



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Regadenoson

Vom 15. August 2019

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	10
4. Verfahrensablauf	10
5. Beschluss	12
6. Anhang.....	16
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	16
B. Bewertungsverfahren	19
1. Bewertungsgrundlagen.....	19
2. Bewertungsentscheidung	19
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	19
2.2 Nutzenbewertung	19
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	19
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	19
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	19
2.2.4 Therapiekosten.....	20
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	21
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	22
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	26
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	27
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	27
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	28
5.1 Stellungnahme: GE Healthcare Buchler GmbH & Co KG	28

5.2 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller
e.V. 100

D. Anlagen	107
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	107
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	116

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Regadenoson wurde am 15. April 2011 erstmalig in Verkehr gebracht.

Am 23. Januar 2019 hat Regadenoson die Zulassung für das neue Anwendungsgebiet: „pharmakologischer Stressauslöser bei erwachsenen Patienten für die Messung der fraktionellen Flussreserve (fractional flow reserve, FFR) der Stenose einer Koronararterie bei Durchführung einer invasiven Koronarangiographie, wenn wiederholte FFR-Messungen nicht zu erwarten sind.“ erhalten.

Dem pharmazeutischen Unternehmer wurde mit Schreiben vom 11. Dezember 2018 mitgeteilt, dass bei Erweiterung der Zulassung von Regadenoson auf die Messung der myokardialen FFR, eine Nutzenbewertung gemäß 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 2 VerfO vorgesehen ist, da es

sich dabei um ein neues Anwendungsgebiet eines Arzneimittels mit neuem Wirkstoff handelt. Der pharmazeutische Unternehmer wurde aufgefordert, rechtzeitig, d. h. innerhalb von vier Wochen nach der Zulassung des neuen Anwendungsgebietes oder der Unterrichtung über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Regadenoson einzureichen.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt nach 5. Kapitel §§ 8 Abs.1 i.V.m. § 11 Abs.1 Satz 1 VerfO, innerhalb von vier Wochen nach der Zulassung, kein vollständiges Dossier eingereicht.

Der pharmazeutische Unternehmer hat somit die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem G-BA trotz Aufforderung zum maßgeblichen Zeitpunkt nicht vorgelegt. Die in § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V angeordnete Rechtsfolge ist, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.

Der Einbeziehung von Regadenoson in den Geltungsbereich der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V steht nicht entgegen, dass Regadenoson im Rahmen der Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode „Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR)“ angewendet wird. Denn nachdem der G-BA diese Methode nach § 135 Abs.1 SGB V anerkannt hat und sie als abrechenbare Leistung im Einheitlichen Bewertungsmaßstab enthalten ist, besteht der Methodenvorbehalt insoweit nicht mehr. Zudem erfolgte eine Bewertung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V gemäß 1. Kapitel § 5 VerfO ausschließlich für die Methode der myokardialen fraktionellen Flussreserve bei koronarer Herzkrankheit, nicht aber für das Arzneimittel Regadenoson. Schließlich ist auch nicht ersichtlich, dass der Kombination von Regadenoson und der „Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR)“ ein theoretisch-wissenschaftliches Konzept zu Grunde liegt, das sich von der nach dem EBM abrechenbaren Leistung unterscheidet. Insbesondere der Fachinformation lässt sich nicht entnehmen, dass die Anwendung des neuen Wirkstoffs die Vornahme von neuen Verfahrensschritten im Verlauf einer „Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR)“ bedingt, die über die anerkannte Methodik laut EBM hinausgehen und unter diesem Gesichtspunkt eine Prüfung nach § 135 Abs.1 SGB V erforderlich machen könnten. Auch lässt die Art der Anwendung nicht darauf schließen, dass der Anwendung von Regadenoson im Rahmen einer „Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR)“ ein neues methodisches Konzept zugrunde liegt. Denn das Arzneimittel wird laut Fachinformation im Wege einer Injektion in den Körper des Patienten injiziert.

Mit Beschluss vom 17. November 2017, in Kraft getreten am 1. Februar 2018, wurde die Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve bei koronarer Herzkrankheit in die Anlage I: „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung aufgenommen. Die Bewertung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V i.V.m 1. Kapitel § 5 VerfO schloss nicht Regadenoson ein.

Auch wenn die für die FFR bestimmte EBM-Ziffer 34298 i.V.m. der EBM-Ziffer 40301 alle Sachkosten und somit auch den fakultativen Leistungsinhalt der medikamentösen Vasodilatation enthält, so steht dies einer Nutzenbewertung von Regadenoson nach § 35a

SGB V nicht entgegen. Dies liegt darin begründet, dass Rapiscan® als erstattungsfähiges Arzneimittel mit neuem Wirkstoff sowie vorliegend mit neuem Anwendungsgebiet dem Geltungsbereich nach § 35a SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 der VerfO des G-BA unterliegt. Ausgehend hiervon lässt eine Kostenregelung über Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen im EBM entsprechend § 87 Abs. 2 SGB V, die im Rahmen von Methoden nach § 135 Abs.1 SGB V zur Anwendung gelangen, die Regelung in § 130b Abs.1 SGB V zur Vereinbarung eines Erstattungsbetrages für nach § 35a SGB V nutzenbewertete Arzneimittel unberührt. Damit kann die Nutzenbewertung von Rapiscan® in zweckverwirklichender Weise als Grundlage für einen Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V verwendet werden.

Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, zur Anzahl der Patienten der Zielpopulation, zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung und zu den Therapiekosten getroffen. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juni 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet.

Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Regadenoson (Rapiscan®) gemäß Fachinformation

Rapiscan® ist ein selektiver koronarer Vasodilatator und wird als pharmakologischer Stressauslöser bei erwachsenen Patienten angewendet für:

- [...]
- die Messung der fraktionellen Flussreserve (fractional flow reserve, FFR) der Stenose einer Koronararterie bei Durchführung einer invasiven Koronarangiographie, wenn wiederholte FFR-Messungen nicht zu erwarten sind.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patienten, bei denen unter Anwendung eines pharmakologischen Stressauslösers die fraktionelle Flussreserve (fractional flow reserve, FFR) der Stenose einer Koronararterie bei Durchführung einer invasiven Koronarangiographie gemessen wird, wenn wiederholte FFR-Messungen nicht zu erwarten sind

Pharmakologische Stressauslösung nach Maßgabe des Arztes

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. In Anwendungsgebiet sind außer dem zu bewertenden Arzneimittel keine weiteren Arzneimittel zugelassen
- zu 2. Es liegt keine nicht-medikamentöse Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet vor
- zu 3. Es liegt ein Beschluss vom 17. November 2017 zur Änderung der Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung (MVV-RL) vor, der Anlage I (Methoden, die als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen) wurde die folgende Nummer angefügt: „22. Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve bei koronarer Herzkrankheit“. In diesem Beschluss und auch im IQWiG Abschlussbericht Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR) bei koronarer Herzkrankheit werden keine Arzneimittel zur myokardialen Stressauslösung benannt.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Evidenzrecherche festgestellt. Im Anwendungsgebiet sind keine Arzneimittel zugelassen. In systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien wird eine medikamentöse Vasodilatation zur Stressauslösung mit Adenosin oder Nitroprussid empfohlen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen sind. Daher wird eine pharmakologische Stressauslösung nach Maßgabe des Arztes als zVT bestimmt. Die Wirkstoffe Adenosin oder Nitroprussid können als geeignete Komparatoren angesehen werden.

Die Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve kann laut MVV-RL mit oder ohne medikamentöse Vasodilatation durchgeführt werden.

Allerdings bezieht sich das vorliegenden Anwendungsgebiet von Rapiscan® („...selektiver koronarer Vasodilatator und wird als pharmakologischer Stressauslöser bei erwachsenen Patienten angewendet für...“) ausdrücklich auf die myokardiale fraktionelle Flussreserve mit medikamentöser Vasodilatation, so dass nur diese Option bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie betrachtet wird.

Aus der Eignung als Komparator können keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bleibt der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Regadenoson wie folgt bewertet:

Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

Begründung:

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein vollständiges Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung erfolgt, ob der Wirkstoff Regadenoson im Anwendungsgebiet Messung der FFR einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat und dass der Zusatznutzen von Regadenoson im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Regadenoson. Das zu bewertende neue Anwendungsgebiet von Regadenoson lautet: „Rapiscan® ist ein selektiver koronarer Vasodilatator und wird als pharmakologischer Stressauslöser bei erwachsenen Patienten angewendet für: die Messung der fraktionellen Flussreserve (fractional flow reserve, FFR) der Stenose einer Koronararterie bei Durchführung einer invasiven Koronarangiographie, wenn wiederholte FFR-Messungen nicht zu erwarten sind.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine pharmakologische Stressauslösung nach Maßgabe des Arztes vom G-BA bestimmt.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein vollständiges Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung erfolgt, ob oder in welchem Ausmaß für den Wirkstoff Regadenoson im Anwendungsgebiet Messung der FFR ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Der Zusatznutzen von Regadenoson im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.

2.2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Die Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve darf als Leistung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden bei Patientinnen und Patienten, bei denen

- eine koronare Herzkrankheit (KHK) vorliegt und
- die Indikation zur Koronarangiographie besteht und
- aufgrund des Angiographiebefundes die Indikation zur Koronarintervention nicht eindeutig ist.

Im Jahr 2016 wurden in Deutschland 897.941 Koronarangiographien und 377.764 PCI durchgeführt¹.

Unter der Annahme, dass bei allen Patienten, bei denen eine Koronarangiographie durchgeführt wird, die Indikation zur PCI nicht eindeutig gestellt werden könnte, ist für die maximale Anzahl der für die FFR in Frage kommenden Patienten die Zahl der durchgeführten Koronarangiographien zu Grunde zu legen.

Diese Zahl stellt eine deutliche Überschätzung dar, denn bei einem nicht zu bestimmenden Anteil der Patienten ist die Durchführung einer FFR nicht indiziert, da die Indikation für die Durchführung einer PCI oder Nicht-Durchführung einer PCI bereits eindeutig gestellt werden kann.

Eine Untergrenze der Zahl ist aus den oben genannten Gründen nicht zu benennen

GKV-Zielpopulation

¹ Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Häufigkeit von Perkutanen Koronarinterventionen (PCI), Anzahl von Linksherzkatheter-Messplätzen (LHK) sowie Linksherzkatheter-Untersuchungen. Online <http://www.gbe-bund.de> [letzter Zugriff 14.05.2019]

Aufgrund der Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes sind 86,5 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert.

Somit resultiert eine maximale Anzahl von ca. 780.000 Patienten.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Behandlung mit Rapiscan darf ausschließlich in einer medizinischen Einrichtung erfolgen, in der eine Ausrüstung zur Überwachung der Herzfunktion und zur kardialen Wiederbelebung zur Verfügung steht.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rapiscan® (Wirkstoff: Regadenoson) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Juli 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rapiscan-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2019).

Zur Darstellung der Behandlungsdauer:

Es wird in der Regel von maximal einer FFR Messung pro Jahr und einer einmaligen Gabe des zu bewertenden Arzneimittels Regadenoson bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgegangen. Eine wiederholte Anwendung von Regadenoson in derselben Sitzung kommt im Anwendungsgebiet „Messung der FFR bei Durchführung einer invasiven Koronarangiographie, wenn wiederholte FFR-Messungen nicht zu erwarten sind“ nicht in Frage.

Zur Darstellung der Kosten

Das zu bewertende Arzneimittel Regadenoson (Rapiscan®) unterliegt nicht der Arzneimittelpreisverordnung. Damit fällt für dieses Arzneimittel kein Herstellerrabatt nach § 130a SGB V an. Die Kosten von Regadenoson werden auf Basis des Herstellerabgabepreises zuzüglich der Mehrwertsteuer dargestellt.

Für die Kostendarstellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Pharmakologische Stressauslösung nach Maßgabe des Arztes“ erfolgt keine Angabe. Die den Krankenkassen tatsächlichen Kosten gemäß § 4 Abs. 8 Satz 1 bis 5 AM-NutzenV können nur insoweit angegeben werden, als diese generell nach den erstattungsrechtlichen Grundsätzen im SGB V (Gesetze, Rechtsverordnung, Richtlinien des G-BA) zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet werden können. Im Wege des off-label-use eingesetzte Arzneimittel wie z.B. Adenosin können nicht regelhaft zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet werden, weil eine solche regelhafte Kostenerstattung eine Entscheidung auf Grundlage einer positiven Empfehlung nach § 35c SGB V voraussetzt. Für nicht geregelten off-label-use bleibt die Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zur Verordnungsfähigkeit im Einzelfall unberührt.

Die Kosten für die Durchführung einer FFR fallen sowohl auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels als auch auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie an und werden daher bei der Abbildung der Kosten nicht dargestellt.

Behandlungsdauer

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Regadenoson	1 x pro Angiographie	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pharmakologische Stressauslösung nach Maßgabe des Arztes	keine Angabe			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Regadenoson	400 µg	400 µg	1x 400 µg	1	1 x 400 µg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Pharmakologische Stressauslösung nach Maßgabe des Arztes	keine Angabe				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten
Zu bewertendes Arzneimittel		
Regadenoson	1 Injektionslösung	64,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten
Pharmakologische Stressauslösung nach Maßgabe des Arztes	Keine Angabe	

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. April 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 23. Januar 2019 hat Regadenoson die Zulassung für das neue Anwendungsgebiet Messung der FFR erhalten. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde innerhalb von 4 Wochen nach der Zulassung kein vollständiges Dossier eingereicht.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung erstellt.

Mit der Veröffentlichung der vom G-BA erstellten Nutzenbewertung am 3. Juni 2019 auf den Internetseiten des G-BA wurde das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juni 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Juli 2019 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. August 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. August 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. April 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Juli 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Juli 2019 30. Juli 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. August 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 15. August 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. August 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 23. Juli 2019 (BAnz AT 28.08.2019 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Regadenoson gemäß dem Beschluss vom 29. März 2012 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Regadenoson

Beschluss vom: 15. August 2019

In Kraft getreten am: 15. August 2019

BAnz AT 09.09.2019 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Januar 2019):

Rapiscan® ist ein selektiver koronarer Vasodilatator und wird als pharmakologischer Stressauslöser bei erwachsenen Patienten angewendet für:

- [...]
- die Messung der fraktionellen Flussreserve (fractional flow reserve, FFR) der Stenose einer Koronararterie bei Durchführung einer invasiven Koronarangiographie, wenn wiederholte FFR-Messungen nicht zu erwarten sind.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patienten, bei denen unter Anwendung eines pharmakologischen Stressauslösers die fraktionelle Flussreserve (fractional flow reserve, FFR) der Stenose einer Koronararterie bei Durchführung einer invasiven Koronarangiographie gemessen wird, wenn wiederholte FFR-Messungen nicht zu erwarten sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Pharmakologische Stressauslösung nach Maßgabe des Arztes

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Regadenoson gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patienten, bei denen unter Anwendung eines pharmakologischen Stressauslösers die fraktionelle Flussreserve (fractional flow reserve, FFR) der Stenose einer Koronararterie bei Durchführung einer invasiven Koronarangiographie gemessen wird, wenn wiederholte FFR-Messungen nicht zu erwarten sind

ca. 780.000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rapiscan® (Wirkstoff: Regadenoson) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Juli 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rapiscan-epar-product-information_de.pdf

Die Behandlung mit Rapiscan® darf ausschließlich in einer medizinischen Einrichtung erfolgen, in der eine Ausrüstung zur Überwachung der Herzfunktion und zur kardialen Wiederbelebung zur Verfügung steht.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientenpopulation

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Regadenoson ²	64,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pharmakologische Stressauslösung nach Maßgabe des Arztes	keine Angaben

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt³

² Das Arzneimittel unterliegt nicht der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV).

³ Die Kosten für die Durchführung einer FFR fallen sowohl auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels als auch auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie an und werden daher bei der Abbildung der Kosten nicht dargestellt.

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. August 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Regadenoson
(neues Anwendungsgebiet: Messung der fraktionellen Flussreserve)**

Vom 15. August 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. August 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 23. Juli 2019 (BAnz AT 28.08.2019 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Regadenoson gemäß dem Beschluss vom 29. März 2012 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Regadenoson

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. Januar 2019):

Rapiscan[®] ist ein selektiver koronarer Vasodilatator und wird als pharmakologischer Stressauslöser bei erwachsenen Patienten angewendet für:

– [...]

– die Messung der fraktionellen Flussreserve (fractional flow reserve, FFR) der Stenose einer Koronararterie bei Durchführung einer invasiven Koronarangiographie, wenn wiederholte FFR-Messungen nicht zu erwarten sind.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patienten, bei denen unter Anwendung eines pharmakologischen Stressauslösers die fraktionelle Flussreserve (fractional flow reserve, FFR) der Stenose einer Koronararterie bei Durchführung einer invasiven Koronarangiographie gemessen wird, wenn wiederholte FFR-Messungen nicht zu erwarten sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Pharmakologische Stressauslösung nach Maßgabe des Arztes

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Regadenoson gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patienten, bei denen unter Anwendung eines pharmakologischen Stressauslösers die fraktionelle Flussreserve (fractional flow reserve, FFR) der Stenose einer Koronararterie bei Durchführung einer invasiven Koronarangiographie gemessen wird, wenn wiederholte FFR-Messungen nicht zu erwarten sind

ca. 780 000 Patientinnen und Patienten

Die PDF-DatEI der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rapiscan® (Wirkstoff: Regadenoson) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Juli 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rapiscan-epar-product-information_de.pdf

Die Behandlung mit Rapiscan® darf ausschließlich in einer medizinischen Einrichtung erfolgen, in der eine Ausrüstung zur Überwachung der Herzfunktion und zur kardialen Wiederbelebung zur Verfügung steht.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientenpopulation

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Regadenoson ¹	64,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pharmakologische Stressauslösung nach Maßgabe des Arztes	keine Angaben

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt²

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. August 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

¹ Das Arzneimittel unterliegt nicht der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV).

² Die Kosten für die Durchführung einer FFR fallen sowohl auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels als auch auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie an und werden daher bei der Abbildung der Kosten nicht dargestellt.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum maßgeblichen Zeitpunkt kein Dossier zum Wirkstoff Regadenoson eingereicht.

Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung, ob der Wirkstoff Regadenoson einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, erfolgt, und der Zusatznutzen von Regadenoson im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung Feststellungen zur Anzahl der Patienten, zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, zu den Therapiekosten sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 3. Juni 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des G-BA sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Regadenoson (neues Anwendungsgebiet: Messung der fraktionellen Flussreserve)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Regadenoson (neues Anwendungsgebiet: Messung der fraktionellen Flussreserve der Stenose)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Regadenoson
- **Handelsname:** Rapiscan®
- **Therapeutisches Gebiet:** Messung der fraktionellen Flussreserve der Stenose (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.06.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.06.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 241,9 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Regadenoson (Rapiscan®)

Rapiscan ist ein selektiver koronarer Vasodilatator und wird als pharmakologischer Stressauslöser bei erwachsenen Patienten angewendet für:

- die Messung der fraktionellen Flussreserve (fractional flow reserve, FFR) der Stenose einer Koronararterie bei Durchführung einer invasiven Koronarangiographie, wenn wiederholte FFR-Messungen nicht zu erwarten sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten, bei denen unter Anwendung eines pharmakologischen Stressauslösers die fraktionelle Flussreserve (fractional flow reserve, FFR) der Stenose einer Koronararterie bei Durchführung einer invasiven Koronarangiographie gemessen wird, wenn wiederholte FFR-Messungen nicht zu erwarten sind:

- zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach Maßgabe des Arztes

Stand der Information: April 2019

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/447/>

03.06.2019 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Regadenoson (neues Anwendungsgebiet: Messung der fraktionellen Flussre medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.06.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 48,3 kB)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.06.2019
 - Mündliche Anhörung: 09.07.2019
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.07.2019 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III – Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,5 KB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.06.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Regadenoson - 2019-03-01-D-443*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.07.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.07.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.04.2011 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/447/>

03.06.2019 - Seite 3 von 4

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.07.2019 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Regadonoson**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
GE Healthcare Buchler GmbH & Co KG	19.06.2019
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.06.2019

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
GE Healthcare Buchler GmbH & Co KG						
Caesar, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Forst, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Reefschläger, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Zeisse, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kumpf, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: GE Healthcare Buchler GmbH & Co KG

Datum	13. Juni 2019
Stellungnahme zu	Regadenoson (Rapiscan®)
Stellungnahme von	GE Healthcare Buchler GmbH & Co KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	--

Frühe Nutzenbewertung:

Regadenoson (Rapiscan®) als pharmakologischer Stressauslöser bei erwachsenen Patienten für die Messung der fraktionellen Flussreserve (fractional flow reserve, FFR) der Stenose einer Koronararterie bei Durchführung einer invasiven Koronarangiographie, wenn wiederholte FFR-Messungen nicht zu erwarten sind.

