



Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Richtlinie Methoden
Krankenhausbehandlung:
Einsatz von antikörperbeschichteten und
medikamentenfreisetzenden Stents zur Behandlung von
Koronargefäßstenosen

Vom 16. Juni 2022

Inhalt

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1. | Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung | 2 |
| 2.1 | Medizinischer Hintergrund | 3 |
| 2.2 | Beschreibung der Methode | 3 |
| 2.3 | Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens | 4 |
| 2.3.1 | Nutzenbewertung des IQWiG..... | 4 |
| 2.3.2 | Bewertung durch den G-BA..... | 4 |
| 2.3.3 | Aktuelle Studienlage (2021/2022)..... | 6 |
| 2.3.4 | Nutzenbewertung durch den G-BA | 8 |
| 2.4 | Bewertung des Potenzials | 9 |
| 2.5 | Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit | 9 |
| 2.6 | Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit..... | 10 |
| 2.7 | Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit | 10 |
| 2.8 | Gesamtbewertung | 10 |
| 3. | Würdigung der Stellungnahmen | 11 |
| 4. | Bürokratiekostenermittlung..... | 11 |
| 5. | Verfahrensablauf | 11 |
| 6. | Fazit..... | 12 |

1. Rechtsgrundlage

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

Gemäß § 7 Absatz 3 Satz 3 der Methodenbewertungsverfahrensverordnung (MBVerfV) und 2. Kapitel § 13 Absatz 5 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann der G-BA entsprechend dem Ergebnis der abschließenden Gesamtbewertung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nur Folgendes beschließen:

1. die Feststellung, dass der Nutzen der Methode hinreichend belegt ist und sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten im Krankenhaus erforderlich ist,
2. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist, und die gleichzeitige Beschlussfassung einer Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 und 2 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens,
3. die Feststellung, dass die Methode nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, und den Ausschluss dieser Methode aus der Krankenhausversorgung zu Lasten der Krankenkassen.

Abweichend hiervon kann der G-BA gemäß § 7 Absatz 3 Satz 4 MBVerfV und 2. Kapitel § 14 Absatz 1 Satz 1 VerfO ein Methodenbewertungsverfahren nach § 137c SGB V ausnahmsweise für einen befristeten Zeitraum aussetzen, wenn der Nutzen der Methode noch nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorliegen werden .

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der GKV-Spitzenverband hatte am 27. März 2013 einen Antrag auf Überprüfung der Methode „Einsatz von mit Medikamenten und Antikörpern beschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen“ gemäß § 137c Absatz 1 SGB V gestellt.

Durch Beschluss des G-BA vom 24. November 2016 wurde die Bewertung der Methode ausgesetzt. Die Aussetzung beruhte auf der Erwartung, dass durch laufende Studien nach deren Abschluss eine abschließende Nutzenbewertung möglich sein würde. Insbesondere wurden die **HARMONEE-Studie**, **REDUCE-Studie** und **COSTA-Studie** als diese Erwartung begründend genannt und der Beschluss bis zum 30. Juni 2019 befristet.

Mitte 2019 lagen für die aussetzungsbegründende **HARMONEE-Studie** Ergebnisse zum primären Endpunkt vor (Saito et al. 2018¹). Für die **REDUCE-Studie** sollten publizierte Ergebnisse in Kürze zu erwarten sein. Die **COSTA-Studie**, ist nicht zustande gekommen. Zudem wurde in den Aktualisierungsrecherchen eine weitere, potenziell relevante Studie, die **SORT-OUT-X-Studie** (NCT03216733) identifiziert.

Daher hat der G-BA am 19. September 2019 beschlossen, die Aussetzung erneut bis zum 31. Dezember 2021 zu verlängern.

Auf der Grundlage der Vollpublikationen der aussetzungsbegründenden **SORT-OUT-X-Studie**, **HARMONEE-Studie** und **REDUCE-Studie** hat der G-BA die Beratungen dieses Verfahrens vor Ablauf der Aussetzungsfrist wieder aufgenommen.

2.1 Medizinischer Hintergrund

Die koronare Herzkrankheit resultiert aus einer Minderdurchblutung des Herzmuskels aufgrund einer Verengung oder eines Verschlusses der Koronararterien. Sie bildet mit ihren beiden zentralen Erscheinungsformen (chronische ischämische Herzkrankheit und Myokardinfarkt) eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland. Neben einer optimalen medikamentösen Therapie besteht bei entsprechend festgestellter medizinischer Notwendigkeit ein wesentliches Therapieprinzip darin, verengte oder verschlossene Koronargefäße zu ersetzen oder wieder zu eröffnen bzw. zu weiten. Eine solche Revaskularisierung kann entweder mittels der koronaren Bypass-Chirurgie oder durch eine perkutane koronare Intervention (percutaneous coronary intervention, PCI) erfolgen. Fällt die Behandlungswahl auf eine PCI, wird hierbei das Gefäß mit Hilfe eines Ballonkatheters geweitet und in der Regel eine Gefäßstütze (Stent) implantiert. Dabei kommen überwiegend mit Medikamenten beschichtete Stents zum Einsatz. Die Stenteinlage soll eine dauerhafte Offenhaltung des Gefäßes gewährleisten.

