



Spitzenverband

GKV-Spitzenverband Mittelstraße 51 10117 Berlin

Herrn
Dr. Harald Deisler
Vorsitzender des UA Methodenbewertung
Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Diedrich Bühler

Abteilung Medizin;

Ansprechpartner/-in: Dr. Diedrich Bühler
Referatsleiter Methodenbewertung

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

**Antrag auf Bewertung von mit Antikörpern und Medi-
kamenten beschichteten Stents zur Behandlung von
Koronargefäß-Stenosen gemäß § 137c SGB V**

Berlin, 27.03.2013

Sehr geehrter Herr Dr. Deisler,

hiermit stellen wir den Antrag auf Bewertung der Methode „Einsatz von mit Antikörpern und Medikamenten beschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäß-Stenosen“ auf der Rechtsgrundlage von § 137c SGB V.

Methode

Darstellung des Krankheitsbildes

Die koronare Herzkrankheit gehört zu den sehr weit verbreiteten Erkrankungen mit sowohl im individuellen Fall als auch in der Gesamtbetrachtung gravierenden Morbiditäts- und Mortalitätsfolgen. Ein wesentliches Ziel bei der Behandlung besteht darin, vorhandene Gefäßverengungen (Stenosen) aufzuweiten bzw. zu eröffnen und offen zu halten, um eine möglichst ungehinderte Blutversorgung des Herzens zu gewährleisten. Der Einsatz eines Stents dient im Rahmen einer solchen Intervention insbesondere dazu, eine längerfristige Offenhaltung des Gefäßes zu ermöglichen. Im Jahr 2010 wurden in Deutschland rund 510.000 perkutan-transluminale Gefäßinterventionen an Herz- und Koronargefäßen durchgeführt¹. Es kann davon ausgegangen werden, dass dabei in knapp 90 % der Fälle ein Stent zum Einsatz kam und dass es sich vermutlich bei rund der Hälfte der Stent-Implantationen um einen medikamentenbeschichteten Stent (DES, *drug eluting stent*) gehandelt hat².

¹ Es handelt sich hier ausschließlich um Daten aus dem Bereich der Krankenhausversorgung. OECD Health Data ([http://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT#; Surgical Procedures by ICD-9-CM \(Percutaneous coronary interventions \(PTCA and stenting\)\)](http://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT#; Surgical Procedures by ICD-9-CM (Percutaneous coronary interventions (PTCA and stenting)))); Zugriff: 12.02.2013

² Der „Ernst Bruckenberger: Herzbericht 2010“ weist einen Stent-Anteil von 88% (für das Jahr 2010) und einen Anteil an DES von 46% aus (S. 47, Tab. 3/6). Die Daten beruhen allerdings auf Selbstauskünften von Leistungserbringern und weisen für

Bei der beantragten Behandlungsmethode wird ein mit Antikörpern und einem Medikament beschichteter Stent (im Folgenden als AK-DES-Stent bezeichnet) in verengte Koronargefäße eingeführt, um diese nach Aufweitung offen zu halten. Der einzige bisher bekannte AK-DES-Stent ist der Combo Dual Therapy™ (Combo™) Stent. Seine Beschichtung besteht zum einen (auf der dem Blutstrom zugewandten Seite) aus monoklonalen Mausantikörpern, die gegen den Oberflächenrezeptor CD34 gerichtet sind. Damit sollen im Blut zirkulierende Endothelzellen an der Oberfläche des Stents angereichert und somit eine raschere Auskleidung des Stentlumens mit Endothelzellen erreicht werden. Zum anderen wird auf dem Stent auch (auf der der Intima/Gefäßwand zugewandten Seite) eine Beschichtung angebracht, die das Medikament Sirolimus abgibt. Dadurch soll eine intimale Hyperplasie der Gefäßwand verhindert werden. Insgesamt soll durch die doppelte Beschichtung sowohl eine Reduktion des Auftretens von Restenosen als auch eine Reduktion des Auftretens von Thrombosen erreicht werden. Nach unserer Einschätzung liegen zu dieser Methode gegenwärtig keine ausreichend gesicherten Erkenntnisse zu Nutzen und Schaden vor. Die Methode wurde im NUB (Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden)-Verfahren 2013 von 149 Krankenhäusern beantragt³ und hat vom InEK (Institut für Entgeltsysteme im Krankenhaus) den Status 4⁴ erhalten, was eine Leistungserbringung unter bestimmten Bedingungen ermöglicht⁵.

Es ist anzumerken, dass aktuell (Stand: März 2013) kein AK-DES-Stent-Produkt (insbesondere nicht der bisher einzig bekannte Combo Dual Therapy™ (Combo™) Stent) über eine Marktzulassung in Deutschland (CE-Kennzeichen) verfügt. Dies ist im Rahmen des Bewertungsverfahrens – insbesondere im Hinblick auf die Fragestellung, ob eine Leistungserbringung (außerhalb von Studien) unter dieser Voraussetzung überhaupt zulässig ist – ggf. zu berücksichtigen⁶.