Vorbemerkung

Rapiscan®, mit dem Wirkstoff Regadenoson, ist ein pharmakologisch aktiver Wirkstoff der gemäß § 2 Absatz 1 Ziffer 2. a) AMG ein sogenanntes **funktionelles Arzneimittel** ist (*Arzneimittel, die einem Menschen verabreicht werden können um die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische Wirkung zu beeinflussen*). Rapiscan® kommt im Rahmen bildgebender, diagnostischer Verfahren zum Einsatz und ist u.a. zugelassen als pharmakologischer Stressauslöser bei erwachsenen Patienten für die Messung der fraktionellen Flussreserve (fractional flow reserve, FFR) der Stenose einer Koronararterie bei Durchführung einer invasiven Koronarangiographie, wenn wiederholte FFR Messungen nicht zu erwarten sind [1]. Die Zulassung wurde unter Berücksichtigung einer abgeschlossenen, vergleichenden, nicht randomisierten klinischen Studie mit intrapersonellem Vergleich versus Adenosin erteilt [2-4].

Rapiscan® (Regadenoson) erhielt am 13. Dezember 2018 [5] eine "positive opinion" durch die CHMP und am 23. Januar 2019 [6] eine Zulassung durch die Europäische Kommission als pharmakologischer Stressauslöser bei erwachsenen Patienten für die Messung der fraktionellen Flussreserve. Zeitgleich zur Veröffentlichung der "positive opinion" durch die CHMP forderte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 13. Dezember 2018 GE Healthcare auf, bis zum 20. Februar 2019 ein vollständiges Dossier für eine frühe Nutzenbewertung vorzulegen [7]. Weiter im Vorfeld der Zulassung hatte der G-BA GE Healthcare am 23. Mai 2017 mitgeteilt, dass für die Indikationserweiterung FFR vorerst keine Dossiereinreichung für eine Frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V erforderlich sei und man die Frage der Dossierpflicht nach Abschluss der Methodenbewertung (nach § 135 SGB V) erneut prüfen werde [8]. Mit Wirkung zum 1. Oktober 2018 haben der GKV Spitzenverband und die Kassenärztliche Bundesvereinigung die Erstattung der FFR als ärztlicher Leistung und der damit verbundenen Sachkosten auch für die pharmakologische Belastung im EBM verankert [9] und damit eine Festlegung der Erstattung u.a. für Rapiscan vorweggenommen. Auf Nachfrage von GE Healthcare vom 25. Oktober 2018 nach der Erledigung der Frühen Nutzenbewertung durch die vorgenommene Erstattungsregelung [10] hat der G-BA am 13. Dezember dann – für GE Healthcare überraschend – die Einreichung eines Dossiers verfügt [7]

Dies vorausgestellt stellt GE Healthcare fest, dass in dem effektiv zur Verfügung stehenden Zeitraum vom 13. Dezember 2018 (Aufforderung zur Dossiereinreichung) und dem 20. Februar 2019 (Frist zur Einreichung eines vollständigen Dossiers) keine umsetzbare Möglichkeit bestand, ein aussagefähiges und vollständiges Dossier beim G-BA einzureichen. Auch hätte dieser Zeitraum GE Healthcare der gesetzlich vorgesehenen Möglichkeit beraubt, eine qualifizierende Beratung nach § 8 AM-Nutzen V beim G-BA in Anspruch zu nehmen. Unter Berücksichtigung dieses vom G-BA gesteckten Rahmens hat GE Healthcare am 18. Februar 2019 ein unvollständiges

Der Wirkstoff Regadenoson wurde am 15. April 2011 erstmalig in Verkehr gebracht.

Am 23. Januar 2019 hat Regadenoson die Zulassung für das neue

Anwendungsgebiet: „pharmakologischer Stressauslöser bei erwachsenen Patienten für die Messung der fraktionellen Flussreserve (fractional flow reserve, FFR) der Stenose einer Koronararterie bei

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier vorgelegt und aus Gründen der Transparenz lediglich Modul 2 mit Anhängen eingereicht [11] und ergänzend in einem Begleitschreiben auf den besonderen Sachverhalt dieser Einreichung hingewiesen [12].</p> <p>Der G-BA hat in der zugehörigen Nutzenbewertung vom 03. Juni 2019 ausgeführt, dass für Regadenoson (Rapiscan®) die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V trotz Aufforderung nicht vorgelegt worden sind [13] und darauf hingewiesen, dass die in § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V angeordnete Rechtslage ist, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. In Zusammenhang mit der vorgelegten Nutzenbewertung hat der G-BA weiterhin eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt [13, 14].</p> <p>Da die vom G-BA herbeigeführte – aus GE Healthcare Sicht unbefriedigende – Situation hinsichtlich der zur Entscheidung stehenden Frühen Nutzenbewertung nicht rückwirkend aufgelöst werden kann, reicht GE Healthcare an dieser Stelle wesentliche Daten und Anlagen zu Regadenoson als pharmakologischem Stressauslöser bei erwachsenen Patienten für die Messung der fraktionellen Flussreserve im Rahmen der Stellungnahme nach § 35a SGB V, ein. Die Darstellung der Evidenz orientiert sich an den Vorgaben aus Modul 3, Modul 4 und Modul 5 ohne diese jedoch in ihrem Umfang vollständig abzubilden. Modul 2 liegt dem G-BA bereits vor. GE Healthcare ist der Überzeugung, mit der gewählten Vorgehensweise der erforderlichen Transparenz und Offenlegung der verfügbaren Daten zu Regadenoson Genüge zu tun und bedauert, dass GE Healthcare keine Möglichkeit hatte, ein vollständiges und qualifizierendes Dossier einzureichen.</p> <p>Dies vorausgeschickt, bestreitet GE Healthcare die formale Gültigkeit der Aussagen des G-BA, dass GE Healthcare ein unvollständiges Dossier eingereicht hat und dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt. Richtig ist vielmehr, dass es GE Healthcare bei Anwendung einer industrietypischen Praxis der Dossiererstellung verwehrt war, ein aussagefähiges und vollständiges Dossier vorzulegen. Davon unabhängig werden in einem gesonderten Punkt weiter unten rechtliche Aspekte des Vorganges dargestellt</p> <p>Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse von Regadenoson berücksichtigen alle in der klinischen Zulassungsstudie 060912001 verfügbaren Endpunkte. Definiert man das Anwendungsgebiet als Stressauslösung zum Zweck einer maximalen Hyperämie in Zusammenhang mit der Durchführung einer FFR, sind alle dargestellten Endpunkte aussagefähig und typisch für diagnostische Verfahren in der Kardiologie. Jedoch ist keiner der dargestellten Endpunkte patientenrelevant im Sinne der AmNutzenV was bei einem funktionellen Arzneimittel als Teil einer diagnostischen Methode (von wenigen Minuten Dauer) auch nicht zu erwarten ist. Geht man nun davon aus, dass funktionelle Arzneimittel wie Regadenoson dossierpflichtig im Sinne von § 35a SGB V sind, dann besteht grundsätzlich keine Möglichkeit einen Zusatznutzen zu erhalten, da ausschließlich Surrogatendpunkte, aber keine patientenrelevanten Endpunkte vorgelegt werden können. Selbst wenn GE Healthcare die Möglichkeit eingeräumt worden wäre, fristgerecht ein</p>	<p>Durchführung einer invasiven Koronarangiographie , wenn wiederholte FFR-Messungen nicht zu erwarten sind.“ erhalten.</p> <p>Dem pharmazeutischen Unternehmer wurde mit Schreiben vom 11. Dezember 2018 mitgeteilt, dass bei Erweiterung der Zulassung von Regadenoson auf die Messung der myokardialen FFR, eine Nutzenbewertung gemäß 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 2 Verfo vorgesehen ist, da es sich dabei um ein neues</p>

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vollständiges Dossier einzureichen, wären ggf. in Modul 4 keine Ergebnisse darzustellen gewesen, da die verfügbare Evidenz auf nicht patientenrelevante Endpunkte beschränkt ist und diese im Rahmen der Nutzenbewertung grundsätzlich keine Anerkennung finden. In diesem Sinne ist die, aus der Nichteinreichung des Dossiers resultierende, fehlende Ergebnisdarstellung nicht zwingend unvollständig, da gemäß den Vorgaben aus der AmNutzenV nichts darzustellen ist. GE Healthcare ist daher der Auffassung, dass die nachfolgend aus Gründen der Transparenz und Vollständigkeit vorgenommene Darstellung der Ergebnisse aus der Studie 060912001 über eine mögliche Darstellung der erforderlichen Endpunkte in Modul 4 hinausgeht.</p>	<p>Anwendungsgebiet eines Arzneimittels mit neuem Wirkstoff handelt. Der pharmazeutische Unternehmer wurde aufgefordert, rechtzeitig, d. h. innerhalb von vier Wochen nach der Zulassung des neuen Anwendungsgebietes oder der Unterrichtung über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsve rordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der</p>

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Regadenoson einzureichen.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt nach 5. Kapitel §§ 8 Abs.1 i.V.m. § 11 Abs.1 Satz 1 VerfO, innerhalb von vier Wochen nach der Zulassung, kein vollständiges Dossier eingereicht.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat somit die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem</p>

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>G-BA trotz Aufforderung zum maßgeblichen Zeitpunkt nicht vorgelegt. Die in § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V angeordnete Rechtsfolge ist, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.</p> <p>Der Einbeziehung von Regadenoson in den Geltungsbereich der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V steht nicht entgegen, dass Regadenoson im Rahmen der Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode „Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR)“ angewendet wird.</p>

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Denn nachdem der G-BA diese Methode nach § 135 Abs.1 SGB V anerkannt hat und sie als abrechenbare Leistung im Einheitlichen Bewertungsmaßstab enthalten ist, besteht der Methodenvorbehalt insoweit nicht mehr. Zudem erfolgte eine Bewertung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V gemäß 1. Kapitel § 5 VerFO ausschließlich für die Methode der myokardialen fraktionellen Flussreserve bei koronarer Herzkrankheit, nicht aber für das Arzneimittel</p>

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Regadenoson. Schließlich ist auch nicht ersichtlich, dass der Kombination von Regadenoson und der „Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR)“ ein theoretisch-wissenschaftliches Konzept zu Grunde liegt, das sich von der nach dem EBM abrechenbaren Leistung unterscheidet. Insbesondere der Fachinformation lässt sich nicht entnehmen, dass die Anwendung des neuen Wirkstoffs die Vornahme von neuen Verfahrensschritten</p>

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im Verlauf einer „Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR)“ bedingt, die über die anerkannte Methodik laut EBM hinausgehen und unter diesem Gesichtspunkt eine Prüfung nach § 135 Abs.1 SGB V erforderlich machen könnten. Auch lässt die Art der Anwendung nicht darauf schließen, dass der Anwendung von Regadenoson im Rahmen einer „Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR)“</p>

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ein neues methodisches Konzept zugrunde liegt. Denn das Arzneimittel wird laut Fachinformation im Wege einer Injektion in den Körper des Patienten injiziert.</p> <p>Mit Beschluss vom 17. November 2017, in Kraft getreten am 1. Februar 2018, wurde die Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve bei koronarer Herzkrankheit in die Anlage I: „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ der Richtlinie des G-BA zu</p>

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung aufgenommen. Die Bewertung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V i.V.m 1. Kapitel § 5 VerFO schloss nicht Regadenoson ein.</p> <p>Auch wenn die für die FFR bestimmte EBM-Ziffer 34298 i.V.m. der EBM-Ziffer 40301 alle Sachkosten und somit auch den fakultativen Leistungsinhalt der medikamentösen Vasodilatation enthält, so steht dies einer Nutzenbewertung von Regadenoson</p>

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach § 35a SGB V nicht entgegen. Dies liegt darin begründet, dass Rapiscan® als erstattungsfähiges Arzneimittel mit neuem Wirkstoff sowie vorliegend mit neuem Anwendungsgebiet dem Geltungsbereich nach § 35a SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 der VerFO des G-BA unterliegt. Ausgehend hiervon lässt eine Kostenregelung über Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen im EBM entsprechend § 87 Abs. 2 SGB V, die im Rahmen von Methoden nach § 135 Abs.1 SGB V zur</p>

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendung gelangen, die Regelung in § 130b Abs.1 SGB V zur Vereinbarung eines Erstattungsbetrages für nach § 35a SGB V nutzenbewertete Arzneimittel unberührt. Damit kann die Nutzenbewertung von Rapiscan® in zweckverwirklichender Weise als Grundlage für einen Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V verwendet werden.</p>
<p>Beschluss des G-BA über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve bei koronarer Herzkrankheit</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hatte am 24. September 2015 das IQWiG nach § 139a Abs 3 Nr 1 SGB V aufgefordert, eine Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve bei koronarer Herzkrankheit durchzuführen. Unter Berücksichtigung des vom IQWiG am 14. November 2016 vorgelegten Abschlussberichtes [15] hat der G-BA im November 2017 eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Messung der</p>	<p>Der Einbeziehung von Regadenoson in den Geltungsbereich der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>myokardialen fraktionellen Flussreserve bei koronarer Herzkrankheit, beschlossen [16,17]. Als Ergebnis dieser Änderung ist in der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (Stand 23. März 2019) folgende Nummer angefügt [18]:</p> <p>“23. Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve bei koronarer Herzkrankheit“</p> <p>Die FFR ist seit Veröffentlichung des G-BA Beschlusses im Bundesanzeiger am 31. Januar 2018 in den Leistungskatalog für GKV-versicherte Patienten aufgenommen [9]. Seit dem 1. Oktober 2018 ist die Erstattung der ärztlichen Leistung der FFR infolge eines entsprechenden Beschlusses des Bewertungsausschusses aus dem September 2018 über die Leistungsziffer 34298 (“Zuschlag für die Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve“) im EBM verankert [9]. Gleichzeitig wurde die Erstattung aller Sachkosten im Zusammenhang mit der FFR über eine neue Kostenpauschale in Ziffer 40301 des EBM („Kostenpauschale für die Durchführung der Leistung entsprechend der Gebührenordnungsposition 34298“) in Höhe von € 660,00 neu geregelt [9]. Hieraus folgt, die bei der Durchführung der Methode anfallenden Sachkosten einschließlich der Kosten für das verwendete Arzneimittel Regadenoson werden seit Oktober 2018 regelhaft über eine gesonderte Sachkostenpauschale im EBM erstattet.</p> <p>Die Indikationsstellung (§ 2) für die Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve darf als Leistung der Gesetzlichen Krankenversicherung bei Patientinnen und Patienten erbracht werden, bei denen [16]</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine koronare Herzkrankheit vorliegt und - die Indikation zur Koronarangiographie besteht und - aufgrund des Angiographiebefundes die Indikation zur Koronarintervention nicht eindeutig ist. <p>§ 3 Eckpunkte der Qualitätssicherung führt weiter aus, dass die Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve nur im Rahmen einer Koronarangiographie anwendbar ist. Eine gesonderte Koronarangiographie ausschließlich zum Zweck der Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve soll nicht durchgeführt werden.</p>	<p>Nutzenbewertung nach § 35a SGB V steht nicht entgegen, dass Regadenoson im Rahmen der Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethoden „Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR)“ angewendet wird. Denn nachdem der G-BA diese Methode nach § 135 Abs.1 SGB V anerkannt hat und sie als abrechenbare Leistung im Einheitlichen Bewertungsmaßstab enthalten ist, besteht der Methodenvorbehalt insoweit nicht mehr. Zudem erfolgte eine</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Anforderungen aus der zuvor genannten Indikationsstellung und den Eckpunkten der Qualitätssicherung für die Durchführung und Erstattung einer Messung der FFR zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung stimmen mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet für Rapiscan® (Regadenoson) überein [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Regadenoson ist ein selektiver koronarer Vasodilatator und wird als pharmakologischer Stressauslöser bei erwachsenen Patienten angewendet für: <ul style="list-style-type: none"> die Messung der fraktionellen Flussreserve (<i>fractional flow reserve</i>, FFR) der Stenose einer Koronararterie bei Durchführung einer invasiven Koronarangiographie, wenn wiederholte FFR-Messungen nicht zu erwarten sind. <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der MVV-RL wurde entsprechend dem Bewertungsverfahren davon ausgegangen, dass die Untersuchung der fraktionellen Flussreserve unter standardisierter Vasodilatation (z.B. durch Adenosin) durchgeführt werden sollte [17]. Auch hat der G-BA weder im Beschluss [14] noch in den Tragenden Gründen [17] vom 17. November 2017 eine eindeutige Festlegung getroffen welche Wirkstoffe zur pharmakologischen Stressauslösung bei der Messung der fraktionellen Flussreserve in Frage kommen.</p> <p>Der p.U. weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass zum Zeitpunkt des Beschlusses im November 2017 weder das beispielhaft erwähnte Adenosin noch das ebenfalls verfügbare Regadenoson eine Zulassung für die Messung der fraktionellen Flussreserve hatten. Zum Zeitpunkt der Einreichung der Stellungnahme mit Datum 22. Juni 2019 ist mit Regadenoson erstmalig ein für die Messung der FFR zugelassener pharmakologischer Stressauslöser in Deutschland verfügbar [1].</p>	<p>Bewertung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V gemäß 1. Kapitel § 5 Verfo ausschließlich für die Methode der myokardialen fraktionellen Flussreserve bei koronarer Herzkrankheit, nicht aber für das Arzneimittel Regadenoson. Schließlich ist auch nicht ersichtlich, dass der Kombination von Regadenoson und der „Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR)“ ein theoretisch-wissenschaftliches Konzept zu Grunde liegt, das sich von der</p>

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach dem EBM abrechenbaren Leistung unterscheidet. Insbesondere der Fachinformation lässt sich nicht entnehmen, dass die Anwendung des neuen Wirkstoffs die Vornahme von neuen Verfahrensschritten im Verlauf einer „Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR)“ bedingt, die über die anerkannte Methodik laut EBM hinausgehen und unter diesem Gesichtspunkt eine Prüfung nach § 135 Abs.1 SGB V</p>

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erforderlich machen könnten. Auch lässt die Art der Anwendung nicht darauf schließen, dass der Anwendung von Regadenoson im Rahmen einer „Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR)“ ein neues methodisches Konzept zugrunde liegt. Denn das Arzneimittel wird laut Fachinformation im Wege einer Injektion in den Körper des Patienten injiziert.</p> <p>Mit Beschluss vom 17. November 2017, in Kraft getreten am 1. Februar 2018,</p>

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde die Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve bei koronarer Herzkrankheit in die Anlage I: „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ der Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung aufgenommen. Die Bewertung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V i.V.m 1. Kapitel § 5 VerFO schloss nicht Regadenoson ein.</p> <p>Auch wenn die für die FFR bestimmte EBM-</p>

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ziffer 34298 i.V.m. der EBM-Ziffer 40301 alle Sachkosten und somit auch den fakultativen Leistungsinhalt der medikamentösen Vasodilatation enthält, so steht dies einer Nutzenbewertung von Regadenoson nach § 35a SGB V nicht entgegen. Dies liegt darin begründet, dass Rapiscan® als erstattungsfähiges Arzneimittel mit neuem Wirkstoff sowie vorliegend mit neuem Anwendungsgebiet dem Geltungsbereich nach § 35a SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 1

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Absatz 2 der Verfo des G-BA unterliegt. Ausgehend hiervon lässt eine Kostenregelung über Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen im EBM entsprechend § 87 Abs. 2 SGB V, die im Rahmen von Methoden nach § 135 Abs.1 SGB V zur Anwendung gelangen, die Regelung in § 130b Abs.1 SGB V zur Vereinbarung eines Erstattungsbetrages für nach § 35a SGB V nutzenbewertete Arzneimittel unberührt. Damit kann die Nutzenbewertung von Rapiscan® in