2.2 Beschreibung der Methode

Der hier bewerteten Methode liegt ein medikamentenfreisetzender Stent (drug-eluting stent, DES) zugrunde, der zusätzlich zur Medikamentenbeschichtung auch mit Antikörpern beschichtet ist. Das Wirkprinzip des mit Medikamenten und Antikörpern beschichteten Stents (AK-DES) lautet wie folgt: Durch die Medikamentenbeschichtung soll einerseits vermieden werden, dass es zu Zellwucherungen und damit zu Restenosen kommt. Aus diesem Grund sind die Metallstreben des Stents auf der Außenseite mit einer Matrix beschichtet, die über einen Zeitraum von 90 Tagen das wachstumshemmende Medikament Sirolimus freisetzt. Gleichzeitig sollen durch die Beschichtung der Innenseite des Stents mit monoklonalen Maus-Antikörpern gegen das Zelloberflächenmolekül CD34 bestimmte Zellen aus dem Blut auf der Stentoberfläche angereichert werden (Endothel-Progenitorzellen), die ihrerseits zu einer zügigen und geordneten zellulären Auskleidung der Stentoberfläche führen sollen.

Mit dem dargestellten Wirkprinzip sind somit die folgenden Erwartungen verbunden:

1. Durch das spezielle Design wird das Auftreten von Restenosen mindestens so gut verhindert wie bei DES.

1 Saito S, Krucoff MW, Nakamura S, Mehran R, Maehara A, Al-Khalidi HR, et al. Japan-United States of America Harmonized Assessment by Randomized Multicentre Study of OrbusNEich's Combo StEnt (Japan-USA HARMONEE) study: primary results of the pivotal registration study of combined endothelial progenitor cell capture and drug-eluting stent in patients with ischaemic coronary disease and non-ST-elevation acute coronary syndrome. Eur Heart J 2018;39(26):2460-2468.

2. Aufgrund der schnelleren Auskleidung mit Endothelzellen und der damit verbundenen geringeren Gefahr einer Stentthrombose kann die Einnahme von Medikamenten zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung (DTAH-Gabe) möglicherweise nach kürzerer Zeit abgesetzt werden als bei DES.

Der letztgenannte Punkt beschreibt einen möglichen Nutzen des AK-DES, der über den von anderen DES hinausgeht. Er wird vom Hersteller des derzeit einzigen Medizinproduktes, das für die Methode verfügbar ist, als maßgebliches Kriterium für die Innovation AK-DES angeführt, der somit eine wichtige Alternative zu DES darstelle.

2.3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

2.3.1 Nutzenbewertung des IQWiG

Als Grundlage für die Bewertung der vorhandenen Evidenz diente der Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (IQWiG-Abschlussbericht Nr. 326, *Nutzenbewertung antikorperbeschichteter, medikamentenfreisetzender Stents (AK-DES) bei der Behandlung von Koronargefäßstenosen*, veröffentlicht am 24.09.2015²). Dieser bezog in seine Bewertung die zwei randomisiert-kontrollierten Studien REMEDEE 2013 und REMEDEE-OCT ein. Der Bericht führte zu dem Fazit, dass sich für keinen der patienten-relevanten Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer Behandlung mit AK-DES im Vergleich zu DES ergebe und dass für die meisten Endpunkte eine unzureichende Datenlage vorliege.

Die ergänzende Auswertung für den Endpunkt In-Stent Late Lumen Loss (LLL) nach 9 Monaten zeigte zwar eine statistisch signifikante Nichtunterlegenheit des AK-DES im Vergleich zum DES TAXUS® Liberté® Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System. Dieser Endpunkt wurde durch das IQWiG aufgrund der Tatsache, dass es sich bei dem LLL um einen Surrogatendpunkt handelt, für eine abschließende Bewertung des Nutzens jedoch als nicht ausreichend erachtet.

