical Therapy vs Medical Therapy Alone for Stable Coronary Artery Disease: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Arch Intern Med. 2012;172(4):312-319.

¹⁸ AQUA-Bundesauswertung "Koronarangiographie und PCI" 2011 (31.05.2012); http://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2011/bu_Gesamt_21N3-KORO-PCI_2011.pdf.

es sich um unkontrolliertes Wachstum des Gewebes der Gefäßinnenwand. Sie wird als lokale Gewebsantwort auf eine durch die PTCA und Stentimplantation bedingte Gefäßverletzung oder auch als Fremdkörperreaktion beschrieben. Diese Reaktion führt abhängig vom Patientenkollektiv in ca. 15% bis 50% der Stentimplantationen zu einer In-Stent-Restenose. Hierbei „wächst“ der Stent zu und stenosierte erneut. Die Behandlung der In-Stent-Restenose hat eine relativ schlechte Prognose.

Seit ca. 2002 werden DES insbesondere bei erhöhtem Restenoserisiko implantiert, da Studien (z. B. SIRIUS¹⁹, RAVEL²⁰) gezeigt haben, dass durch den Einsatz von DES die Restenose- bzw. Reinterventionsrate signifikant gesenkt werden kann. Dabei werden unter anderem Wirkstoffen wie Paclitaxel, Sirolimus, Zotarolimus oder Everolimus verwendet. Es sind in Europa mehr als 20 verschiedene DES auf dem Markt verfügbar. Hinsichtlich des Einsatzes von DES werden allerdings auch Nachteile diskutiert, wie die begrenzte Wiederholbarkeit (Stent-in-Stent-Implantation), eventuelle Entzündungsreaktionen durch die Polymerbeschichtung, die als Medikamententräger fungiert, oder eine mögliche verzögerte Endothelialisierung mit ggf. einhergehendem erhöhtem (spätem) Stentthromboserisiko. Seit 2006 wurde insbesondere das späte Stentthromboserisiko auf Grund von Publikationen intensiv betrachtet. Daher wird eine Hemmung der Thrombozyten mittels dualer Plättchenhemmung (z.B. ASS und Clopidogrel) für einen Zeitraum von mindestens 6 bis 12 Monaten als erforderlich angesehen (vgl. nationale Versorgungsleitlinie chronische KHK). Im Gegensatz hierzu erhalten Patienten nach Implantation eines unbeschichteten Stents oder alleiniger PTCA i.d.R. ca. vier Wochen Clopidogrel.

B-4.3.2 Akutes Koronarsyndrom

Je nach Ausprägung des akuten Koronarsyndroms (instabile Angina pectoris; Myokardinfarkt mit/ohne Streckenhebung) kommen verschiedene Methoden zum Einsatz. Bei akutem Gefäßverschluss ist eine Gefäßwiedereröffnung mittels PCI und Stenteinlage als kausale Therapie das Mittel der Wahl, um eine Reperfusion des betroffenen Muskelgewebes zu erreichen. Alternativ kommt (bei Myokardinfarkt mit Streckenhebung) eine medikamentöse Lyse in Betracht, wobei die PCI der medikamentösen Lyse überlegen zu sein scheint²¹. Nach einem akuten Koronarsyndrom lautet die Empfehlung für die Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung 12 Monate, unabhängig ob ein Stent implantiert wurde oder nicht.

¹⁹ Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, Caputo RP, Kereiakes DJ, Williams DO, Teirstein PS, Jaeger JL, Kuntz RE; SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med.* 2003 Oct 2;349(14):1315-23.

²⁰ Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R; RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions. *N Engl J Med.* 2002 Jun 6;346(23):1773-80.

²¹ Keeley EC et al. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet.* 2003 Jan 4;361(9351):13-20.

B-4.3.3 Antikörperbeschichteter Koronarstent (AK-Stent)

Aufgrund seiner Beschichtung mit monoklonalen Maus-Antikörpern gegen das Zelloberflächenmolekül CD34 wird dem AK-Stent die Fähigkeit zugesprochen, bestimmte Zellen aus dem Blut auf seiner Oberfläche anzureichern (Endothel-Progenitorzellen), die ihrerseits zu einer zügigen und geordneten zellulären Auskleidung der Stentoberfläche führen sollen. Dies soll einerseits die Ausbildung intimaler Hyperplasien verhindern (Verbesserung gegenüber BMS) und andererseits eine lang andauernde duale Plättchenhemmung zur Vermeidung später Thrombosen überflüssig machen (Verbesserung gegenüber DES). Herstellerseitig wird eine einmonatige duale Plättchenhemmung bei Einsatz eines AK-Stents empfohlen. Der Berufsverband interventioneller Kardiologen stellt daher in seiner Stellungnahme (vgl. Abschnitt B-3.4) fest, *„dass vor allem Patienten mit einem erhöhten Blutungsrisiko [profitieren]: dieses kann sich aus einer Grunderkrankung (z. B. gastrointestinale Erkrankungen) oder aufgrund einer notwendigen Dauer-Antikoagulation (z.B. Vorhofflimmern) ergeben. Ferner ist der AKBS entscheidend bei demnächst geplanten, nicht aufschiebbaren Operationen.“* Der Hersteller Orbus Neich argumentiert in seiner Stellungnahme ähnlich (vgl. Abschnitt B-3.4).

Internationale Leitlinien empfehlen für die in den Stellungnahmen erwähnten Fallkonstellationen, in denen die Anwendung eines DES kontraindiziert ist, den Einsatz eines BMS (vgl. B-3.4).

Wie die Auswertung des IQWiG jedoch zeigt, wird sowohl in der TRIAS-Pilotstudie als auch in der TRIAS HR-Studie jeweils bei weniger als 20 % der behandelten Patienten die herstellerseitig empfohlene Frist einer einmonatigen dualen Plättchenhemmung tatsächlich eingehalten. Im Diskussionsteil des IQWiG-Berichts heißt es dazu (S. 51 f.):

„Die Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung wird in beiden hier eingeschlossenen TRIAS-Studien analysiert. In der TRIAS-Pilot-Studie erhielten nach 1 Jahr noch 32,7 % der mit AK-Stent versorgten Patienten und 56,8 % der mit einem DES versorgten Patienten eine duale Thrombozytenaggregationshemmung. Die entsprechenden Zahlen in der TRIAS-HR-Studie lagen etwa bei knapp 60 % bzw. knapp 80 % (Zahlen aus Grafik abgelesen). Zwar war es damit in beiden Studien möglich, die Notwendigkeit einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung in der AK-Stent-Gruppe zu verringern und zu verkürzen. Aber diese Ergebnisse zeigen auch, dass es offenbar klinische Gründe gab, die nach der AK-Stent-Implantation nur für 1 Monat empfohlene duale Thrombozytenaggregationshemmung zeitlich auszudehnen. Dies ist klinisch relevant, da der eigentlich propagierte Vorteil der AK-Stents darin besteht, die duale Thrombozytenaggregationshemmung auf 1 Monat oder sogar nur 1 Woche begrenzen zu können.“

Allerdings stellt das IQWiG auch fest, dass die vorliegenden Daten nicht ausreichend sind, um Subgruppenanalysen bezüglich der Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung durchführen und damit verlässliche Aussagen treffen zu können.

Zusammenfassend ergibt die Betrachtung der Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen keine Anhaltspunkte für die Notwendigkeit der Behandlung mit AK-Stents bei Patienten mit hohem Restenoserisiko, bei denen eine Implantation eines DES in Betracht kommt, da therapeutische Alternativen zur Verfügung stehen.

B-4.4 Notwendigkeit unter Berücksichtigung besonderer Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen und relevanter Aspekte zur Lebensqualität

Die Faktoren Alter und Allgemeinzustand beeinflussen Indikationsstellung und Prognose der koronaren Herzerkrankung. Insbesondere (Begleit-) Erkrankungen wie Diabetes, Hypertonie und Hyperlipidämie nehmen Einfluss auf den Erkrankungsverlauf. Hinweise, die eine geschlechterspezifische Betrachtung der zu beurteilenden Therapieformen notwendig machen, liegen nicht vor.

Innerhalb der Patienten mit hohem Risiko für Restenosen und mit Indikation für eine Stentanlage existiert eine Subgruppe, bei denen die Anlage eines DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt. Zu dem Nutzen der AK-Stents bei dieser Patientengruppe kann der vorliegende Bericht keine Aussagen treffen, da sie nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung ist. Diese Patientengruppe ist Gegenstand weiterer Beratungen.

B-5 Bewertung des Potenzials

Ergibt die Überprüfung einer Untersuchungs- und Behandlungsmethode SGB V, dass der Nutzen der Methode nicht hinreichend belegt ist, ist nach § 137c Abs. 1 bei der Bewertung der Methode auch zu prüfen, ob die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet.

Ein Potenzial als erforderliche Behandlungsalternative kann sich etwa dadurch ergeben, dass die Methode aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann.

Das Potenzial als Behandlungsalternative fehlt insbesondere dann, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss auf Grundlage der vorliegenden Evidenz positiv feststellt, dass die Methode unwirksam oder gar schädlich ist.

B-5.1 Bewertung der Unwirksamkeit und/oder Schädlichkeit

Für die Bewertung des Nutzens von „antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko“ sind, wie in den vorangegangenen Abschnitten dargestellt, die Ergebnisse der TRIAS-HR Studie maßgeblich. Diese Studie wurde aufgrund von Sicherheitsbedenken vorzeitig abgebrochen. Die Ergebnisse dieser Studie der Evidenzstufe 1 zeigen ein höheres Risiko für Myokardinfarkte und für die Notwendigkeit von Revaskularisationsmaßnahmen nach Einsatz des AK-Stents bei Patienten mit hohem Restenoserisiko, bei denen die Vergleichstherapie mit DES in Betracht kommt. Der AK-Stent ist daher dem ansonsten anzuwendenden DES in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte maßgeblich unterlegen. Aufgrund dieser Ergebnisse stellt der Gemeinsame Bundesausschuss fest, dass der hinter dem AK-Stent stehende Wirkmechanismus bei der hier untersuchten Patientengruppe nicht die postulierten klinischen Effekte und Vorteile erzielt und in Anbetracht der zur Verfügung stehenden Alternativmethode (DES) als schädlich zu bewerten ist.

B-5.2 Möglicher Ersatz einer aufwändigeren Methode

Gegenüber alternativ einzusetzenden Stents stellt die Anlage eines AK-Stents keine weniger aufwändigere Methode dar. Eine positive Bewertung dieses Aspekts wäre aber von untergeordneter Bedeutung gegenüber der festgestellten Schädlichkeit.

B-5.3 Möglicher Ersatz einer invasiveren Methode

Gegenüber alternativ einzusetzenden Stents stellt die Anlage eines AK-Stents keine weniger invasivere Methode dar. Eine positive Bewertung dieses Aspekts wäre aber von untergeordneter Bedeutung gegenüber der festgestellten Schädlichkeit.

B-5.4 Möglicher Einsatz für spezielle Patienten(-sub)gruppen

Innerhalb der Patienten mit hohem Risiko für Restenosen und mit Indikation für eine Stenteinlage existiert eine Subgruppe, bei denen der Einsatz eines DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt. Diese Patientengruppe ist nicht Gegenstand der vorliegenden Potenzialbewertung, sondern Gegenstand weiterer Beratungen.

B-5.5 Erwartung weniger Nebenwirkungen

Die Methode verspricht bei ihrem Einsatz bei Patienten mit hohem Restenoserisiko, bei denen die Anlage des DES in Betracht kommt, keine geringeren Nebenwirkungen in Bezug auf die Vergleichstherapie.

B-5.6 Erwartung in sonstiger Weise effektivere Behandlung

Die Methode lässt bei ihrem Einsatz bei Patienten mit hohem Restenoserisiko, bei denen die Anlage des DES in Betracht kommt, auch keine in sonstiger Weise effektivere Behandlung erwarten.

B-5.7 Abschließende Beurteilung des Potenzials

Der Einsatz des AK-Stents bei Patienten mit hohem Restenoserisiko, bei denen der Einsatz des DES in Betracht kommt, besitzt nicht das Potenzial einer Alternativtherapie, da auf der Grundlage der Ergebnisse der Nutzenbewertung von höherer Schädlichkeit gegenüber der relevanten Vergleichstherapie auszugehen ist.

Allerdings existiert innerhalb der Patienten mit hohem Risiko für Restenosen und mit Indikation für eine Stenteinlage eine Subgruppe, bei denen der Einsatz eines DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt. Zu dieser Patientengruppe kann die vorliegende Potenzialabschätzung keine Aussagen treffen. Diese Patientengruppe ist Gegenstand weiterer Beratungen.

B-6 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

Die Ergebnisse der maßgeblichen Studie (TRIAS-HR), in der der Nutzen AK Stents untersucht wurde, zeigen die höhere Schädlichkeit dieser Methode gegenüber der Vergleichstherapie bei der Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko, bei denen eine Behandlung mit DES in Betracht kommt, da sie gegenüber der Therapie mit DES in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte unterlegen ist.

Bezogen auf den Vergleich AK-Stent vs. BMS wurde durch das IQWiG für den Endpunkt „Angina pectoris“ ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der AK-Stents festgestellt. Dabei handelt es sich jedoch, insbesondere im deutschen Versorgungskontext, nicht um eine relevante Vergleichstherapie. Ein BMS oder andere Revaskularisierungsverfahren sollten bei Patienten mit hohem Restenoserisiko nur dann eingesetzt werden, wenn der Einsatz eines DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt. Zum Einsatz des AK-Stents bei Patienten mit erhöhtem Restenoserisiko, bei denen der Einsatz von DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt, sind die Beratungen noch nicht abgeschlossen. Die vorliegende Zusammenfassende Dokumentation liefert hierzu noch keine Aussagen.

Darüber hinaus geben die Ergebnisse der TRIAS-HR-Studie bezüglich der klinisch notwendigen Revaskularisationen in der Region der behandelten Gefäßläsion Anhaltspunkte dafür, dass der Wirkmechanismus des AK-Stents, nämlich eine beschleunigte Auskleidung des Stentlumens mit einer Neointima bei gleichzeitig unterbleibender Hyperplasie, in der hier untersuchten Patientengruppe offensichtlich klinisch keine Vorteile mit sich bringt.

Die Notwendigkeit der Methode zur Behandlung von Patienten mit hohem Restenoserisiko, bei denen der Einsatz von DES in Betracht kommt, ist nicht gegeben, da andere Methoden zur Behandlung von Koronargefäßstenosen zur Verfügung stehen und auch die Berücksichtigung der Behandlungsbedürftigkeit, des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung zu keinen anderen Bewertungen führen.

B-7 Anhang

B-7.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

B-7.1.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger

BAnz. Nr. 43 (S. 1056) vom 15.03.2012

■ Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung [1418 A]
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über weitere Beratungsthemen
zur Überprüfung gemäß § 137c
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):
Bewertung des Einsatzes
von antikörperbeschichteten Stents
zur Behandlung von Koronargefäßstenosen

Vom 23. Februar 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung weiterhin erbracht werden darf.

Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des G-BA vom 23. Februar 2012 wird das folgende Thema beraten:

„Bewertung des Einsatzes
von antikörperbeschichteten Stents
zur Behandlung von Koronargefäßstenosen
gemäß § 137c SGB V“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Die Stellungnahmen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand eines Fragenkatalogs innerhalb einer Frist von sechs Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

antikörperbeschichtete.stents@g-ba.de

Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie auf Anfrage an die vorgenannte E-Mail-Adresse oder per Post an die Geschäftsstelle des G-BA:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abt. M-VL
Postfach 12 06 06
10596 Berlin

Berlin, den 23. Februar 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Der Vorsitzende
Deisler

B-7.1.2 Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens



Bewertung des Einsatzes von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen gemäß § 137c SGB V

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung weiterhin erbracht werden darf.

Von der Bewertung umfasst ist die Prozedur 8-837.w (Einlage eines beschichteten Stents in Koronararterien) in Verbindung mit dem Zusatz-OPS-Code 8-83b.e0 (antikörperbeschichtete Stents).

Von der Bewertung nicht umfasst sind alle perkutan-transluminalen Gefäßinterventionen an Koronargefäßen, die über andere OPS-Codes aus dem Vierstellerbereich 8-837 kodiert werden können .

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme. Bitte legen Sie Ihrer Stellungnahme den nachfolgenden Fragenkatalog zu Grunde. Für die Bewertung einer Methode durch den G-BA sind wissenschaftliche Belege maßgeblich. Bitte belegen Sie daher Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (s. Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an antikörperbeschichtete.stents@g-ba.de zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Stellungnahme erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese auch auszugsweise in einem Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Offenlegung möglicher Interessenskonflikte

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Stellungnahme abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson) und machen Sie Angaben zu möglichen Interessenskonflikten Ihrer Person bzw. der Institution, für die Sie Stellung nehmen.