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zweckverwirklichender Weise als Grundlage für einen Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V verwendet werden.
<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Für die Nutzenbewertung für Regadenoson als pharmakologischer Stressauslöser bei erwachsenen Patienten für die Messung der fraktionellen Flussreserve (fractional flow reserve, FFR) hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt [13].</p> <p>In Deutschland verfügbare und in der bildgebenden, kardiologischen Diagnostik zur pharmakologischen Stress-Auslösung eingesetzten Wirkstoffe sind Regadenoson [1], Adenosin [19-24], Dobutamin [25-28], Nitroprussid [29] sowie möglicherweise Dipyramidol als Importarzneimittel. Von diesen Wirkstoffen verfügt lediglich Regadenoson über eine Zulassung für die Messung der fraktionellen Flussreserve. Alle sonstigen in Deutschland verfügbaren Arzneimittel mit den Wirkstoffen Adenosin, Dobutamin, Nitroprussid und Dipyramidol sind nicht für die Messung der fraktionellen Flussreserve zugelassen, und als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) im Rahmen der frühen Nutzenbewertung auszuschließen. Für das in der Zulassung von Regadenoson definierte Anwendungsgebiet ist Regadenoson somit als Solist einzuordnen.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat im Beschluss über eine Änderung der MVV-RL zur Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) vom 17. November 2017 definiert, dass die Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve eine invasive diagnostische Methode ist, die zur Entscheidung über eine Revaskularisierung bei Patientinnen und Patienten mit koronarer Herzerkrankung beitragen kann [16]. In den Tragenden Gründen zum Beschluss wird weiter darauf hingewiesen, dass in dem Bewertungsverfahren davon ausgegangen wurde, dass die Untersuchung unter standardisierter Vasodilatation (z.B. durch Adenosin) durchgeführt werden sollte [17]. Hieraus folgt, dass der diagnostische Nutzen einer pharmakologischen Stressauslösung im Rahmen der FFR darin besteht, eine ausreichende und standardisierte Vasodilatation zu gewährleisten.</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>Patienten, bei denen unter Anwendung eines pharmakologischen Stressauslösers die fraktionelle Flussreserve (fractional flow reserve, FFR) der Stenose einer Koronararterie bei Durchführung einer invasiven</p>

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Koronarangiographie gemessen wird, wenn wiederholte FFR-Messungen nicht zu erwarten sind</p> <p>Pharmakologische Stressauslösung nach Maßgabe des Arztes</p> <p>Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V),</p>

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendu

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ng in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p> <p>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p> <p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen</p>

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerFO:</p> <p>zu 1. In Anwendungsgebiet</p>

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sind außer dem zu bewertenden Arzneimittel keine weiteren Arzneimittel zugelassen</p> <p>zu 2. Es liegt keine nicht-medikamentöse Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet vor</p> <p>zu 3. Es liegt ein Beschluss vom 17. November 2017 zur Änderung der Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung (MVV-RL) vor, der Anlage I (Methoden, die als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Krankenkassen</p>

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erbracht werden dürfen) wurde die folgende Nummer angefügt: „22. Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve bei koronarer Herzkrankheit“. In diesem Beschluss und auch im IQWiG Abschlussbericht Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR) bei koronarer Herzkrankheit werden keine Arzneimittel zur myokardialen Stressauslösung benannt.</p>

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Evidenzrecherche festgestellt. Im Anwendungsgebiet sind keine Arzneimittel zugelassen. In systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien wird eine medikamentöse Vasodilatation zur Stressauslösung mit Adenosin oder Nitroprussid empfohlen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen sind. Daher wird eine</p>

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pharmakologische Stressauslösung nach Maßgabe des Arztes als zVT bestimmt. Die Wirkstoffe Adenosin oder Nitroprussid können als geeignete Komparatoren angesehen werden.</p> <p>Die Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve kann laut MVV-RL mit oder ohne medikamentöse Vasodilatation durchgeführt werden.</p> <p>Allerdings bezieht sich das vorliegenden Anwendungsgebiet von Rapiscan® („...selektiver koronarer</p>

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vasodilatator und wird als pharmakologischer Stressauslöser bei erwachsenen Patienten angewendet für...“) ausdrücklich auf die myokardiale fraktionelle Flussreserve mit medikamentöser Vasodilatation, so dass nur diese Option bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie betrachtet wird.</p> <p>Aus der Eignung als Komparator können keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bleibt der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.
<p>Beanspruchung eines nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Regadenoson (Rapiscan®) als pharmakologischem Stressauslöser bei erwachsenen Patienten für die Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR)</p> <p>Der G-BA hat in der Nutzenbewertung für Regadenoson eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt [13]. Eine vom G-BA durchgeführte Recherche zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifizierte kein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel, ebenso kommt keine nicht-medikamentöse Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht [14].</p> <p>GE Healthcare leitet keinen Zusatznutzen aus der verfügbaren Evidenz zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit von Regadenoson im Vergleich zur vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.</p> <p>GE Healthcare leitet einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Regadenoson aus der erstmaligen Verfügbarkeit eines zugelassenen, pharmakologischen Stressauslösers bei erwachsenen Patienten für die Messung der fraktionellen Flussreserve ab. Im zur Diskussion stehenden Anwendungskontext FFR bei Patienten, für die eine pharmakologischer Stressauslösung zur Auslösung einer vollständigen Hyperämie erforderlich ist, ist Regadenoson als "Solist" einzustufen.</p>	<p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein vollständiges Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der</p>

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie bereits im zweiten Absatz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgeführt, ist Regadenoson für das in der Zulassung definierte Anwendungsgebiet der Bestimmung der fraktionellen Flussreserve als Solist einzuordnen.</p> <p>Im Sinne der Zulassung von Regadenoson [1] und unter Berücksichtigung des fehlenden Zulassungsstatus von sonstigen verfügbaren Arzneimitteln als pharmakologischer Stressauslöser beansprucht GE Healthcare den Zusatznutzen für alle erwachsenen Patienten, die für eine Messung der fraktionellen Flussreserve in Verbindung mit einer pharmakologischen Stressauslösung indiziert sind.</p>	<p>Fragestellung erfolgt, ob oder in welchem Ausmaß für den Wirkstoff Regadenoson im Anwendungsgebiet Messung der FFR ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Der Zusatznutzen von Regadenoson im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.</p>
<p>Rechtliche Einordnung der Vorgehensweise des G-BA</p> <p>Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss für die Nutzenbewertung von Regadenoson (Rapiscan®) gewählte Vorgehensweise und seine am 3. Juni 2019 veröffentlichte Nutzenbewertung geben Anlass, auch kurz in rechtlicher Hinsicht zu einigen Punkten Stellung zu nehmen, die für das gesamte Nutzenbewertungsverfahren sowie das sich anschließende Verfahren der Preisfestlegung von zentraler Bedeutung sind. Insbesondere gilt es darauf hinzuweisen, dass eine Nutzenbewertung von Regadenoson nach § 35a SGB V – nicht</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zuletzt aufgrund der „Solistenstellung“ des Arzneimittels – von vornherein schon gar nicht statthaft ist (dazu unter 1.). Zudem ist aufgrund des abgeschlossenen Methodenbewertungsverfahrens ein Zusatznutzen von Regadenoson zu unterstellen (dazu unter 2.).</p> <p>1. Nutzenbewertungsverfahren nicht statthaft</p> <p>a) Solistenstellung von Regadenoson</p> <p>A.</p> <p>B. Wie bereits weiter oben ausgeführt wurde, existieren neben Regadenoson keine zugelassenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet der FFR und keine nicht-medikamentösen Behandlungen, die als Vergleichstherapie in Betracht kommen. Dies hat auch der Gemeinsame Bundesausschuss in der Nutzenbewertung und in der Darlegung der Kriterien und der Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.</p> <p>C.</p> <p>D. Andere Arzneimittel, z.B. Adenosin, kommen – wie ebenfalls schon dargestellt – als zweckmäßige Vergleichstherapie von vornherein nicht in Betracht, da sie mangels arzneimittelrechtlicher Zulassung nicht – wie von Kap. 5, § 6 Abs. 3 Ziffer 1 VerfO gefordert – zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung eingesetzt werden dürfen. Es entspricht der eindeutigen Rechtslage, dass sich der G-BA schon aus diesem Grund mit diesen Arzneimitteln nicht näher beschäftigt. Einer Berücksichtigung anderer Arzneimittel steht auch Kap. 5, § 6 Abs. 3 Ziffer 3 VerfO entgegen, da sie für den Anwendungsbereich der fraktionellen Flussreserve als pharmakologischer Stressauslöser bis heute nicht durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bewertet wurden. Darüber hinaus entspricht die Anwendung z.B. von Adenosin auch nicht gemäß Kap.5, § 6 Abs. 3 Ziffer 4 VerfO dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Auch alternative nichtmedikamentöse Verfahren stehen nicht zur Verfügung.</p> <p>E.</p> <p>F. Aus dieser „Solistenstellung von Regadenoson“ hätte der G-BA nicht erst im Rahmen des Verfahrens nach § 35a SGB V, sondern schon auf einer vorgelagerten Ebene Konsequenzen ziehen müssen, da in einer solchen Konstellation bereits die Durchführung des Zusatznutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V nicht statthaft ist. Denn das Verfahren nach § 35a SGB V setzt in rechtlicher Hinsicht, wie etwa in § 35a Abs. 4 S. 1 SGB V und § 35a Abs. 3 S. 3 SGB V erkennbar, das Vorliegen einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zwingend voraus. Eine Zusatznutzenbewertung ohne zweckmäßige Vergleichstherapie sieht § 35a SGB V nicht vor und</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wäre mangels Bezugspunktes einer solchen Bewertung auch nicht durchführbar. Fehlt es an einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist ein Verfahren nach § 35a SGB V folglich nicht durchzuführen. Es besteht dann auch keine Verpflichtung des pharmazeutischen Unternehmens zur Vorlage eines Dossiers (Stallberg, PharmR 2017, S. 109, 114 f.).</p> <p>G. b) Abgeschlossene Methodenbewertung</p> <p>H. I. Eine Zusatznutzenbewertung nach § 35a SGB V ist im Übrigen auch dann ausgeschlossen, wenn – wie hier – das zu bewertende funktionelle Arzneimittel untrennbar mit einer bereits nach § 135 Abs. 1 SGB V bewerteten Methode (hier: fraktionelle Flussreserve) verbunden ist und einen Nutzen erst im Zusammenspiel mit den weiteren Komponenten der Methode erzielt. Das ergibt sich schon aus den dem Nutzenbewertungsverfahren zugrunde liegenden Vorschriften: Denn der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 2 Abs. 3 AM-NutzenV, § 3 Abs. 1 VerfO der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder der Verbesserung der Lebensqualität. Eine auf das Arzneimittel Regadenoson (Rapiscan®) beschränkte isolierte Nutzenbewertung ist nach Maßgabe dieser Nutzendefinition nicht möglich, ohne das mit der fraktionellen Flussreserve verknüpfte ärztliche Behandlungskonzept in den Gegenstand der Nutzenbewertung zu integrieren. Regadenoson (Rapiscan®) erzielt schließlich keinen selbstständigen diagnostischen oder therapeutischen Effekt. Vielmehr hat es eine „dienende Funktion“ als Element einer Methode. Eine Nutzenbewertung des Arzneimittels unter Berücksichtigung des hinzutretenden ärztlichen Verfahrens ist hingegen im Rahmen des frühen Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V rechtlich unzulässig, da es sich bei der fraktionellen Flussreserve nicht um ein Arzneimittel im Sinne von § 35a Abs. 1 SGB V handelt und die Nutzenbewertung von Methoden abschließend in den §§ 135, 137c, 137h SGB V geregelt ist.</p> <p>c) Abschließende Regelung durch EBM-Sachkostenpauschale</p> <p>J. K. Schließlich ist die vom G-BA durchgeführte Nutzenbewertung für Regadenoson auch deshalb nicht angezeigt, weil die sich an die Zusatznutzenbewertung anschließende individuell zu verhandelnde Vergütung nach § 130b</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>SGB V mit der bereits vom Bewertungsausschuss nach § 87 Abs. 5b SGB V im Rahmen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes festgesetzten Vergütungsposition für medikamentöse Stressauslöser, die als Bestandteil der der fraktionellen Flussreserve angewendet werden (Sachkostenpauschale nach Ziffer 40301 des EBM), nicht kompatibel wäre. Eine Vergütungsfestlegung nach § 130b SGB V würde das vom Bewertungsausschuss gewählte Konzept einer Sachkostenpauschale unterlaufen. Schon die aus der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts (BSG, Urteil v. 11. September 2002, Az. B 6 KA 34/01 R, juris Rn 25) folgende Kompetenz des Bewertungsausschusses zur Regelung von Vergütungspositionen für Arzneimittel, die untrennbar mit einer Methode verknüpft sind, belegt einen Vorrang des Methodenbewertungsregimes, der auch im hiesigen Verfahren zu beachten ist und einer Zusatznutzenbewertungsentscheidung nach § 35a SGB V im Wege steht. Eine zusätzliche Vergütungsfestlegung nach § 130b SGB V würde die Wertungen und betriebswirtschaftlichen Annahmen des Bewertungsausschusses unzulässig überlagern. Sie würde einen vergütungsrechtlichen Dualismus schaffen, der geeignet ist, insbesondere im Falle von Preisdivergenzen die Versorgung der Versicherten zu gefährden.</p> <p>2. Zusatznutzen von Regadenoson ist infolge des Methodenbewertungsbeschlusses zu unterstellen</p> <p>Unabhängig von den obigen Erwägungen hätte der Gemeinsame Bundesausschuss entgegen seiner Annahme in Ziffer 1 seiner am 3. Juni 2019 veröffentlichten Nutzenbewertung einen Zusatznutzen von Regadenoson unterstellen müssen:</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat im Verfahren nach § 135 Abs. 1 SGB V die fraktionelle Flussreserve mit medikamentöser Vasodilatation bereits umfangreich und im Ergebnis positiv bewertet. Damit hat er auch den Zusatznutzen von Arzneimitteln, die nach dem Inhalt des Methodenbewertungsbeschlusses im Rahmen der Methode anzuwenden sind und über eine entsprechende arzneimittelrechtliche Zulassung verfügen, implizit festgestellt, da eine isolierte Bewertung des Arzneimittels ohne Berücksichtigung des hinzutretenden ärztlichen Verfahrens ebenso wenig möglich ist wie eine Nutzenbewertung der fraktionellen Flussreserve ohne Berücksichtigung der im Rahmen dieser Methode einzusetzenden medikamentösen Stressauslöser. Aufgrund der insoweit implizierten Bejahung eines Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss im Rahmen der Bewertung der fraktionellen Flussreserve nach § 135 Abs. 1 S. 1 SGB V muss die Annahme eines Zusatznutzens im Kontext von § 35a SGB V also auch für solche Arzneimittel gelten, die im Rahmen dieser Methode bestimmungsgemäß und auf der Grundlage einer entsprechenden arzneimittelrechtlichen Zulassung angewendet werden („dienende Funktion des</p>	

Stellungnehmer: GE Healthcare Buchler GmbH & Co

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Arzneimittels“). Dies gilt jedenfalls dann, wenn wie vorliegend neben dem nach § 35a Abs. 1 SGB V zu bewertenden Arzneimittel keine anderen, für den Anwendungsbereich der fraktionellen Flussreserve zugelassenen pharmakologischen Stressauslöser zur Verfügung stehen.</p> <p>An die Methodenbewertungsentscheidung nach § 135 Abs. 1 SGB V ist der Gemeinsame Bundesausschuss auch im Kontext des Verfahrens nach § 35a SGB V gebunden. Eine neben der fraktionellen Flussreserve in Betracht kommende Methode hat der Gemeinsame Bundesausschuss im Verfahren nach § 135 Abs. 1 SGB V nicht identifiziert. Andere für die fraktionelle Flussreserve zugelassene medikamentöse Stressauslöser liegen ebenfalls nicht vor. Eine Anwendung anderer Arzneimittel im Wege eines Off-Label-Use kommt aufgrund der Verfügbarkeit eines zugelassenen Arzneimittels nicht in Betracht.</p>	

Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche und Suche in Studienregistern

Eine systematische bibliographische Literaturrecherche zu Regadenoson wurde im Mai 2019 durchgeführt und liegt somit zum Zeitpunkt der Einreichung der Stellungnahme nicht länger als drei Monate zurück. Das vollständige Ergebnis der Literaturrecherche ist in einem Ergebnisbericht zusammengefasst und im Annex zu dieser Stellungnahme angefügt [30]. Ein Flussdiagramm für die durchgeführte Literaturrecherche ist in Abbildung 1 dargestellt, die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 3 dargestellt, die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien sind in Tabelle 4 dargestellt.

In der bibliographischen Literaturrecherche wurden alle Studien ausgeschlossen, die keine aktiv kontrollierten, randomisierten klinischen Studien versus einen anderen pharmakologischen Wirkstoff mit Zulassung zur pharmakologischen Stressauslösung bei Messung der fraktionellen Flussreserve waren. Insgesamt wurde keine klinische Studie mit Regadenoson identifiziert, die diesem Kriterium entsprach (Abbildung 1).

Unabhängig vom fehlenden Zulassungsstatus des Komparators wurden insgesamt drei klinische Studien identifiziert, in denen Regadenoson versus Adenosin untersucht wurde [4,31,32]. Diese wurden auch auf Basis der bibliographischen Literaturrecherche ausgeschlossen, da jeweils ein intrapersoneller Vergleich (Tabelle 3, A12) durchgeführt wurde und dieser Studientyp nicht für eine Berücksichtigung im Rahmen einer Frühen Nutzenbewertung qualifiziert. Weitere fünf identifizierte, und im Volltext gesichtete Studien (Tabelle 4), wurden wegen unpassender Fragestellung (n=2), unpassendem Publikationstyp (n=2) sowie einem retrospektiven Studienansatz (n=1) ausgeschlossen. Insgesamt ergab sich auf Basis der durchgeführten bibliographischen Literaturrecherche und der Recherche in Studienregistern keine Evidenz zur Berücksichtigung im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung.