2.3.2 Bewertung durch den G-BA

2.3.2.1 Begründung für die Aussetzung der Beratungen im Jahr 2016

Dem Fazit des IQWiG folgend ging der G-BA davon aus, dass der Nutzen der Methode nicht hinreichend belegt war, zugleich aber auch keine Hinweise für einen Schaden oder eine Unwirksamkeit des AK-DES vorlagen. Es konnten jedoch die folgenden geplanten bzw. laufenden Studien identifiziert werden, die gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) begründend für eine Aussetzung der Beratungen bis zum 30. Juni 2019 waren:

- Die **HARMONEE-Studie** (Japan/USA, NCT02073565) untersuchte in einem randomisiert-kontrollierten Design als primären Endpunkt das Zielgefäßversagen (Target Vessel Failure) nach 12 Monaten beim AK-DES im Vergleich zu einem Everolimus-beschichteten Stent (DES) (572 elektive Patienten, 1:1 Randomisierung). Die Studie sollte zeigen, ob der AK-DES gegenüber einem „bare metal“-Stent (BMS) überlegen und im Vergleich zu einem marktüblichen DES nicht unterlegen und vergleichbar sicher ist.

2 <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoesee-verfahren/n13-01-antikoerperbeschichtete-medikamentenfreisetzende-stents-zur-behandlung-von-koronargefassenstenosen.3755.html>

- Die **REDUCE-Studie** (NCT02118870) wurde geplant, um die Sicherheit einer kürzeren DTAH-Gabe bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) zu prüfen. Es sollten Patienten mit ACS, die einen AK-DES erhalten haben, anhand der Endpunkte Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Blutung bei unterschiedlicher Dauer der DTAH (3 Monate und 12 Monate) miteinander verglichen werden. Die Studie sollte 1.500 ACS-Patienten einschließen und die Rekrutierung Mitte 2016 beendet werden. Es sollte eine 1:1-Randomisierung erfolgen.
- Dem G-BA wurde außerdem das vorläufige Studienprotokoll der geplanten **COSTA-Studie** (COMBO StEnt in patients on chronic Anticoagulant therapy, NCT02723981) zur Verfügung gestellt. Danach sollte diese Studie 900 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisieren, wobei der AK-DES gegenüber einem standardmäßig eingesetzten DES geprüft werden sollte. Die Studie sollte Patienten einschließen, die auf eine chronische Antikoagulation mit oralen Antikoagulantien angewiesen sind und bei denen eine Stentimplantation aufgrund einer oder mehrerer de-novo-Koronarläsionen indiziert ist und die daher auf eine zusätzliche DTAH-Gabe angewiesen sind.

2.3.2.2 Begründung für die weitere Aussetzung der Beratungen im Jahr 2019

Entsprechend der Bestimmungen in der Verfahrensordnung (2. Kapitel § 14 Absatz 5) wurde am 8. Februar 2019 durch den G-BA geprüft, ob die Voraussetzungen für eine weitere Aussetzung noch vorliegen oder ob die Beratungen vor dem Ende der Aussetzungsfrist wiederaufgenommen werden sollten. Die Prüfung lieferte das folgende Ergebnis:

Eine der aussetzungsbe gründenden Studien, die **COSTA-Studie**, ist nicht zustande gekommen.

Für die beiden anderen aussetzungsbe gründenden Studien lagen Ergebnisse zum primären Endpunkt vor (**HARMONEE-Studie**, Saito et al. 2018³) bzw. sollten publizierte Ergebnisse in Kürze zu erwarten sein (**REDUCE-Studie**). Zudem wurde eine weitere, potenziell relevante Studie, die **SORT-OUT-X-Studie** (NCT03216733) identifiziert.

Die Ergebnisse der **HARMONEE-Studie** wurden im Jahr 2018 publiziert³. Im Rahmen der Studie erhielten rund 97% der Patienten DTAH über ein Jahr, sodass sich aus den Ergebnissen keine Aussage darüber ableiten ließ, ob durch den AK-DES eine Verkürzung der Dauer der DTAH-Gabe möglich ist. Insgesamt wurde in dieser Studie anhand der Daten zum primären Endpunkt zwar formal die Nichtunterlegenheit des AK-DES gezeigt, allerdings war die TVF-Ereignisrate (Target Vessel failure) im AK-DES-Arm deutlich höher als im DES-Arm (7 % vs. 4.2 %), und es bestehen ohnehin be gründete Zweifel, ob eine Differenz von 7% noch als klinisch akzeptable Nichtunterlegenheit angesehen werden sollte⁴, sodass nach Auffassung des G-BA die Ergebnisse weiterer laufender Studien abgewartet werden sollten, um eine abschließende Aussage über die Nichtunterlegenheit des AK-DES gegenüber DES zu treffen.

Die Ergebnisse der **REDUCE-Studie** lagen dem G-BA lediglich als Kongresspräsentationen vor, so dass eine Aus- und Bewertung der vollumfänglichen Studienergebnisse nicht möglich war.