--



Fragenkatalog

1. Bitte benennen Sie geeignete Verfahren und deren Stellenwert zur Behandlung von Stenosen in Koronargefäßen.	
2. Bitte benennen Sie geeignete Klassifizierungssystematiken von Koronargefäß-Stenosen.	
3. Bitte benennen Sie ausprägungs- und läsionsspezifische Therapieverfahren zur Behandlung der Koronargefäß-Stenosen und benennen Sie die jeweiligen Risiken bzw. Nebenwirkungen.	
4. Bitte benennen Sie Behandlungsziele der Koronargefäß-Stenosen. Bitte orientieren Sie sich dabei an patientenrelevanten Zielgrößen.	
5. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Durchführung der einzelnen Therapieverfahren auch in Abgrenzung zueinander?	
6. Bitte benennen Sie geeignete Studien, die den Nutzen oder auch Risiken der Anwendung antikörperbeschichteter Stents belegen.	
7. Bitte benennen Sie erkrankungs- oder therapiespezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, Spontanverlauf der Erkrankung, therapeutische Alternativen, Versorgung spezifischer Patientengruppen relevanten Aspekte der Lebensqualität, Begleiterkrankungen und notwendige Begleitmedikationen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes von antikörperbeschichteten Stents begründen können.	
8. Haben Sie Kenntnis von technischen Weiterentwicklungen antikörperbeschichteter Stents sowie Erfahrungen mit deren Anwendung? Bitte benennen Sie deren Vor- und Nachteile?	
9. Bitte machen Sie Angaben zu den direkten und indirekten Krankheitskosten der Koronargefäß-Stenosen unter Berücksichtigung der verschiedenen Therapieoptionen.	
10. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	

B-7.1.3 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens

Nr.	Stellungnehmer	Ansprechpartner	Eingangsdatum
1	OrbusNeich Medical GmbH	Stefan B. Beerhalter	26.04.12
2	Berufsverband Interventioneller Kardiologen e.V.	Prof. Silber	27.04.12

**B-7.2 Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des aktuellen
medizinischen Wissenstandes zu AK-Stents zur Behandlung von
Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko**

Beschluss



**des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Beauftragung des Instituts für Qualität
und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen:**

**Bewertung antikörperbeschichteter Stents zur
Behandlung von Koronargefäßstenosen bei
Patienten mit hohem Restenose-Risiko**

Vom 15. März 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. März 2012 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

Das IQWiG soll gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des G-BA (s. Anlage) die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zu antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenose-Risiko in Form eines Rapid-Reports durchführen.

Berlin, den 15. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess



Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung antikörperbeschichteter Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenose-Risiko

Vom 15. März 2012

Mit Schreiben vom 30. März 2011 wurde durch den GKV-Spitzenverband die Bewertung antikörperbeschichteter Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen gemäß § 137c SGB V beantragt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 91 SGB V hat in seiner Sitzung vom 15. März 2012 gemäß § 139b Abs. 1 S. 1 SGB V beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung antikörperbeschichteter Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

I. Auftragsgegenstand und -umfang

Das IQWiG soll gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissensstandes zur Anwendung antikörperbeschichteter Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenose-Risiko durchführen.

Die Bewertung soll, soweit medizinisch-fachlich geboten und aufgrund der Erkenntnislage möglich, differenziert nach relevanten Patienten- und Interventionscharakteristika in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen und auf der Grundlage von Studien der Evidenzstufe I (2. Kapitel, §11 Absatz 3, der Verfahrensordnung des G-BA) durchgeführt werden.

Die Auftragsbearbeitung soll prioritär in Form eines Rapid Reports innerhalb von 6 Monaten ab Auftragseingang (gemäß IQWiG-Methodenpapier, Version 4.0) erfolgen, da aufgrund folgender aktueller Studienergebnisse eine besondere Eile erforderlich erscheint:

Die randomisierte, multizentrische TRIAS-HR-Studie (Klomp et al. 2011¹) wurde nach einer Sicherheitsempfehlung des studieninternen „data and safety monitoring boards“ auf der Grundlage einer Interims-Analyse nach einem Jahr vorzeitig abgebrochen, da eine statistisch signifikante Unterlegenheit des anti-CD34-antikörperbeschichteten Stents gegenüber medikamentenfreisetzenden Stents betreffend den patientenrelevanten, kombinierten, primären Endpunkt „Target lesion failure“ (Tod aufgrund kardialer Ursachen, Myokardinfarkt, Revaskularisation) beobachtet wurde.

¹ Klomp M, Beijk MA, Varna C, Koolen JJ, Teiger E, Richardt G, et al. 1-year outcome of TRIAS HR (TRI-stent adjudication study-high risk of restenosis) a multicenter, randomized trial comparing genous endothelial progenitor cell capturing stents with drug-eluting stents. JACC Cardiovasc Interv. 2011 Aug;4(8):896–904.



Insbesondere sollen bei der Bewertung folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- Patientencharakteristika: Patienten, die ein hohes Risiko einer Restenose nach Stent-Implantation haben,
- Vergleichsbehandlung: Implantation eines medikamenten-freisetzenden Stents,
- patientenrelevante Zielgrößen: kardialer Tod, Myokardinfarkt, klinisch indizierte erneute Revaskularisation des Zielgefäßes und Lebensqualität (z. B. klinische Symptomatik).

Die beim G-BA im Zusammenhang mit der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen. Die Arbeitsergebnisse sollen die Grundlage für die Bewertung des G-BA bilden, ob die Methode für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten insbesondere unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist.

Ergebnisse oder Teilergebnisse der Auftragsbearbeitung sind innerhalb einer angemessenen Frist vor einer Veröffentlichung durch das Institut dem G-BA zuzuleiten.

Falls bei der Literaturrecherche zum Nutzen auch relevante Studien identifiziert werden, die sich mit Fragen der Wirtschaftlichkeit der Methode beschäftigen, sollen diese Studien dem G-BA ebenfalls zur weiteren Bewertung übermittelt werden.

II. Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gemäß 1. Kapitel § 20 der Verfahrensordnung des G-BA verpflichtet

- a) die jeweils gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem Institut folgende Unterlagen zugeleitet:

- Beschluss und Tragende Gründe zur Annahme des Antrags auf Überprüfung antikörperbeschichteter Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen durch den G-BA vom 18. August 2011, einschließlich des als Anlage zum Antrag enthaltenen Gutachtens des Medizinischen Dienstes des Spitzenverbandes,
- Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens,
- Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens
- Die Publikation Klomp et al. 2011 .

B-7.3 Rapid Report des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zu AK-Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko

Der Rapid Report des IQWiG zur Nutzenbewertung der AK-Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko (Auftrag N12.01, Version 1.1, Stand: 07.09.2012) ist auf der Homepage des IQWiG verfügbar: <https://www.iqwig.de/publikationen.114.html?tid=1071>, abgerufen am 6. November 2012.

B-7.4 Abnahme des Rapid Reports des IQWiG

Abnahme des Rapid Reports des IQWiG zu AK-Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko

IQWiG-Rapid Report	Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko vom 07.09.2012
Auftraggeber:	G-BA gem. § 91 Abs. 2 SGB V Beschluss vom 15.03.2012
Inhaltliche Vorbereitung	UA Methodenbewertung Beratung im UA Methodenbewertung am 23.02.2012: Konkretisierung
Überprüfung erfolgt durch:	UA Methodenbewertung
<u>Auftragsgegenstand:</u>	
<p>„Das IQWiG soll gemäß § 139a Abs.3 Nr. 1 SGB V die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissensstandes zur Anwendung antikörperbeschichteter Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenose-Risiko durchführen.</p> <p>Die Bewertung soll, soweit medizinisch-fachlich geboten und aufgrund der Erkenntnislage möglich, differenziert nach relevanten Patienten- und Interventionscharakteristika in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen und auf der Grundlage von Studien der Evidenzstufe I (2. Kapitel, §11 Absatz 3, der Verfahrensordnung des G-BA) durchgeführt werden.</p> <p>Die Auftragsbearbeitung soll prioritär in Form eines Rapid Reports innerhalb von 6 Monaten ab Auftragseingang (gemäß IQWiG-Methodenpapier, Version 4.0) erfolgen, da aufgrund folgender aktueller Studienergebnisse eine besondere Eile erforderlich erscheint:</p> <p>Die randomisierte, multizentrische TRIAS-HR-Studie (Klomp et al. 2011) wurde nach einer Sicherheitsempfehlung des studieninternen „data and safety monitoring boards“ auf der Grundlage einer Interims-Analyse nach einem Jahr vorzeitig abgebrochen, da eine statistisch signifikante Unterlegenheit des anti-CD34-antikörperbeschichteten Stents gegenüber medikamentenfreisetzenden Stents betreffend den patientenrelevanten, kombinierten, primären Endpunkt „Target lesion failure“ (Tod aufgrund kardialer Ursachen, Myokardinfarkt, Revaskularisation) beobachtet wurde.</p> <p>Insbesondere sollen bei der Bewertung folgende Aspekte berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientencharakteristika: Patienten, die ein hohes Risiko einer Restenose nach Stent-Implantation haben, • Vergleichsbehandlung: Implantation eines medikamenten-freisetzenden Stents, • patientenrelevante Zielgrößen: kardialer Tod, Myokardinfarkt, klinisch indizierte erneute Revaskularisation des Zielgefäßes und Lebensqualität (z. B. klinische Symptomatik). <p>Die beim G-BA im Zusammenhang mit der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen. Die Arbeitsergebnisse sollen die Grundlage für die Bewertung des G-BA bilden, ob die Methode für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten insbesondere unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist.</p>	

Ergebnisse oder Teilergebnisse der Auftragsbearbeitung sind innerhalb einer angemessenen Frist vor einer Veröffentlichung durch das Institut dem G-BA zuzuleiten.

Falls bei der Literaturrecherche zum Nutzen auch relevante Studien identifiziert werden, die sich mit Fragen der Wirtschaftlichkeit der Methode beschäftigen, sollen diese Studien dem G-BA ebenfalls zur weiteren Bewertung übermittelt werden.“

Ergebnis der formalen und inhaltlichen Prüfung

Das IQWiG hat in seinem Rapid Report auftragsgemäß den Nutzen von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko bewertet. In die Nutzenbewertung wurden Patienten eingeschlossen, *„bei denen aufgrund einer koronaren Herzerkrankung eine Stent-Implantation indiziert war und die mit einem hohen Risiko einer Restenose gemäß den ACC / AHA- oder SCAI-Kriterien oder einer vergleichbaren Definition (d. h. unter Einbeziehung zentraler Kriterien wie z. B. Lokalisation, Länge und Ausmaß der Stenose) nach einer Stent-Implantation behaftet waren“* (S. 7).

Bei seiner systematischen Literaturrecherche hat sich das IQWiG auf den Einschluss randomisierter und kontrollierter Studien fokussiert. Begründet wurde dieses Vorgehen wie folgt (S. 8):

„Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention. Für alle (...) genannten Interventionen und alle (...) genannten Endpunkte wäre eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar gewesen. Für den zu erstellenden Rapid Report wurden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einbezogen.“

Dieses Vorgehen ist sachgerecht und erfolgte in Übereinstimmung mit der Auftragskonkretisierung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 15. März 2012, nach der die Bewertung, *„soweit medizinisch-fachlich geboten und aufgrund der Erkenntnislage möglich, differenziert nach relevanten Patienten- und Interventionscharakteristika in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen und auf der Grundlage von Studien der Evidenzstufe I (2. Kapitel, §11 Absatz 3, der Verfahrensordnung des G-BA)“* durchgeführt werden sollte.

C Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext

C-1 Einleitung

Entsprechend der zweigliedrigen Bewertung einer Methode ist gemäß 2. Kapitel § 7 lit. b) VerFO eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext durchzuführen (zur sektorübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit gemäß 2. Kapitel § 7 lit. a) VerFO wird auf Kapitel B: Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit verwiesen).

C-2 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit im Versorgungskontext

Ob eine Behandlung stationär oder auch ambulant durchgeführt werden kann, ist neben dem Gesamtbehandlungskontext u. a. abhängig von der Invasivität der Behandlung, einer – ggf. auch intensivmedizinischen – Überwachungspflicht und patientenindividuellen Faktoren wie Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen.

Grundsätzlich ist die Anwendung von perkutanen Revaskularisationen sowohl im stationären als auch im Sektor der vertragsärztlichen Versorgung durchführbar; bei Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom sollte jedoch gemäß der nationalen Versorgungsleitlinie KHK eine stationäre Behandlung erfolgen.

Auf eine sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit kann verzichtet werden.

C-3 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung des Einsatzes von AK-Stents bei Patienten mit hohem Restenoserisiko ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne dieses Verfahren sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der AK-Stents zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Da von einem geringeren Nutzen in Kombination mit einem erhöhten Risiko/Schaden bei der Behandlung mit AK-Stents gegenüber DES bei Patienten mit hohem Restenoserisiko, bei denen die Implantation eines DES in Betracht kommt, auszugehen ist, ist eine (sektorspezifische) Bewertung der Wirtschaftlichkeit im Sinne einer Einbeziehung von Kostengrößen nicht angemessen. Geringerer Nutzen bzw. höheres Risiko/Schaden kann nicht durch ggf. geringere Kosten aufgewogen werden, deren Einbeziehung daher nicht relevant ist.

D Stellungnahmeverfahren vor Beschlussfassung

D-1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs. 7d SGB V

Die gesetzlich vorgesehenen Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 und Abs. 5a sowie § 92 Abs. 7d SGB V wurden in Verbindung mit dem 3. Abschnitt 1. Kapitel der Verfo durchgeführt. Das Stellungnahmeverfahren wurde am 10. Dezember 2012 eingeleitet. Fristende war der 14. Januar 2013.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die eingeleiteten Stellungnahmeverfahren und die eingegangenen Stellungnahmen.

Gesetzliche Grundlage	Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme
§ 91 Abs. 5	BÄK	14. 01.2013
§ 91 Abs. 5a	BfDI	Keine SN (Verzicht am 15.01.2013)
§ 92 Abs. 7d Satz 1, 1. Halbsatz	einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaften	
	AWMF-Fachgesellschaften	
	Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA)	Keine SN (Verzicht am 10.12.2012)
	Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V. (DGAF)	Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin - Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin e.V. (DGG)	Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention - Deutsche Hochdruckliga e.V. (DHL)	Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)	Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaferkrankungen e.V. (DGPR)	Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK)	Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)	Keine SN
	Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)	Keine SN
	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)	Keine SN
	Non AWMF-Fachgesellschaften <i>[keine Fachgesellschaften einschlägig]</i>	
§ 92 Abs. 7d Satz 1, 2. Halbsatz SGB	maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller	
	Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)	Keine SN (Verzicht am 14.01.2013)
	Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	
	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Keine SN

Gesetzliche Grundlage	Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme
	Bundesverband Gesundheits-IT e.V.	Keine SN
	Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	Keine SN
	Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)	Keine SN
	Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V (SPECTARIS)	Keine SN
	Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)	Keine SN
	Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)	Keine SN
	Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)	Keine SN
	Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)	Keine SN
	Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)	Keine SN
§ 92 Abs. 7d Satz 1, 2. Halbsatz SGB	betroffene Medizinproduktehersteller	
	OrbusNeich Medical GmbH	14. 01.2013
§ 92 Abs. 7d S. 2 SGB V	Strahlenschutzkommission	Keine SN

Die Stellungnahmeberechtigten erhielten den im Kap. D-4 abgebildeten Beschlussentwurf zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung mit den zugehörigen Tragenden Gründen und die Zusammenfassende Dokumentation (Stand: 29.11.2012)

D-2 Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen

Die folgende Übersicht umfasst die Argumente der Stellungnehmenden und deren Würdigung.

Stellungnahme-berechtigte	Bezug	Vorschlag/Position (ggf. mit Begründung) aus schriftlicher Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
Bundesärztekammer (BÄK)		Die BÄK hat zum Beschlussentwurf keine Änderungshinweise.	
OrbusNeich Medical GmbH	TrGr	<p>Die konkretisierende Beschlussformulierung Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit hohem Restenoserisiko, für die die Anwendung eines medikamentenbeschichteten Stents (drug-eluting stent, DES) in Betracht kommt, ist unter alleiniger Betrachtung von Studien des Evidenzgrades I (a+b) für den ausschließlich mit Antikörpern beschichteten Stent inhaltlich prinzipiell sachgerecht.</p> <p>Da der ausschließlich mit Antikörpern beschichtete Stent jedoch nicht mit dem Einsatz von DES konkurriert, bezieht sich der aktuelle Beschlussentwurf auf eine Patienten-Subpopulation, die nicht im Fokus der zugehörigen Behandlung steht.</p>	<p>Der Beschlussentwurf bezieht sich auf eine große Gruppe von Patienten mit hohem Restenoserisiko. Der Hersteller hat in seiner Zweckbestimmung keine Einschränkungen vorgenommen, sodass die Patientengruppe, die in dem Beschlussentwurf bezeichnet wird, von dieser mit umfasst wird. Zugleich liegen Erkenntnisse aus einer gut geplanten und mit einem niedrigem Verzerrungspotential behafteten randomisierten, kontrollierten Studie (TRIAS-HR-Studie) vor, die den hier formulierten Ausschluss begründen. Die Durchführung dieser Studie deutet darauf hin, dass seitens der Wissenschaft in der Patientengruppe mit hohem Restenoserisiko, für die ein Einsatz des DES in Frage kommt, sehr wohl ein mögliches Einsatzfeld des AK-Stents gesehen wurde. Daher ist es sachgerecht, dass der G-BA hier eine klarstellende Richtlinienentscheidung trifft, um für diese große Patientengruppe die Anwendung des AK-Stents auf der</p>