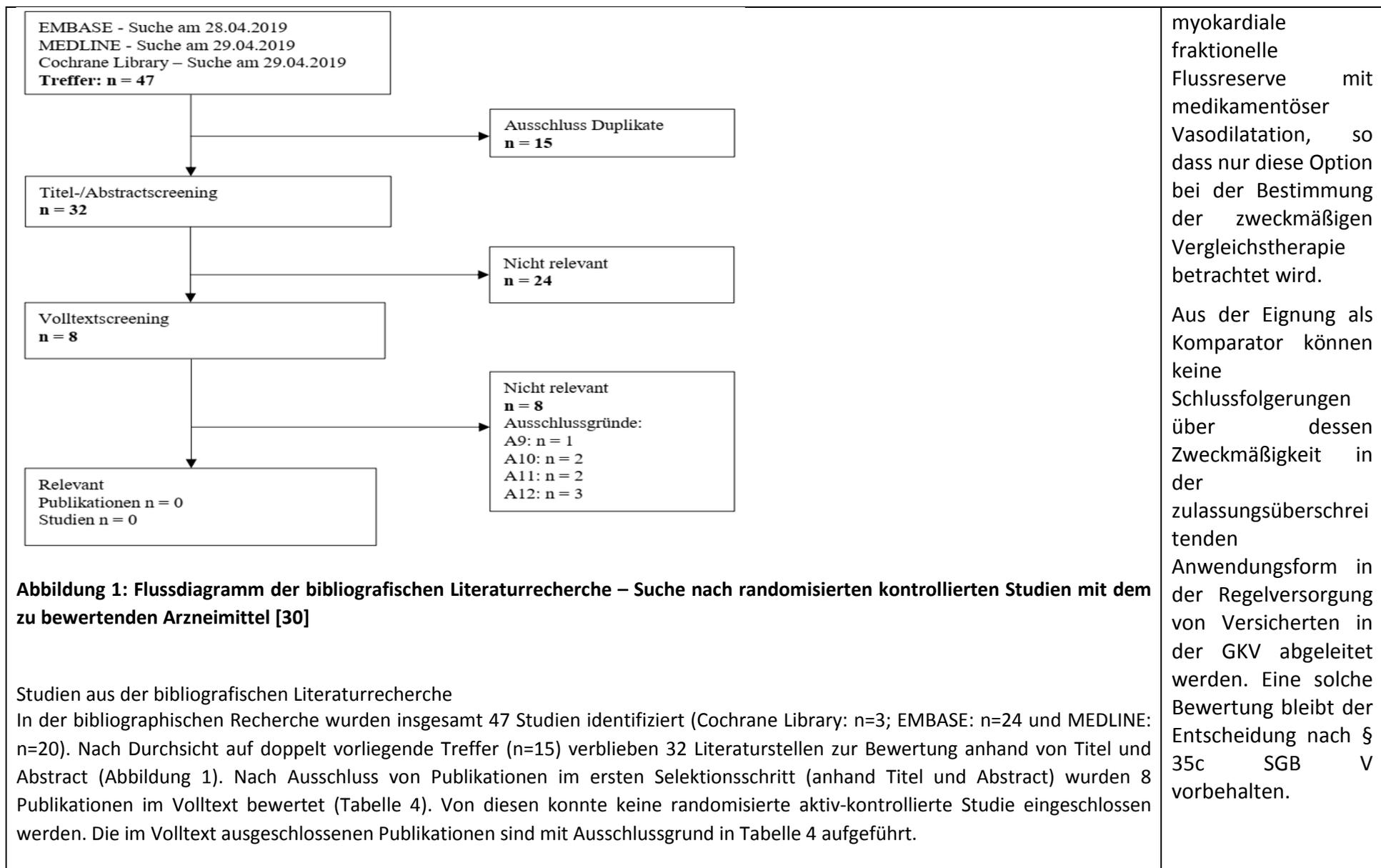
Für die bibliographische Literatur- und Studienregisterrecherche wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien definiert:

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregisterrecherche

Einschlusskriterien	
Population	Erwachsene Patienten zur Messung der fraktionellen Flussreserve der Stenose einer Koronararterie.
Wirkstoff	Einzelinjektion von 400 Mikrogramm Regadenoson (5 ml) in eine periphere Vene; eine Dosisanpassung entsprechend dem Körpergewicht ist nicht erforderlich
Komparator	Aktiver Wirkstoff mit Zulassung zur Messung der Fraktionellen Flussreserve bei oben definierten Patienten

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Evidenzrecherche festgestellt. Im Anwendungsgebiet sind keine Arzneimittel zugelassen. In systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien wird eine medikamentöse Vasodilatation zur Stressauslösung mit Adenosin oder Nitroprussid empfohlen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen sind. Daher wird eine pharmakologische Stressauslösung nach

Endpunkte	Keine Einschränkung		<p>Maßgabe des Arztes als zVT bestimmt. Die Wirkstoffe Adenosin oder Nitroprussid können als geeignete Komparatoren angesehen werden.</p> <p>Die Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve kann laut MVV-RL mit oder ohne medikamentöse Vasodilatation durchgeführt werden.</p> <p>Allerdings bezieht sich das vorliegenden Anwendungsgebiet von Rapiscan® („...selektiver koronarer Vasodilatator und wird als pharmakologischer Stressauslöser bei erwachsenen Patienten angewendet für...“) ausdrücklich auf die</p>
Ausschlusskriterien			
Dublette		A0	
Kinder oder Jugendliche		A1	
Körperlich belastbare Patienten		A2	
Gesunde Probanden		A3	
Keine diagnostische Untersuchung oder andere als Fraktionelle Flussreserve		A4	
Tierversuch		A5	
Andere Dosierung von Regadenoson als oben definiert		A6	
Andere Gabe von Regadenoson als peripher venös		A7	
Placebo-kontrollierte Studie		A8	
Keine vergleichende Studie, retrospektive Studie		A9	
Unpassender Publikationstyp (z.B. Editorial etc.)		A10	
Unpassende Fragestellung		A11	
Intrapersoneller Vergleich		A12	
Nicht-randomisierte vergleichende Studien		A13	
Studie ruhend oder zurückgezogen		A14	
Quelle: Carem [30]			



myokardiale fraktionelle Flussreserve mit medikamentöser Vasodilatation, so dass nur diese Option bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie betrachtet wird.

Aus der Eignung als Komparator können keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bleibt der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

Tabelle 4: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliographische Literaturrecherche)

1.	Edward JA, Lee JH, White CJ, Morin DP, Bober R. Intravenous regadenoson with aminophylline reversal is safe and equivalent to intravenous adenosine infusion for fractional flow reserve measurements. <i>Clinical Cardiology</i> . 2018;41(10):1348-52. NCT01482169	A11 (unpassende Fragestellung) Aminophyllin
2.	Lee JZ, Singh N, Nyotowidjojo I, Howe C, Low S-W, Nguyen T, et al. Comparison of regadenoson and nitroprusside to adenosine for measurement of fractional flow reserve: A systematic review and meta-analysis. <i>Cardiovascular Revascularization Medicine</i> . 2018;19(2):168-74.	A10 (unpassender Publikationstyp) Keine randomisierten kontrollierten Studien mit Paralleldesign eingeschlossen
3.	Lim W-H, Koo B-K, Nam C-W, Doh J-H, Park JJ, Yang H-M, et al. Variability of fractional flow reserve according to the methods of hyperemia induction. <i>Catheterization and Cardiovascular Interventions</i> . 2015;85(6):970-6.	A10 (unpassender Publikationstyp) Verwendung von Daten der Studie von van Nunen, 2015 (Nr. 8 unten)
4.	Nair PK, Marroquin OC, Mulukutla SR, Khandhar S, Gulati V, Schindler JT, et al. Clinical utility of regadenoson for assessing fractional flow reserve. <i>JACC: Cardiovascular Interventions</i> . 2011;4(10):1085-92.	A12 (intrapersoneller Vergleich)
5.	Prasad A, Zareh M, Doherty R, Gopal A, Vora H, Somma K, et al. Use of regadenoson for measurement of fractional flow reserve. <i>Catheterization and Cardiovascular Interventions</i> . 2014;83(3):369-74.	A12 (intrapersoneller Vergleich)
6.	Saab R, Bajaj NS, Hage FG. Caffeine does not significantly reduce the sensitivity of vasodilator stress myocardial perfusion imaging. <i>Journal of Nuclear Cardiology</i> . 2016;23(3):442-6.	A11 (unpassende Fragestellung)
7.	Stolker JM, Lim MJ, Shavelle DM, Morris DL, Angiolillo DJ, Guzman LA, et al. Pooled comparison of regadenoson versus adenosine for measuring fractional flow reserve and coronary flow in the catheterization laboratory. <i>Cardiovascular Revascularization Medicine</i> . 2015;16(5):266-71.	A9 (keine vergleichende Studie) Retrospektiv, gepoolte Daten aus fünf Krankenhäusern

	NCT01161121			
8.	<p>van Nunen LX, Lenders GD, Schampaert S, van 't Veer M, Wijnbergen I, Brueren GR, et al. Single bolus intravenous regadenoson injection versus central venous infusion of adenosine for maximum coronary hyperaemia in fractional flow reserve measurement. EuroIntervention. 2015;11(8):905-13.</p> <p>NCT01809743</p>	A12 (intrapersoneller Vergleich)		
<p>Quelle: Carem [30]</p> <p>Referenzen Edward et al [33], Lee et al [34], Lim et al [35], Nair et al [31], Prasad et al [32], Saab et al [36], Stolker et al [37], van Nunen et al [4]</p>				
<p>Insgesamt wurden 8 in der bibliographischen Literaturrecherche identifizierte Dokumente im Volltext gesichtet und ausgeschlossenen (Tabelle 4). In keinem der identifizierten und ausgeschlossenen Dokumente wurde Regadenoson in einem aktiv kontrollierten RCT gegen einen für die Messung der fraktionellen zugelassenen, pharmakologischen Stressauslöser untersucht. Die für die einzelnen Studien zutreffenden Ausschlussgründe sind in Tabelle 4 benannt.</p> <p>Studien aus der Suche in Studienregistern</p> <p>Insgesamt wurden vor Entfernung von doppelten Treffern 214 Studien in den vier durchsuchten Studienregistern identifiziert. Nach dem Löschen der doppelten Treffer (n=133) verblieben 81 Treffer zur Bewertung. Von diesen 81 Studieneinträgen wurde keine Studie als relevant eingeschätzt. Die ausgeschlossenen Studien sind unter Angabe des Ausschlussgrunds (entsprechend Tabelle 10) im detaillierten Report in Anhang 1-D [30] und unter Nennung des Identifier des entsprechenden Studienregisters und des Studientitels aufgeführt.</p>				
<p>Resultierender Studienpool</p> <p>Im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung berücksichtigt wird die von GE Healthcare durchgeführte Zulassungsstudie 060912001 [2].</p> <p>Da in Form der klinischen Studie 060912001 eine von GE Healthcare durchgeführte aktiv kontrollierte, nicht randomisierte klinische Studie von Regadenoson versus Adenosin vorliegt, wurde die Suche nach Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche auf aktive RCTs versus einen pharmakologischen Wirkstoff mit Zulassung zur Messung der fraktionellen Flussreserve eingeschränkt. Auf</p>				<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>

eine Berücksichtigung von aktiv kontrollierten Studien versus pharmakologische Stressauslöser ohne Zulassung für die FFR und Placebo kontrollierten Studien (randomisiert und nicht-randomisiert) wurde im Rahmen der Stellungnahme verzichtet, da die Studien- und Evidenzlage keine Möglichkeit zur Durchführung eines Vergleichs bietet, der den formalen und inhaltlichen Anforderungen des G-BA entspricht. Ebenso wird auf eine Darstellung von weiteren Untersuchungen verzichtet.

Weder in der bibliographischen Literaturrecherche, noch in der Studienregisterrecherche konnte eine randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie identifiziert werden, die für eine Nutzenbewertung von Regadenoson in der Indikation Fraktionelle Flussreserve relevant wäre (Abbildung 1, Tabelle 5)

Tabelle 5: Studienpool

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
RCT, Placebokontrolliert						
---	---	---	---	---	---	---
RCT, aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
---	---	---	---	---	---	---

Die von GE Healthcare vorgelegte Zulassungsstudie ist eine nicht randomisierte aktiv kontrollierte klinische Studie (060912001) zur Untersuchung von Regadenoson versus Adenosin als pharmakologischer Stressauslöser bei der Messung der fraktionellen Flussreserve [2]. Die Zulassungsstudie wurde vom pharmazeutischen Unternehmen gesponsert, Studienbericht [2], Registereinträge [3] und Publikation [4] sind verfügbar.

Weiterhin wurden mittels der durchgeführten systematischen bibliographischen Literaturrecherche drei Placebo kontrollierte, randomisierte klinische Studien identifiziert, die nicht von GE Healthcare durchgeführt wurden, und für die keine Studienreports

verfügbar sind. Die Ergebnisse der Placebo-kontrollierten klinischen Studien sind als Vollpublikation verfügbar. Im Rahmen der hier vorgelegten Stellungnahme wird auf eine Darstellung der Publikationen, aus Placebo-kontrollierten Studien mit Regadenoson als pharmakologischem Stressauslöser zur Messung der fraktionellen Flussreserve, verzichtet.

Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Teil 1

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)
060912001	<p>Randomisiert, nicht verblindet, aktiv kontrolliert. vier Behandlungsgruppen.</p> <p>Konsequente Verabreichung der Studienmedikation und des Vergleichswirkstoffes zur pharmakologischen Stressauslösung.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte hinsichtlich der Reihenfolge der Verabreichung von Regadenoson randomisiert.</p>	<p>Männliche und weibliche Patienten, 18 bis 80 Jahre, die für die Durchführung einer invasiven Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) angezeigt waren.</p>	<p>Gruppe 1: n = 25 Gruppe 2: n = 25 Gruppe 3: n = 25 Gruppe 4: n = 25</p> <p>Allen Patienten wurde zur pharmakologischen Stressauslösung in identischer Reihenfolge Adenosin – Regadenoson – Adenosin – Regadenoson verabreicht.</p> <p>Regadenoson wurde als Bolus zentral oder peripher verabreicht</p>
Quelle: GE Healthcare [2]			

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Teil 2

Studie	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
--------	--------------	-----------------------------------	---

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen

060912001	Run-in: nicht zutreffend Dauer der Studienbehandlung je eingeschlossenen Patient: ca. 20 Minuten	Single Center Studienzentrum in den Niederlanden Dezember 2012 – Oktober 2013	Limite der Übereinstimmung der fraktionellen Flussreserve bei pharmakologischer Stressauslösung von Regadenoson versus Adenosin	
Quelle: GE Healthcare [2]				
<p>Die von GE Healthcare durchgeführte, aktiv kontrollierte, nicht verblindete klinische Studie 060912001 wurde im Zeitraum von Dezember 2012 – Oktober 2013 als Single-Center Studie durchgeführt. In die Studie wurden 100 männliche und weibliche Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahre eingeschlossen. Alle Patienten waren für die Durchführung einer Messung der fraktionellen Flussreserve vorgesehen und wurden in 4 Studiengruppen mit je 25 Patienten randomisiert. Patienten, deren Plateau Hyperämie nach der ersten Verabreichung von Regadenoson für mehr als 10min andauerte erhielten, keine zweite Verabreichung von Regadenoson.</p> <p>Männliche oder weibliche Patienten wurden in die klinische Studie eingeschlossen, sofern sie den nachfolgend aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen:</p> <p>Einschlußkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Unterschriebene Einwilligungserklärung ○ 18 bis 80 Jahre ○ Patienten sind für eine invasive Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) für diagnostische und interventionelle Zielsetzungen in proximalen und mittleren Segmenten einer Koronararterie vorgesehen <p>Ausschlußkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Schwere Aortenklappenstenose oder schwere Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mm Hg) ○ Medizinische Vorgeschichte mit einer schweren, chronisch obstruktiven pulmonalen Erkrankung (COPD) ○ Synkope oder Bradykardie (< 50 Schläge/min) ○ Bekannte kardiale Leitungsstörung ○ Patienten ohne Zugriffsmöglichkeit auf die koronare Zirkulation mittels femoraler Arterie oder mit einem problematischen femoralen Zugriff ○ Koronare Anatomie ist nicht geeignet für die Durchführung einer FFR Messung ○ Frühere koronare Bypass-Operationen ○ Kürzlicher ST-Hebungs-Myokardinfarkt (STEMI) (< 5 Tage) 				

- Kürzlicher nicht-STEMI (< 5Tage) mit Peak Aktivität der Kreatinkinase (CK) > 1000 IU
- Einnahme von Methylxanthin (in den letzten 12 Stunden) oder Dipyridol (in den letzten 48 Stunden)
- Unvermögen zur Einwilligung in die Studie
- Schwangerschaft

L.

Untersuchte Wirksamkeitsparameter:

- Proximal pressure at baseline (Pa_{rest})
- Distal pressure at baseline (Pd_{rest})
- Systolischer Blutdruck (SBP) zur Baseline
- Diastolischer Blutdruck (DBP) zur Baseline
- Herzrate (HR) zur Baseline
- Pa und Pd jeweils nach der ersten Verabreichung von Adenosin (Pa_{ado} und Pd_{ado})
- FFR für distal versus proximal nach der ersten Verabreichung von Adenosin (FFR_{ado})
- SBP, DBP und HR nach der ersten Administration von Adenosin (SBP_{ado} , DBP_{ado} und HR_{ado})
- Zeitintervall nach der ersten Administration von Adenosin (Tth_{ado})
- Pa, Pd, SBP, DBP, HR und FFR nach der zweiten Administration von Adenosin (Pa_{ado2} , Pd_{ado2} , SBP_{ado2} , DBP_{ado2} , HR_{ado2} und FFR_{ado2})
- Pa, Pd, SBP, DBP, HR, FFR und das Zeitintervall nach der ersten Administration von Regadenoson (Pa_{rega} , Pd_{rega} , SBP_{rega} , DBP_{rega} , HR_{rega} , FFR_{rega} und Tth_{rega})
- Pa, Pd, SBP, DBP, HR, FFR und das Zeitintervall nach der zweiten Administration von Regadenoson (Pa_{rega2} , Pd_{rega2} , SBP_{rega2} , DBP_{rega2} , HR_{rega2} , FFR_{rega2} und Tth_{rega2})
- Zeitintervalle (inklusive der Dauer bis zur maximalen Hyperämie, Dauer der maximalen Hyperämie und die Dauer der fadeout-time bis auf 50% des bei der FFR Messung erhobenen Effektes)

M.

Erhobene Sicherheitsparameter:

- Unbehagen im Brustbereich/Kurzatmigkeit
- Beliebige, sonstige von den Patienten vorgebrachte Beschwerden.

N.

Es wurden keine Laborparameter erhoben. Während allen vier Untersuchungen mit Regadenoson und Adenosin zur pharmakologischen Stressauslösung wurde je Patient eine kontinuierliche EKG Aufzeichnung vorgenommen.

Tabelle 8: Charakterisierung der Interventionen

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
060912001	Adenosin iv (zentral)	Adenosin iv (zentral)	Adenosin iv (zentral)	Adenosin iv (zentral)	Alle eingeschlossenen Patienten waren für die Durchführung einer koronaren Angiographie mit invasiver Messung der fraktionellen Flussreserve angezeigt
	Regadenoson (Bolus, zentral)	Regadenoson (Bolus, zentral)	Regadenoson (Bolus, peripher)	Regadenoson (Bolus, peripher)	
	Adenosin iv (zentral)	Adenosin iv (zentral)	Adenosin iv (zentral)	Adenosin iv (zentral)	Je Patient wurden 4 unmittelbar aufeinanderfolgende Messungen der FFR durchgeführt
	Regadenoson (Bolus, zentral)	Regadenoson (Bolus, peripher)	Regadenoson (Bolus, zentral)	Regadenoson (Bolus, peripher)	Verabreichte Dosis je Patient: Adenosin 140 µg/kg/min Verabreichte Dosis je Patient: Regadenoson 400 µg
Quelle: GE Healthcare [2]					

Alle in die klinische Studie 060912001 eingeschlossenen, und in 4 Gruppen mit je 25 Patienten randomisierte Patienten, erhielten sowohl Regadenoson als auch Adenosin zur pharmakologischen Stressauslösung (Tabelle 8). Die Administration von Adenosin erfolgte einheitlich über die Zentralvene, die Administration von Regadenoson erfolgte als Bolusinjektion, die entweder zentral oder peripher appliziert wurde. Die verabreichte Dosis von Regadenoson betrug jeweils einmalig einheitlich 400 µg je Patient, die verabreichte Dosis von Adenosin betrug jeweils 140 µg/kg/min, bis eine stabile maximale Hyperämie erzielt wurde. Bei Erreichen und Erhalt einer maximalen Hyperämie für mindestens 30 Sekunden wurde die Verabreichung von Adenosin gestoppt. Die vorgenommene Administration entspricht einem üblichen Verfahren zur intrakoronaren Administration von Adenosin.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie	N	Alter (Jahre)	Geschlecht (female)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Raucher
Gruppe		Mean (SD)	n (%)	Mean (SD)	Mean (SD)	n (%)
060912001						
Gruppe 1	25	67,0 (8,0)	6 (24,0)	172,0 (10,0)	81,0 (15,0)	3 (12,0)
Gruppe 2	25	64,0 (7,0)	6 (24,0)	173,0 (8,0)	79,0 (14,0)	6 (24,0)
	25	68,0 (7,0)	8 (32,0)	171,0 (8,0)	78,0 (13,0)	5 (20,0)
	25	64,0 (8,0)	5 (20,0)	173,0 (10,0)	79,0 (13,0)	6 (24,0)

Gruppe 3
Gruppe 4

Quelle: GE Healthcare [2]

Die in die Studie 060912001 eingeschlossenen und in 4 gleich große Gruppen (n=25) randomisierte Patienten (N = 100) waren vergleichbar hinsichtlich ihres Alters, Geschlecht, Größe, Gewicht und Rauchstatus (Tabelle 9).