Bei der **SORT-OUT-X-Studie (NCT03216733)** handelt es sich um eine randomisierte Studie mit einer Nichtunterlegenheitsfragestellung im open-label-Design, die vom G-BA im Zuge seiner Prüfung gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 5 VerFO identifiziert wurde und bei der die

3 Saito S, Krucoff MW, Nakamura S, Mehran R, Maehara A, Al-Khalidi HR, et al. Japan-United States of America Harmonized Assessment by Randomized Multicentre Study of OrbusNEich's Combo StEnt (Japan-USA HARMONEE) study: primary results of the pivotal registration study of combined endothelial progenitor cell capture and drug-eluting stent in patients with ischaemic coronary disease and non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2018;39(26):2460-2468.

4 Yamaji K und Kimura T. COMBO dual-therapy stent: non-inferior to drug-eluting stents or stepping back to bare metal stents? *European Heart Journal* 2018, 39: 2469–2471.

Interventionsgruppe einen AK-DES und die Kontrollgruppe einen Sirolimus freisetzenden DES mit biodegradierbarer Medikamenten-Polymerbeschichtung erhalten sollte. Insgesamt sollten 3.140 Patientinnen und Patienten mit einer Indikationsstellung für die Einlage eines Stents eingeschlossen werden. Laut Informationen der Studiengruppe wurden die letzten Patienten Ende 2018 in die Studie eingeschlossen. Die Studiengruppe rechnete damit, die Ergebnisse zum primären Studienendpunkt (TLF = Komposit aus kardialem Tod, Herzinfarkt oder ischämiebedingte Revaskularisation im Zielgefäß nach 12 Monaten) Anfang 2020 veröffentlichen zu können. Die Nichtunterlegenheitsgrenze des primären Outcomes [TLF nach 12 Monaten] wurde mit 2,1 % enger gewählt als in der o. g. **HARMONEE-Studie**.

Zusammenfassend kam der G-BA zu dem Ergebnis, dass die vorhandene Datenlage weiterhin für eine abschließende Nutzenbewertung des AK-DES nicht ausreichte. Ebenso ging der G-BA davon aus, dass die noch zu publizierenden Ergebnisse (in Form einer Vollpublikation) der REDUCE-Studie entgegen der ursprünglichen Annahme alleine nicht ausreichen würden, um den Nutzen des AK-DES abschließend zu bewerten. Die **SORT-OUT-X-Studie** erschien dagegen geeignet, die Nichtunterlegenheit des AK-DES gegenüber aktuell auf dem Markt befindlichen DES nachzuweisen. Bei entsprechenden Ergebnissen könnte der G-BA feststellen, dass der AK-DES gegenüber anderen DES eine gleichwertige Alternative darstellen kann. Ein zusätzlicher Nutzen gegenüber anderen DES könnte sich ergeben, wenn sich zusätzlich zur nachgewiesenen Gleichwertigkeit aus den Ergebnissen der **REDUCE-Studie** ableiten ließe, dass die Dauer der Gabe der DTAH auf einen Zeitraum von drei Monaten verkürzt werden kann, wobei jedoch auch weitere Ergebnisse zu DES im Hinblick auf die Fragestellung einer möglichen Verkürzung des DTAH-Gabe berücksichtigt werden müssen. Ein Abwarten der Ergebnisse der neu identifizierten SORT-OUT X-Studie erschien dem G-BA jedenfalls gerechtfertigt; entsprechend wurde der Aussetzungszeitraum der weiteren Beratungen bis Ende 2021 verlängert, um auch die Ergebnisse dieser Studie berücksichtigen zu können.

2.3.3 Aktuelle Studienlage (2021/2022)

Die Ergebnisse der **SORT-OUT X-Studie** wurden im Juni 2021 publiziert⁵. Insgesamt wurden 3.146 Patientinnen und Patienten in die beiden Behandlungsarme der Studie randomisiert. 1.578 Personen erhielten einen AK-DES, während 1.568 Personen einen DES erhielten. Eine Nichtunterlegenheit des AK-DES konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Nach 12 Monaten erlitten 100 Fälle (6,3%) in der Interventionsgruppe und 58 Fälle (3,7%) in der Kontrollgruppe eine TLF (zusammengesetzter primärer Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt aufgrund eines Ereignisses allein in der Zielläsion und der Notwendigkeit einer Reintervention in der Zielläsion in Form einer Revaskularisation, (TLR)). Der absolute Unterschied von 2,6% zwischen den Gruppen war damit höher als die vordefinierte Nichtunterlegenheitsgrenze von 2,1%. Der DES war dem AK-DES damit signifikant überlegen (Verhältnis der Inzidenzraten (IRR) 1.74 [95%-KI, 1.26–2.41]; p=0,00086), d.h. das Risiko ein Ereignis zu erleiden war in der AK-DES-Gruppe um 74% höher als in der DES-Gruppe. Die Autoren führen dies darauf zurück, dass in der Gruppe, die mit einem AK-DES behandelt wurden, wesentlich häufiger ein erneuter Eingriff zur Revaskularisierung (TLR) am Zielgefäß vorgenommen werden musste. Im Hinblick auf die separat betrachteten Endpunkte Mortalität, kardiale Mortalität und Myokardinfarkt zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Für das Auftreten von Myokardinfarkten wurde eine nicht-signifikante Tendenz zu Ungunsten des AK-DES gesehen (43 vs. 29 Patienten). In die **REDUCE-Studie** wurden 1.500 Patientinnen und Patienten