			Grundlage der Ergebnisse der TRIAS-HR-Studie auszuschließen.
	TrGr Definition Restenose Risiko	<ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Definition für geringes Risiko für Restenose • Fokussierung auf Patienteneinschlusskriterien der TRIAS HR Studie <p><u>Begründung:</u> <i>„In den Tragenden Gründen zum vorliegenden Beschlussentwurf wird zudem explizit und zielführend darauf hingewiesen, dass der Nutzen von AK-Stents zur Behandlung von Patienten mit Koronargefäßstenosen mit einem geringen Restenoserisiko nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung ist, da hier gegenwärtig noch geeignete Studien durchgeführt werden. Verwiesen sei hier auf die noch laufende TRIAS LR Studie (http://isrctn.org/ ID-Nr. 47701105).</i></p> <p><i>Lediglich in den Patienteneinschlusskriterien zur TRIAS HR Studie (Klomp M. et al, J. Am. Coll. Cardiol. Intv. 2011;4;896-904), die augenscheinlich im Mittelpunkt der vorliegenden Beschlussfassung steht, finden sich entsprechende Kriterien für ein hohes Risiko für eine Restenose. In dieser Studie musste dafür mindestens einer der folgenden vier Faktoren zutreffen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chronischer Koronararterienverschluss • Koronararterienstenose mit einer visuell bestimmten Länge von 20 mm oder länger • Läsion in einer Koronararterie mit einem visuell bestimmten Durchmesser von 2,8 mm oder weniger • Jegliche Läsion bei Diabetikern“ 	<p>Im Rahmen der Methodenbewertung wurden vom IQWiG in die Nutzenbewertung Patienten eingeschlossen, „bei denen aufgrund einer koronaren Herzerkrankung eine Stent-Implantation indiziert war und die mit einem hohen Risiko einer Restenose gemäß den ACC / AHA- oder SCAI-Kriterien oder einer vergleichbaren Definition (d. h. unter Einbeziehung zentraler Kriterien wie z. B. Lokalisation, Länge und Ausmaß der Stenose) nach einer Stent-Implantation behaftet waren“.</p> <p>Die Tragenden Gründe werden entsprechend den Kriterien zur Bestimmung von hohem Restenoserisiko, wie im Rapid Report des IQWiG angegeben, im Kapitel 2 Absatz 2 geändert.</p> <p>Die Konkretisierung ist somit komplementär auch für Patienten mit niedrigem Risiko hinreichend.</p>
	TrGr Definition Kontraindikationen für DES	<p>Fehlende Definition für <i>„DES kommt aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht“</i></p> <p><u>Begründung:</u> <i>„Des Weiteren wird durch den G-BA aus unserer Sicht zutreffend konkretisiert, dass der Beschluss sich nicht auf die Behandlung von Patienten bezieht, bei denen die Implantation des DES</i></p>	<p>Die in den Tragenden Gründen bereits enthaltenen Ausführungen zu relativen Kontraindikationen werden entsprechend der Darlegungen in der im Stellungnahmeverfahren genannten Leitlinie entsprechend ergänzt</p>

	<p>aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt. Abermals wird dieses Kriterium jedoch nicht definiert.</p> <p>Patienten, für die der Einsatz eines DES nicht, bzw. schlecht geeignet ist, sind in den europäischen Leitlinien der ESC / EACTS zur myokardialen Revaskularisation beschrieben (Tabelle 35 in Wijns W. et al. Eur Heart J 2010;31(20):2501-2555). Danach umfasst das Spektrum der (relativen) Kontraindikation für den Einsatz eines DES folgende Situationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwierig zu erhebende Anamnese / klinische Vorgeschichte, insb. im Falle schwerer, akuter Erkrankungen wie z.B. STEMI oder kardiogener Schock • Zu erwartende schlechte Compliance hinsichtlich der notwendigen dualen Antiplättchentherapie (DAPT) zur Stentthromboseverhinderung, inkl. Patienten mit multiplen Komorbiditäten und Einnahme vieler verschiedener Medikamente • Baldige, nicht verschiebbare Operationen, die eine Unterbrechung der DAPT erfordern • Erhöhtes Blutungsrisiko • Bekannte ASS- oder Clopidogrel/Prasugrel/Ticagrelor-Unverträglichkeit • (Absolute) Indikation zur Langzeit-Antikoagulation <p>Zusammenfassend sind damit drei Patientengruppen nicht Gegenstand dieser Beschlussfassung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Niedriges Restenoserisiko (LR) und Indikation DES (DES) 2) Niedriges Restenoserisiko (LR) und Kontraindikation DES (Non DES) 3) Hohes Restenoserisiko (HR) und Kontraindikation DES (Non DES“ 	<p>Die TG Seite 5, Abs.3 werden wie folgt formuliert:</p> <p>„Ebenso kann hier auch keine Aussage zum Nutzen bzw. zum Potenzial des AK-Stents zur Behandlung von Patienten getroffen werden, die zwar ein hohes Restenoserisiko aufweisen, aber bei denen die Implantation des DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt. <u>Dies kann in Leitlinien wird ausgeführt, dass dies z.-B. dann der Fall sein kann</u> , wenn ein Patient aufgrund einer anderen Erkrankung bereits antikoaguliert ist, ein anderweitig bedingtes erhöhtes Blutungsrisiko gegen die Einlage eines DES spricht oder in den nächsten Monaten nach Stenteinlage eine unaufschiebbare Operation geplant ist, die ein Absetzen der gerinnungshemmenden Medikation erfordern würde. <u>Auch wird darauf hingewiesen, dass eine schwierig zu erhebende Anamnese / klinische Vorgeschichte, insb. im Falle schwerer, akuter Erkrankungen wie z.B. STEMI oder kardiogener Schock oder eine zu erwartende schlechte Compliance hinsichtlich der notwendigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung zur Stentthromboseverhinderung, inkl. Patienten mit multiplen Komorbiditäten und Einnahme vieler verschiedener Medikamente ein Grund sein kann, von einer relativen Kontraindikation für einen DES auszugehen.</u></p>
--	---	--

			<p><u>Auf Grund dieser relativen Kontraindikationen den Einsatz eines AK Stents gegenüber einem DE Stent zu bevorzugen, bedarf, unter Berücksichtigung der vorliegenden Erkenntnisse zum AK Stent, einer besonderen Nutzen- Schaden- Abwägung.“</u></p>
	<p>TrGr Definition Kontraindikationen für DES</p>	<p>Stent eignet sich speziell für die beschriebenen (relativen) Kontraindikationen zum Einsatz eines DES, wenn die notwendige Thromboseprophylaxe nicht oder nicht kontinuierlich durchgeführt werden könnte.</p> <p><u>Begründung:</u> <i>„Der im Fokus der Beschlussfassung stehende, ausschließlich mit Antikörpern beschichtete GENOUS Stent verfügt auf der Außen- und Innenseite der Stentstreben über kovalent angebrachte, nicht-humane anti-CD34 Antikörper, welche im Blut befindliche endotheliale Vorläuferzellen (EPCs) auf der Stentoberfläche binden. Von dort aus differenzieren die EPCs und bilden zügig eine Endothelschicht aus, welche die Stentstreben vollständig bedeckt. Die Einheilung des Stents kann auf diese Weise aktiv beschleunigt und dadurch das Thromboserisiko am körperfremden Material reduziert werden.</i> (...) <i>Das Wirkprinzip des GENOUS Stent, mit seinem auf Antikörpern basierenden „Pro-Healing“-Konzept zur Bindung endothelialer Vorläuferzellen (EPCs), ist in Proof-of-Concept-Studien, u.a. mit vergleichenden humanen ex vivo und nicht-humanen Modellen nachgewiesen worden. Der GENOUS Stent ist im Vergleich zu einem nicht-medikamentenfreisetzenden Stent (BMS) in der Lage mehr endotheliale Vorläuferzellen zu binden und weniger thrombogeneres Material anzuziehen.</i> <i>Darüber hinaus ist der Stent in klinischen Studien mit insgesamt über 8.000 Patienten und geringer Komplikationsrate zum Einsatz</i></p>	<p>Der G-BA hat bei der Erstellung der Zusammenfassenden Dokumentation und der Tragenden Gründe die Stellungnahme des Stellungnehmenden in Folge der Bekanntmachung des Beratungsverfahrens und insbesondere seine ausführliche Literaturbewertung angemessen gewürdigt. Die Wirkhypothese zum AK-Stent hat ebenfalls Eingang in die Methodenbewertung gefunden. Zum angesprochenen E-Healing Register ist zu sagen, dass aus den erwähnten Publikationen weder hervorgeht, wie groß bei dem eingeschlossenen Patientenkollektiv jeweils der Anteil an Patienten mit einem hohen Restenoserisiko war, noch wie viele dieser Patienten tatsächlich eine Kontraindikation für den Einsatz eines DES hatten. Ergebnisse aus sogenannten „Proof of Concept Studien“ und Registerauswertungen der vorliegenden Form, sind in der Methodenbewertung von untergeordneter Bedeutung, da randomisierte, kontrollierte Studien</p>

		<p><i>gekommen. Speziell die fast 5.000 Patienten einschließende e-HEALING Registerstudie (Silber S. et al, EuroIntervention 2011;6:819-825) zeigt die Wirksamkeit des Sicherheitskonzepts des Stents in einer „Real-Life“-Patientenpopulation. Deren nicht-randomisierte Ergebnisse, in Kombination mit den vergleichenden humanen ex vivo Ergebnissen sowie den Ergebnissen einiger kleiner randomisiert-kontrollierten Studien geben deutliche Hinweise auf die Überlegenheit des GENOUS gegenüber BMS im klinischen Rahmen.</i></p> <p><i>Die klinische Datenlage wurde im April 2012 auf Basis einer systematischen, sorgfältig dokumentierten und transparent ausgewerteten Literaturrecherche von OrbusNeich zusammengestellt und dem G-BA in einem 150-seitigen Fragen-Antworten-Katalog als Stellungnahme übermittelt.“</i></p>	<p>vorliegen, die als wesentliche Grundlage der Nutzenbewertung im Rahmen der Methodenbewertung entscheidend zu berücksichtigen waren.</p>
	<p>TrGr/ZD Bewertung TRIAS HR Studie</p>	<p>Die TRIAS HR Studie zeigt allenfalls nicht belastbare Anhaltspunkte auf eine ohnehin erwartete höhere Wirksamkeit (weniger Restenosen bzw. Reinterventionen) des DES gegenüber GENOUS bei Patienten mit einem hohen Risiko für Restenosen, sie kann aber keinen Nachweis erbringen, dass GENOUS für die eingeschlossenen Patienten nicht sicher ist.</p>	<p>Wie im IQWiG-Bericht dargestellt, zeigt die TRIAS-HR-Studie, deren Verzerrungspotential als niedrig bewertet wurde, hinsichtlich der Endpunkte „Myokardinfarkt“, „klinisch indizierte Revaskularisation“ sowie hinsichtlich des kombinierten Endpunktes „kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt“ signifikante Nachteile des AK-Stents gegenüber DES.</p> <p>Hieraus wurde in Zusammenschau mit den Ergebnissen der als hochverzerrt beurteilten TRIAS-Pilot-Studie ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen hinsichtlich der Endpunkte „Myokardinfarkt“ und „klinisch indizierte Revaskularisation im Zielgefäß“ und hinsichtlich des kombinierten Endpunktes „kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt im Zielgefäß“ ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen abgeleitet.</p>

		<p><u>Begründung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • „Ziel der TRIAS HR Studie war es, Nichtunterlegenheit des ausschließlich antikörperbeschichteten GENOUS Stents gegenüber DES hinsichtlich des Kompositendpunktes „Target Lesion Failure“ (definiert als Komposit aus kardialem Tod, Myokardinfarkt - außer ausgehend von einer nicht behandelten Koronararterie - oder klinisch notwendige Zielläsionsrevaskularisation) innerhalb eines Jahres zu untersuchen. • Vor dem Hintergrund, dass der GENOUS Stent Sicherheit bei bekannten Blutungs- und Thromboserisiken bieten kann und mit dem Einsatz von DES aus heutiger Sicht nicht konkurriert, ist die Studienhypothese und das daraus folgende Studiendesign als inadäquat gewählt zu werten. • Der Grund für den frühzeitigen Studienabbruch war, dass der inadäquat gewählte Nicht-Unterlegenheits-Endpunkt für GENOUS durch eine weitere Patientenrekrutierung statistisch nicht mehr erreicht werden konnte. • Zum Zeitpunkt des Studienabbruchs waren aber nur etwa die 	<p>Aus diesen Ergebnissen schließt der G-BA nachvollziehbar auf eine höhere Schädlichkeit des AK-Stents gegenüber DES. Hier eine andere Schlussfolgerung zu ziehen, wäre, insbesondere auch aus Gründen des Patientenschutzes, nicht sachgerecht und unvertretbar.</p> <p>Ob die Studienrationale der TRIAS HR-Studie zum Zeitpunkt des Studienbeginns bereits „inadäquat“ war, wie vom Stellungnehmenden behauptet, oder ob erst die Ergebnisse der Studie im Nachhinein dazu geführt haben, dass auch von Seiten des einzigen Herstellers eines AK-Stents nunmehr eingeschätzt wird, dass die Methode keine Alternative zu einem DES darstellt, kann im Nachhinein nicht beurteilt werden und ist für die Beschlussfassung auch irrelevant</p> <p>In der Studienpublikation sind mehrere Gründe für den Studienabbruch genannt (höhere TLR (Target Lesion Revascularization)-Rate in der AK-Stent-Gruppe; Nicht-Unterlegenheits-Ziel nicht mehr erreichbar; Sicherheitsgründe).</p> <p>Alle im IQWiG-Bericht und in der ZD</p>
--	--	--	--

	<p><i>Hälfte der für den Interventionsarm vorgesehenen Patienten eingeschlossen worden – sämtliche nachfolgenden Analysen basieren folglich auf einer unzureichend großen Studienpopulation.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Letzterer Aspekt spiegelt sich in einer korrekt durchgeführten statistischen Analyse zum Auftreten von Myokardinfarkten in den beiden TRIAS HR Studiengruppen (GENOUS vs. DES). Im vorliegenden Entwurf der Tragenden Gründe zur Beschlussfassung und der zusammenfassenden Dokumentation des Bewertungsverfahrens werden – basierend auf dem Rapid Report des IQWiG – Ein-Jahres-Raten von 4,3 % (13 von 304 Patienten) beim GENOUS Stent und 1,6 % (5 von 318 Patienten) bei DES aufgeführt. Auf Grundlage einer unüblichen Berechnungsweise des Signifikanzniveaus wird die Aussage getroffen, dass das Risiko eines Myokardinfarkts im Falle des GENOUS Stent signifikant erhöht sei ($p = 0.046$). Diese Aussage ist nicht zu halten. Wird der üblicherweise in solchen Fällen angewandte exakte Test von Fisher zur Berechnung des Signifikanzniveaus herangezogen, ergibt sich ein p-Wert von 0.055. Es gibt daher keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens von Myokardinfarkten in den beiden Studienarmen. Bitte entnehmen Sie weitere Details der statistischen Stellungnahme zum Rapid Report des IQWiG in der Anlage dieses Schreibens, erstellt vom unabhängigen Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie des Universitätsklinikums Köln (IMSIE).</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Dieselbe grundlegende Problematik gilt für jegliche intendierte</i> 	<p>dargestellten Analysen berücksichtigen in adäquater Weise (durch die Angabe von Konfidenzintervall und p-Wert) die Anzahl der Patienten.</p> <p>Der genannte P-Wert von 0,046 für den Vergleich von AK-Stent und DES hinsichtlich des Endpunktes „Myokardinfarkt“ wurde vom IQWiG korrekt mittels des CSZ-Tests berechnet. Der vom IQWiG verwendete CSZ-Test gehört zur Klasse der unbedingt exakten Verfahren, während der Fisher-Test zu den bedingt exakten Verfahren gehört. Der Fisher-Test ist als konservativ einzustufen, da er das vorgegebene Signifikanzniveau nicht ausschöpft. Mit dem CSZ-Test kann eine deutlich höhere Power erzielt werden. Daher favorisiert das IQWiG den CSZ-Test und wendet diesen standardmäßig an. Wie das IQWiG festgestellt hat, führt auch die Berechnung mittels anderen, alternativ einzusetzenden Tests (Chi-Quadrat-Test und Barnard-Test) zu statistisch signifikanten Ergebnissen ($p=0.044$ und 0.045).</p> <p>Zusammenfassend liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen AK-Stent und DES hinsichtlich des Auftretens von Myokardinfarkten vor.</p> <p>Subgruppenanalysen wurden seitens</p>
--	--	---

		<p><i>Subgruppen-Analyse der TRIAS HR Studie: Die Studienergebnisse sind nicht aussagekräftig, da die Patientenzahl verschiedener möglicher Subgruppen um ein Vielfaches zu klein ist, um tatsächlich vorhandene Effekte statistisch verlässlich nachweisen zu können.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• Für die gesamte Studienpopulation ist darüber hinaus ebenso kritisch zu sehen, dass lediglich die Ergebnisse für eine Nachbeobachtungszeit von nur einem Jahr verfügbar sind. In der TRIAS-Pilotstudie, für die Zwei-Jahres-Ergebnisse vorliegen, ist erkennbar, dass sich in der langen und sehr langen Frist die ohnehin nicht-signifikanten Unterschiede im primären Kompositendpunkt zwischen den beiden Patientengruppen (GENOUS vs. DES) verringern – bedingt durch eine höhere Rate von Zielläsionsrevaskularisationen in den Patienten mit einem DES. Dies verdeutlicht, dass eine längere Nachbeobachtungszeit für die in der TRIAS HR eingeschlossenen Patienten notwendig ist, um Schlussfolgerungen zu ziehen.“</i> 	<p>des IQWiG und seitens des G-BA nicht durchgeführt. Alle durchgeführten statistischen Analysen berücksichtigen, wie oben erläutert, die Anzahl der Patienten. Tatsächlich ist es möglich, dass für Endpunkte, für die weder ein Vorteil noch ein Nachteil festgestellt wurde, bei größerer Patientenzahl ein Unterschied feststellbar wäre. Davon unbenommen haben jedoch die nachgewiesenen signifikanten Nachteile des AK-Stents Gültigkeit.</p> <p>Zum einen ist unklar, ob die in der als hochverzerrt beurteilten TRIAS-Pilotstudie beobachteten Veränderungen der Therapieeffekte zwischen 1 Jahr und 2 Jahren auch in der TRIAS-HR-Studie zu erwarten sind. Zum anderen ist nicht absehbar, ob – selbst wenn im zweiten Jahr bei den DES-Patienten häufiger Zielläsionsrevaskularisationen erforderlich sein sollten als bei den AK-Stent-Patienten – der deutliche 1-Jahres-Unterschied (23,9% vs 16,2%, P=0,018) dadurch tatsächlich nivelliert werden würde.</p> <p>Der G-BA sieht auch deshalb die Notwendigkeit, auf Basis der derzeit vorliegenden Ergebnisse (signifikante Nachteile des AK-Stents gegenüber DES nach 1 Jahr in patientenrelevanten Endpunkten) zu entscheiden.</p>
	KHMe-RL	Aus der TRIAS HR Studie lässt sich nicht rechtfertigen, den	Der G-BA hat seine