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – Vaskuläre Charakterisierung zur Baseline

Studie: 060912001	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Katheterisierung	n (%)			
Diagnostik	16 (64,0)	15 (60,0)	15 (60,0)	13 (52,0)
Interventionell	9 (36,0)	10 (40,0)	10 (40,0)	12 (48,0)
Koronararterie für FFR Messung	n (%)			
Rechte Koronararterie	2 (8,0)	5 (20,0)	5 (20,0)	7 (28,0)
Linke Hauptarterie	1 (4,0)	1 (4,0)	3 (12,0)	2 (8,0)
Left anterior descending artery	17 (68,0)	14 (56,0)	12 (48,0)	11 (44,0)
Circumflex coronary artery*	5 (20,0)	5 (20,0)	5 (20,0)	5 (20,0)
Koronarerkrankung; Anzahl Gefäße	n (%)			
Ein Gefäß	8 (32,0)	9 (36,0)	7 (28,0)	9 (36,0)
Zwei Gefäße	11 (44,0)	8 (32,0)	11 (44,0)	13 (52,0)
Drei Gefäße	6 (24,0)	8 (32,0)	7 (28,0)	3 (12,0)
Durchmesser Gefäß	mm			
Mittelwert (Standardabweichung)	3,1 (0,5)	3,4 (0,7)	3,2 (0,6)	3,2 (0,5)
Median (Spanne)	3,3 (2,0-4,0)	3,5 (2,3-4,0)	3,0 (2,3-5,0)	3,0 (2,5-4,0)
ACS innerhalb 3 Monate vor Studienbeginn	8 (32,0)	7 (28,0)	7 (28,0)	30 (30)

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie: 060912001	nein	nein	nein	Nein	ja	ja	hoch

Quelle: GE Healthcare

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie 060912001 ist eine von GE Healthcare durchgeführte aktiv kontrollierte nicht verblindete klinische Studie. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingestuft, da weder die Patienten noch die behandelnden Personen verblindet waren (Tabelle 11). Ebenso erfolgte keine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung. Da das Verzerrungspotential bereits auf Studienebene als hoch eingestuft wird (Tabelle 11), wird auf eine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Endpunkteebene im Rahmen der Stellungnahme verzichtet.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten sowohl Regadenoson als auch das Vergleichspräparat Adenosin. Jedem Patienten wurde 2-mal Adenosin und 2-mal Regadenoson verabreicht. Den Patienten in den vier Behandlungsgruppen wurde Regadenoson zentral-peripher, peripher-zentral, zentral-zentral und peripher-peripher mit einer 1:1:1:1 Randomisierung verabreicht. Die Randomisierung erfolgte im Studienzentrum mittels 100 verschlossenen Umschlägen welche Angaben zum Verabreichungsschema für Regadenoson enthielten.

Ergebnisse zur Wirksamkeit von Regadenoson

Die Wirksamkeit von Regadenoson als pharmakologischer Stressauslöser bei erwachsenen Patienten für die Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) wurde in einer offenen klinischen Studie mittels intrapersonellen Vergleiches versus Adenosin untersucht. Primärer Endpunkt der Studie 060912001 war die Übereinstimmung der fraktionellen Flussreserve bei pharmakologischer Stressauslösung von Regadenoson versus Adenosin. Die wesentlichen Ergebnisse zur Wirksamkeit von Regadenoson versus Adenosin sind nachfolgend in den Tabellen 12 bis 14 und Abbildung 2 und 3 dargestellt. Unter Berücksichtigung des klinischen Studienreports [2] werden nachfolgend die Ergebnisse zur fraktionellen Flussreserve (Tabelle 12), der Zeit bis zur maximalen Hyperämie (Tabelle 13), der Dauer der maximalen Hyperämie (Tabelle 14) und Revaskularisierung nach FFR Messung (Tabelle 15) dargestellt:

Tabelle 12: Fraktionelle Flussreserve nach Administration der Studienmedikation

Studie: 060912001	Gruppe 1 (N=25)	Gruppe 2 (N=25)	Gruppe 3 (N=25)	Gruppe 4 (N=25)	Gesamt (N = 100)
Regadenoson (erste Verabreichung)					
n	25	24	25	25	99
Mittelwert (SD)	0,77 (0,13)	0,76 (0,14)	0,75 (0,14)	0,76 (0,08)	0,76 (0,12)
Median (Spanne)	0,76 (0,44-0,96)	0,77 (0,41-0,94)	0,76 (0,64-0,87)	0,76 (0,41-0,96)	0,76 (0,41-0,96)
Regadenoson (zweite Verabreichung)					
n	21	23	23	21	88
Mittelwert (SD)	0,77 (0,13)	0,76 (0,13)	0,74 (0,14)	0,75 (0,08)	0,75 (0,12)
Median (Spanne)	0,78 (0,43-0,97)	0,77 (0,41-0,94)	0,73 (0,42-0,91)	0,76 (0,41-0,97)	0,76 (0,41-0,97)
Adenosin (erste Verabreichung)					
n	25	25	24	25	99
Mittelwert (SD)	0,77 (0,13)	0,76 (0,14)	0,74 (0,14)	0,76 (0,12)	0,76 (0,12)
Median (Spanne)	0,76 (0,44-0,96)	0,78 (0,41-0,95)	0,74 (0,44-0,92)	0,76 (0,41-0,96)	0,76 (0,41-0,96)
Adenosin (zweite Verabreichung)					
n	25	25	25	25	100

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein vollständiges Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung erfolgt, ob der Wirkstoff Regadenoson im Anwendungsgebiet Messung der FFR einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat und dass der Zusatznutzen von Regadenoson im Verhältnis zur zweckmäßigen

Mittelwert (SD)	0,76 (0,12)	0,75 (0,14)	0,74 (0,14)	0,75 (0,12)	0,75 (0,12)
Median (Spanne)	0,76 (0,43-0,96)	0,77 (0,40-0,96)	0,73 (0,41-0,92)	0,76 (0,40-0,96)	0,76 (0,40-0,96)
Quelle: GE Healthcare [2]; Tabelle 6 N = Gesamtzahl Patienten in Behandlungsgruppe; n = Anzahl Patienten mit durchgeführter Messung; SD = Standardabweichung					

Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

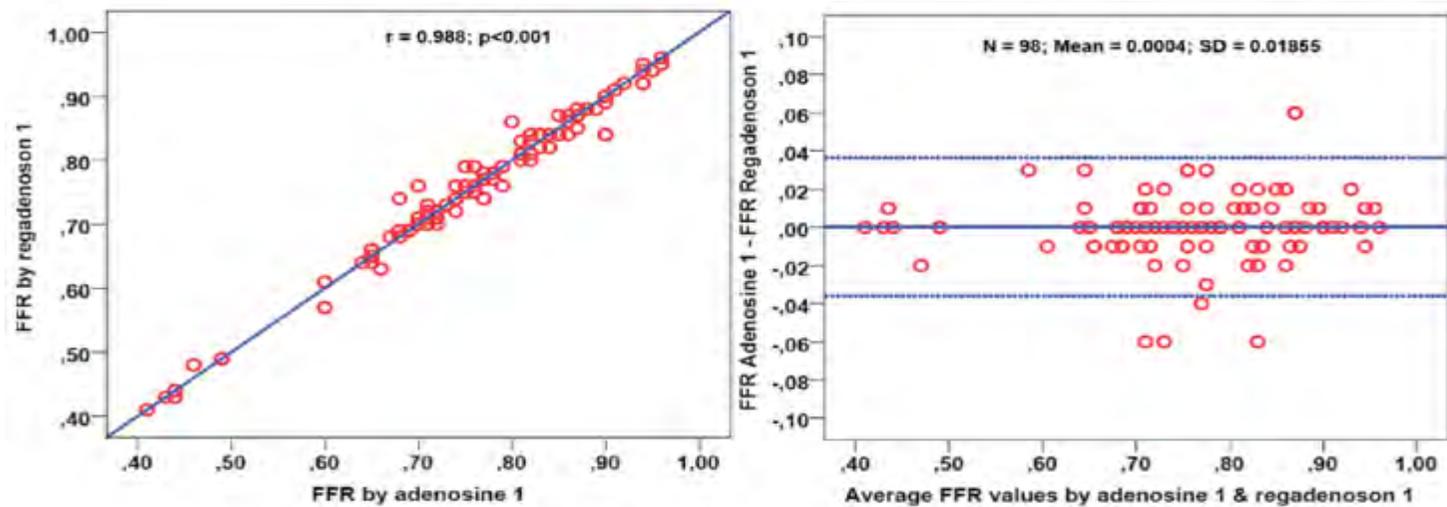
Die gemessenen FFR Werte waren sehr vergleichbar und betragen jeweils ca. 0,75 für die untersuchten, pharmakologischen Wirkstoffe Regadenoson und Adenosin und die angewandten Verabreichungsschemata (Tabelle 12). Es konnte bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten kein Unterschied festgestellt werden zwischen einer zentralen i.v. Gabe von Adenosin versus einer Bolus-Applikation von Regadenoson, die entweder zentral oder peripher erfolgte. Der mittlere Unterschied und die Standardabweichung zwischen den beiden Wirkstoffen zur Stressauslösung und den Applikationsformen betrug 0,00 (0,01).

Ebenso ergab der Vergleich der FFR Messung zwischen der ersten und der zweiten Gabe von Regadenoson ein hohes Maß an Übereinstimmung mit einem mittleren Unterschied und Standardabweichung von $0,01 \pm 0,02$; die Wirksamkeit von Regadenoson als pharmakologischer Stressauslöser ist unabhängig von der Art der Verabreichung.

Weiterhin gilt die in der Studie berichtete enge Korrelation zwischen den gemessenen FFR Werten nach Gabe von Regadenoson und Adenosin für eine weite Spannbreite der erhobenen FFR Werte, was auf vergleichbare Wirkungen von Regadenoson und Adenosin unabhängig von der Spannbreite der vorliegenden Koronararterienstenosen schließen lässt.

Intrapersoneller Vergleich der fraktionellen Flussreserve bei Gabe von Regadenoson und Adenosin

Abbildung 2: FFR nach erster Gabe von Regadenosin (zentral oder peripher) versus FFR nach erster Gabe von Adenosin



A) Regression Analysis

B) Bland-Altman Agreement

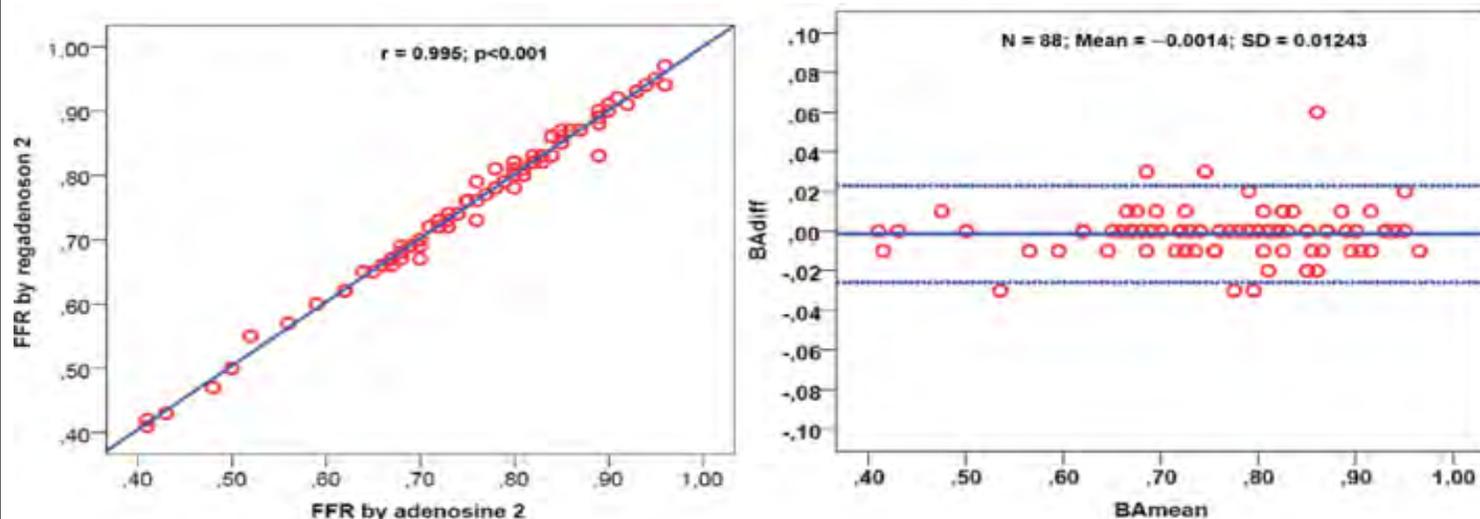
FFR = fractional flow reserve; N = number of patients with data; r = Pearson correlation coefficient; SD = standard deviation.

Quelle: GE Healthcare [2]; Figure 3

Abbildung 2 stellt die Korrelation der intrapersonellen FFR nach erstmaliger Gabe von Regadenosin versus erstmalige Gabe von Adenosin dar. Jeder einzelne Punkt der Abbildung entspricht dem FFR Ergebnis eines einzelnen Patienten. Der resultierende Korrelationskoeffizient beträgt 0,988, die Gabe von Regadenosin und Adenosin resultiert in einer vergleichbaren fraktionellen Flussreserve.

Eine ergänzend durchgeführte Bland-Altman Analyse bestätigte weiterhin, dass die hohe Übereinstimmung der durch Regadenosin und Adenosin ausgelösten fraktionellen Flussreserve weitgehend unabhängig war vom Ausmaß der vorliegenden koronaren Stenose, und Gültigkeit hatte über das gesamte FFR Spektrum, der in der Studie untersuchten 100 Patienten.

Abbildung 3: FFR nach zweiter Gabe von Regadenoson (zentral oder peripher) versus FFR nach zweiter Gabe von Adenosin



A) Regression Analysis

FFR = fractional flow reserve; N = number of patients with data; r = Pearson correlation coefficient; SD = standard deviation.

B) Bland-Altman Agreement

Quelle: GE Healthcare [2]; Figure 4

Eine Regressionsanalyse der gemessenen fraktionellen Flussreserve nach zweiter Gabe von Regadenoson versus FFR nach zweiter Gabe von Adenosin ergab einen Korrelationskoeffizienten von $R = 0,995$ und bestätigte das bekannte Ergebnis (Abbildung 3). Ebenso bestätigte die ergänzend durchgeführte Bland-Altman Analyse die Gültigkeit der hohen Übereinstimmungsrate über das gesamte FFR Spektrum hinweg.

Eine Regressionsanalyse der FFR in Patienten die sowohl eine erste und zweite Gabe von Regadenoson erhalten hatten, ergab einen Korrelationskoeffizienten von $R = 0,993$. Zusammenfassend bestätigen die resultierenden Korrelationskoeffizienten die hohe Vergleichbarkeit von Regadenoson und Adenosin als pharmakologische Stressauslöser bei einer Messung der fraktionellen Flussreserve und die Unabhängigkeit von dem patientenindividuell zugrundeliegenden Ausmaß einer Stenose

Tabelle 13: Zeit (Sekunden) bis zur maximalen Hyperämie nach erster Verabreichung der Studienmedikation

Studie: 060912001	Gruppe 1 (N=25)	Gruppe 2 (N=25)	Gruppe 3 (N=25)	Gruppe 4 (N=25)	Gesamt (N=100)
Regadenoson					
n	25	25	24	25	99
Mittelwert (SD)	23 (10)	21 (7)	32 (17)	27 (6)	26 (12)
Median (Spanne)	22 (8-55)	23 (0-34)	29 (15-98)	27 (15-37)	25 (0-98)
Adenosin					
n	24	25	24	25	98
Mittelwert (SD)	39 (17)	39 (14)	40 (12)	44 (17)	40 (15)
Median (Spanne)	36 (20-82)	37 (18-70)	39 (21-61)	38 (8-98)	38 (8-98)
Quelle: GE Healthcare [2]; Tabelle 7					
N = Gesamtzahl Patienten in Behandlungsgruppe; n = Anzahl Patienten mit durchgeführter Messung; SD = Standardabweichung					

Das mittlere Zeitintervall (Standardabweichung) bis zur maximalen Hyperämie nach einer zentralen Bolusinjektion von Regadenoson betrug 23 (10) Sekunden mit einer Spanne von 8 bis 55 Sekunden. Wurde Regadenoson als Bolusinjektion peripher verabreicht betrug das entsprechende Zeitintervall 21 (7) Sekunden, mit einer Spanne von 0 bis 34 Sekunden (Tabelle 13).

Das mittlere Zeitintervall (Standardabweichung) bis zur maximalen Hyperämie nach einer zentralen i.v. Gabe von Adenosin betrug 40 (15) Sekunden und 26 (12) Sekunden für Regadenoson.

Tabelle 14: Dauer (Sekunden) der maximalen Hyperämie für Regadenoson nach der ersten Verabreichung

Studie: 060912001	Gruppe 1 (N=25)	Gruppe 2 (N=25)	Gruppe 3 (N=25)	Gruppe 4 (N=25)	Gesamt (N=100)
Anzahl (%) Patienten					

Mittelwert (Standardabweichung)	177 (164)	139 (163)	138 (150)	197 (198)	163 (169)
Median (Spanne)	150 (10-600)	75 (10 – 600)	87 (19-600)	116 (13-600)	97 (10-600)
Quelle: GE Healthcare [2]; Tabelle 8					
N = Gesamtzahl Patienten in Behandlungsgruppe; n = Anzahl Patienten mit durchgeführter Messung; SD = Standardabweichung					

Die Dauer der maximalen Hyperämie (Hyperämie Plateau) nach der ersten Verabreichung von Regadenoson war variabel und dauerte zwischen 10 Sekunden und 10 Minuten an (Tabelle 14). Die mittlere Dauer des Hyperämie Plateaus betrug für alle untersuchten Patienten 163 Sekunden. Die gemessene, maximale Hyperämie bei Gabe von Regadenoson war zwischen den untersuchten Patienten sehr unterschiedlich, was sich aus den berichteten Unterschieden zwischen dem Mittelwert und dem Median für die Gruppen 1-4 ergibt.

Tabelle 15: Revaskularisierung nach FFR Messung

Studie: 060912001	Gruppe 1 (N=25)	Gruppe 2 (N=25)	Gruppe 3 (N=25)	Gruppe 4 (N=25)	Gesamt (N=100)
Anzahl (%) Patienten					
Keine Intervention oder optimale medizinische Therapie	11 (44,0)	11 (44,0)	12 (48,0)	13 (52,0)	47 (47,0)
PCI (Stent)	10 (40,0)	8 (32,0)	8 (32,0)	9 (36,0)	35 (35,0)
CABG	4 (16,0)	6 (24,0)	5 (20,0)	3 (12,0)	18 (18,0)
Quelle: GE Healthcare [2]; Tabelle 9					
N = Gesamtzahl Patienten in Behandlungsgruppe; PCI = Perkutane Koronarintervention; CABG = Koronararterien-Bypass					

Für 53 (53%) der untersuchten 100 Patienten resultierte aus der durchgeführten FFR Messung eine nachfolgende Revaskularisierung (Tabelle 15). Davon entfielen 35 (35%) auf eine nachfolgend durchgeführte perkutane Koronarintervention (PCI) und 18 (18,0%) auf ein nachfolgend durchgeführtes Koronararterien-Bypass-Transplantat (CABG).