5 Jakobsen L. et al. Randomized Clinical Comparison of the Dual- Therapy CD34 Antibody-Covered Sirolimus-Eluting Combo Stent With the Sirolimus- Eluting Orsiro Stent in Patients Treated With Percutaneous Coronary Intervention. The SORT OUT X Trial. *Circulation*. 2021;143:2155–2165.

eingeschlossen, von denen 1.496 in die beiden Behandlungsarme randomisiert wurden. Die beiden Studienarme waren hinsichtlich der Patientencharakteristika gut balanciert. 1.462 Patienten konnten ausgewertet werden (97,7%). Etwa die Hälfte der Patienten wies einen STEMI auf. Im primären Endpunkt zeigte sich kein Unterschied nach 12 Monaten: 8,2% vs. 8,4%, Risk Difference $-0,0022$, oberes 95% KI-Limit $0,027$, $p < 0,001$; HR $0,97$, 95%-KI $0,68;1,39$). Die Nichtunterlegenheitsgrenze wurde somit nicht überschritten. Die tatsächliche Ereignishäufigkeit lag allerdings niedriger als erwartet. Nominelle, aber nicht signifikante Unterschiede zeigten sich bei der Mortalität (3,1 vs. 2,2%, $p(\text{log-rank-Test})=0,26$) und der Anzahl der Stentthrombosen (1,6 vs. 0,8%, $p(\text{log-rank-Test}) = 0,156$) zu Ungunsten der 3-Monats-DTAH-Gruppe. In der 12-Monats-DTAH-Gruppe kam es nicht häufiger zu Blutungen. Die Autoren schlussfolgern, dass eine Verkürzung der DTAH auf 3 Monate nur bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko zu rechtfertigen ist.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der G-BA noch Hinweise auf die folgenden Studien erhalten: RECOVERY, MEGA-COMBO und SORT -OUT XI.

In der RECOVERY-Studie⁶ wurde der AK-DES mit einem Nano polymerfreien Sirolimus-eluting Stent (LePu Medical) verglichen. Es handelt sich um eine multizentrische randomisierte Studie im Parallelgruppendesign (1:1) mit Nichtunterlegenheitsfragestellung. Ziel der Studie war es, die Sicherheit und Wirksamkeit des AK-DES bei der Behandlung von de-novo-Stenosen zu untersuchen. Primärer Endpunkt war In-segment late lumen loss (LLL) nach 9 Monaten (angiographisch), sekundärer Endpunkt war u. a. Target lesion failure (TLF) definiert als Kombination aus kardialem Tod, Myokardinfarkt (Zielgefäß), ischämiebedingte Revaskularisierung im Zielgefäß nach 24 Monaten. In der Publikation werden die Ergebnisse nach 9 (angiographisch) bzw. 24 Monaten (klinisch) Follow-up berichtet. Die Nichtunterlegenheitsgrenze wurde mit $0,16$ mm LLL festgelegt. Zwischen Mai 2015 und Mai 2016 wurden 432 Patienten randomisiert. Nach 9 Monaten betrug der In-segment LLL $0,29$ ($\pm 0,46$) mm in der Interventions- und $0,31$ ($\pm 0,44$) mm in der Kontrollgruppe, obere Grenze des 95 %-KI der Differenz $0,07$ mm, der Unterschied war damit geringer als die vorab definierte Nichtunterlegenheitsgrenze. Nach 24 Monaten betrug die TLF $9,4$ % in der AK-DES- und $8,0$ % in der Kontrollgruppe ($p = 0,62$). In der Interventionsgruppe gab es nach 24 Monaten 3 Todesfälle (darunter 1 kardialer Todesfall) vs. 0 Todesfälle in der Kontrollgruppe. Die Todesfälle standen laut Autoren jedoch nicht in Zusammenhang mit der Intervention bzw. dem Zielgefäß. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich weiterer Ereignisse (u. a. Myokardinfarkte, ischämiebedingte Revaskularisierungen, Stentthrombosen) zeigten sich nicht.