Eine Stent-Implantation ist grundsätzlich mit verschiedenen Risiken verbunden (Restenosierung, Thrombosen), die sich bei der Anwendung unterschiedlicher Stenttechnologien auch unterschiedlich darstellen können und teilweise u. a. durch Begleitmedikation (duale Thrombozyten-

das Jahr 2010 lediglich rund 282.000 PCI aus, sodass unsicher bleibt, ob die berichteten Anteile von Stent-Implantationen zuverlässig sind.

³ http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2013/Neue_Untersuchungs-_und_Behandlungsmethoden_NUB/Aufstellung_der_Informationen_nach_6_Abs._2_KHEntg_fuer_2013 [Zugriff: 12.02.2013]

⁴ Die Aufstellung der NUB-Informationen nach §6 Abs. 2. KHEntg für 2013 (s. Fußnote 1) vom 30.01.2013 wurde am 21.02.2013 aktualisiert. Hier wurde u.a. die Status-Änderung von Status 1 auf Status 4 veröffentlicht [http://www.g-drg.de/cms/Aktuelles/Aktualisierte_Aufstellung_der_Informationen_nach_6_Abs._2_KHEntg_fuer_neue_Untersuchungs-_und_Behandlungsmethoden_fuer_2013; Zugriff: 22.02.2013]

⁵ Vgl. Ziffer (8) der Verfahrenseckpunkte zu Anfragen nach § 6 Abs. 2 KHEntg (Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) für 2013 [http://www.g-drg.de/cms/Neue_Untersuchungs-_und_Behandlungsmethoden_NUB/Verfahrenseckpunkte; Zugriff: 22.02.2013]

⁶ G-BA Stellungnahmeverfahren (zu Beginn der Beratungen) – Antikörperbeschichtete Koronarstents: Stellungnahme OrbusNeich (Anlage 8), S. 4: „[...] ist der Combo™ Stent bisher noch nicht außerhalb klinischer Studien verfügbar“

Aggregationshemmung) abgemildert werden müssen. Die indikationsbezogene Zielsetzung insbesondere des AK-DES-Stent soll, durch den Einsatz von Antikörpern und proliferationshemmenden Medikamenten sowohl das Restenose- als auch das Thromboserisiko senken, um damit die Behandlung in Bezug auf patientenbezogene Zielgrößen (Morbidity, Mortalität, ggf. Re-Interventionen) gegenüber alternativen Vorgehensweisen zu verbessern.

Nutzen, Notwendigkeit

Gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidity, Lebensqualität) sein. Demnach ist für die Beurteilung des AK-DES-Stents eine Nutzen/Schaden-Abwägung für relevante Patientengruppen gegenüber relevanten Vergleichstherapien betreffend patientenrelevanter Zielgrößen erforderlich. Betreffend der indikationsbezogenen Zielsetzung handelt es sich hierbei um Zielgrößen wie Gesamtmortalität, krankheitsspezifische Mortalität und Morbidity (z. B. Auftreten von Herzinfarkten) und notwendige, erneute Eingriffe. Für relevante Vergleichstherapien, insbesondere andere Stent-Technologien, liegen Erkenntnisse zu diesen Zielgrößen umfangreich bereits vor⁷.

In Bezug auf die AK-DES-Stents gibt es demgegenüber bisher lediglich laufende Studien (REMEDEE⁸, REMEDEE-OCT⁹, EGO-OCT¹⁰), die als primäre Studienendpunkte den Gefäßdurchmesser-Verlust (*late lumen loss*) bzw. das erreichte Ausmaß der Einheilung erfassen. Die REMEDEE-Studien vergleichen jeweils zu DES, bei der EGO-OCT-Studie handelt es sich um eine nicht-vergleichende Studie. Zwar werden in der REMEDEE- und in der REMEDEE-OCT-Studie auch sekundäre, patientenrelevante Zielgrößen benannt. Die Studien sind in Hinblick auf die angestrebte Zahl von 180 bzw. 60 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern im Zusammenhang mit der primärer Zielstellung zu nicht-patientenrelevanten Endpunkten jedoch nicht darauf angelegt, hinreichend aussagekräftige Ergebnisse zu patientenrelevanten Zielgrößen zu erlangen.

Sie sind damit im Grundsatz zum Nutzen-Nachweis nicht ausreichend, da z. B. eine Nicht-Unterlegenheit oder Überlegenheit in Bezug auf Surrogatparameter wie Gefäßdurchmesser-Verlust oder des Ausmaßes der Einheilung keine zuverlässigen Rückschlüsse auf patientenrelevante Zielgrößen erlaubt. Angesichts der vorliegenden Erkenntnisse zum Einsatz lediglich mit

⁷ u.a. ersichtlich in den systematischen Übersichtsarbeiten/Meta-Analysen von Kirtane 2009 (Circulation. 2009;119:3198-3206); Trikalinos 2009 (Lancet 2009; 373: 911-18) in denen Daten von 9470 patients in 22 RCT bzw. von 25 388 patients in 61 RCT zum Vergleich von BMS und DES, verschiedenen DES anderen perkutanen Interventionen und medikamentöser Therapie zu patientenrelevanten Endpunkten eingeschlossen wurden.