<p>Zusammenfassung der Aussagen zur Wirksamkeit von Regadenoson</p> <p>Zum Zeitpunkt der Durchführung der klinischen Studie 060912001 [2] war diese Studie die größte, prospektiv durchgeführte Studie zur Untersuchung der hyperämischen Effekte von Regadenoson und Adenosin als pharmakologische Stressauslöser bei der Messung der fraktionellen Flussreserve. Die Studie bestätigte, dass die hyperämischen Effekte von Regadenoson bei zentraler oder peripherer Verabreichung, und von Adenosin bei zentralvenöser Verabreichung, vergleichbar sind. Die Korrelation zwischen den hyperämischen Wirkungen von Adenosin und Regadenoson war sehr hoch ($R > 0,9$ in allen Fällen) und konsistent über die gesamte Spannbreite der FFR Werte, die in dieser Studie beobachtet wurden. Hinsichtlich systematischer Unterschiede in der FFR ergab sich kein Trend zugunsten eines der beiden untersuchten Wirkstoffe, weder bei hohen, noch bei niedrigen FFR Werten.</p> <p>Der Eintritt der maximalen Hyperämie bei Verabreichung von Regadenoson erfolgte schnell, mit einem mittleren Wert von 22 Sekunden bei einer zentralen Verabreichung und 30 Sekunden bei einer peripheren Verabreichung. Bei allen untersuchten Patienten wurde nach Verabreichung von Regadenoson eine maximale Hyperämie nach weniger als 100 Sekunden erreicht, während die Zeit bis zur maximalen Hyperämie bei Verabreichung von Adenosin mit im Mittel 40 Sekunden etwas länger war.</p> <p>Hinsichtlich der durchgeführten FFR Messungen wurde eine exzellente Korrelation zwischen Regadenoson und Adenosin festgestellt, die unabhängig von der Reihenfolge der Verabreichung der beiden pharmakologischen Wirkstoffe zur Stressauslösung war. Die resultierende Korrelation ergab sich für die Gesamtheit aller FFR-Werte, die in dieser klinischen Studie erhoben wurden.</p> <p>Hinsichtlich den erhobenen FFR Resultate ergab sich ebenfalls eine exzellente Korrelation zwischen einer zentralen und peripheren Verabreichung von Regadenoson ($R = 0,993$), was auf eine hohe Übereinstimmung zwischen einer zentralen und peripheren Verabreichung von Regadenoson hinweist. Dies ist bedeutsam, da die meisten Herzkatheteruntersuchungen gegenwärtig über die periphere Arteria radialis durchgeführt werden, und ein peripherer Zugang die unter der Prozedur notwendige Verabreichung von Arzneimitteln erlaubt, die eher peripher appliziert werden sollten.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der klinischen Studie 060912001 mit Regadenoson und mit Adenosin praktisch identische FFR Ergebnisse erzielt wurden, um eine koronare Hyperämie zu induzieren.</p>	
<p>Ergebnisse zur Sicherheit von Regadenoson (Rapiscan®)</p> <p>Die Sicherheit von Regadenoson als pharmakologischer Stressauslöser bei erwachsenen Patienten für die Messung der fraktionellen Flussreserve (FFR) wurde in einer offenen klinischen Studie versus Adenosin untersucht. Alle Daten zur Sicherheit von Regadenoson und Adenosin wurden nach der ersten Gabe des jeweiligen Wirkstoffes erhoben. Es erfolgte keine Datenerhebung nach der jeweiligen zweiten Wirkstoffgabe, da eine Beeinflussung der jeweils nachfolgenden Bewertung durch die erfolgte erste Datenerhebung nicht ausgeschlossen werden kann.</p>	<p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein</p>

Das Ausmaß des Unbehagens in der Brust (chest discomfort) und Kurzatmigkeit (shortness of breath) wurde bei allen Patienten nach der ersten Administration von Adenosin und nach der ersten Administration von Regadenoson untersucht. Das Ausmaß des Unbehagens in der Brust und Kurzatmigkeit wurde von den Patienten auf einer Skala von 1 bis 10 verbal eingeordnet und dokumentiert. Die Ergebnisse für den Sicherheitsendpunkt „Unbehagen in der Brust und Kurzatmigkeit“ sind in Tabelle 24 und Tabelle 29 für die pharmakologischen Wirkstoffe Adenosin und Regadenoson dargestellt. Dargestellt werden die Ergebnisse zu Unbehagen im Brustbereich (Tabellen 24-26) und Vitalzeichen zur Baseline und nach Verabreichung der Studienmedikation (Tabellen 27-29).

Tabelle 16: Unbehagen im Brustbereich (chest discomfort) nach der ersten Adenosin Verabreichung

Studie: 060912001	Gruppe 1 (N=25)	Gruppe 2 (N=25)	Gruppe 3 (N=25)	Gruppe 4 (N=25)	Gesamt (N=100)
Mittelwert (Standardabweichung)	6 (2)	6 (2)	6 (2)	6 (2)	6 (2)
Median (Spanne)	6 (0-8)	7 (2-9)	6 (2-9)	6 (1-8)	6 (1-9)
Quelle: GE Healthcare [2]; Tabelle 10 N = Gesamtzahl Patienten in Behandlungsgruppe					

Tabelle 17: Unbehagen im Brustbereich (chest discomfort) nach der ersten Regadenoson Verabreichung

Studie: 060912001	Gruppe 1 (N=25)	Gruppe 2 (N=25)	Gruppe 3 (N=25)	Gruppe 4 (N=25)	Gesamt (N=100)
Mittelwert (Standardabweichung)	5 (3)	4 (2)	5 (2)	4 (2)	4 (2)
Median (Spanne)	5 (1-9)	5 (1-8)	5 (1-9)	3 (1-8)	5 (1-9)
Quelle: GE Healthcare [2]; Tabelle 11 N = Gesamtzahl Patienten in Behandlungsgruppe					

Insgesamt war das Ausmaß des von den Patienten berichteten Unbehagens in der Brust zwischen beiden untersuchten Wirkstoffen zur pharmakologischen Stressauslösung vergleichbar. Das Ausmaß des Unbehagens in der Brust/Kurzatmigkeit war nach der Verabreichung von Regadenoson geringer mit einem Mittelwert von 4 als bei Verabreichung von Adenosin bei einem Mittelwert von 6. Unbehagen in der Brust ist für beide pharmakologische Wirkstoffe zu erwarten. Die berichtete geringe Differenz zwischen Adenosin und Regadenoson sollte mit Vorsicht bewertet werden, da alle Patienten vor Regadenoson Gabe Adenosin erhielten und daher eine

vollständiges Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung erfolgt, ob der Wirkstoff Regadenoson im Anwendungsgebiet Messung der FFR einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat und dass der Zusatznutzen von Regadenoson im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

Beeinflussung der Einordnung nach Verabreichung von Regadenoson durch die vorhergehende Verabreichung von Adenosin nicht ausgeschlossen werden kann.

Tabelle 18: Unbehagen im Brustbereich (chest discomfort) nach der ersten Adenosin- und Regadenoson-Verabreichung bei Patienten mit bzw. ohne akutem Koronarsyndrom innerhalb von drei Monaten nach der durchgeführten Prozedur

Studie: 060912001	Mit ACS (N=28)	Ohne ACS (N = 72)
Nach erster Gabe von Adenosin		
Mittelwert (Standardabweichung)	6 (2)	6 (2)
Median (Spanne)	7 (1-9)	6 (1-8)
Nach erster Gabe von Regadenoson		
Mittelwert (Standardabweichung)	5 (2)	4 (2)
Median (Spanne)	5 (1-9)	4 (1-9)
Quelle: GE Healthcare [2]; Tabelle 12 N = Gesamtzahl Patienten in Behandlungsgruppe, SD = Standardabweichung, ACS = akutes Koronarsyndrom		

Eine Analyse des Unbehagens im Brustbereich bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) innerhalb von drei Monaten nach Durchführung der Prozedur versus Patienten ohne akutem Koronarsyndrom innerhalb von drei Monaten nach Durchführung der Prozedur ergab ein geringfügig höheres Ausmaß an Unbehagen im Brustbereich bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (Tabelle). Berücksichtigt man das Ausmaß der Streuung des Endpunktes folgt eine Einordnung des berichteten Unterschiedes als nicht klinisch relevant.

Tabelle 19: Vitalzeichen zur Baseline

Studie: 060912001	Gruppe 1 (N=25)	Gruppe 2 (N=25)	Gruppe 3 (N=25)	Gruppe 4 (N=25)	Gesamt (N=100)
-------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	-------------------

		Median (Spanne)				
Aortic pressure	mmHg	90 (61-120)	96 (71-112)	95 (68-126)	89 (69-123)	93 (61-137)
Distal pressure	mmHg	89 (61-120)	96 (70-111)	95 (68-126)	88 (69-123)	93 (61-136)
Systolischer Blutdruck	mmHg	125 (77-170)	135 (104-170)	126 (95-175)	128 (102-180)	128 (77-192)
Diastolischer Blutdruck	mmHg	65 (50-85)	70 (46-80)	69 (55-90)	63 (48-90)	67 (46-85)
Herzfrequenz	Schläge pro min	70 (50-110)	70 (48-110)	70 (55-90)	60 (48-90)	70 (48-110)
Quelle: GE Healthcare [2]; Tabelle 13						
N = Gesamtzahl Patienten in Behandlungsgruppe						

Tabelle 20: Vitalzeichen nach Verabreichung der Studienmedikation

Studie: 060912001		Gruppe 1 (N=25)	Gruppe 2 (N=25)	Gruppe 3 (N=25)	Gruppe 4 (N=25)	Gesamt (N=100)
Median (Spanne)						
Erste Gabe Regadenoson						
Aortic pressure	mmHg	85 (49-125)	87 (63-125)	91 (69-120)	85 (59-111)	87 (49-125)
Distal pressure	mmHg	66 (37-109)	68 (36-118)	65 (48-110)	65 (42-91)	66 (36-118)
Systolischer Blutdruck	mmHg	114 (70-176)	123 (95-175)	125 (90-178)	115 (89-160)	120 (70-178)
Diastolischer Blutdruck	mmHg	55 (38-80)	63 (52-90)	64 (47-90)	59 (45-84)	62 (38-90)
Herzfrequenz	Schläge pro min	90 (60-120)	84 (60-108)	84 (60-112)	84 (60-108)	84 (60-120)
Adenosin						
Aortic pressure	mmHg	95 (64-130)	95 (60-156)	98 (57-127)	95 (69-133)	95 (57-156)
Distal pressure	mmHg	73 (45-95)	75 (41-147)	71 (42-105)	69 (49-117)	72 (41-147)
Systolischer Blutdruck	mmHg	120 (80-160)	130 (100-190)	127 (83-180)	115 (100-180)	125 (80-190)
Diastolischer Blutdruck	mmHg	60 (42-80)	68 (53-90)	64 (42-90)	60 (45-85)	61 (42-90)
Herzfrequenz	Schläge pro min	80 (54-114)	78 (54-100)	72 (54-90)	70 (54-108)	78 (54-114)
Zweite Gabe Regadenoson						

		Gruppe 1 (N=21)	Gruppe 2 (N=23)	Gruppe 3 (N=23)	Gruppe 4 (N=21)	Gesamt (N=88)
Aortic pressure	mmHg	87 (54-114)	90 (61-122)	92 (59-124)	82 (58-111)	89 (54-124)
Distal pressure	mmHg	68 (41-89)	66 (41-110)	67 (36-92)	61 (43-94)	66 (36-110)
Systolischer Blutdruck	mmHg	115 (82-160)	118 (93-170)	120 (84-160)	120 (83-145)	117 (82-170)
Diastolischer Blutdruck	mmHg	57 (38-75)	63 (44-85)	57 (37-84)	57 (42-80)	59 (37-85)
Herzfrequenz	Schläge pro min	90 (60-126)	78 (60-115)	84 (60-118)	84 (60-110)	84 (60-126)
Adenosin						
Aortic pressure	mmHg	93 (52-117)	93 (69-138)	93 (50-126)	89 (62-119)	92 (50-138)
Distal pressure	mmHg	71 (39-92)	69 (34-129)	66 (34-97)	66 (46-98)	68 (34-129)
Systolischer Blutdruck	mmHg	118 (70-160)	121 (95-170)	125 (60-185)	115 (95-160)	120 (60-185)
Diastolischer Blutdruck	mmHg	59 (35-80)	60 (46-87)	64 (40-80)	60 (45-76)	60 (35-87)
Herzfrequenz	Schläge pro min	84 (54-114)	75 (60-96)	78 (42-100)	78 (54-108)	78 (42-114)
Quelle: GE Healthcare [2]; Tabelle 14						
N = Gesamtzahl Patienten in Behandlungsgruppe						

Kardiale Vitalzeichen wurden nach jeder Verabreichung von Regadenoson und Adenosin als Bestandteil der Untersuchung der Wirksamkeit untersucht. Änderungen der einzelnen erhobenen Vitalzeichen sind in Tabelle 26 (Baseline) und Tabelle 27 (nach erster und zweiter Verabreichung von Regadenoson und Adenosin) dargestellt. Insgesamt ergab sich eine konsistente und graduelle Absenkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Weiterhin resultierte ein Anstieg der Herzschlagfrequenz um 8 Schläge je Minute (11%) bei Verabreichung von Adenosin versus 14 Schläge je Minute (20%) bei Verabreichung von Regadenoson. Es sei darauf hingewiesen, dass diese Veränderungen der kardialen Parameter erwartet werden und der beabsichtigten Wirkung beider Arzneimittel entsprechen.

Tabelle 21: Vitalzeichen nach erster Verabreichung der Studienmedikation

Studie: 060912001	Regadenoson	Adenosin
	N = 100	N = 100
Anzahl Patienten		

Systolischer Blutdruck		
<90 mm Hg	4	4
Abfall >35 mm Hg	3	1
≥ 200 mm Hg	0	0
Anstieg ≥ 50 mm Hg	0	0
≥ 180 mm Hg und Anstieg ≥ 20 mm Hg	0	2
Diastolischer Blutdruck		
<50 mm Hg	11	11
Abfall >25 mm Hg	1	0
≥ 115 mm Hg	0	0
Anstieg ≥ 30 mm Hg	0	0
Herzfrequenz		
> 100 Schläge pro Minute	9	3
Anstieg > 40 Schläge pro Minute	0	0
Quelle: GE Healthcare [2]; Tabelle 15		
N = Gesamtzahl Patienten in Behandlungsgruppe		

Die Frequenz kategorialer Änderungen von Vitalzeichen ist in Tabelle 28 dargestellt. Ein Abfall des systolischen Blutdrucks um >35 mm Hg oder des diastolischen Blutdrucks um >25 mm Hg trat selten auf und war vergleichbar zwischen Regadenoson und Adenosin. Für keinen Patienten wurde ein systolischer Blutdruck >200 mm Hg berichtet. Nach Verabreichung von Adenosin und Regadenoson wurde bei jeweils 11 Patienten ein Abfall des systolischen Blutdrucks <50 mm Hg berichtet.

Weiterhin wurden Überleitungsstörungen bei insgesamt 6 Patienten beobachtet. In allen Fällen handelte es sich um einen asymptomatischen, vorübergehenden AV Block. Ein solcher wurde bei 5 Patienten nach alleiniger Adenosin Gabe beobachtet, sowie bei einem Patienten nach Gabe beider Arzneimittel.

Zusammenfassung der Aussagen zur Sicherheit

<p>Regadenoson und Adenosin erwiesen sich beide als gut tolerierte pharmakologische Stressauslöser mit unerwünschten Ereignissen, deren Auftreten begrenzt war auf solche, die bekannt sind und zu erwarten waren. Die Verabreichung von beiden Produkten führte zu vergleichbaren Änderungen von Unbehagen in der Brust/Kurzatmigkeit, welches ein erwartetes Ereignis der kardialen Stressbelastung ist, die beabsichtigt durch die Medikation ausgelöst wird. Ebenso entsprachen die beobachteten Änderungen des Blutdrucks, der Herzfrequenz und der kardialen Vitalzeichen gegenüber der Baseline dem Erwarteten. Kardiale Überleitungsstörungen und Hypotension traten selten auf. Das Ausmaß der Auswirkung von Adenosin und Regadenoson auf den Blutdruck und die Herzfrequenz war vergleichbar, jedoch war der Effekt nach Verabreichung von Regadenoson geringfügig ausgeprägter als bei Verabreichung von Adenosin.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei ähnlichem Nebenwirkungsprofil, die Möglichkeit, Regadenoson peripher zu verabreichen, die Schwierigkeit einiger Zentren, Adenosin zu bekommen und anzuwenden, sowie die mangelnde Zulassung von Adenosin in der FFR Indikation, die Auswahl von Regadenoson unterstützen [CSR].</p>	
<p>Zusammenfassende Aussage zur verfügbaren Evidenz und Dossierpflicht</p> <p>Die zuvor dargestellten Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Regadenoson berücksichtigen alle verfügbaren Endpunkte aus der klinischen Zulassungsstudie 060912001. Alle dargestellten Endpunkte sind aussagefähig und typisch für diagnostische Verfahren in der Kardiologie. Jedoch ist keiner der dargestellten Endpunkte patientenrelevant im Sinne der AmNutzenV, auch sind bei einem diagnostischen Verfahren von wenigen Minuten Dauer keine gravierenden unerwünschten Ereignisse zu erwarten. Geht man davon aus, dass pharmakologisch aktive Wirkstoffe wie Regadenoson, die als funktionelle Arzneimittel zum Einsatz kommen [1], dossierpflichtig im Sinne von § 35a SGB V sind, dann besteht grundsätzlich keine Möglichkeit einen Zusatznutzen zu erhalten, da ausschließlich Surrogatendpunkte aber keine patientenrelevanten Endpunkte vorgelegt werden können. Selbst wenn GE Healthcare fristgerecht ein vollständiges Dossier eingereicht hätte, Auf Basis der verfügbaren Daten ist daher grundsätzlich keine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V möglich.</p>	<p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein vollständiges Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung erfolgt, ob der Wirkstoff Regadenoson im Anwendungsgebiet Messung der FFR einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen</p>

	oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat und dass der Zusatznutzen von Regadenoson im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.
--	---

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1 S.2 Zusatznutzen des Arzneimittels ...	<p><u>Anmerkung:</u> Aussage G-BA: Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> "Der Zusatznutzen wird als nicht quantifizierbar bestimmt."</p>	<p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt kein vollständiges Dossier eingereicht. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass keine Bewertung zu der Fragestellung erfolgt, ob der Wirkstoff Regadenoson im Anwendungsgebiet Messung der FFR einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		und dass der Zusatznutzen von Regadenoson im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.
1 S.2 Zusatznutzen des Arzneimittels ...	<p><u>Anmerkung:</u> Der pharmazeutische Unternehmer hat die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem G-BA trotz Aufforderung nicht vorgelegt. Die in § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V angeordnete Rechtsfolge ist, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Absatz löschen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen
2 S.4 Anzahl Patienten	<p><u>Anmerkung:</u> Zur medikamentösen Stress-Angiographie werden u.a. Adenosin und Nitroprussid eingesetzt (Off-Label-Use).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u> "Zur medikamentösen Stress-Angiographie werden vermutlich u.a. Adenosin und Nitroprussid eingesetzt. Eine Recherche zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V hat keine Arzneimittel mit</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zulassung im Anwendungsgebiet identifiziert und keine nicht-medikamentösen Behandlungen identifiziert, die als Vergleichstherapie in Frage kommen.“	
4. S5 Therapie- kosten	<p><u>Anmerkung</u> Für das Anwendungsgebiet Messung der kardialen Flussreserve sind bisher keine Wirkstoffe explizit zugelassen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u> “Für das Anwendungsgebiet Messung der kardialen Flussreserve sind bisher keine Wirkstoffe zugelassen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen
4. S5 Therapie- kosten	<p><u>Anmerkung</u> Die Arzneimittelkosten werden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebener Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u> “Die Arzneimittelkosten von Regadenoson werden sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebener Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. GE Healthcare. Rapiscan® (Regadenoson) Anhang 1 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Rapiscan 400 Mikrogramm Injektionslösung. 2019. [Zugriff 12. Februar 2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/clopidogrel-ratiopharm-epar-product-information_de.pdf
2. GE Healthcare. Comparison of regadenoson (Rapiscan®) and central intravenous adenosine for measurement of fractional flow reserve. Clinical Study Report Version 1.0 (08. Oct. 2016) and Note to file (26. June 2017)
3. GE Healthcare. Comparison of Regadenoson (Rapiscan) and central intravenous adenosine for measurement of fractional flow reserve. NCT01809743. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2013. [Zugriff 07. Juni 2019]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial3.aspx?trialid=NCT01809743>
4. van Nunen LX, Lenders GD, Schampaert S et al. Single bolus intravenous regadenoson injection versus central venous infusion of adenosine for maximum coronary hyperaemia in fractional flow reserve measurement. EuroIntervention 2015; 11, 905-913
5. European Medicines Agency. Rapiscan (Regadenoson) Summary of opinion EMA/CHMP/831008/2018 (13. Dez 2018). URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-rapiscan-ii-27_en.pdf
6. European Commission (EC). Commission implementing decision of 23. 01.2019 amending the marketing authorization granted by decision C(2010)6234 for “Rapiscan - regadenoson”, a medicinal product for human use. [Zugriff 07. Juni 2019]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190123143631/dec_143631_en.pdf
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Ihr Schreiben vom 25. Oktober 2018. Dossierpflichtsanfrage zum Wirkstoff Regadenoson bzw, Regadenoson als Untersuchungs- und Behandlungsmethode nach § 135 Abs 1 SGB V. Schreiben des G-BA an GE Healthcare vom 11. Dezember, zugestellt am 13. Dezember 2018
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anfrage vom 12. April 2017 Einstufung und Bewertung des Wirkstoffs Regadenoson als Untersuchungs- und Behandlungsmethode nach § 135 Abs. 1 SGB V. Schreiben des G-BA and Rapiscan Pharma Solutions EU Ltd. vom 23. Mai 2017
9. Bewertungsausschuss. Beschluss des Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. Satz 1 SGB V in seiner 426. Sitzung am 18. September 2018. Teil A zur Änderung des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) mit Wirkung zum 1. Oktober 2018. [Zugriff 07. Juni 2019] URL: https://institut-ba.de/ba/babeschluesse/2018-09-18_ba426_9.pdf
10. Schreiben von GE Healthcare an den G-BA vom 25.10. 2018 zur Klärung des Status des Wirkstoffes Regadenoson in Bezug auf die Bewertung der Indikation FFR

11. GE Healthcare (2019). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 2: Regadenoson (Rapiscan) als pharmakologischer Stressauslöser bei Messung der fraktionellen Flussreserve (fractional flow reserve, FFR).
12. GE Healthcare (2019). Einreichung des Dossiers nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Regadenoson (Rapiscan®) in der Indikation FFR (fraktionelle Flussreserve). Schreiben von GE Healthcare an den G-BA vom 18. 02. 2019.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Wirkstoff: Regadenoson (nAWG: pharmakologischer Stressauslöser zur Messung der fraktionellen Flussreserve). 03. Juni 2019. [Zugriff 03. Juni 2019] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2984/2019-03-01_Nutzenbewertung-G-BA_Regadenoson_D-443.pdf
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2018-B-282z Regadenoson. 11. Februar 2019. [Zugriff 03. Juni 2019] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2985/2019-03-01_Informationen-zVT_Regadenoson_D-443.pdf
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR) bei koronarer Herzkrankheit. IQWiG Berichte – Nr. 462. 11. November 2016. [Zugriff 07. Juni 2019] URL: file:///C:/Users/Manfred/AppData/Local/Microsoft/Windows/INetCache/IE/FFPIRRSL/D15-02_Abschlussbericht_Messung-der-fraktionellen-Flussreserve-bei-koronarer-Herzkrankheit.pdf
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL): Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve bei koronarer Herzkrankheit. 17. November 2017. [Zugriff 07. Juni] URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3137/2017-11-17_MVB-RL_Messung-FFR_BAnz.pdf
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL): Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve bei koronarer Herzkrankheit. 17. November 2017. [Zugriff 07. Juni 2019] URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4673/2017-11-17_MVB-RL_Messung-FFR_TrG.pdf
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung. (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung). Stand 23. März 2019. [Zugriff 07. Juni 2019] URL: <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1785/MVB-RL-2018-12-20-iK-2019-03-23.pdf>
19. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Adenoscan®. (Stand November 2018). [Zugriff 12. Februar 2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/pdf/001214>
20. Altamedics GmbH. Adenosin Altamedics 3mg/ml Injektionslösung (Stand Juli 2018). [Zugriff 12. Februar 2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/015084>

21. Altamedics GmbH. Adenosin Altamedics 30mg/ml Injektionslösung (Stand Juli 2018). [Zugriff 12. Februar 2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/015083>
22. Accord Healthcare Ltd. Fachinformation Adenosin Accord 30 mg/10 ml Infusionslösung. (Stand Oktober 2018) [Zugriff 10. Juni 2019]. URL: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2018-06/FI_Adenosin%20Accord%2030mg_10ml-2017-02-13-BJ.PDF
23. Rotop Pharmaka AG. Fachinformation ROTOP-Adenosin 5 mg/ml, Injektions-/Infusionslösung, 15ml. (Stand Oktober 2018) [Zugriff 10. Juni 2019]. URL: https://www.gelbe-liste.de/produkte/ROTOP-Adenosin-5-mg-ml-Injektions-Infusionsloesung-15ml_820432/fachinformation
24. Carinopharm GmbH. Adenosin Life Medical. Adenosin Life Medical Injektions-/Infusionslösung. (Stand 27. Feb. 2019). [Zugriff 10. Juni 2019]. URL: <https://www.rote-liste.de/suche/praep/16078-0/ADENOSIN%20Life%20Medical%20%20Injektions-%2FInfusionsl%C3%B6sung%20>
25. Carinopharm GmbH. Dobutamin-Carinopharm 250 mg/50 ml Infusionslösung. (Stand 10. Juni 2019). [Zugriff 10. Juni 2019]. URL: <https://www.rote-liste.de/suche/praep/20556-0/Dobutamin-Carinopharm%20250%20mg%2F50%20ml%20Infusionsl%C3%B6sung>
26. Fresenius Kabi. Dobutamin Liquid Fresenius 500 mg/50 ml Infusionslösung. (Stand Juli 2018). [Zugriff 10. Juni 2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007820>
27. Fresenius Kabi. Dobutamin Liquid Fresenius 500 mg/50 ml Infusionslösung. (Stand Juli 2018). [Zugriff 10. Juni 2018]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/005273>
28. Hameln Pharma Plus GmbH. Dobutamin-hameln 12,5 mg/ml, 5 mg/ml. (Stand August 2018). [Zugriff 10. Juni 2019]. URL: <https://www.rote-liste.de/suche/praep/21897-0/Dobutamin-hameln%205%20mg%2Fml%20Infusionsl%C3%B6sung>
29. Altamedics GmbH. Fachinformation Nipruss (Stand Juli 2018). [Zugriff 07. Juni 2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021257>
30. Carem GmbH. Dokumentation der systematischen bibliografischen Literaturrecherche und Recherche in Studienregistern zum Wirkstoff Regadenoson in der Indikation Fraktionelle Flussreserve. 21. Mai 2019.
31. Nair PK, Marroquin OC, Malukutla SR et al. Clinical utility of regadenoson for assessing fractional flow reserve. J Am Coll Cardiol 2011; 4, 1085-1092
32. Prasad A, Zareh M, Doherty R et al. Use of regadenoson for measurement of fractional flow reserve. Catheterization and cardiovascular interventions 2014; 83, 369-374
33. Edward JA Lee JH, White CJ. Intravenous regadenoson with aminophylline reversal is safe and equivalent to intravenous adenosine infusion for fractional flow reserve measurements. Clinical Cardiology 2018; 41, 1348-1452

34. Lee JZ, Singh N, Nyotowidjojo I, Howe C et al. Comparison of regadenoson and nitroprusside to adenosine for measurement of fractional flow reserve: A systematic review and metaanalysis. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 2018; 19, 168-174
35. Lim W-H, Koo B-K, Nam C-W et al. Variability of fractional flow reserve according to the methods of hyperemia induction. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2015; 85, 970-976
36. Saab R, Bajaj NS, Hage FG. Caffeine does not significantly reduce the sensitivity of vasodilator stress myocardial perfusion imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2016; 23, 442-446
37. Stolker JM, Lik MJ, Shavelle DM et al. Pooled comparison of regadenoson versus adenosine for measuring fractional flow reserve and coronary flow in the catheterization laboratory. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 2015; 16, 266-271

5.2 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.06.2019
Stellungnahme zu	Regadenoson (Rapiscan®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 03.06.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet des Diagnostikums Regadenoson (Rapiscan®) von GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Regadenoson ist ein selektiver koronarer Vasodilatator und wird als pharmakologischer Stressauslöser bei erwachsenen Patienten angewendet. Im neuen Anwendungsgebiet ist der Wirkstoff zugelassen zur Messung der fraktionellen Flussreserve (fractional flow reserve, FFR) der Stenose einer Koronararterie bei Durchführung einer invasiven Koronarangiographie, wenn wiederholte FFR-Messungen nicht zu erwarten sind.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ fest. In der veröffentlichten Nutzenbewertung stellt der G-BA fest, dass der Hersteller die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nicht vorgelegt habe. Die angeordnete Rechtsfolge sei daher, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>
<p>Ausmaß der festgestellten formalen Unvollständigkeit unklar</p> <p>Nach Angaben des G-BA in der Nutzenbewertung ist lediglich zu entnehmen, dass der pharmazeutische Unternehmer die</p>	<p>Am 23. Januar 2019 hat Regadenoson die Zulassung für das neue Anwendungsgebiet: „pharmakologischer Stressauslöser bei</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erforderlichen Nachweise für die trotz Aufforderung nicht vorgelegt habe. Es erfolgt jedoch seitens des G-BA keine Klarstellung zum Ausmaß der festgestellten formalen Unvollständigkeit, so dass hierzu keine Stellungnahmemöglichkeit besteht. Sollte grundsätzlich kein Dossier eingereicht worden sein, wäre auch diesbezüglich eine entsprechende Klarstellung wichtig, um den Stellungnehmern eine ausreichende Information zur Verfügung zu stellen.</p>	<p>erwachsenen Patienten für die Messung der fraktionellen Flussreserve (fractional flow reserve, FFR) der Stenose einer Koronararterie bei Durchführung einer invasiven Koronarangiographie, wenn wiederholte FFR-Messungen nicht zu erwarten sind.“ erhalten.</p> <p>Dem pharmazeutischen Unternehmer wurde mit Schreiben vom 11. Dezember 2018 mitgeteilt, dass bei Erweiterung der Zulassung von Regadenoson auf die Messung der myokardialen FFR, eine Nutzenbewertung gemäß 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 2 Verfo vorgesehen ist, da es sich dabei um ein neues Anwendungsgebiet eines Arzneimittels mit neuem Wirkstoff handelt. Der pharmazeutische Unternehmer wurde aufgefordert, rechtzeitig, d. h. innerhalb von vier Wochen nach der Zulassung des neuen Anwendungsgebietes oder der Unterrichtung über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (Verfo) des G-BA zum Wirkstoff Regadenoson einzureichen.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde zum maßgeblichen Zeitpunkt nach 5. Kapitel §§ 8 Abs.1 i.V.m. § 11 Abs.1 Satz 1 Verfo, innerhalb von vier Wochen nach der Zulassung, kein vollständiges Dossier eingereicht.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat somit die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem G-BA trotz Aufforderung zum maßgeblichen Zeitpunkt nicht vorgelegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die in § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V angeordnete Rechtsfolge ist, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unklar und intransparent</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ fest. Diese Festlegung ist nicht nachvollziehbar, da es sich bei Regadenoson um ein Diagnostikum handelt. Die Festlegung einer therapeutischen Intervention erscheint daher nicht sachgerecht. Auch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bleibt intransparent. So bleibt aus den veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ letztlich unklar, welche diagnostischen Alternativen nach Auffassung des G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie ausmachen.</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:</p> <p>zu 1. In Anwendungsgebiet sind außer dem zu bewertenden Arzneimittel keine weiteren Arzneimittel zugelassen</p> <p>zu 2. Es liegt keine nicht-medikamentöse Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet vor</p> <p>zu 3. Es liegt ein Beschluss vom 17. November 2017 zur Änderung der Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung (MVV-RL) vor, der Anlage I (Methoden, die als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen) wurde die folgende Nummer angefügt: „22. Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve bei koronarer Herzkrankheit“. In diesem Beschluss und auch im IQWiG Abschlussbericht Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR) bei koronarer Herzkrankheit werden keine Arzneimittel zur myokardialen Stressauslösung benannt.</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Evidenzrecherche festgestellt. Im Anwendungsgebiet sind keine Arzneimittel zugelassen. In systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien wird eine</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>medikamentöse Vasodilatation zur Stressauslösung mit Adenosin oder Nitroprussid empfohlen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen sind. Daher wird eine pharmakologische Stressauslösung nach Maßgabe des Arztes als zVT bestimmt. Die Wirkstoffe Adenosin oder Nitroprussid können als geeignete Komparatoren angesehen werden.</p> <p>Die Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve kann laut MVV-RL mit oder ohne medikamentöse Vasodilatation durchgeführt werden.</p> <p>Allerdings bezieht sich das vorliegenden Anwendungsgebiet von Rapiscan® („...selektiver koronarer Vasodilatator und wird als pharmakologischer Stressauslöser bei erwachsenen Patienten angewendet für...“) ausdrücklich auf die myokardiale fraktionelle Flussreserve mit medikamentöser Vasodilatation, so dass nur diese Option bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie betrachtet wird.</p> <p>Aus der Eignung als Komparator können keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bleibt der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Regadenoson

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 9. Juli 2019

von 11.10 Uhr bis 11.32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Caesar

Herr Forst

Herr Dr. Reefschläger

Frau Dr. Zeisse

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa):**

Herr Kumpf

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:15 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Ich glaube, wir werden jetzt mit dieser Anhörung relativ schnell fertig sein. Es geht um Regadenoson, Messung der fraktionellen Flussreserve.

Im Stellungnahmeverfahren hat es nur Feststellungen zur zVT, zu Patientenzahlen und zu anderen Kostenfragen gegeben, weil es seitens des pharmazeutischen Unternehmers eben kein inhaltliches Dossier gab. Der Hintergrund ist die wohl nach wie vor streitige Rechtsfrage. Sie sagen im Wesentlichen, dass Sie Bestandteil einer Methode seien und deshalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V nicht zugänglich seien. Das hat eben auch wesentlichen Raum in den Stellungnahmen, insbesondere derjenigen des vfa, eingenommen. Darüber hinaus führt der vfa auf, unbeschadet des Umstandes, dass eben der § 35 a nach seiner Sichtweise überhaupt nicht einschlägig sei, sei hier auf jeden Fall zu spät zu einer Dossievorlage aufgefordert worden, nämlich erst, nachdem der entsprechende Methodenbewertungsbeschluss zur fraktionellen Flussreserve dann eben gefasst worden ist. Insofern gibt es erst einmal inhaltlich zu den Wirkungen, Nebenwirkungen und segensreichen Dingen, die mit Regadenoson verbunden sind, wenig Stoff, über den diskutiert werden kann. Unbeschadet dessen würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer natürlich die Möglichkeit geben, einführend vorzutragen, wie seine Sicht der Dinge ist.

Vorher muss ich aber die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen. Deshalb bitte ich Sie auch, nachher, wenn Sie das Wort ergreifen, Ihren Namen, entsendendes Unternehmen oder eben den Verband zu nennen; Praktiker haben wir ja keine. – Es müssten heute Herr Dr. Caesar, Herr Forst, Herr Dr. Reefschläger und Frau Dr. Zeisse vom pharmazeutischen Unternehmer sowie Herr Kumpf und Herr Dr. Werner vom vfa hier sein – jawohl. Alle Angemeldeten sind da.

Ich bitte einfach den pU, noch einmal kurz seine Sicht der Dinge darzustellen. Wir brauchen das nicht ohne Not in die Länge zu ziehen, weil es ja auch relativ einfach zu fassen ist, was hier im Kern dann eben Gegenstand der Diskussion ist. – Wer möchte das machen? – Herr Forst, bitte schön.

Herr Forst (GE Healthcare Buchler): Ich bin Prokurist des Unternehmens GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG. Wir vertreiben Methoden oder Arzneimittel, die in der Regel mit Methoden kombiniert werden, und haben immer wieder das Problem, welche die Sichtweise man hat: Ist es nun ein Arzneimittel, geht es in die frühe Nutzenbewertung, oder gehört es doch mehr zur Methode?

Wir sind in anderer Angelegenheit ja sehr positiv und kooperativ mit dem G-BA unterwegs. Ich darf nur daran erinnern, dass wir uns in der Endphase der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET befinden, wobei wir versuchen, den gesamten Sachverstand nicht nur der Industrie, sondern auch sämtlicher Fachgesellschaften zusammenzufassen, um dort etwas positiv zu bewirken. Bei der FFR haben wir uns bereits in die Methodenbewertung eingebracht. Das heißt, wir haben über die entsprechenden ärztlichen Teilnehmer dort auf die MVV bereits Einfluss genommen und dort auch sämtliche Daten zur Regadenoson schon eingebracht.

Insoweit ist es natürlich die Problematik für uns, dass wir heute ein eigentlich bereits verhandeltes Thema vor uns haben, zumal der GKV-Spitzenverband dafür auch schon die Sachkostenerstattung inklusive natürlich der Kosten für Regadenoson in den Kostenpauschalen des EBM untergebracht hat, was eine teleologische Spätwirkung der Nutzenbewertung sein sollte.

Es ist also ein Sonderfall – das geben wir gerne zu –, und deswegen waren wir auch überrascht, als wir aufgefordert wurden, dann doch noch ein Dossier unter den von Herrn Professor Hecken schon genannten Bedingungen einzureichen, wobei der Zeitraum einfach viel zu kurz war, um sich a) zu verständigen, was denn geeignete Endpunkte wären, oder um b) ein auch nur halbwegs vernünftiges Dossier einzureichen.

Nichtsdestotrotz sitzen wir heute hier und versuchen natürlich, diese Situation so gut wie möglich im Sinne der Versicherten zu lösen. Unsere wichtigste Aussage besteht darin, dass wir das einzige Produkt haben, das dafür über eine Zulassung verfügt. Wir wissen, dass die Studiendaten nach der gängigen Verfahrensordnung des G-BA nicht dazu geeignet sind. Wenn man sagt, das Endziel einer Belastung eine stabile Hyperämie ist, damit die Methode die Messung durchführen kann, dann kann man schlecht sagen, wie anschließend nach Methodenbewertung oder nach der Verfahrensordnung die Endpunkte für ein solches Produkt sind. Unser prinzipieller Punkt ist, dass wir meinen, da stoße die Verfahrensordnung an ihre Grenzen. Nichtsdestotrotz sagen wir: Wir sind ein zulassungstechnischer Solist bei der FFR, und deswegen beantragen wir einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, um es einfach einmal so auf die Schnelle zusammenzufassen.

Wir werden es wie folgt haben: Ich bin Ihr primärer Ansprechpartner, Herr Dr. Caesar, der sehr tief in der Historie des Produktes steht, wird vielleicht wesentliche Teile beantworten, und unsere Experten aus der Firma werden dann, wenn es tieferliegende Interessen gibt, die entsprechenden Fragen noch beantworten. Insoweit freue ich mich jetzt auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Wer möchte? – Bitte schön, Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Herr Rodewyk war schneller, aber ich fange schon einmal an. – Mich interessiert Folgendes: Der G-BA hatte den Beschluss zur FFR schon im November 2017 gefällt, und im ursprünglichen Antwortschreiben an den pharmazeutischen Unternehmer wurde darauf hingewiesen, dass die Dossierpflicht davon abhängt, wie letztlich die Entscheidung zur FFR gefällt wird. Da hat mich dann die Frage nicht losgelassen, warum Sie erst ungefähr ein Jahr später, also im Oktober 2018, als die „Positive Opinion“ und auch die Zulassung schon absehbar waren, die erneute Frage an den G-BA gestellt haben, wie es denn mit der Dossierpflicht aussieht, und warum dies nicht schon früher geschehen ist. Dann hätten Sie ja für Ihre Dossiererstellung mehr Zeit gehabt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Forst.

Herr Forst (GE Healthcare Buchler): Danke für die Frage. – Zunächst einmal hatten wir uns natürlich schon auch an den Schriftwechsel mit dem G-BA gehalten, der gesagt hat, es bestehe keine Dossierpflicht; das war die Aussage im Mai 2017. Man hat uns zudem versichert, man werde auf uns zukommen, wenn sich das ändere. Insoweit hat es aus unserer Sicht primär diesen Druck nicht gegeben. Dann kam noch die Erstattung, und daraufhin haben

wir gesagt: Na gut, der Fall ist erledigt, dann gibt es da halt keine Nutzenbewertung. Für uns war das eigentlich abgeschlossen.

Obwohl wir dieser Auffassung waren, haben wir uns unmittelbar nach der Erstattungsregelung im Oktober 2018 noch einmal an den G-BA gewandt, um zu fragen: Könnt ihr uns das bitte nochmals irgendwie bestätigen? Die Antwort, die eben just zu dem Zeitpunkt zu uns kam, als wir die „Positive Opinion“ vom CHMP bekommen haben, lautete dann: Nein, wir wollen doch ein Dossier sehen.

Also, ich bitte um Verständnis: Wir haben eigentlich alles getan, um diesen Fall im Vorfeld möglichst konzilient zu klären. Deswegen waren wir überrascht. Ich glaube, es besteht Einigkeit: Über die Weihnachtsfeiertage ist in sieben Wochen ein Dossier derjenigen Qualität, die Sie eigentlich auch für dieses Produkt verdienen, nicht zu leisten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jenseits des Umstandes, dass es dann am Ende knapp war, will ich nur sagen: Nach meinen Erkenntnissen ist nicht kategorisch vom G-BA geschrieben worden, es bestehe keine Dossierpflicht, sondern Dossierpflicht werde in Ansehung der Umstände, die Gegenstand und mit der Zulassung verbunden sind, dann eben endgültig geprüft. Ansonsten hätten wir uns ja in einen kontradiktorischen Gegensatz gesetzt. Insofern muss das ein bisschen relativiert werden. – Herr Rodewyk, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Dr. Rodewyk: Ich muss jetzt einfach einmal inhaltlich fragen: Sie sagten gerade, Sie seien Solist. Aber es gibt ja Adenosin. Jetzt mal für den Nichtkardiologen, der da kathetert: Was ist der Unterschied zwischen Ihrem Produkt und Adenosin, Vorteile/Nachteile?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Forst oder Herr Caesar.

Herr Forst (GE Healthcare Buchler): Die Frage gebe ich gerne an Herrn Dr. Caesar weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Caesar, bitte.

Herr Dr. Caesar (GE Healthcare Buchler): Im Kontext der frühen Nutzenbewertung unter Anwendung der Verfahrensordnung ist Regadenoson ein Solist. Der G-BA hat ja auch bei der Bewertung des Dossiers eine entsprechende Recherche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemacht und bei dieser Gelegenheit herausgearbeitet, dass es zur pharmakologischen Stressauslösung zum Erreichen einer maximalen Hyperämie keine zugelassenen medikamentösen oder nichtmedikamentösen Verfahren gibt. Im Sinne des klinischen Kontextes dessen, was im Moment gemacht wird, ist Regadenoson zur Stressauslösung natürlich kein technischer Solist, weil ja andere Verfahren da sind, die genutzt werden, die aber – darauf legen wir an dieser Stelle Wert – alle keine Zulassung für die FFR haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar, also OLU bei der FFR. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich habe noch eine Frage zur Versorgungssituation. Die EBM-Ziffer gibt es ja schon etwas länger, auch mit der Möglichkeit von Sachkostenpauschalen. Haben Sie denn Hinweise, dass es ein Versorgungsproblem gibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Forst.

Herr Forst (GE Healthcare Buchler): Wir sehen, dass seit unserer Zulassung, seit wir dieses Produkt auch im Bereich der Kardiologie bewerben, jetzt eine verstärkte Nachfrage da ist. Wir sehen, dass die FFR in Deutschland, insbesondere im Vergleich zu den Nachbarländern, wo sie bis zu circa 30 Prozent aller Linksherzkatheteruntersuchungen und PCI ausmacht; momentan wahrscheinlich noch im Wachsen begriffen ist. Wir haben keinen Anhaltspunkt, und deswegen schließen wir uns der Bewertung des G-BA an, einem Beschlussentwurf, dass eine Obergrenze bekannt ist. Eine Untergrenze können wir nicht definieren, zumal die FFR natürlich immer situativ erbracht wird. – Also: Nein, wir haben keine Erkenntnisse darüber, ob es momentan zu einem Versorgungsengpass kommt. Wir sehen nur, dass seit unserer Zulassung die Nachfrage nach dem Produkt gerade im Herzkatheterlabor deutlich ansteigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Caesar.

Herr Dr. Caesar (GE Healthcare Buchler): Herr Forst hat gerade die Frage des Versorgungsengpasses angesprochen; aber ich glaube, Ihre Frage war auch hinsichtlich Versorgungsproblemen zu verstehen. Wenn wir uns anschauen, was zum Beispiel die ESC-Leitlinie zur Durchführung von PCI fordert, nämlich dass, bevor man eine PCI anwendet, entsprechend eine FFR durchgeführt wird, dann stellen wir natürlich sehr wohl fest, dass wir in Deutschland ein Versorgungsproblem haben, was daher kommt, dass in Deutschland viel zu schnell gestentet wird, ohne dass man vorher den entsprechenden Status der Stenosen überprüft. Von daher wäre es sehr wohl im Interesse der Versicherten, dass wir mit Hilfe eines jetzt erstatteten Verfahrens der FFR und mit einem zugelassenen pharmakologischen Stressauslöser eine höhere Rate an FFR-Messungen bekommen, um zu verhindern, dass die Rate der unnötigen PCI zu hoch bleibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Kuhn, bitte.

Herr Kuhn: Tatsächlich habe ich noch eine medizinische Frage. In Ihrer Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass es als pharmakologischer Stressauslöser angewendet wird. 2017 gab es im *New England Journal* zwei Publikationen, zum einen der Studie DEFINE-FLAIR und zum andere der Studie iFR SWEDEHEART – sehr netter Name –, die beide nachgewiesen haben, dass die FFR-Messungen ohne und mit pharmakologischer Intervention ähnlich wirksam sind, also ähnlich in ihrer diagnostischen Akkuratität und ähnlich auch in Bezug auf klinische Endpunkte. In diesen beiden Studien wurden also klinische Endpunkte untersucht. Jetzt ist meine Frage, wie Sie denn den Stellenwert von Regadenoson als pharmakologischem Stressauslöser gegenüber einer FFR-Messung ohne pharmakologischen Stressauslösung sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Forst.

Herr Forst (GE Healthcare Buchler): Mit dieser Frage, so müssen wir ganz offen sagen, haben wir uns natürlich nur peripher beschäftigt, da der G-BA per se die Methode, also alle nicht stressauslösenden Verfahren, für dieses Verfahren hier ausscheidet. Anderenfalls wären wir – dafür hätten wir Verständnis – in der Methodenbewertung. In diesem Bereich hätte man diese Fragen natürlich alle wunderbar klären können, unter anderem, wie all diese technologischen Verfahren einzuschätzen sind, die ja zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt im Herzzyklus messen, und welche Parameter dann wirklich dafür maßgeblich sind, damit die gleichen Werte herauskommen. Das sind Algorithmen, das sind technische Geschichten, das

ist die technische Seite, die wir bitte, mit Verlaub, in der Methodenbewertung klären müssen. Wenn wir hier über die stressbasierte FFR reden, können wir nur über die pharmakologische Belastung reden, über nichts anderes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Kuhn? – Dann habe ich Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Wir haben jetzt auch eine methodische und medizinische Frage. Zur FFR-Messung mit oder ohne Diagnostikum will ich jetzt nichts fragen, weil das tatsächlich in der Methodenbewertung angeschaut wurde; ich denke, das ist hier heute nicht Thema. Ich habe eine Frage zu den zugegebenerweise nicht zugelassenen, aber trotzdem zum Teil in der Praxis eingesetzten Diagnostika. Sie haben ja mit der Stellungnahme die Studie im Vergleich zu Adenosin nachgereicht.

Meine Frage betrifft Folgendes: Da gibt es ja Unterschiede in der Applikationsweise, auf die Sie auch hingewiesen haben. Adenosin kann man nur applizieren, wenn man einen zentralen Zugang hat, also einen ZVK legt; das ist bei Regadenoson anders. Da gibt es auch die Möglichkeit eines peripheren Zugangs. Wir haben jetzt keine Kliniker, aber ich richte die Frage an Sie: Welche Relevanz hat dies in dieser konkreten Situation? Wird ohnehin ein ZVK gelegt, wenn man diese Messung macht, oder bringt es irgendeinen Benefit, wenn man peripher applizieren kann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Forst.

Herr Forst (GE Healthcare Buchler): Ich werde die Frage, um deren Beantwortung zu vertiefen, noch an Herrn Dr. Caesar weitergeben. – Zunächst einmal ist die Basissituation die, dass es bei den möglicherweise in Betracht kommenden pharmakologischen Substanzen wie dem Adenosin eine ganze Reihe von Dosierungsschemata und auch Applikationsarten gibt, sodass wir nachvollziehen konnten, dass sich der G-BA – ich glaube, das war auch seine Absicht – hier in dieser Nutzenbewertung nicht auf irgendetwas festlegen wollte. – So viel dazu.

Wir können nur sagen, dass die selbst von uns in der Zulassungsstudie eingereichten Daten einer Applikationsart von Adenosin entsprechen, die heute nicht durch die Zulassung der in Deutschland verfügbaren Produkte abgebildet ist. Insoweit tun wir uns natürlich unheimlich schwer, hier darüber zu spekulieren, welche Auswirkungen es auf Dosierungen und auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis hat, ob Sie mittels eines Katheters direkt ins Herz geben, welche Menge man benötigt und ob die Anflutung stärker ist. Das alles sind Dinge im Vergleich zu einer peripheren Kurzzeitinfusionen; außerdem gibt es diese periphere Dauerinfusion, wie wir sie auch in der Myocardszintigraphie haben.

All diese Dinge sind konkret für uns nicht fassbar, weil da einfach sehr viel passiert. Also, die Formulierung „zweckmäßige Vergleichstherapie nach Maßgabe des Arztes“ trifft es meines Erachtens sehr gut. Es ist tatsächlich so: Da wird sehr viel gemacht, und wir können jetzt nicht abschätzen, was davon äquivalent wäre.

Frau Dr. Müller: Das war eigentlich nicht direkt die Frage, aber trotz alledem war Ihre Antwort interessant. Sie leiten auf jeden Fall keinen Benefit daraus ab. Klar, Adenosin ist nicht zugelassen, es ist nicht als zVT benannt, aber Sie leiten auch keinen Benefit daraus ab. Sie haben eine Studie gegen Adenosin, die Sie auch vorgelegt haben. Sie leiten, wenn ich Sie

richtig verstanden habe, aus dem Applikationsweg, der bei Regadenoson nicht zwingend die Anlage eines ZVKs erfordert, keinen Benefit ab.

(Herr Forst [Gesetz Healthcare Buchler] nickt)

– Ja, ist gut; dann habe ich das richtig verstanden. – Danke.

Herr Forst (Gesetz Healthcare Buchler): Vertiefend wird Herr Dr. Caesar dazu Stellung nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Caesar.

Herr Dr. Caesar (GE Healthcare Buchler): Wir leiten den Benefit oder besser den Zusatznutzen, wie bereits ausgeführt, aus dem Status als Solist gegenüber den anderen nicht zugelassenen Verfahren ab. Wir wissen, dass Regadenoson, wenn wir das Produkt mit anderen pharmakologischen Stressauslösern vergleichen, eine ganze Anzahl an verfahrenstechnischen, an Vorteilen hat, die sich alleine durch die Art der Applikation ergibt, die sich zum Beispiel auch aus dem Status der formalen Gegenanzeige in Bezug auf Adenosin bei Patienten mit Bronchospasmus ergibt, was wir bei Regadenoson nicht haben, sodass wir letztendlich natürlich unterschiedliche Vorteile haben, die aber im Sinne der Nutzenbewertung wiederum für einen patientenrelevanten Zusatznutzen nicht qualifizierend sind. Daher kommen wir im Sinne der Nutzenbewertung – und deswegen sitzen wir ja gerade hier – zu der Erkenntnis, dass wir den Zusatznutzen verfahrensordnungsgemäß aus dem Status als Solist ableiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Da müssen wir gucken, wie wir damit umgehen.

Möchten Sie noch mal kurz zusammenfassen? Es ist eigentlich alles gesagt, aber ich gebe Ihnen trotzdem die Möglichkeit, Herr Forst, bitte schön, wenn Sie möchten.

Herr Forst (GE Healthcare Buchler): Es ist alles gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wir müssen schauen. Es ist eine etwas schwierige Situation, weil eben wirklich jenseits des Umstandes, wie das Verfahren gelaufen ist, der entscheidende Punkt ist, dass Sie eben den einzig zugelassenen Wirkstoff bei pharmakologischen Stressauslösern haben; das werden wir dann selbstverständlich zu betrachten haben.

Danke, dass Sie da waren, danke, dass Sie das Dossier zusammengeschustert haben, so sage ich einmal; wer auch immer letztlich die zeitliche Dimension in letzter Konsequenz zu verantworten hat. Wir werden das, was wir in der letzten halben Stunde besprochen haben, selbstverständlich einbeziehen.

Danke auch noch einmal für die Beteiligung an der anderen Studie, also bei dem §-137-e-Verfahren. Das ist eine andere Baustelle, die Sie eingangs erwähnt haben. Das ist ja eigentlich das, worin Sie sich auskennen und womit Sie ja auch ständiger Gast dieses Hauses sind. So haben Sie mal einen anderen Unterausschuss kennengelernt; das ist ja auch einmal ganz nett. – Danke schön; dann können wir diese Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 11:38 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-282-z Regadenoson

Stand: April 2019

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Regadenoson zur Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	keine
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung <ul style="list-style-type: none">• Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve bei koronarer Herzkrankheit (Beschlussdatum: 17.11.2017)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Regadenoson C01EB21 Rapiscan	<p><i>neues Anwendungsgebiet</i></p> <p>Rapiscan ist ein selektiver koronarer Vasodilatator und wird als pharmakologischer Stressauslöser bei erwachsenen Patienten angewendet für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • [...] • die Messung der fraktionellen Flussreserve (<i>fractional flow reserve</i>, FFR) der Stenose einer Koronararterie bei Durchführung einer invasiven Koronarangiographie, wenn wiederholte FFR-Messungen nicht zu erwarten sind.
Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel	
<i>keine</i>	

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-282z Regadenoson

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 11. Februar 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	7
3.3 Systematische Reviews.....	7
3.4 Leitlinien.....	7
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	8
Referenzen	10

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Rapiscan ist ein selektiver koronarer Vasodilatator und wird als pharmakologischer Stressauslöser bei erwachsenen Patienten angewendet für:

- [...]
- die Messung der fraktionellen Flussreserve (*fractional flow reserve*, FFR) der Stenose einer Koronararterie bei Durchführung einer invasiven Koronarangiographie, wenn wiederholte FFR-Messungen nicht zu erwarten sind.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *myokardiale fraktionale Flussreserve (FFR)* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 17.01.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 190 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 3 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2017 [1].

Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVL-TL): Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve bei koronarer Herzkrankheit vom 17. November 2017

I. In Anlage I (Methoden, die als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Krankenkassenerbracht werden dürfen) wird folgende Nummer angefügt:

„22. Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve bei koronarer Herzkrankheit

§1 Beschreibung der Methode

Die Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve ist eine invasive diagnostische Methode, die zur Entscheidung über eine Revaskularisation bei Patientinnen und Patienten mit koronarer Herzkrankheit beitragen kann. Während einer Koronarangiographie wird ein Draht mit integriertem Sensorelement zwecks Druckmessung in das betroffene Koronargefäß vorgebracht. Die myokardiale fraktionelle Flussreserve wird als Quotient aus dem Druck distal und proximal einer Gefäßverengung bestimmt. Das Messergebnis ermöglicht eine Aussage über die funktionelle Relevanz einer Stenose und erlaubt dadurch eine Entscheidung für (niedriger Wert) oder gegen (hoher Wert) eine revaskularisierende Therapie im betroffenen Gefäß. Die Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve kann mit oder ohne medikamentöse Vasodilatation durchgeführt werden.

§2 Indikationsstellung

Die Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve darf als Leistung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden bei Patientinnen und Patienten, bei denen

- eine koronare Herzkrankheit vorliegt und
- die Indikation zur Koronarangiographie besteht und
- aufgrund des Angiographiebefundes die Indikation zur Koronarintervention nicht eindeutig ist.

G-BA, 2018 [2].

Zusammenfassende Dokumentation; Beratungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (Vertragsärztliche Versorgung): Messung der fraktionellen Flussreserve bei koronarer Herzkrankheit. Stand: 20. Februar 2018

A-2.3.3 Zusammenfassung und Fazit der Nutzenbewertung

Im IQWiG-Abschlussbericht zeigt sich für den Endpunkt Myokardinfarkt ein Beleg und für den kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt ein Hinweis für einen Nutzen der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie bei Patienten, bei denen nach vorangegangener Diagnostik bis hin zur Koronarangiographie von einer PCI-Indikation ausgegangen wurde („rule out“). Für Patienten mit stabiler KHK, die nach herkömmlicher Diagnostik keine Indikation für eine PCI haben, zeigten die Daten dagegen entweder keine relevanten Unterschiede oder waren nicht interpretierbar. Für diese Patientengruppe („rule in“) liegt daher kein Nutzenbeleg vor. Auf die-

ser Grundlage stellt der G-BA fest, dass der Nutzen der Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve bei KHK als belegt anzusehen ist für Patienten bei denen eine KHK vorliegt, die Indikation zur Koronarangiographie besteht und aufgrund des Angiographiebefundes die Indikation zur Koronarintervention nicht eindeutig ist.

IQWiG, 2016 [3].

Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR) bei koronarer Herzkrankheit; Abschlussbericht; Auftrag D15-02

2 Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind die Nutzenbewertungen einer FFR-geleiteten Therapieentscheidung

- bei KHK-Patienten mit einer Indikation zur PCI sowie
- bei Patienten mit stabiler KHK

jeweils im Vergleich zu einer FFR-unabhängigen Entscheidungsstrategie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

6 Fazit

Für die vorliegende Nutzenbewertung konnten 9 relevante RCTs identifiziert werden. 5 Studien wurden zur Beantwortung der Fragestellung 1 (FFR-Messung bei einer indizierten PCI) und 4 Studien für Fragestellung 2 (FFR-Messung bei stabiler KHK ohne PCI-Indikation) herangezogen.

Fragestellung 1

Für den kombinierten Endpunkt Tod oder Myokardinfarkt ergibt sich ein Hinweis und für den Endpunkt Myokardinfarkt ein Beleg für einen Nutzen der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie im Vergleich zu einer FFR-unabhängigen Behandlungsstrategie. Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, kardiale Mortalität, kardialer Tod oder Myokardinfarkt, erneute koronare Revaskularisation, Angina Pectoris, Herzinsuffizienz, Gesundheitszustand und unerwünschte Wirkungen der diagnostisch-therapeutischen Strategie ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie im Vergleich zu anderen Behandlungsstrategien. Für die Endpunkte Herzrhythmusstörungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und erneute Hospitalisierung waren keine Daten verfügbar.

Fragestellung 2

Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, kardiale Mortalität, Tod oder Myokardinfarkt, kardialer Tod oder Myokardinfarkt, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, und unerwünschte Wirkungen der diagnostisch-therapeutischen Strategie ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der FFR-geleiteten Behandlungsstrategie im Vergleich zu anderen Behandlungsstrategien. Für den Endpunkt erneute koronare Revaskularisation waren die Daten nicht interpretierbar. Für die Endpunkte Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und erneute Hospitalisierung waren keine Daten verfügbar.

3.2 Cochrane Reviews

Zur Fragestellung konnten keine Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Zur Fragestellung konnten keine systematischen Reviews identifiziert werden.

3.4 Leitlinien

Zur Fragestellung konnten keine Leitlinien identifiziert werden.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Zur Fragestellung konnten keine ergänzenden Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren identifiziert werden.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews

(Issue 1 of 12, January 2019) am 15.01.2019

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Fractional Flow Reserve, Myocardial] explode all trees
2	fractional flow reserve:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	FFR:ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date Between Jan 2014 and Jan 2019

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 15.01.2019

#	Suchfrage
1	fractional flow reserve, myocardial[mh]
2	fractional flow reserve[tiab]
3	FFR[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic review[pt] OR ((systematic review[ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri*[tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication[tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
6	(#5) AND ("2014/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 15.01.2019

#	Suchfrage
1	fractional flow reserve, myocardial[mh]
2	fractional flow reserve[tiab]
3	FFR[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2014/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve bei koronarer Herzkrankheit vom 17. November 2017; (BAnz AT 31.01.2018 B2) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 17.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3137/2017-11-17_MVV-RL_Messung-FFR_BAnz.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation; Beratungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (Vertragsärztliche Versorgung): Messung der fraktionellen Flussreserve bei koronarer Herzkrankheit; Stand: 20. Februar 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 17.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4674/2018-02-20_MVV-RL_Messung-FFR_ZD.pdf.
3. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR) bei koronarer Herzkrankheit; Abschlussbericht; Auftrag D15-02 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 17.01.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 462). URL: https://www.iqwig.de/download/D15-02_Abschlussbericht_Messung-der-fraktionellen-Flussreserve-bei-koronarer-Herzkrankheit.pdf.