Bei der Mega-Combo-Studie handelt es sich um die gemeinsame Auswertung der bisherigen durchgeführten Registerstudien sowie der Daten der Interventionsarme einiger RCTs (REMEDEE, HARMONEE, REDUCE, SORT-OUT X), die dem G-BA bereits bekannt waren und die bereits in die Nutzenbewertung eingeflossen waren. Im vorliegenden Manuskript werden diese Interventionsarme nicht mit einer Kontrollgruppe verglichen, sodass die Auswertung keine vergleichenden Daten liefert. Bei der SORT-OUT XI⁷ handelt es sich um eine in Dänemark durchgeführte randomisierte kontrollierte Studie an erwachsenen Patientinnen und Patienten

6 Tao L, Li Z, Yin Z, Lin W, Liu Y, Li H, et al. Nine-month angiographic and 2-year clinical outcomes of the RECOVERY trial: A randomized study of the biodegradable polymer sirolimus-eluting COMBO dual-therapy stent versus a polymer-free sirolimus-eluting stent in Chinese patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021;97 Suppl 2:966-975.

7 Freeman P, Aarhus University Hospital, Odense University Hospital, OrbusNeich, Biosensors International, Aalborg University Hospital. Sort Out XI - Combo stent versus BioMatrix Alpha stent [online]. NCT03952273. In: *ClinicalTrials.gov*. 19.04.2021. [Zugriff: 17.01.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03952273>.

mit einer Indikation zur Implantation eines kardialen Stents, die sich aktuell noch in der Rekrutierungsphase befindet. Verglichen werden der AK-DES mit dem Biolimus eluting absorbable polymer coated BioMatrix Alpha™ Stent. Es sollen insgesamt 3.140 Patienten randomisiert werden. Entsprechend dem Studienregistereintrag ist das Ende der Rekrutierung für Juni 2022 vorgesehen. Koprimary Endpunkte umfassen einen kombinierten Endpunkt aus kardialer Mortalität, MI oder ischämiebedingter TLR nach 12 Monaten) und die TLR nach 12 Monaten.

2.3.4 Nutzenbewertung durch den G-BA

Die im Rahmen dieser Nutzenbewertung durch den G-BA ausgewerteten Studienergebnisse zeigen, dass der AK-DES anderen DES mit Blick auf patientenrelevante Endpunkte unterlegen ist. Insbesondere aus der SORT-OUT-X-Studie ergibt sich eine signifikante Unterlegenheit des AK-DES gegenüber dem DES hinsichtlich für Patienten relevante Revaskularisationen, die jeweils mit einem prozeduralen Risiko einhergehen. Dem widersprechen auch nicht die Ergebnisse der REDUCE-Studie, da hier kein Vergleich mit einem DES durchgeführt wurde. Es ist auch kein Anhaltspunkt dafür erkennbar, dass AK-DES bei verkürzter DTAH-Gabedauer das Thromboserisiko besser senken würden als andere DES. Es liegen nämlich zu verschiedenen DES Untersuchungen vor, die zu einer differenzierten Betrachtung der postprozeduralen Behandlungszeiträume mit einer DTAH in der aktuellen Leitlinie der europäischen kardiologischen Gesellschaft (ESC)⁸ führen. So soll etwa bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung unabhängig vom eingesetzten Stenttyp ganz grundsätzlich lediglich eine sechsmonatige DTAH-Gabe erfolgen. Bei Patientinnen und Patienten mit erhöhter Blutungsneigung soll nach der Implantation eines DES immer eine Verkürzung der Dauer der DTAH-Gabe auf drei Monate erwogen werden.

Bei der von den Stellungnehmern thematisierten RECOVERY-Studie schätzt der G-BA den primären Endpunkt In-segment late lumen loss (LLL) als Surrogatendpunkt und damit nicht patientenrelevant ein. Zudem sind die Ergebnisse des kombinierten sekundären Endpunktes zwar nicht statistisch signifikant, fallen aber numerisch zuungunsten des AK-DES aus, dies ist sowohl für die 12-Monats- als auch die 24-Monatsdaten der Fall. Damit werden die bisherigen Daten der SORT-OUT X Studie bestätigt.

Vor dem Hintergrund der Gesamtabwägung gemäß 2. Kap. § 13 Abs. 2 VerfO ist ein Nutzen von antikörperbeschichteten und medikamentenfreisetzenden Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen nicht belegt. Der G-BA schlussfolgert dies aus der Gesamtschau der Ergebnisse, die zur SORT-OUT-X-Studie, HARMONEE-Studie, Reduce-Studie und RECOVERY-Studie vorliegen.