	Erprobung	<p>Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen von der Versorgung im Rahmen der Krankenhausbehandlung auszuschließen.</p> <p><i>Begründung:</i> <i>„Während diese, für generalisierte Aussagen unzulängliche Studie, zu einer regulativen Entscheidungsfindung im Jahr 2012/2013 herangezogen wird, ist der kardiologischen Fachgemeinschaft bereits seit mehreren Jahren bewusst, dass der GENOUS Stent ausschließlich in Ergänzung zum DES in bestimmten Patienten zu sehen ist. Entsprechend wird der Stent nur in der oben beschriebenen Zielpatientenpopulation eingesetzt, was sich in den Zahlen der Fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) des Statistischen Bundesamtes spiegelt (1.192 Fälle in 2011, 1.133 Fälle in 2010).</i></p> <p><i>Vor diesem Hintergrund ist das Bewertungsverfahren zum rein antikörperbeschichteten GENOUS Stent durch den G-BA auf Basis der TRIAS HR Studienergebnisse und des Einsatzfokus des GENOUS nicht geeignet, um einen Ausschluss im Sinne des § 137c SGB V zu beschließen. Das Gesetz fordert, dass der Nutzen der in Rede stehenden Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist (§ 137c Abs. 1 Satz 2 SGB V). Es trifft – anders als im Entwurf der Tragenden Gründe behauptet - nicht zu, dass für den GENOUS Stent aus der TRIAS HR Studie geschlossen werden kann, dass er schädlich oder unwirksam ist. Weder ist eine höhere Schädlichkeit des antikörperbeschichteten GENOUS Stents nachgewiesen, noch ein geringerer Nutzen. Ein Trend oder Hinweis genügt hierfür nicht. Vielmehr sind in solch einem Fall weitere Erkenntnisse abzuwarten und ggf. eine Richtlinie zur Erprobung zu erlassen (§ 137c Abs. 1 Satz 3 SGB V).“</i></p>	<p>sektorenübergreifende und sektorspezifische Bewertung des Nutzens und der Notwendigkeit des Einsatzes von AK-Stents in angemessener Abwägung des Nutzens und des Schadenspotentials durchgeführt und seine Entscheidung gut begründet. Der Beschlussentwurf beschreibt die Patientengruppe, für die der Beschluss Gültigkeit erlangen soll, hinreichend genau. Aus der Begründung zum Beschlussentwurf ist auch gut ersichtlich, dass und aus welchen Gründen die Ergebnisse der TRIAS HR-Studie sehr wohl eine hinreichende Rechtfertigung für einen Ausschluss liefern.</p>
	KHMe-RL	In § 4 („Ausgeschlossene Methoden“) wird nach Nummer 14	Dem Vorschlag des Stellungnehmers

	<p>Formulierungsvorschlag</p>	<p>folgende Nummer 15 angefügt: „15 Einsatz von ausschließlich mit Antikörpern beschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen ...“</p> <p><u>Begründung:</u> <i>„Sollte der G-BA dennoch die geplante Beschlussfassung umsetzen, so weisen wir in Ergänzung und zur deutlichen Abgrenzung des im vorliegenden Verfahren im Fokus befindlichen, ausschließlich antikörperbeschichteten GENOUS Stent, ausdrücklich auf den Unterschied zu einer neuen Entwicklung im Bereich der Koronarstents hin: den COMBO Stent. (...)</i> <i>In diesem Zusammenhang verweisen wir auf die Aussage des G-BA im Entwurf der zusammenfassenden Dokumentation zum vorliegenden Beratungsverfahren. Auf Seite 9 des G-BA Dokumentes ist in kursiv hervorgehoben: „Die Behandlung unter Beratung ist der alleinige Einsatz des nur mit dem Antikörper CD34+-beschichteten Stents bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, die ein erhöhtes Risiko für Restenose aufweisen.“. Dieser Hinweis ist im Hinblick auf jegliche, herstellerunabhängige, zukünftige Neuentwicklung von Stenttechnologien unter Einbeziehung von Teilen des Konzepts der Antikörperbeschichtung von zentraler Bedeutung. Wir regen an, diese Formulierung gegebenenfalls in dem Beschlusstext zur Änderung der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus unter § 4 aufzuführen.“</i></p>	<p>wird gefolgt; der Beschlussentwurf wird durch das Wort „ausschließlich“ ergänzt.</p>
	<p>KHMe-RL Formulierungsvorschlag</p>	<p>Darüber hinaus wären gegebenenfalls die Kriterien „Hohes Risiko einer Restenose“ sowie „(Relative) Kontraindikation des Einsatzes eines DES“ im Beschlusstext zu definieren, um für medizinische Leistungserbringer und GKVn gleichermaßen Klarheit zu schaffen.</p>	<p>Siehe oben.</p>

Abschließende Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen

Die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen führte zu folgender Änderung des **Beschlussentwurfes** über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit hohem Restenoserisiko:

Unter Abschnitt I wird nach „15 Einsatz von“ das Wort „ausschließlich“ eingefügt. Die Nummer 15 lautet mit der Ergänzung folgendermaßen:

„15 Einsatz von ausschließlich antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen“

Des Weiteren führte die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen zu folgender Änderung der **Tragenden Gründe**:

Im Kapitel 2 Absatz 2 Satz 4 wird der letzte Teilsatz gestrichen und anschließend ein neuer Satz eingefügt. Die neuen Sätze 4 und 5 lauten mit den Änderungen folgendermaßen:

„Ein Einsatz von DES gegenüber BMS wird insbesondere dann als vorteilhaft angesehen, wenn ein hohes Restenoserisiko vorliegt. Gemäß den Kriterien, die das IQWiG bei der Erstellung des Rapid Reports angelegt hat, trifft dies auf Patienten zu, bei denen aufgrund einer koronaren Herzerkrankung eine Stent-Implantation indiziert ist und die mit einem hohen Risiko einer Restenose gemäß den ACC / AHA- oder SCAI-Kriterien oder einer vergleichbaren Definition (d. h. unter Einbeziehung zentraler Kriterien wie z. B. Lokalisation, Länge und Ausmaß der Stenose) nach einer Stent-Implantation behaftet sind.“

Im Kapitel 2 Seite 5, wird der Abs.3 nun wie folgt formuliert:

„Ebenso kann hier auch keine Aussage zum Nutzen bzw. zum Potenzial des AK-Stents zur Behandlung von Patienten getroffen werden, die zwar ein hohes Restenoserisiko aufweisen, aber bei denen die Implantation des DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt. In Leitlinien wird ausgeführt, dass dies dann der Fall sein kann, wenn ein Patient aufgrund einer anderen Erkrankung bereits antikoaguliert ist, ein anderweitig bedingtes erhöhtes Blutungsrisiko gegen die Einlage eines DES spricht oder in den nächsten Monaten nach Stenteinlage eine unaufschiebbare Operation geplant ist, die ein Absetzen der gerinnungshemmenden Medikation erfordern würde. Auch wird darauf hingewiesen, dass eine schwierig zu erhebende Anamnese / klinische Vorgeschichte, insb. im Falle schwerer, akuter Erkrankungen wie z.B. STEMI oder kardiogener Schock oder eine zu erwartende schlechte Compliance hinsichtlich der notwendigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung zur Stentthromboseverhinderung, inkl. Patienten mit multiplen Komorbiditäten und Einnahme vieler verschiedener Medikamente ein Grund sein kann, von einer relativen Kontraindikation für einen DES auszugehen.“

Auf Grund dieser relativen Kontraindikationen den Einsatz eines AK Stents gegenüber einem DE Stent zu bevorzugen, bedarf, unter Berücksichtigung der vorliegenden Erkenntnisse zum AK Stent, einer besonderen Nutzen- Schaden- Abwägung.“

D-3 Mündliches Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 9 SGB V

D-3.1 Teilnehmer des mündlichen Stellungnahmeverfahrens

Teilnehmer für OrbusNeich Medical GmbH

- Herr Beerhalter
- Herr Dr. Ligtenberg

D-3.2 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen

Es wurden keine neueren Erkenntnisse vorgetragen, die nicht bereits in der schriftlichen Stellungnahme enthalten waren. Es haben sich keine neueren Erkenntnisse nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben, daher ergibt sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im Beschlussentwurf.

Das Wortprotokoll der Anhörung ist im Kap. D-4.4 abgebildet.

D-4 Dokumente des Stellungnahmeverfahrens

D-4.1 Beschlusssentwurf

Beschlusssentwurf



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Stand: 29.11.2012

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit hohem Restenoserisiko

Vom TT. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz 2006 S. 4466), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ *[Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]*), wie folgt zu ändern:

- I. In § 4 („Ausgeschlossene Methoden“) wird nach Nummer 14 folgende Nummer 15 angefügt:
 - „15 Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen
 - 15.1 Bei Patientinnen und Patienten mit hohem Restenoserisiko für die die Anwendung eines medikamentenbeschichteten Stents (drug eluting stent, DES) in Betracht kommt.“
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach ihrer Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

D-4.2 Tragende Gründe

Stand: 29.11.2012

Tragende Gründe
zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der
Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinie Methoden
Krankenhausbehandlung:
Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von
Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit hohem
Restenoserisiko

Vom **TT. Monat** 2012

Inhaltsverzeichnis

1	Rechtsgrundlagen	2
2	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Würdigung der Stellungnahmen	5
3	Verfahrensablauf	6
3.1	Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses	6
3.2	Schriftliches Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs. 7d SGB V	6
3.3	Mündliches Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 9 SGB V	6
4	Bürokratiekosten	6
5	Fazit	6

1 Rechtsgrundlagen

Auf der Grundlage des § 137c Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zulasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 137c Abs. 1 SGB V eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V.

Ein Antrag des GKV-Spitzenverband auf Überprüfung der Methode „Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Stenosen in Koronargefäßen“ gemäß § 137c Abs. 1 SGB V wurde am 30. März 2011 gestellt.

2 Eckpunkte der Entscheidung

Die koronare Herzkrankheit resultiert aus einer Minderdurchblutung des Herzmuskels aufgrund einer Verengung oder eines Verschlusses der Koronararterien. Sie bildet mit ihren beiden zentralen Erscheinungsformen (chronische ischämische Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt) eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland. Neben einer optimalen medikamentösen Therapie besteht ein wesentliches Therapieprinzip bei der koronaren Herzkrankheit darin, verengte oder verschlossene Koronargefäße wieder zu eröffnen und/oder zu weiten. Eine solche Revaskularisation kann entweder mittels der koronaren Bypasschirurgie (*coronary artery bypass graft*, CABG) oder durch eine perkutane koronare Intervention (*percutaneous coronary intervention*, PCI) erfolgen. Hierbei wird das Gefäß mit Hilfe eines Ballon-Katheters geweitet und es wird in der Regel auch eine Gefäßstütze (Stent) implantiert, um eine dauerhafte Offenhaltung des Gefäßes zu ermöglichen, wobei inzwischen auch weiter entwickelte Methoden, z. B. Ballonkatheter oder Stents mit Medikamentenbeschichtung, eingesetzt werden. Zudem ist in einer Reihe von Fallkonstellationen auch nicht sicher geklärt, ob eine perkutane Koronarintervention oder eine Bypass-Operation das am besten geeignete Verfahren darstellt.

Es können verschiedene Stent-Technologien unterschieden werden. Zunächst wurden rein metallene Stents (*bare metal stents*, BMS) eingesetzt, die sich jedoch in manchen Fällen als problematisch erwiesen, da ein Wiederverschluss- bzw. eine gravierende Wiederverengung (Restenose) der betroffenen Gefäße durch ein überstarkes Wachstum der Zellen der inneren Gefäßwand (Neointima-Hyperplasie), wesentlich auf Grund einer durch den Stent initiierten Narbenbildung, beobachtet wurde. Um dieser Problematik zu begegnen, wurden medikamentenbeschichtete Stents (*drug eluting stents*, DES) mit verschiedenen Wirkstoffen entwickelt, die ein solches Wachstum hemmen sollen. Ein Einsatz von DES gegenüber BMS wird insbesondere dann als vorteilhaft angesehen, wenn ein höheres Restenoserisiko vorliegt, was wiederum von einer Reihe von weiteren Faktoren abhängt (z. B. Ausmaß und Alter der Gefäßverengung, anatomische Gegebenheiten, Vorhandensein von Thromben und weitere patientenseitige Risikofaktoren). Grundsätzlich erfordert der Einsatz von Koronarstents eine intensive antithrombotische medikamentöse Therapie. Diese muss bei DES über eine längere Zeit gegeben werden, da bis zur durch die Medikamentenwirkung verzögerten Einheilung bzw. Einwachsung des Stents dieser frei in der Blutbahn liegt. Dies kann zur Anlagerung bzw. Bildung von Thromben im Zuge von Gerinnungsprozessen führen. Neben lebenslanger Medikation mit ASS ist die Gabe von Thienopyridinen (Clopidogrel, Prasugrel) oder Pyrimidin (Ticagrelor) in der Regel für 1 - 12 Monate erforderlich; bei Einsatz des DES im Hauptstammbereich kann dies auch wesentlich länger notwendig sein. Diese antithrombotische Therapie erhöht jedoch das generelle Blutungsrisiko, da Blutgerinnungsprozesse im gesamten Körper gehemmt werden. Zudem können weitere Problematiken im Zusammenhang mit der Verträglichkeit der antithrombotischen Medikation hinzu treten.

Antikörperbeschichtete Stents (AK-Stents)¹ wurden als mögliche Therapiealternative zu DES und BMS in der Erwartung entwickelt, dass diese zügig einheilen und dadurch das Restenoserisiko und das Risiko einer Stentthrombose reduziert wird. Bewirkt werden sollte dies durch die Bindung der Antikörper aus der Stentbeschichtung an im Blut zirkulierende endotheliale Progenitorzellen, welche die angemessene Ausbildung einer Neointima induzieren und zugleich eine Neointima-Hyperplasie vermeiden sollten. Ergebnisse außerklinischer Studien haben diesen Wirkmechanismus unterstützen können und führten zur Entwicklung erster klinischer Studien, deren Ergebnisse keine ausschlaggebenden Resultate für die Nutzenbewertung ergaben.

Um eine definitive Nutzenbewertung zu ermöglichen, wurde in der Folge die multizentrische, randomisierte TRIAS-HR-Studie aufgelegt, in der im Zeitraum zwischen 2007 und 2009 über 600 Patienten mit hohem Restenoserisiko zu einer Therapie entweder mit DES oder mit AK-Stents und zu einer entsprechend vorgesehenen längeren bzw. kürzeren antithrombotischen Therapie randomisiert wurden und für fünf Jahre nachbeobachtet werden sollten. Die TRIAS-HR-Studie wurde jedoch wegen gravierender Sicherheitsbedenken nach Rekrutierung der Hälfte der vorgesehenen Patientenzahl abgebrochen. Der Abbruch der Studie erfolgte auf der Grundlage des Ergebnisses einer geplanten Interims-Analyse ein Jahr nach Studienbeginn, in der eine statistisch signifikante Unterlegenheit des eingesetzten antikörperbeschichteten Stents im kombinierten, primären Endpunktes „Target lesion failure“ (Tod aufgrund kardialer Ursachen, Myokardinfarkt, Revaskularisation)

¹ Es handelt sich um Stents, die auf Ihrer Oberfläche mit Antikörpern (AK) gegen CD34 beschichtet sind.; in der Folge werden diese als AK Stents bezeichnet.

beobachtet wurde. Der Gemeinsame Bundesausschuss hatte daraufhin mit Schreiben vom 27. Februar 2012 das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), als mit der behördlichen Überwachung der Medizinproduktesicherheit in Deutschland betrauten Behörde, auf diesen Sachverhalt hingewiesen, sowie das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der antikörperbeschichteten Stents bei Koronargefäßstenosen mit hohem Risiko einer Restenose beauftragt. Die Beauftragung erfolgte in Form eines "Rapid Report", da gravierende Sicherheitsbedenken eine möglichst zeitnahe Entscheidung dringlich erschienen ließen. Diese sollte jedoch zugleich auf einer verlässlichen Grundlage erfolgen. Das IQWiG hat daher alle verfügbaren und relevanten Studien im Rahmen des Rapid Reports bewertet und zusätzlich weitere Informationen zur TRIAS-HR-Studie im Rahmen einer Autorenanfrage eingeholt und ausgewertet. Im Anschluss hat der Gemeinsame Bundesausschuss durch den Unterausschuss Methodenbewertung eine Arbeitsgruppe eingerichtet, die eine genaue fachliche Prüfung des Rapid Reports vorgenommen sowie eingegangene Stellungnahmen zum Beratungsthema ausgewertet hat.

Im Ergebnis dieser Bewertungen zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der antikörperbeschichteten Stents wurde das Ergebnis der TRIAS-HR-Studie als wesentlich bestätigt. Neben tendenziell ungünstigen Ergebnissen des AK-Stents betreffend einer Reihe von patientenrelevanten Zielgrößen bzw. deren Kombinationen (u. a. Gesamtmortalität, krankheitspezifischer Mortalität) ist insbesondere die Rate von Myokardinfarkten in der AK-Stent-Studiengruppe mit 13 Fällen gegenüber 5 Fällen in der DES-Studiengruppe signifikant (p -Wert = 0,046) erhöht. Von der Autorengruppe wurde außerdem mitgeteilt, dass die Gesamtrate an erneuten Revaskularisationen in der AK-Stent-Studiengruppe signifikant höher ausfiel als in der Kontrollgruppe. In der Interventionsgruppe wurde bei 23,9 % eine weitere Revaskularisation notwendig, während nur 16,2 % der Kontrollgruppe erneut behandelt werden mussten (p -Wert = 0,018). Beide Ergebnisse wurden vom IQWiG als Hinweise auf einen geringeren Nutzen des AK-Stents im Vergleich zur Anwendung eines DES gewertet. Zudem wurde deutlich, dass diese Ergebnisse erzielt wurden, obwohl Ausmaß bzw. Dauer der antithrombotischen Therapie in der Antikörper-Stent-Studiengruppe weit über das geplante Maß hinausgingen (ca. 80 % der behandelten Patienten erhielten länger als den geplanten einen Monat entsprechende Medikamente). Aus den Ergebnissen anderer in Stellungnahmen benannten, durch das IQWiG und den Gemeinsamen Bundesausschuss berücksichtigten Studien ergeben sich keine abweichenden entscheidungsrelevanten Erkenntnisse, sodass die genannten Ergebnisse der TRIAS-HR-Studie die wesentliche Entscheidungsgrundlage darstellen. Demnach ist festzustellen, dass Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nicht gegeben sind. Insbesondere in Bezug auf die Frage der Notwendigkeit ist dabei auch die Verfügbarkeit einer Reihe von Behandlungsalternativen berücksichtigt und in Bezug auf die Frage der Wirtschaftlichkeit die höhere Schädlichkeit bzw. geringerer Nutzen der Methode bereits maßgeblich.