⁸ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00967902?term=combo+stent&rank=3>; [Zugriff: 12.02.2013]

⁹ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01405287?term=combo+stent&rank=2>; [Zugriff: 12.02.2013]

¹⁰ <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01274234?term=combo+stent&rank=1>; [Zugriff: 12.02.2013]

Antikörpern beschichteter Stents steht nach unserer Auffassung in Frage, ob die für den AK-DES-Stent derzeit vorliegenden Erkenntnisse dazu berechtigen, dem Wirkprinzip eine begründet positive Erwartung bezüglich der erreichbaren Therapieergebnisse zuzusprechen.

Alternative Vorgehensweisen

Zur Behandlung von Koronar-Gefäßstenosen stehen eine Reihe von medikamentösen, interventionellen und chirurgischen Verfahren zur Verfügung (medikamentöse Therapie, unterschiedliche Stent-Technologien, koronare Bypass-Chirurgie)¹¹. Zwar ist die Abgrenzung der Indikationsstellung zwischen den einzelnen Verfahren und Verfahrensvarianten nicht selten problematisch. Es ist jedoch von einer großen Gruppe von Patientinnen und Patienten auszugehen, für die eine Behandlungsindikation zur perkutanen Koronarintervention (PTCA/PCI) und für eine Stent-Implantation besteht. Es kommen vor allem unbeschichtete (BMS) und medikamentenbeschichtete Stents (DES) zum Einsatz, wobei der Einsatz von DES in der Regel insbesondere für Patienten mit einem höheren bzw. hohen Restenoserisiko angestrebt wird.

Wirtschaftlichkeit

Da eine Anwendung unter der Voraussetzung einer erfolgten Vergabe des Status 1 im NUB-Verfahren des InEK erfolgt, ist zunächst von höheren erwarteten Kosten als bei Anwendung einer Vergleichstherapie auszugehen. Ob die durch Behandlungs- bzw. Komplikationsfolgen ausgelösten Kosten sich gegenüber Vergleichstherapien unterscheiden, kann gegenwärtig nicht beurteilt werden.

Priorisierung

Bei der Priorisierung ist die Bedeutung der zugrunde liegenden koronaren Herzerkrankung bzw. der Bedeutung des Therapiegebietes zu berücksichtigen. Ferner ist zu berücksichtigen, dass der vorliegende Antrag im Zusammenhang mit den Beratungen des G-BA zu ausschließlich mit Antikörpern beschichteten Stents (AK-Stent) steht. Insbesondere hatte der Hersteller beider Stent-Technologien in seiner Stellungnahme zur Einleitung des Beratungsverfahrens in Bezug auf die Frage nach technischen Weiterentwicklungen (Frage 8)¹² Ausführungen betreffend des von ihm entwickelten AK-DES-Stents gemacht und dabei auch auf eine große erwartete Patientenpopulation hingewiesen. Eine prioritäre Beratung erscheint grundsätzlich dadurch notwendig, dass Studien-Ergebnisse¹³ in Bezug auf den ausschließlich mit Antikörpern beschichteten Stent (AK-Stent) zeigen, dass dessen Einsatz anstatt des Einsatzes eines DES einen Schaden für die betroffenen Patienten erwarten lässt. Insofern nicht geklärt ist, ob und inwiefern dieser Schaden ursächlich mit der Antikörperbeschichtung in Zusammenhang steht, kann auch eine solche Schadenswirkung

¹¹ z.B. Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK-Langfassung (<http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/pdf/nvl-khk-lang-1.13.pdf>; Zugriff: 12.02.2013); S. 49 ff.

Seite 5/5 des Schreibens vom 27.03.2013

des AK-DES-Stents vermutet – und sicherlich nicht mit der erforderlichen Sicherheit ausgeschlossen werden.

Zum Zeitpunkt der Antragstellung ist die Verkehrsfähigkeit des dem Verfahren maßgeblich zugehörenden Medizinproduktes in Ermangelung eines CE Kennzeichens nicht gegeben. Sofern und solange dies die Anwendung des Verfahrens einschränkt, kann dieser Sachverhalt Einfluss auf eine Priorisierungsentscheidung nehmen.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



Dr. Diederich Bühler

¹² G-BA Stellungnahmeverfahren (zu Beginn der Beratungen) – Antikörperbeschichtete Koronarstents: Stellungnahme OrbusNeich (Anlage 8)

¹³ IQWiG-Berichte – Nr. 138. Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2012 (https://www.iqwig.de/n12-01-antikoerperbeschichtete-stents-zur.986.html?tid=2163&phlex_override_command=element; Zugriff: 12.02.2013]