Die SORT-OUT XI-Studie begründet für sich genommen keine weitere Aussetzung des Beratungsverfahrens, da sie maximal die Ergebnisse der SORT-OUT X-Studie infrage stellen, nicht aber widerlegen könnte. Laut den Studienregistereinträgen ist davon auszugehen, dass die SORT-OUT XI-Studie geplant wurde, bevor die 12-Monatsdaten von SORT-OUT X ausgewertet wurden. Damit bleibt dahingestellt, ob die SORT-OUT XI-Studie mit dem Wissen um die Ergebnisse von SORT-OUT X genehmigt bzw. gestartet worden wäre.

⁸ Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al (2019) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>

2.4 Bewertung des Potenzials

Ein Potenzial als erforderliche Behandlungsalternative kann sich gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 3 Satz 1 Verfo etwa dadurch ergeben, dass die Methode aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann. Gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 4 Verfo ergibt sich das Potenzial einer Erprobung insbesondere dann, wenn zumindest so aussagefähige wissenschaftliche Unterlagen vorliegen, dass auf dieser Grundlage eine Studie geplant werden kann, die eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Das fehlende Potenzial ergibt sich nach 2. Kapitel § 14 Absatz 3 Satz 2 Verfo insbesondere dann, wenn der G-BA auf Grundlage der vorliegenden Evidenz positiv feststellt, dass eine Methode schädlich oder unwirksam ist.

Die Ergebnisse der **SORT-OUT X-Studie** zeigen eine signifikante Unterlegenheit des AK-DES gegenüber dem DES. Das Risiko ein Ereignis (TLF = Kompositum aus kardialen Tod, Herzinfarkt oder ischämiebedingte Revaskularisation (TLR) im Zielgefäß nach 12 Monaten) zu erleiden war in der AK-DES-Gruppe um 74% höher als in der DES-Gruppe. Dies gilt insbesondere für patientenrelevante Revaskularisationen, die jeweils mit einem prozeduralen Risiko einhergehen.

Vor diesem Hintergrund weist der Einsatz antikörperbeschichteter und medikamentenfreisetzender Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen auch nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf.

2.5 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

Herz-Kreislauferkrankungen stellen nach wie vor in Deutschland die häufigste Todesursache dar. Ein großer Anteil dieser Todesfälle wurde laut Todesursachenstatistik des statistischen Bundesamts im Jahr 2019 durch ischämische Herzkrankheiten (119.000 Fälle) und akute bzw. rezidivierende Myokardinfarkte (44.000 Fälle) verursacht⁹. Der Behandlungsbedarf ist demzufolge vielfach gegeben (vgl. Abschnitt 2.1).

Für die Behandlung einer koronaren Herzerkrankung stehen mehrere verschiedene Optionen zur Verfügung. Sofern eine medizinische Indikationsstellung für den Einsatz eines Koronarstents vorliegt, kann auf eine Vielzahl verschiedener Produktvarianten zurückgegriffen werden, die sich im Design (unterschiedliche Gittergrößen und -Dicken, selbstexpandierende bzw. ballonexpandierbare Stents) und der jeweils aufgetragenen Medikamente unterscheiden. Unbeschichtete Metallstents (sogenannte Bare Metal Stents) kommen nur noch gelegentlich zur Anwendung und spielen in der Versorgung mittlerweile eine untergeordnete Rolle.

Nach der Implantation eines Koronarstents ist es notwendig, die Bildung von Blutgerinnseln durch Gabe von Medikamenten (DTAH) zu vermeiden bzw. zu unterbinden. Hier setzt das postulierte Wirkprinzip des AK-DES an: Wie in Abschnitt 2.2 dargestellt, sollten durch den AK-DES mindestens so gute therapeutische Ergebnisse wie durch den Einsatz von DES erzielt und dabei die Gatedauer einer DTAH möglichst verkürzt werden.

⁹ Statistisches Bundesamt Deutschland - GENESIS-Online: Ergebnis 23211-0002 ([destatis.de](https://www.destatis.de))

Obwohl somit weiterhin Optimierungsbedarf in der Versorgung von Patientinnen und Patienten nach Implantation eines Koronarstent besteht, ist die medizinische Notwendigkeit zum Einsatz der AK-DES nicht gegeben. Dies liegt darin begründet, dass der Nutzen der von antikörperbeschichteten und medikamentenfreisetzenden Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen nicht nachgewiesen ist und sie auch nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweisen. Der Einsatz eines AK-DES ist insofern nicht mit der Erwartung verbunden, dass er die Versorgungssituation von Patientinnen und Patienten mit Koronargefäßstenosen verbessern könnte.

Im Stellungnahmeverfahren übermittelte der Hersteller des AK-DES die Information, dass der Stent seit mehreren Jahren in Deutschland weder aktiv beworben noch verkauft werde sowie eine aktive, kommerzielle Vermarktung in Deutschland auch künftig nicht geplant sei.