Die alleinige Behandlung von Patienten mit Koronargefäßstenosen und hohem Restenoserisiko mit AK-Stents besitzt nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bei denjenigen Patienten, bei denen die Implantation eines DES in Betracht kommt, da auf der Grundlage der Ergebnisse der Nutzenbewertung von höherer Schädlichkeit gegenüber der relevanten Vergleichstherapie auszugehen ist. In diesem Zusammenhang verspricht die Methode auch keine geringeren Nebenwirkungen oder eine Optimierung der Behandlung oder andere Charakteristiken, die das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative begründen könnten.

Der Nutzen von AK-Stents zur Behandlung von Patienten mit Koronargefäßstenosen mit einem geringen Restenoserisiko ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung, da hier gegenwärtig noch geeignete Studien durchgeführt werden.

Ebenso kann hier auch keine Aussage zum Nutzen bzw. zum Potenzial des AK-Stents zur Behandlung von Patienten getroffen werden, die zwar ein hohes Restenoserisiko aufweisen, aber bei denen die Implantation des DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt. Dies kann z. B. dann der Fall sein, wenn ein Patient aufgrund einer anderen Erkrankung bereits antikoaguliert ist, ein anderweitig bedingtes erhöhtes Blutungsrisiko gegen die Einlage eines DES spricht oder in den nächsten Monaten nach Stenteinlage eine unaufschiebbare Operation geplant ist, die ein Absetzen der gerinnungshemmenden Medikation erfordern würde.

Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit des AK-Stents zur Behandlung von Patienten mit Koronargefäßstenosen, die ein hohes Restenoserisiko aufweisen und bei denen die Implantation eines DES in Betracht kommt, nicht gegeben sind. Die Methode besitzt bei diesem Patientenkollektiv auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative und darf somit nach §137 c Absatz 1 SGB V im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zulasten der Krankenkassen erbracht werden. Die Leistungserbringung zu Lasten der GKV im Rahmen von klinischen Studien ist für die genannte Patientengruppe gemäß §137c Absatz 2 Satz 2 letzter Halbsatz SGB V ausgeschlossen.

Die Leistungserbringung im besonderen Einzelfall gemäß 2. Kapitel § 13 Abs. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA und § 2 Abs. 2 der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) bleiben hiervon unberührt.

Die Beratungen nach § 137 c Abs. 1 Satz 2 SGB V bzgl. Patienten mit hohem Restenoserisiko bei denen die Implantation des DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt, dauern noch an und sind von diesem Ausschluss nicht umfasst.

2.1 Würdigung der Stellungnahmen

[Platzhalter]

3 Verfahrensablauf

3.1 Beratungsablauf in den Gremien des Gemeinsamen Bundesausschusses

Siehe ZD

3.2 Schriftliches Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs. 7d SGB V

[Platzhalter]

3.3 Mündliches Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 9 SGB V

[Platzhalter]

4 Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Kapitel 1 VerFO Anlage II. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

5 Fazit

Im Ergebnis der Nutzenbewertung und der Notwendigkeitsbetrachtung kommt der G-BA daher zu der Einschätzung, dass der Einsatz von AK-Stents zur Behandlung von Patienten mit koronaren Stenosen und einem hohen Restenoserisiko, bei denen die Implantation eines DES in Betracht kommt, nicht notwendig ist.

Nach § 137c Abs. 1 SGB V ist bei der Prüfung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden auch zu bewerten, ob die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet.

Das Vorhandensein eines solchen Potenzials wird für diese Patientengruppe nach eingehender Abwägung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss verneint.

Der Einsatz der Methode bei Patienten mit hohem Restenoserisiko und bei denen die Implantation eines DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzen- und Potenzialbewertung, sondern Gegenstand weiterer Beratungen. Die vorliegende Zusammenfassende Dokumentation enthält hierzu noch keine Aussagen.

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der Verfahrensordnung ist der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V zu folgender Entscheidung gelangt:

Die Anwendung von AK Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko, bei denen die Implantation eines DES in Betracht kommt, ist bei nachgewiesener höherer Schädlichkeit gegenüber der Vergleichstherapie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gemäß § 137c Abs. 1 Satz 2 SGB V) nicht erforderlich und weist auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf. Sie bleibt damit nicht mehr Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung oder im Rahmen von klinischen Studien.

Die Leistungserbringung im besonderen Einzelfall gemäß 2. Kapitel § 13 Abs. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA und § 2 Abs. 2 der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) bleiben hiervon unberührt.

Berlin, den TT. Monat 201J

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

D-4.3 Eingegangene Stellungnahmen

D-4.3.1 Bundesärztekammer



Stellungnahme der Bundesärztekammer

gem. § 91 Abs. 5 SGB V
über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronarge-
fäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit hohem Restenoserisiko

Berlin, 14.01.2013

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer

Hintergrund

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 10.12.2012 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Stellungnahme gemäß § 91 Abs. 5 SGB V bezüglich einer Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung - Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit hohem Restenoserisiko - aufgefordert.

Der G-BA stützt seine Bewertung des Nutzens von antikörperbeschichteten Stents (AK-Stents) zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko maßgeblich auf die Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten Studie (TRIAS-HR), in der im Zeitraum zwischen 2007 und 2009 über 600 Patienten mit hohem Restenoserisiko zu einer Therapie entweder mit medikamentenbeschichteten Stents (drug eluting stents, DES) oder mit AK-Stents randomisiert wurden und dann für fünf Jahre nachbeobachtet werden sollten. Die Studie war jedoch wegen gravierender Sicherheitsbedenken nach Rekrutierung der Hälfte der vorgesehenen Patientenzahl abgebrochen worden, nachdem ein Jahr nach Studienbeginn eine statistisch signifikante Unterlegenheit der eingesetzten antikörperbeschichteten Stents bzgl. wesentlicher Endpunkte beobachtet worden war.

Der G-BA hatte daraufhin das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der AK-Stents bei Koronargefäßstenosen mit hohem Risiko einer Restenose beauftragt. Dabei wurde das Ergebnis der TRIAS-HR-Studie als wesentlich bestätigt, indem AK-Stents bei Patienten mit hohem Restenoserisiko, bei denen der Einsatz von DES in Betracht kommt, nicht das Potenzial einer Alternativtherapie haben, da auf der Grundlage der Ergebnisse der Nutzenbewertung von höherer Schädlichkeit gegenüber der relevanten Vergleichstherapie auszugehen ist. Allerdings existiere innerhalb dieser Hochrisikopatienten eine Subgruppe, bei denen der Einsatz von DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht komme. Zu dieser Patientengruppe könne die vorliegende Potenzialabschätzung keine Aussagen treffen. Diese Patientengruppe ist noch Gegenstand weiterer Beratungen im G-BA. Ebenfalls noch nicht berührt durch den vorliegenden Beschlussentwurf ist die Stent-Versorgung von Niedrigrisikopatienten.

Der im Unterausschuss Methodenbewertung konsentiertere Beschlussentwurf sieht vor, die Leistung „Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit hohem Restenoserisiko, für die die Anwendung eines medikamentenbeschichteten Stents (drug eluting stent, DES) in Betracht kommt“ in seiner „Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung“ als ausgeschlossene Behandlungsmethode einzustufen.

Die Bundesärztekammer nimmt zur geplanten Richtlinienänderung wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer hat zum Beschlussentwurf keine Änderungshinweise.

Berlin, 17.01.2013



Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH
Leiter Dezernat 3

D-4.3.2 OrbusNeich Medical GmbH



- E I N S C H R E I B E N -

Herrn
Dr. Harald Deisler
Vorsitzender des Unterausschuss Methodenbewertung
Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystrasse 8
10623 Berlin

10. Januar 2013

Beratungsverfahren gemäß § 137c SGB V zu Antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Restenoserisiko

Stellungnahme des betroffenen Medizinprodukteherstellers OrbusNeich Medical nach § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2

Sehr geehrter Herr Vorsitzender Dr. Deisler,
sehr geehrte Beratungsmitglieder des Unterausschusses Methodenbewertung,

wir bedanken uns für die Übermittlung der Unterlagen zur Wahrnehmung des Stellungnahmerechts gemäß § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V zum geplanten Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHM-RL) hinsichtlich des Einsatzes des antikörperbeschichteten Koronarstents.

Gerne nehmen wir Stellung und beziehen uns dabei auf den Beschlussentwurf, die Tragenden Gründe zum Beschlussentwurf sowie den Entwurf der zusammenfassenden Dokumentation.

Die konkretisierende Beschlussformulierung *Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit hohem Restenoserisiko, für die die Anwendung eines medikamentenbeschichteten Stents (drug-eluting stent, DES) in Betracht kommt*, ist unter alleiniger Betrachtung von Studien des Evidenzgrades I (a+b) für den **ausschließlich** mit Antikörpern beschichteten Stent inhaltlich prinzipiell sachgerecht. Da der ausschließlich mit Antikörpern beschichtete Stent jedoch nicht mit dem Einsatz von DES konkurriert, bezieht sich der aktuelle Beschlussentwurf auf eine Patienten-Subpopulation, die **nicht** im Fokus der zugehörigen Behandlung steht.

In den Tragenden Gründen zum vorliegenden Beschlussentwurf wird zudem explizit und zielführend darauf hingewiesen, dass *der Nutzen von AK-Stents zur Behandlung von Patienten mit Koronargefäßstenosen mit einem geringen Restenoserisiko nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung ist, da hier gegenwärtig noch geeignete Studien durchgeführt werden*. Verwiesen sei hier auf die noch laufende TRIAS LR Studie (<http://isrctn.org/> ID-Nr. 47701105).

OrbusNeich Medical GmbH

Gustav-Stresemann-Ring 1
65189 Wiesbaden
Germany

Tel: +49.611.5057.820
Fax: +49.611.5057.818

kundenservice@OrbusNeich.com
www.OrbusNeich.com

Deutsche Bank AG
BLZ 510 700 24
Konto 0122101 00

Geschäftsführer:
Stefan B. Beerhalter

Wiesbaden HFB 23466
USt-IdNr. DE258854429



Eine Definition von Läsionen mit geringem Risiko einer Restenose wird allerdings nicht gegeben. Lediglich in den Patienteneinschlusskriterien zur TRIAS HR Studie (Klomp M. et al, J. Am. Coll. Cardiol. Interv. 2011;4;896-904), die augenscheinlich im Mittelpunkt der vorliegenden Beschlussfassung steht, finden sich entsprechende Kriterien für ein **hohes Risiko** für eine Restenose. In dieser Studie musste dafür mindestens einer der folgenden vier Faktoren zutreffen:

- Chronischer Koronararterienverschluss
- Koronararterienstenose mit einer visuell bestimmten Länge von 20 mm oder länger
- Läsion in einer Koronararterie mit einem visuell bestimmten Diameter von 2,8 mm oder weniger
- Jegliche Läsion bei Diabetikern

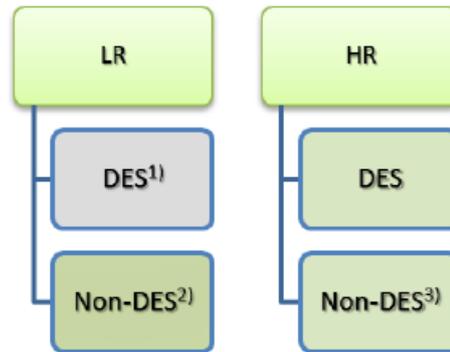
Des Weiteren wird durch den G-BA aus unserer Sicht zutreffend konkretisiert, dass der Beschluss sich nicht auf die Behandlung von Patienten bezieht, *bei denen die Implantation des DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt*. Abermals wird dieses Kriterium jedoch nicht definiert.

Patienten, für die der Einsatz eines DES nicht, bzw. schlecht geeignet ist, sind in den europäischen Leitlinien der ESC / EACTS zur myokardialen Revaskularisation beschrieben (Tabelle 35 in Wijns W. et al. Eur Heart J 2010;31(20):2501-2555). Danach umfasst das Spektrum der (relativen) Kontraindikation für den Einsatz eines DES folgende Situationen:

- Schwierig zu erhebende Anamnese / klinische Vorgeschichte, insb. im Falle schwerer, akuter Erkrankungen wie z.B. STEMI oder kardiogener Schock
- Zu erwartende schlechte Compliance hinsichtlich der notwendigen dualen Antiplättchentherapie (DAPT) zur Stentthromboseverhinderung, inkl. Patienten mit multiplen Komorbiditäten und Einnahme vieler verschiedener Medikamente
- Baldige, nicht verschiebbare Operationen, die eine Unterbrechung der DAPT erfordern
- Erhöhtes Blutungsrisiko
- Bekannte ASS- oder Clopidogrel/Prasugrel/Ticagrelor-Unverträglichkeit
- (Absolute) Indikation zur Langzeit-Antikoagulation

Zusammenfassend sind damit drei Patientengruppen **nicht** Gegenstand dieser Beschlussfassung:

- 1) Niedriges Restenoserisiko (LR) und Indikation DES (DES)
- 2) Niedriges Restenoserisiko (LR) und Kontraindikation DES (Non DES)
- 3) Hohes Restenoserisiko (HR) und Kontraindikation DES (Non DES)



OrbusNeich wird im Folgenden seine Stellungnahme ausschließlich auf die Patientengruppe "Hohes Restenoserisiko und Indikation DES" (HR-DES) beziehen. Sollte der G-BA den Beschluss oder Aussagen im Beschluss wider Erwarten auf andere Patientengruppen erfassen, erbitten wir einen Hinweis und die Möglichkeit einer vorherigen Stellungnahme zu solchen anderen Patientengruppen.

Der im Fokus der Beschlussfassung stehende, ausschließlich mit Antikörpern beschichtete GENOUS Stent verfügt auf der Außen- und Innenseite der Stentstreben über kovalent angebrachte, nicht-humane anti-CD34 Antikörper, welche im Blut befindliche endotheliale Vorläuferzellen (EPCs) auf der Stentoberfläche binden. Von dort aus differenzieren die EPCs und bilden zügig eine Endothelschicht aus, welche die Stentstreben vollständig bedeckt. Die Einheilung des Stents kann auf diese Weise aktiv beschleunigt und dadurch das Thromboserisiko am körperfremden Material reduziert werden. Darum eignet sich der Stent speziell für die beschriebenen (relativen) Kontraindikationen zum Einsatz eines DES, wenn die notwendige Thromboseprophylaxe nicht oder nicht kontinuierlich durchgeführt werden könnte.

Das Wirkprinzip des GENOUS Stent, mit seinem auf Antikörpern basierendem „Pro-Healing“-Konzept zur Bindung endothelialer Vorläuferzellen (EPCs), ist in Proof-of-Concept-Studien, u.a. mit vergleichenden humanen ex vivo und nicht-humanen Modellen nachgewiesen worden. Der GENOUS Stent ist im Vergleich zu einem nicht-medikamentenfreisetzenden Stent (BMS) in der Lage mehr endotheliale Vorläuferzellen zu binden und weniger thrombogenes Material anzuziehen.

Darüber hinaus ist der Stent in klinischen Studien mit insgesamt über 8.000 Patienten und geringer Komplikationsrate zum Einsatz gekommen. Speziell die fast 5.000 Patienten einschließende e-HEALING Registerstudie (Silber S. et al, EuroIntervention 2011;6:819-825) zeigt die Wirksamkeit des Sicherheitskonzepts des Stents in einer „Real-Life“-Patientenpopulation. Deren nicht-randomisierte Ergebnisse, in Kombination mit den vergleichenden humanen ex vivo Ergebnissen sowie den Ergebnissen einiger kleiner randomisiert-kontrollierten Studien geben deutliche Hinweise auf die Überlegenheit des GENOUS gegenüber BMS im klinischen Rahmen.

Die klinische Datenlage wurde im April 2012 auf Basis einer systematischen, sorgfältig dokumentierten und transparent ausgewerteten **Literaturrecherche von OrbusNeich zusammengestellt und dem G-BA in einem 150-seitigen Fragen-Antworten-Katalog als Stellungnahme übermittelt.**



Sowohl der IQWiG-Bericht Nr. 138 (Rapid Report N12-01 in der Version 1.1) mit Datum 07.09.2012, als auch der vom G-BA an uns übermittelte Entwurf zur Beschlussfassung fußt hingegen in fast ausschließlicher Weise auf einer einzigen Publikation zur TRIAS HR Studie. Aus der TRIAS HR Studie lässt sich aber nicht rechtfertigen, den Einsatz von antikörperbeschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen von der Versorgung im Rahmen der Krankenhausbehandlung auszuschließen.

Wir weisen in diesem Zusammenhang darauf hin:

- Ziel der TRIAS HR Studie war es, Nichtunterlegenheit des ausschließlich antikörperbeschichteten GENOUS Stents gegenüber DES hinsichtlich des Kompositendpunktes „Target Lesion Failure“ (definiert als Komposit aus kardialem Tod, Myokardinfarkt - außer ausgehend von einer nicht behandelten Koronararterie - oder klinisch notwendige Zielläsionsrevaskularisation) innerhalb eines Jahres zu untersuchen.
- Vor dem Hintergrund, dass der GENOUS Stent Sicherheit bei bekannten Blutungs- und Thromboserisiken bieten kann und mit dem Einsatz von DES aus heutiger Sicht nicht konkurriert, ist die Studienhypothese und das daraus folgende Studiendesign als inadäquat gewählt zu werten.
- Der Grund für den frühzeitigen Studienabbruch war, dass der inadäquat gewählte Nicht-Unterlegenheits-Endpunkt für GENOUS durch eine weitere Patientenrekrutierung statistisch nicht mehr erreicht werden konnte.
- Zum Zeitpunkt des Studienabbruchs waren aber nur etwa die Hälfte der für den Interventionsarm vorgesehenen Patienten eingeschlossen worden – sämtliche nachfolgenden Analysen basieren folglich auf einer unzureichend großen Studienpopulation.
- Letzterer Aspekt spiegelt sich in einer korrekt durchgeführten statistischen Analyse zum Auftreten von Myokardinfarkten in den beiden TRIAS HR Studiengruppen (GENOUS vs. DES). Im vorliegenden Entwurf der Tragenden Gründe zur Beschlussfassung und der zusammenfassenden Dokumentation des Bewertungsverfahrens werden – basierend auf dem Rapid Report des IQWiG – Ein-Jahres-Raten von 4,3 % (13 von 304 Patienten) beim GENOUS Stent und 1,6 % (5 von 318 Patienten) bei DES aufgeführt. Auf Grundlage einer üblichen Berechnungsweise des Signifikanzniveaus wird die Aussage getroffen, dass das Risiko eines Myokardinfarkts im Falle des GENOUS Stent signifikant erhöht sei ($p = 0.046$). **Diese Aussage ist nicht zu halten.** Wird der üblicherweise in solchen Fällen angewandte exakte Test von Fisher zur Berechnung des Signifikanzniveaus herangezogen, ergibt sich ein **p-Wert von 0.055**. Es gibt daher **keinen** statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Auftretens von Myokardinfarkten in den beiden Studienarmen. **Bitte entnehmen Sie weitere Details der statistischen Stellungnahme zum Rapid Report des IQWiG in der Anlage dieses Schreibens, erstellt vom unabhängigen Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie des Universitätsklinikums Köln (IMSIE).**



- Dieselbe grundlegende Problematik gilt für jegliche intendierte Subgruppen-Analyse der TRIAS HR Studie: Die Studienergebnisse sind nicht aussagekräftig, da die Patientenzahl verschiedener möglicher Subgruppen um ein Vielfaches zu klein ist, um tatsächlich vorhandene Effekte statistisch verlässlich nachweisen zu können.
- Für die gesamte Studienpopulation ist darüber hinaus ebenso kritisch zu sehen, dass lediglich die Ergebnisse für eine Nachbeobachtungszeit von nur einem Jahr verfügbar sind. In der TRIAS-Pilotstudie, für die Zwei-Jahres-Ergebnisse vorliegen, ist erkennbar, dass sich in der langen und sehr langen Frist die ohnehin nicht-signifikanten Unterschiede im primären Kompositendpunkt zwischen den beiden Patientengruppen (GENOUS vs. DES) verringern – bedingt durch eine höhere Rate von Zielläsionsrevaskularisationen in den Patienten mit einem DES. Dies verdeutlicht, dass eine längere Nachbeobachtungszeit für die in der TRIAS HR eingeschlossenen Patienten notwendig ist, um Schlussfolgerungen zu ziehen.
- Insgesamt ist festzuhalten, dass die TRIAS HR Studie allenfalls nicht belastbare Anhaltspunkte auf eine ohnehin erwartete höhere Wirksamkeit (weniger Restenosen bzw. Reinterventionen) des DES gegenüber GENOUS bei Patienten mit einem hohen Risiko für Restenosen zeigen kann, sie aber keinen Nachweis erbringt, dass GENOUS für die eingeschlossenen Patienten nicht sicher ist.

Während diese, für generalisierte Aussagen unzulängliche Studie, zu einer regulativen Entscheidungsfindung im Jahr 2012/2013 herangezogen wird, ist der kardiologischen Fachgemeinschaft bereits seit mehreren Jahren bewusst, dass der GENOUS Stent ausschließlich in Ergänzung zum DES in bestimmten Patienten zu sehen ist. Entsprechend wird der Stent nur in der oben beschriebenen Zielpatientenpopulation eingesetzt, was sich in den Zahlen der Fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) des Statistischen Bundesamtes spiegelt (1.192 Fälle in 2011, 1.133 Fälle in 2010).

Vor diesem Hintergrund ist das Bewertungsverfahren zum rein antikörperbeschichteten GENOUS Stent durch den G-BA auf Basis der TRIAS HR Studienergebnisse und des Einsatzfokus des GENOUS nicht geeignet, um einen Ausschluss im Sinne des § 137c SGB V zu beschließen. Das Gesetz fordert, dass der Nutzen der in Rede stehenden Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist (§ 137c Abs. 1 Satz 2 SGB V). Es trifft – anders als im Entwurf der Tragenden Gründe behauptet – nicht zu, dass für den GENOUS Stent aus der TRIAS HR Studie geschlossen werden kann, dass er schädlich oder unwirksam ist. Weder ist eine höhere Schädlichkeit des antikörperbeschichteten GENOUS Stents nachgewiesen, noch ein geringerer Nutzen. Ein Trend oder Hinweis genügt hierfür nicht. Vielmehr sind in solch einem Fall weitere Erkenntnisse abzuwarten und ggf. eine Richtlinie zur Erprobung zu erlassen (§ 137c Abs. 1 Satz 3 SGB V).



Sollte der G-BA dennoch die geplante Beschlussfassung umsetzen, so weisen wir in Ergänzung und zur deutlichen Abgrenzung des im vorliegenden Verfahren im Fokus befindlichen, ausschließlich antikörperbeschichteten GENOUS Stent, ausdrücklich auf den Unterschied zu einer neuen Entwicklung im Bereich der Koronarstents hin: den COMBO Stent.

Der COMBO Stent kombiniert die Abgabe des antiproliferativen Wirkstoffs Sirolimus zur Gefäßwand hin (gleichwertig eines konventionellen DES) mit der luminalen Bindung von endothelialen Vorläuferzellen zur beschleunigten Endothelialisierung mittels Antikörpern. Das neue duale Behandlungskonzept, welches sich kurz vor Abschluss des Verfahrens zur CE-Kennzeichnung befindet, wird sich dem Vergleich mit konventionellen DES-Technologien stellen und unserer Überzeugung nach einen Durchbruch hinsichtlich langfristiger Wirksamkeit, Sicherheit und Kosteneffektivität darstellen. Erste Ergebnisse der REMEDEE First-in-Man-Studie des COMBO Stents, stützen diese Ansicht. Nähere Informationen finden Sie in der Anlage zu diesem Schreiben.

In diesem Zusammenhang verweisen wir auf die Aussage des G-BA im Entwurf der zusammenfassenden Dokumentation zum vorliegenden Beratungsverfahren. Auf Seite 9 des G-BA Dokumentes ist in kursiv hervorgehoben: *„Die Behandlung unter Beratung ist der alleinige Einsatz des nur mit dem Antikörper CD34+-beschichteten Stents bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, die ein erhöhtes Risiko für Restenose aufweisen.“*. Dieser Hinweis ist im Hinblick auf jegliche, herstellerunabhängige, zukünftige Neuentwicklung von Stenttechnologien unter Einbeziehung von Teilen des Konzepts der Antikörperbeschichtung von zentraler Bedeutung. Wir regen an, diese Formulierung gegebenenfalls in dem Beschlusstext zur Änderung der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus unter § 4 aufzuführen:

In § 4 („Ausgeschlossene Methoden“) wird nach Nummer 14 folgende Nummer 15 angefügt:
 „15 Einsatz von **ausschließlich** mit Antikörpern beschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen ...

Darüber hinaus wären gegebenenfalls die Kriterien „Hohes Risiko einer Restenose“ sowie **„(Relative) Kontraindikation des Einsatzes eines DES“** im Beschlusstext zu definieren, um für medizinische Leistungserbringer und GKVn gleichermaßen Klarheit zu schaffen.

Wir bitten hiermit den Gemeinsamen Bundesausschuss, alle in dieser Stellungnahme vorgebrachten Aspekte im Kontext des laufenden Bewertungsverfahrens zu berücksichtigen.

Darüber hinaus würden wir gerne die Gelegenheit wahrnehmen, durch eine mündliche Stellungnahme im Rahmen einer Anhörung mit Ihnen direkt in Diskussion zu treten.



Wir bedanken uns für die Berücksichtigung unserer Stellungnahme.

In der Anlage zu diesem Schreiben finden Sie eine kurze Zusammenfassung zum COMBO Stent und dessen gegenwärtiger Studienlage.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

ORBUSNEICH

A handwritten signature in black ink, appearing to read "SB", is positioned above the printed name of the signatory.

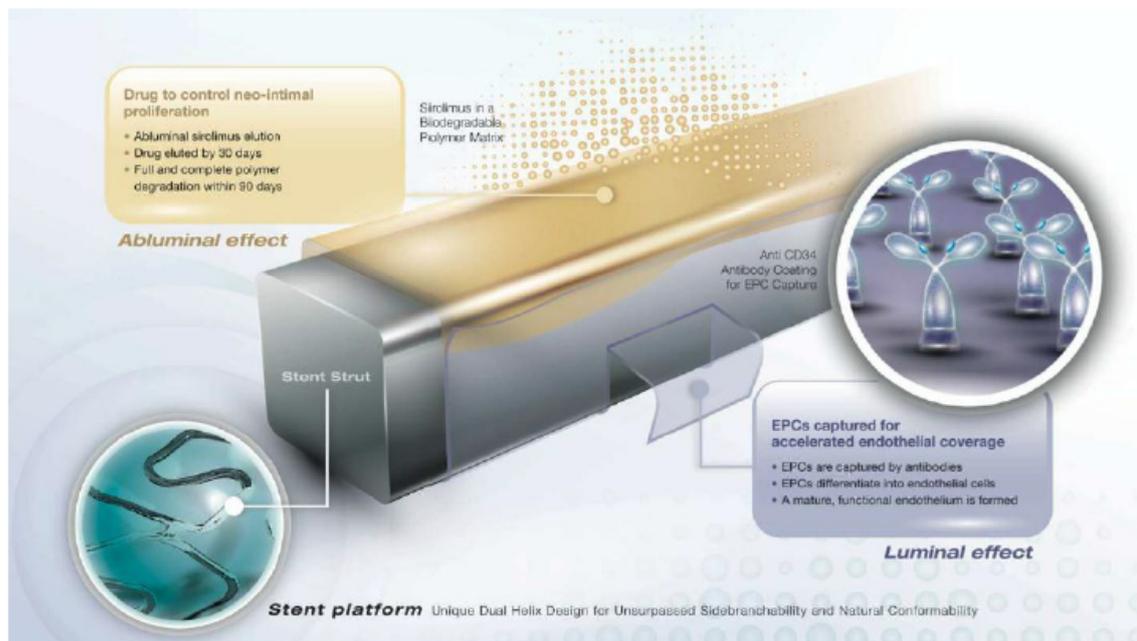
Stefan B. Beerhalter
Geschäftsführer

Anlage: - Konzept des COMBO Stents
 - Statistische Stellungnahme Universitätsklinikum Köln IMSIE -
 Institutsdirektor: Univ.-Prof. Dr. Walter Lehmacher



Konzept des COMBO Stent

Auf Basis des Wirkmechanismus der Antikörperbeschichtung und des zugehörigen Sicherheitskonzepts, ist ein völlig neuer Ansatz als Weiterentwicklung des medikamentenfreisetzenden Stents (DES) geschaffen worden. Das neue Konzept kombiniert die Medikamentenfreisetzung zur Gefäßwand hin (Wirkstoff: Sirolimus) mit einer luminalen Antikörperbeschichtung zur beschleunigten Endothelialisierung nach der Stentplatzierung.



Ergebnisse der laufenden, klinischen, randomisiert-kontrollierten REMEDEE First-in-Man Studie zum COMBO Stent haben gezeigt, dass der Stent gegenüber DES nicht unterlegen ist hinsichtlich des Endpunkts "angiographic late lumen loss". Außerdem zeigen die Ergebnisse die Wirksamkeit des Stents bei der Kontrolle der neointimalen Proliferation, der Vermeidung von Restenosen und der Notwendigkeit zu wiederholten Revaskularisationen.

Die Studie vergleicht den neuen COMBO Stent mit DES in 183 Patienten in zwei Studienarmen (Zuteilungsrate 2:1), mit einer geplanten Nachbeobachtung von fünf Jahren bis 2015. Die primären Studienendpunkt-Ergebnisse der REMEDEE-Studie wurden während des TCT-Kongresses 2011 präsentiert. Der "angiographic in-stent late lumen loss" stellte sich neun Monate nach der Stentimplantation für den COMBO Stent als nicht-unterlegen gegenüber dem konventionellen DES dar. Der primäre Studienendpunkt wurde damit erreicht. Neben dem primären Endpunkt gibt es eine Reihe sekundärer Endpunkte wie Stentthrombosen, Restenoserate und weitere klinische Parameter, die untersucht werden. Die zentralen Ergebnisse des zwölfmonatigen Follow-Ups waren zusammengefasst:



- Der primäre Studienendpunkt zur Nicht-Unterlegenheit „in-stent late lumen loss“ wurde für den COMBO Stent erreicht und belief sich auf 0.39 ± 0.45 mm verglichen mit 0.44 ± 0.56 mm bei Verwendung des DES
- Die In-Stent-Restenoserate der Interventionsgruppe (COMBO) lag bei 5.5% vs. 9.6% im Kontrollarm (konventioneller DES)
- Die Todesrate in der Interventionsgruppe betrug 1% vs. 0% in der DES-Gruppe
- Herzinfarkte traten in 2.4 % der Interventions- und 1.7% der Kontrollgruppe auf
- MACE (major adverse cardiac events) wurden im Interventionsarm in 8.7% vs. 11% in der Kontrollgruppe registriert
- Stentthrombosen traten in keiner der Gruppen auf

Die Ergebnisse zeigen klar das Potenzial der neuen Stentgeneration auf: Das grundlegende Sicherheitsprinzip der Antikörperbeschichtung in das herkömmliche Prinzip der medikamentenfreisetzenden Stents zu integrieren und eine gleichermaßen sichere und wirksame Behandlung zu ermöglichen.



**UNIKLINIK
KÖLN**

Institut für Medizinische
Statistik, Informatik
und Epidemiologie

Uniklinik Köln | IMSIE | 50924 Köln



Institutsdirektor:
Univ.-Prof. Dr. Walter Lehmacher

Telefon: +49 221 478 6500
Telefax: +49 221 478 6520
Walter.Lehmacher@Uni-Koeln.de

Prof. Dr. L./mu

Köln, 10.01.2013

Statistische Stellungnahme zum Rapid Report – IQWiG-Bericht “Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko“

Bezüglich der Häufigkeit der Myokardinfarkte werden 1-Jahres-Raten von 13/304 (4,3 %) beim AK-Stent und 5/318 (1,6 %) bei DES angegeben.

Es wird ein OR = 2,80 mit einem asymptotischen 95%-KI = [0,98; 7,94] angegeben; siehe Tab. 19.

Kerpener Str. 62, Geb. 22
50937 Köln
Telefon +49 221 478-6501
Telefax +49 221 478-6520
www.uk-koeln.de

Universitätsklinikum Köln (AöR)
Vorstand: Prof. Dr. Edgar Schömig (Vorsitzender und Ärztlicher Direktor) • Dipl.-Kfm. Günter Zwilling (Kaufmännischer Direktor)
Prof. Dr. Thomas Krieg (Dekan) • Vera Lux (Pflegedirektorin) • Prof. Dr. Peer Eysel (stellv. Ärztlicher Direktor)
Bank für Sozialwirtschaft Köln • BLZ: 370 205 00 • Konto: 815 0000 • IBAN: DE04 3702 0500 0008 1500 00 • BIC: BFSWDE33XXX
Steuernummer: 223/5911/1092 • Ust-IdNr.: DE 215 420 431 • IK: 260 530 283
ÖPNV: Straßenbahn Linie 9 Hst. Lindenburg, Linie 13 Hst. Gleueler Str./Gürtel • Bus Linie 146 Hst. Leibplatz

Tabelle 19: Ergebnisse zum Myokardinfarkt zum Vergleich AK-Stents- vs. DES-Implantation

Endpunkt Studie	AK-Stent		DES		AK-Stent vs. DES	
	N ^a	Ereignisse n (%)	N ^a	Ereignisse n (%)	OR [95 %-KI]	p-Wert
Myokardinfarkt						
TRIAS-Pilot 2010 ^b						
2-Jahres-Ergebnisse	98	3 (3,1)	95	6 (6,3) ^c	0,47 [0,11; 1,93]	0,296 ^d
1-Jahres-Ergebnisse	98	3 (3,1)	95	5 (5,3) ^c	0,57 [0,13; 2,45]	0,531 ^d
TRIAS-HR 2011 ^e						
1-Jahres-Ergebnisse	304	13 (4,3)	318	5 (1,6)	2,80 [0,98; 7,94] ^b	0,046 ^e
Meta-Analyse ^{f, g} (Heterogenität: Q = 3,96, df = 1, p = 0,046, I ² = 74,8 %)						
a: Anzahl ausgewerteter Patienten.						
b: Myokardinfarkte im Zielgefäß.						
c: Eigene Berechnung, asymptotisch. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.						
d: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [50]).						
e: Gesamtrate aller Myokardinfarkte, unveröffentlichte Daten.						
f: Eigene Berechnung, Meta-Analyse der Ergebnisse jeweils zur maximal vorliegenden Beobachtungsdauer (TRIAS-Pilot: 2-Jahres-Ergebnisse, TRIAS-HR: 1-Jahres-Ergebnisse). Meta-Analyse der 1-Jahres-Ergebnisse beider Studien liefert die gleiche Gesamtaussage.						
g: Modelle mit zufälligen Effekten (nach DerSimonian und Laird [38]).						
AK: Antikörper, DES: Drug-eluting stent, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio						

Dann wird in Tabelle 19 ein p-Wert mit der Anmerkung „c: Eigene Berechnung, asymptotisch ...“ von 0,046 angegeben. Im Text wird angegeben, dass ein exakter p-Wert nach der CSZ-Methode berechnet wird.

Der üblicherweise angewandte exakte Test von Fisher ergibt ein p = 0,055, berechnet z. B. mit SPSS.

Deshalb kann die Aussage „Dieser Unterschied war statistisch signifikant“ so nicht gehalten werden; richtigerweise muss festgestellt werden, dass der exakte Test (nach Fisher) mit p = 0,055 keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden MI-Raten zeigt.

Es ist auch festzuhalten, dass die Daten der TRIAS-Pilotstudie deskriptiv sogar Vorteile in den 1- und 2-Jahres-Ergebnissen für den AK-Stent zeigten; auch unter diesem Licht werden hier die grenzwertigen, mit einem unüblichen Test berechneten Ergebnisse der TRIAS-Studie völlig überinterpretiert.

Weiter ist anzumerken, dass die TRIAS-Studie abgebrochen wurde und somit unterpower ist, relevante Vergleiche zwischen AK-Stents und DES durchzuführen. Auch bleiben die wichtigeren Langzeitergebnisse der TRIAS-Studie abzuwarten.



Prof. Dr. W. Lehmacher

D-4.4 Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß § 12 Abs. 3 Verfahrensordnung
des Unterausschusses Methodenbewertung

**hier: Änderung der Richtlinie Methoden
Krankenhausbehandlung (KHMe-RL)
AK Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen
bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem
Restenoserisiko**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 28. Februar 2013
von 13.24 Uhr bis 13.58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma OrbusNeich Medical GmbH:

Herr Beerhalter

Herr Dr. Ligtenberg

Beginn der Anhörung: 13.24 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Dann darf ich Sie beim Unterausschuss Methodenbewertung herzlich begrüßen. Ich darf mich ausdrücklich dafür bedanken, dass Sie es möglich gemacht haben, nicht nur eine schriftliche Stellungnahme abzugeben, die wir gründlich gelesen haben, sondern auch persönlich hier vorbeizukommen und der mündlichen Anhörung beizuwohnen. Es geht um das Thema Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung, hier: AK Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Restenoserisiko.

Wir haben es hier mit der Organisation OrbusNeich Medical GmbH zu tun. Die Ehre ihrer Anwesenheit geben uns Herr Beerhalter und Herr Ligtenberg. Herzlich willkommen noch einmal! Ich darf auch Sie der guten Ordnung halber darauf hinweisen – das tue ich quasi gebetsmühlenartig bei jedem –, dass wir hier ein stenografisches Wortprotokoll fertigen. Es wird veröffentlicht werden. Das heißt, Sie werden Ihre Wortbeiträge nachlesen können.

Wir führen diese Anhörung nach den Vorgaben unserer Verfahrensordnung durch. Danach dient die mündliche Anhörung in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.

Wir kennen selbstverständlich Ihre schriftlichen Stellungnahmen, haben sie auch gelesen. Sie haben sich an mich persönlich per Einschreiben gewandt. Gehen Sie insoweit davon aus, dass das alles ordnungsgemäß gelesen worden ist. Nichtsdestotrotz möchte ich Ihnen selbstverständlich Gelegenheit geben, noch einmal Ihre Hauptargumente insoweit vorzutragen. Ich bitte Sie allerdings, nicht die Stellungnahme von Seite 1 bis Seite 24 voll vorzutragen, sondern vielleicht einen Extrakt daraus.

Wir haben uns vorgenommen, dass die mündliche Anhörung circa 30 Minuten dauern wird. Das ist kein Dogma; es kann weniger, aber auch mehr sein. Fühlen Sie sich durch die 30 Minuten nicht bedrängt, über das Maß hinaus kurz zu sein. Das, was Sie sagen wollen, soll hier selbstverständlich getätigt werden. Wer möchte das Wort zum Eingangsstatement ergreifen? – Herr Beerhalter, Sie haben das Wort.

Herr Beerhalter (OrbusNeich Medical): Herr Dr. Deisler, vielen Dank. – Ich möchte uns vielleicht kurz vorstellen. Ich bin Geschäftsführer für die Firma OrbusNeich hier in Deutschland, verrete sozusagen die geschäftlichen Interessen. Herr Dr. Ligtenberg ist bei uns zuständig für den Bereich Produktentwicklung und auch klinische Studien innerhalb Europas.

Als Erstes möchte ich geme dem Gemeinsamen Bundesausschusses Danke sagen für die Möglichkeit, dass wir heute zur mündlichen Stellungnahme eingeladen wurden. Meine Kenntnis ist so, dass das Ihre Ordnung zwar vorsieht, Sie aber nicht verpflichtet sind, das tatsächlich zu tun. Von daher: Herzlichen Dank!

Insgesamt möchte ich auf unsere 150-seitige Stellungnahme verweisen, die wir im April letzten Jahres schon eingereicht haben. Herr Dr. Deisler, Sie haben darauf hingewiesen, dass Sie sie geprüft haben und dass sie in die ganze Bewertung einfließen wird. Aber im Wesentlichen, denke ich, ist diese Anhörung nicht dazu gedacht, das wir die Argumente im Einzelnen wiederholen. Darauf möchte ich an dieser Stelle auch verzichten. Ich möchte mich aber trotzdem dafür bedanken, dass wir die Möglichkeit bekommen haben, schriftlich Stellung zu nehmen, was wir auch getan haben. Insgesamt

ist mein Eindruck so, dass der Gemeinsame Bundesausschuss durchaus eine differenzierte Sichtweise dieser Thematik anstrebt und sich in die Details einarbeitet.

Wir beschäftigen uns heute mit der Fragestellung bezüglich des antikörperbeschichteten Stents in Bezug auf das Kollektiv von Hochrisikopatienten. Vielleicht muss man später noch einmal darüber diskutieren, was sich dahinter verbirgt.

Vielleicht zum Verständnis – das Gremium insgesamt ist hier doch etwas größer; ich wollte kurz darauf eingehen, was die Zielpopulation dieses antikörperbeschichteten Stents ist –: Dieser Stent wurde von der Indikation her nicht als Ersatz für den medikamentenbeschichteten Stent entwickelt, sondern als Ergänzung. Von daher wird er heute hauptsächlich da eingesetzt, wo ein medikamentenbeschichteter Koronarstent nicht eingesetzt werden kann, die sogenannten relativen Kontraindikationen für Drug Eluting Stents. In den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie gibt es sogenannte relative Kontraindikationen für Drug Eluting Stents. Genau das ist eine Population, wo dieser Stent zum Einsatz kommt.

Was vielleicht auch noch interessant ist – das ist eine Thematik, mit der sich nicht jeder beschäftigt –: In Deutschland werden pro Jahr circa 230.000 Personen mit Stents versorgt. Laut Statistischem Bundesamt gab es im Jahre 2011 1.192 Fälle mit einem antikörperbeschichteten Stent; zum Vergleich: 2010 waren es 1.133 Fälle. Wir sprechen hier also von einer Häufigkeit von 0,3 Prozent der Patienten, die hier in Deutschland pro Jahr einen Stent bekommen.

Mein Verständnis ist, dass wir auf das ganze Thema Studien in Form von Fragen von Ihrer Seite noch eingehen. Im Augenblick möchte ich darauf verzichten, das im Einzelnen zu beschreiben. Im Wesentlichen ist es so, dass der Entwurf, der uns zugesandt wurde, sich um eine Studie dreht. Die Studie heißt TRIAS High Risk Studie. Sie wurde von der Uniklinik in Amsterdam gemacht. Sie wurde nicht zu Ende geführt. Sie ist sozusagen abgebrochen worden. Warum? Deshalb, weil bei der wissenschaftlichen Fragestellung, die zugrunde gelegt wurde, ob der antikörperbeschichtete Stent im Vergleich zum Drug Eluting Stent in einem bestimmten Kollektiv, also im Hochrisikokollektiv, vergleichbare Ergebnisse liefert, nach der Hälfte der Patienten absehbar war, dass das Ziel, das man damals hatte, nicht erreicht werden kann. Von daher hat es keinen Sinn gemacht, noch mehr Patienten einzuschließen. Das war der Grund, warum die Studie abgebrochen wurde. Sie wurde nicht aus irgendwelchen Sicherheitsüberlegungen abgebrochen, dass man gesagt hat, es wäre etwas passiert oder es seien irgendwelche Bedenken da, sondern man hat einfach gesagt: Es macht keinen Sinn, eine Studie weiterzuführen, deren Ergebnis man im Grunde genommen schon kennt.

Insgesamt sind wir der Meinung, dass die TRIAS High Risk Studie nicht geeignet ist, um einen Ausschluss der Behandlungsmethode im Sinne von § 137c SGB V zu beschließen, da kein Nachweis der Schädlichkeit oder der Unwirksamkeit aus dieser Studie herausgelesen werden kann.

Uns ist der Entwurf bezüglich der Beschlussfassung zugegangen. Was uns in diesem Zusammenhang sehr wichtig erscheint: In dem angestrebten Beschluss werden Begriffe verwendet, die einer Definition bedürfen. Wenn der Gemeinsame Bundesausschuss der Meinung ist, dass die Voraussetzungen trotzdem erfüllt sind, muss man sich ansehen: Was bedeutet ein „Hochrisikopatient“? Aus den Dokumenten, die uns zugegangen sind, ist nicht ersichtlich, wie ein Patient als Hochrisikopatient eingestuft wird.

Was auch ganz wichtig ist, ist, dass insgesamt die hohen bürokratischen Hürden für den Anwender deutlich berücksichtigt werden müssen. Wie soll das in der Praxis tatsächlich aussehen? Sie müssen sich vorstellen: Die Stents, die Produkte werden in Akutsituationen eingestellt. Das sind in den we-

nigsten Fällen tatsächlich Fälle, die geplant sind. Der Patient kommt vielmehr als Notfallpatient bei dem Arzt auf den Kathetertisch. Er muss entscheiden: Kann ich dem Patienten dieses Produkt geben, oder kann ich das nicht tun? Wenn große bürokratische Hürden aufgebaut sind, führt das de facto dazu, dass das Produkt nicht eingesetzt werden kann, rein aus verfahrenstechnischen Gründen.

Was uns auch sehr wichtig ist, ist, dass wir bezüglich der Begrifflichkeit eine Abgrenzung machen. Ich glaube, bislang verwenden Sie immer den Begriff des antikörperbeschichteten Stents. Wir würden anregen, dass man die Begrifflichkeit des ausschließlich antikörperbeschichteten Koronarstents verwendet. Warum? Ganz einfach deshalb, weil es eine neue Technologie gibt, wo man die Antikörperbeschichtung mit der Medikamentenfreisetzung kombiniert. Auch zu diesem Punkt haben wir dem Gemeinsamen Bundesausschuss schon Informationen zukommen lassen. Wir haben auch einen Vorschlag erarbeitet, wie die Begrifflichkeit hier angepasst werden könnte.

Wir wollen vermeiden, dass, wenn die Definition nicht klar gefasst ist, Unklarheiten bei den Anwendern und bei den Kostenträgern entstehen. Von daher möchten wir vermeiden, dass es zu der Folge kommt, dass die Sozialgerichtsbarkeit in langwierigen Verfahren darüber beschließen muss, was sich dahinter verbirgt. Von daher würden wir anregen, dass vorher geklärt wird, was sich hinter solchen Begriffen wirklich verbirgt.

Von meiner Seite war das das erste Statement. Die Einladung habe ich so verstanden: Es geht hauptsächlich darum, dass wir Fragen klären können, die von Ihrer Seite da sind. Die würden wir sehr gerne beantworten. Erst einmal vielen Dank.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herzlichen Dank für Ihren Vortrag. Selbstverständlich ist es so, dass der Unterausschuss Methodenbewertung es sich nicht nehmen lässt, Fragen an Sie zu stellen. Deswegen sind Sie ja da. Wir werden das auch tun. Ich habe die erste Wortmeldung, die DKG.

DKG: Ich hätte eine grundlegende Frage. Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme geschrieben und gerade bekräftigt: Die Patientengruppe, die wir mit diesem Beschluss ausschließen wollen, steht gar nicht im Fokus Ihrer Methode, also die Hochrisikopatienten. Da stellt sich für uns die Frage: Warum haben Sie die TRIAS HR – das ist eine große Multicenter-Studie – überhaupt auf den Weg gebracht, und warum sind Sie im Endeffekt mit unserer Beschlussfassung nicht einverstanden? Das ist uns nicht ganz klar geworden. Denn wir sind der Meinung, dass wir in den Beschlussunterlagen dezidiert dargestellt haben, welche Gruppe wir ausschließen, warum wir sie ausschließen und welche Patientengruppen von diesem Ausschluss nicht berührt sind.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Wer möchte antworten? Denn beide Herren haben zum Mikrofon gegriffen.

Herr Dr. Ligtenberg (OrbusNeich Medical): Mein Standort ist in den Niederlanden. Die TRIAS-HR-Studie ist eine Investigator Initiated Studie. Das ist der akademische Einfluss. Die hat die Studie so dargestellt, wie sie jetzt durchgeführt worden ist. Das ist nicht unsere Initiative gewesen.

Warum haben wir ein Problem mit den Resultaten und dem Vorschlag? Das gründet sich auf die Aussagen des IQWiG. Wir sind völlig einverstanden, dass der antikörperbeschichtete Stent eine hohe TLR-Rate, eine hohe Restenoserate hat. Wir sind aber nicht einverstanden mit der Schlussfolgerung, dass die MI-Rate, die Myokardinfarktrate, auch erhöht sei.

Zuerst einmal ist das in statistischer Hinsicht nicht richtig. Wir haben das von einem unabhängigen Experten noch einmal berechnen lassen. Der p-Wert ist nicht signifikant. Das ist die statistische Sicht.

Zweitens soll man sich die Definition von Myokardinfarkten gut anschauen. Damit sind nach ARC-Definition, Academic Research Consortium, reine Enzymerhöhungen eingeschlossen. Auch periprozedurale Infarkte mit Enzymerhöhung sind eingeschlossen.

Periprozedurale Infarkte sind nicht repräsentativ für den Stent, sondern für die Prozedur. Wenn das innerhalb eines Tages stattfindet, hat das allein damit zu tun, dass es eine brutale invasive mechanische Behandlung eines Gefäßes gegeben hat, wobei auch ein Stent implantiert worden ist. Aber die Infarkte, die sie kurzfristig darstellen, haben nichts mit den Stents oder den Stentunterschieden zu tun, sondern werden durch die invasive Behandlung verursacht.

Zweitens. Zum Verlauf der Infarkte. Es sind keine richtigen Infarkte, wie sie der Patient spürt. Er hat keine klinischen Beschwerden. Es sind reine Auswaschungen der Enzyme aus dem Herzmuskel. Das ARC-Konsortium hat das gut verstanden. Sie haben im letzten Dezember eine neue Definition veröffentlicht, wobei reine Enzymerhöhungen nicht eingeschlossen werden, nur Enzymerhöhungen mit klinischen Beschwerden. Die sind in der klinischen Evaluierung von IQWiG alle mitgezählt. So sind die veröffentlicht. Das ist auch richtig. Aber aus klinischer Sicht soll man das nicht repräsentativ für den Stent darstellen. Wenn man das herauszieht, ist es noch weniger signifikant. Der Unterschied war schon nicht signifikant, und er ist damit noch weniger signifikant geworden.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Nachfrage DKG.

DKG: Unabhängig davon, was das IQWiG herausgestellt hat, ist es so, dass die Studie abgebrochen worden ist. Sie haben vorhin gesagt: nicht aus Sicherheitsgründen. Es wundert mich aber, weil das in der Publikation als einer der beiden Gründe angegeben worden ist.

Herr Dr. Ligtenberg (OrbusNeich Medical): Das kann ich erklären. Wenn man eine klinische Studie macht, gibt es immer auch Patientenbeschwerden. Wenn man den Studienendpunkt nicht erreichen wird, wird die Studie abgebrochen, damit die Patienten nicht weiter belastet werden. Das fällt unter „Sicherheitsbeschwerden“.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Weitere Nachfrage.

DKG: Aber es bleibt nach wie vor bei einer höheren Schädlichkeit dieses Stents, verglichen mit dem medikamentenbeschichteten Stent. Wir sagen nicht, dass es per se eine superschädliche Methode ist. Aber wenn wir die Alternativmethode betrachten, den medikamentenbeschichteten Stent, kann man schon von einer höheren Schädlichkeit ausgehen. Sie haben gesagt, für die Patientengruppe, die wir ausschließen, ist der Antikörper-Stent sowieso nicht gedacht.

Herr Dr. Ligtenberg (OrbusNeich Medical): Das stimmt. Aber es gibt auch Patienten in der Hochrisikogruppe, die für DES kontraindiziert sind. Für diese Gruppe ist dieser Stent geeignet.

DKG: Das ist genau die Gruppe, die wir nicht ausschließen. Wir sind der Meinung, dass wir das deziert dargestellt haben, dass wir genau diese Patientengruppe, die relative Kontraindikationen aufweist, mit diesem Beschluss nicht berührt sehen. Wir haben das im Nachgang zu Ihrer Stellungnahme verifiziert. Wir haben die relativen Kontraindikationen, die in den europäischen Leitlinien dargestellt sind, nochmals dargestellt. Ich hoffe, dass diese Fragen dann wirklich beseitigt sind.

Zweitens zu dem, was Sie vorhin zu der Formulierung der Beschlussfassung gesagt haben, dass es sich nicht nur um den ausschließlich antikörperbeschichteten Stent handelt: Auch dem haben wir Rechnung getragen. Aber auch das hatten wir in den Tragenden Gründen richtig dargestellt: dass wir

wirklich nur diesen Stent beraten. Wir wussten auch von dem Combo Stent; aber der war von unseren Beratungen nicht umfasst. Das nur als Info.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Drängt es jemanden, darauf zu antworten? Denn es war eine reine Info.

Herr Beerhalter (OrbusNeich Medical): Ich möchte ganz gerne ein Statement abgeben, weil Sie gesagt haben, es gebe eine höhere Schädlichkeit; so haben Sie es genannt. Aus der Studie kann man herauslesen, dass es in einem Patientenkollektiv eine höhere Revascularisationsrate gibt. Wie mein Kollege Dr. Ligtenberg schon ausgeführt hat und wenn man sich das IQWiG-Gutachten dazu ansieht und hauptsächlich die anschließende Presseerklärung, die dazu herausgegeben wurde, stellt man fest: Es ist fast ausschließlich auf das Thema Myokardinfarkt ausgerichtet gewesen. Es ist auch im Januar so gewesen, dass eine Patienteninformation verfasst wurde, wo auf das Thema Infarkt eingegangen wird. Da unterhalten wir uns darüber, ob es ein sicherheitsrelevantes Thema mit diesem Stent gibt. Darauf zielen Sie ja ab. Das ist aus unserer Sicht definitiv nicht der Fall. Wenn man sich die Daten im Einzelnen ansieht, stellt man fest: Bezüglich Myokardinfarkt, bei dem sicherheitsrelevanten Thema, ist es so, dass zwischen den beiden Gruppen in der TRIAS High Risk Studie kein statistisch signifikanter Unterschied da ist. Wir haben in diesem Zusammenhang das Gutachten von Herrn Professor Lehmann von der Uniklinik Köln eingereicht. Das ist ein Mensch, den wir nicht kennen, zu dem wir keine Verbindung haben, das ist etwas, was völlig unabhängig gewesen ist. Sie können in Deutschland jeden Statistiker zu diesem Thema befragen und würden höchstwahrscheinlich eine ähnliche Antwort bekommen. Es gibt bestimmte Regeln, nach denen etwas statistisch signifikant ist oder eben nicht.

Was man aus der Studie herauslesen kann, ist, dass es eine höhere Revascularisationsrate gibt. Es gibt auch innerhalb der Drug Eluting Stents unterschiedliche Revascularisationsraten, je nachdem, wie das Patientenkollektiv ist. Es gibt zum Beispiel im Verhältnis dazu, auch zum Bare-metal Stent, höhere Raten.

Nach den Daten, die uns vorliegen, ist es so, dass bezüglich der Revascularisationsrate das Produkt irgendwo zwischen dem Drug Eluting Stent, also dem medikamentenbeschichteten Stent, und dem Bare-metal Stent auf der anderen Seite angesiedelt ist. Aber es ist nicht so, dass es deswegen eine Schädlichkeit oder eine Unwirksamkeit des Produktes gibt. Das ist nicht der Fall. Es ist einfach nur so, dass das nicht der Schwerpunkt des Produktes ist. Der Schwerpunkt liegt eindeutig auf der Sicherheitsseite, dass man für Patienten, die normalerweise einen Drug Eluting Stent bekommen würden, denen man aber keinen Drug Eluting Stent geben kann, weil sie ein Problem haben, was die Medikamenteneinnahme angeht, die duale Blättchenhemmung über einen längeren Zeitraum, eine Alternative hat, die besser ist als beispielsweise der Bare-metal Stent.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Jetzt spricht der GKV-Spitzenverband.

GKV-Spitzenverband: Ich bin darüber befremdet, wie sehr Sie sich von den Investigatoren distanzieren. Sie haben ein bisschen zum Ausdruck gebracht, die hätten die falsche Vergleichsgruppe untersucht. Das befremdet mich doch sehr; denn die werden sicher keine Studie gegen den Widerstand des Herstellers gemacht haben. Ich wüsste gerne von Ihnen: Es ist eindeutig, egal ob wir über die Signifikanzgrenzen bei dem IQWiG-Bericht diskutieren: Sie haben die Studie abgebrochen, weil nicht absehbar war, dass Sie den Nachweis der Nichtunterlegenheit – nur darum ging es; es war keine auf Überlegenheit angelegte Studie – mit dieser Studie nicht mehr erreichen. Welche Konsequenzen sollen wir Ihrer Meinung nach daraus ziehen?

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Wer möchte? – Es gibt keinen Zwang, zu antworten.

Herr Beerhalter (OrbusNeich Medical): Zu Ihrer ersten Bemerkung, das sei befremdlich für Sie. Wir sprechen über eine Uniklinik, die unabhängig ist. Wenn die aus wissenschaftlicher Sicht das so interessant finden, dass sie das untersuchen – das ist unabhängig von uns –, ist das nicht anzugreifen. Es ist nicht so, dass wir uns davon distanzieren in dem Sinne; es ist eine unabhängige Studie, eine sogenannte Investigator Initiated Trial. Die haben die Fragestellung interessant gefunden. Warum und weshalb? Ich bin nicht der Richtige, zu beantworten, warum und wieso das der Fall ist. Aber es ist so, dass sie diese Studie gemacht haben, höchstwahrscheinlich unter einer anderen Zielsetzung. Sie haben gesehen, schlussendlich können sie den Endpunkt, den sie erreichen wollten, offensichtlich nicht zeigen. Aber es ist – um das nochmals deutlich zu sagen – nicht unsere Studie.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Nachfrage?

GKV-Spitzenverband: Wir haben in Bremen einmal versucht, eine Studie gegen den Widerstand von Herstellern durchzuführen. Das ist quasi unmöglich. Aber das ist jetzt ein Disput, den ich gar nicht weiter führen will.

Mir geht es darum: Es ist eine randomisiert kontrollierte Studie, in die immerhin über 600 Patienten eingeschlossen wurden, vorzeitig abgebrochen worden, weil nicht erreicht werden konnte, die Nichtunterlegenheit nachzuweisen. Daraus müssen wir Konsequenzen für die Versorgung ziehen. Wir können nicht einfach so weitermachen wie vorher.

Herr Dr. Ligtenberg (OrbusNeich Medical): Darf ich noch eine Bemerkung dazu machen?

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Aber natürlich.

Herr Dr. Ligtenberg (OrbusNeich Medical): Bevor die TRIAS HR Studie initiiert wurde, hat es die Pilotstudie gegeben, auch in Amsterdam, gleiche Untersucher, gleiches Protokoll, single center. Die Auskünfte davon sind wesentlich günstiger. Diese Studie wurde auch abgebrochen, nicht weil sie ungünstig sei, sondern weil man die Studie ausbreiten wollte, in dem Sinne, mehrere Kliniken zu involvieren und eine größere Patientenzahl zu haben. Wir waren auch daran interessiert. Wir haben aufgrund der früheren Resultate geglaubt, dass die Nichtunterlegenheit gezeigt werden könnte.

Welche Schlussfolgerung sollte man ziehen? Die Schlussfolgerung ist, dass die TLR-Rate in dieser Patientengruppe mit dem AK Stent wesentlich höher ist als beim Drug Eluting Stent. Das ist die einzige Schlussfolgerung, die man aus dieser TRIAS-HR-Veröffentlichung ziehen kann.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Die DKG.

DKG: Sie haben sich vorhin die ganze Zeit auf die IQWiG-Unterlagen und -Aussagen bezogen, auf die Informationen, die die hinausschicken. Falls es nicht bekannt ist: Mit den IQWiG-Unterlagen haben wir direkt nichts zu tun. Das IQWiG macht einen Bericht für uns, den wir in unsere Beratungen einbeziehen. Aber mit uns ist keine Patienteninformation abgestimmt. Von daher: Wir werden unsere Mitglieder so informieren, wie wir es vollumfänglich in den Unterlagen, die Ihnen zugegangen sind, entsprechend machen werden.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Ich gehe davon aus, das war eine reine Information und keine Frage. – Gibt es weitere Fragen? – Gibt es bei Ihnen, meine Herren, noch Erkenntnisse, die sich zwischen Ihrer schriftlichen Stellungnahme und heute ergeben haben, die Sie noch vortragen wollen,

müssen, können? Nach dem Bisherigen gehe ich davon aus: nein. Das soll allerdings keine bestimmte Vorgabe für Sie sein.

Herr Beerhalter (OrbusNeich Medical): Ich möchte kurz eine Bemerkung bezüglich der Pilotstudie machen. Es ist auch eine randomisierte Studie. Es sind keine 800 Patienten, aber immerhin 200 Patienten, die da eingegangen sind. Was dabei interessant gewesen ist – ich weiß nicht, ob Sie das bislang berücksichtigt haben; ich kenne den letzten Stand nicht, was Sie von Ihrer Seite schon bearbeitet haben –, und das hat uns auch Professor Lehmacher bestätigt: Es ist so, dass im längeren Verlauf, zwischen einem und zwei Jahren – das sieht man in der TRIAS-Pilotstudie –, der Abstand bezüglich der Restenoserate zwischen dem Drug Eluting Stent auf der einen Seite und dem antikörperbeschichteten Stent kleiner geworden ist. Das bedeutet – die Kollegin hat gefragt: Was sollen wir für Schlüsse daraus ziehen –, dass es offensichtlich so ist, dass es, wenn man dieses Produkt über einen längeren Zeitraum betrachtet, durchaus wieder eine Annäherung der Werte gibt. Wir reden davon, dass das nach einem Jahr der Fall ist. Der Patient ist allerdings mit einem solchen Produkt nicht nur ein Jahr versorgt, sondern den Rest seines Lebens. Von daher ist es sehr wichtig – das möchte ich an dieser Stelle erwähnen –, dass man sich die Ergebnisse im Langzeitverlauf in diesem Zusammenhang ansieht. Da gibt es zumindest aus der TRIAS-Pilotstudie Anhaltspunkte, dass es zu einer Verbesserung kommt.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Noch einmal die DKG.

DKG: Gesetzt den Fall, Sie würden in eine Klinik gehen und Ihr Produkt dort vorstellen. Würden Sie dem Arzt raten und ihm sagen, dass er das auch bei Hochrisikopatienten, bei denen keine relative Kontraindikation besteht, einsetzen kann?

Herr Beerhalter (OrbusNeich Medical): Da müssen Sie mich gar nicht fragen, sondern da müssen Sie sich die Versorgungsrealitäten in Deutschland ansehen. Ich habe am Anfang darauf hingewiesen, wie viele Patienten mit dem Stent versorgt werden. Wir sprechen von 0,3 Prozent. Das ist eine Nische in der Nische. Von daher ist die Versorgungsrealität in Deutschland heute schon so, dass das Produkt da eingesetzt wird, wo ein Drug Eluting Stent nicht eingesetzt werden kann. Das ist schon heute der Fall. Wir reden nicht davon, dass eine Gefährdung da ist oder das Produkt Patienten vorenthalten werden muss, weil eine Fehlversorgung stattfindet. Vielmehr sieht die Realität heute schon so aus. Das beantwortet im Grunde genommen Ihre Frage: Wie sollen wir darauf reagieren? Das ist im Grunde genommen etwas, was die medizinische Anwendung schon längst vollzogen hat. Das hat sie schon vor Jahren vollzogen, weil sie auf klinische Ergebnisse jeweils Rücksicht nimmt. Das wird heute so gemacht.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Ich schaue der Sicherheit halber nach links, geradeaus und nach rechts. Ich sehe keinen Fragenbedarf. Dann darf ich mich herzlich bedanken, dass Sie da waren. Wir haben die halbe Stunde ein bisschen überschritten. Aber das war es insgesamt wert.

Kommen Sie gut nach Hause. Auf Wiedersehen!

Schluss der Anhörung: 13.58 Uhr

E Gesamtbewertung im Versorgungskontext

Die Koronare Herzkrankheit ist eine der häufigsten klinischen Manifestationen der Atherosklerose und Atherothrombose. Ihre Entstehung ist ein in Stadien ablaufender, schleichender und fortschreitender Prozess, der über viele Jahre bis Jahrzehnte andauert. Zahlreiche Risikofaktoren begünstigen die Entstehung der Atherosklerose, insbesondere Rauchen, Bewegungsarmut, Fehlernährung, Diabetes, Bluthochdruck oder Störungen des Lipidstoffwechsels. Man unterscheidet zwischen einer chronischen KHK und dem akuten Koronarsyndrom. Letzteres fasst die unmittelbar lebensbedrohlichen Phasen der KHK zusammen: Instabile Angina, akuter Myokardinfarkt und plötzlicher Herztod. Das statistische Bundesamt erfasste im Jahr 2010 diese beiden zentralen Erscheinungsformen der koronaren Herzkrankheit als häufigste Todesursachen. Die medizinische Relevanz der Erkrankung ist daher sehr hoch.

Zur Behandlung der chronischen KHK stehen je nach Art und Ausprägung der Erkrankung medikamentöse, chirurgische und interventionelle Therapieoptionen zur Verfügung. Dabei kommt dem präventiven Risikofaktoren-Management, Beratungen zur Änderung des Lebensstils sowie der gezielten medikamentösen Therapie von Hypertonie, Hyperlipidämie und Diabetes eine wichtige Bedeutung zu. Beim akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris; Myokardinfarkt mit/ohne Streckenhebung) kommen verschiedene Methoden zum Einsatz: Insbesondere bei akutem Gefäßverschluss ist eine Gefäßwiedereröffnung mittels PCI und Stenteinlage als kausale Therapie das Mittel der Wahl, um eine Reperfusion des betroffenen Muskelgewebes zu erreichen.

Als eine Grundlage zur Nutzenbewertung lag ein Bericht des IQWiG vor. Hier wurden insgesamt drei Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen und ausgewertet. Zwei der Studien (TRIAS-Pilot und TRIAS-HR) evaluierten den Stellenwert eines AK-Stent-Einsatzes im Vergleich zu einem DES, eine dritte untersuchte den Stellenwert eines AK-Stents im Vergleich zum BMS.

Bezogen auf den Vergleich AK-Stent vs. DES stellte das IQWiG für die Endpunkte „Myokardinfarkt“ und „erneute, klinische indizierte Revaskularisation“ Hinweise für einen geringeren Nutzen der AK-Stents und für den Endpunkt „kardiale Mortalität oder Myokardinfarkt“ Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen der AK-Stents fest. Die dieser Bewertung hauptsächlich zugrunde liegende Studie, TRIAS-HR, wurde aufgrund der Ergebnisse einer (prospektiv geplanten) Interimsanalyse aus Sicherheitsgründen abgebrochen, nachdem etwa die Hälfte der geplanten Patienten eingeschlossen war.

Bezogen auf den Vergleich AK-Stent vs. BMS stellte das IQWiG für den Endpunkt „Angina pectoris“ einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der AK-Stents fest. Dieser Vergleich wird vom G-BA als nicht relevant bewertet, da die Behandlung mit BMS bei Patienten mit hohem Restenoserisiko, bei denen eine Implantation eines DES in Betracht kommt, nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Auch das IQWiG bewertet die Bedeutung des Vergleichs mit BMS für den deutschen Versorgungskontext als fraglich.

Der AK-Stent spielt in den Empfehlungen einschlägiger nationaler und internationaler Leitlinien keine Rolle. Es fanden sich auch keine veröffentlichten systematischen Übersichtsarbeiten, die einen Vergleich des AK-Stents mit anderen Interventionen ermöglichen würden.

Anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens sind zwei Stellungnahmen eingegangen. Kernaussage ist jeweils, dass AK-Stents vor allem bei solchen Patienten zum Einsatz kommen sollen, die zwar ein erhöhtes Restenoserisiko aufweisen, bei denen aber ansonsten eine Kontraindikation für den Einsatz eines DES vorliege. Diese Argumentation wurde vom G-BA hinsichtlich ihrer Stichhaltigkeit bewertet. Entscheidend war dabei die

Frage, ob der AK-Stent wirklich, wie vom Hersteller postuliert, eine verkürzte duale Thrombozytenaggregationshemmung von vier Wochen ermöglicht. Dies ist angesichts der erhobenen Daten in den beiden TRIAS-Studien nicht abschließend zu beantworten. Darüber hinaus geben die Ergebnisse der TRIAS-HR-Studie bezüglich der klinisch notwendigen Revaskularisationen in der Region der behandelten Gefäßläsion Anhaltspunkte dafür, dass der Wirkmechanismus des AK-Stents in der hier untersuchten Patientengruppe klinisch keinen Effekt hat.

Im Ergebnis der Nutzenbewertung und der Notwendigkeitsbetrachtung kommt der G-BA daher zu der Einschätzung, dass der Einsatz von AK-Stents zur Behandlung von Patienten mit koronaren Stenosen und einem hohen Restenoserisiko, bei denen die Implantation eines DES in Betracht kommt, nicht notwendig ist.

Nach § 137c Abs. 1 SGB V ist bei der Prüfung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden auch zu bewerten, ob die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet.

Das Vorhandensein eines solchen Potenzials wird für diese Patientengruppe nach eingehender Abwägung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss verneint.

Der Einsatz der Methode bei Patienten mit hohem Restenoserisiko und bei denen die Implantation eines DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt, ist nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzen- und Potenzialbewertung, sondern Gegenstand weiterer Beratungen. Die vorliegende Zusammenfassende Dokumentation enthält hierzu noch keine Aussagen.

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der Verfahrensordnung ist der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V zu folgender Entscheidung gelangt:

Die Anwendung von AK Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko, bei denen die Implantation eines DES in Betracht kommt, ist bei nachgewiesener höherer Schädlichkeit gegenüber der Vergleichstherapie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gemäß § 137c Abs. 1 Satz 2 SGB V) nicht erforderlich und weist auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf. Sie bleibt damit nicht mehr Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung oder im Rahmen von klinischen Studien.

Die Leistungserbringung im besonderen Einzelfall gemäß 2. Kapitel § 13 Abs. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA und § 2 Abs. 2 der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) bleiben hiervon unberührt.

F Bürokratiekostenermittlung

Die Verfahrensordnung des G-BA wurde mit Wirkung vom 17. August 2012 im Kapitel 1 um den § 5a „Verfahren der Bürokratiekostenermittlung“ ergänzt.

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Kapitel 1 VerfO Anlage II. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.