2.6 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit

Ob eine Behandlung stationär oder auch ambulant durchgeführt werden kann, ist neben dem Gesamtbehandlungskontext u. a. abhängig von der Invasivität der Behandlung, einer – ggf. auch intensivmedizinischen – Überwachungspflicht und patientenindividuellen Faktoren wie Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen. Grundsätzlich ist die Anwendung von perkutanen Revaskularisationen sowohl in der Krankenhausbehandlung als auch im Sektor der vertragsärztlichen Versorgung durchführbar. Auf eine sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit wird verzichtet.

2.7 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit

Für die gesundheitsökonomische Betrachtung des Einsatzes von antikörperbeschichteten und medikamentenfreisetzenden Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen ist es prinzipiell notwendig, einerseits die Kostendifferenz für die Versorgung mit und ohne diese Methode (inkrementelle Kosten) sowie andererseits die Effekte mit und ohne Einsatz der Methode (inkrementelle Effekte) zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Aufgrund des fehlenden Nutzens und Potenzials ist der Einsatz von antikörperbeschichteten und medikamentenfreisetzenden Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen unwirtschaftlich.

2.8 Gesamtbewertung

In der abwägenden Gesamtbetrachtung der vorliegenden Studienergebnisse stellt der G-BA fest, dass für den Einsatz von AK-DES angesichts des fehlenden Nutzens und des nicht vorhandenen Potenzials die notwendigen Voraussetzungen für die Anwendung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der Krankenhausbehandlung gemäß § 137c SGB V für diese Methode nicht erfüllt sind. Diese wird daher aus dem Leistungskatalog der GKV ausgeschlossen.

Gleichwohl wird der G-BA gemäß 1. Kapitel § 7 Abs. 4 VerfO prüfen, welche Auswirkungen seine Entscheidung hat und unter Beachtung begründeter Hinweise die Aktualität seiner Richtlinien in Hinblick auf den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse überprüfen.

3. Würdigung der Stellungnahmen

Vor der abschließenden Entscheidung des G-BA über die Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL) hat der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) am 13. Januar 2022 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Absatz 5 SGB V (BÄK), § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V (einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaften), § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V (maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller und jeweils betroffene Medizinproduktehersteller) sowie gemäß § 92 Absatz 7d Satz 2 SGB V (Strahlenschutzkommission) beschlossen. Am 13. Januar 2022 wurde das Stellungnahmeverfahren mit einer Frist von 4 Wochen bis zum 10. Februar 2022 eingeleitet. Darüber hinaus wurde am 10. März 2022 vom UA MB eine Anhörung durchgeführt. Der G-BA hat die schriftlichen Stellungnahmen ausgewertet und in die Entscheidungen einbezogen. Eine detaillierte Darstellung der Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen findet sich in Kapitel B der Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) zum gegenständlichen Beratungsverfahren.

In der Zusammenschau ergibt sich aufgrund der vorgetragenen Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten Beschlussinhalten keine Notwendigkeit zu Änderungen im Beschlussentwurf.

4. Bürokratiekostenermittlung

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

5. Verfahrensablauf

| Datum | Gremium | Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt |
|------------|---------|---|
| 27.03.2013 | | Antrag des GKV-Spitzenverbandes |
| 24.11.2016 | Plenum | Beschluss zur Aussetzung des Bewertungsverfahrens bis zum 30.06.2019 |
| 19.09.2019 | Plenum | Beschluss zur Aussetzungsverlängerung bis zum 31.12.2021 |
| 02.03.2021 | UA MB | Sachstandsbericht gem. 2. Kapitel § 14 Absatz 5 |
| 28.10.2021 | UA MB | Erneute Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller |
| 13.01.2022 | UA MB | Einleitung des Stellungnahmeverfahrens Beschluss über eine Änderung der KHMe-RL |
| 10.03.2022 | UA MB | Mündliche Anhörung und Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen |
| 25.05.2022 | UA MB | Abschließende Befassung |

| Datum | Gremium | Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt |
|------------|---------|---|
| 16.06.2022 | Plenum | Abschließende Beratungen und Beschluss über eine Änderung der KHMe-RL: Beschlussfassung |

6. Fazit

Für die Methode „Einsatz von antikörperbeschichteten und medikamentenfreisetzenden Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen“ ist der Nutzen nach § 137c Abs. 1 Satz 2 SGB V nicht hinreichend belegt und sie weist auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf, so dass sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht erforderlich ist. Sie darf insoweit nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung oder im Rahmen von klinischen Studien erbracht werden. Die Leistungserbringung im besonderen Einzelfall gemäß § 2 Abs. 1a SGB V und Leistungserbringung gemäß § 2 Satz 2 der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) bleiben hiervon unberührt.

Berlin, den 16. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken