

Nutzenbewertung

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Wirkstoff: Regadenoson (nAWG: pharmakologi-
scher Stressauslöser zur Messung der fraktio-
nellen Flußreserve)**

Datum der Veröffentlichung: 3. Juni 2019

Regadenoson

Zugelassenes Anwendungsgebiet – (Stand Mai 2019)¹

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

Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für 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 ist:

Therapie nach Maßgabe des Arztes

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

Beschreibung der Erkrankung, deren Diagnostik und Charakterisierung der Zielpopulation

Beschreibung der Erkrankung

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine der häufigsten klinischen Manifestationen der Atherosklerose und Atherothrombose. Hierbei kommt es zu einer Stenosierung der Herzkranzgefäße. Diese führt im fortgeschrittenen Stadium (zum Teil in Kombination mit Spasmen und Thrombosen der Koronararterien) zu einer Minderperfusion des Myokards. Das Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf im Herzmuskel (myokardiale

¹ Europäischen Arzneimittel-Agentur Zusammenfassung der Eigenschaften des Arzneimittels
<http://www.ema.europa.eu> 08.05.2019

Ischämie) äußert sich klinisch in der Regel als Angina Pectoris. Es lassen sich chronische und akute Formen der KHK unterscheiden.

Eine Form der klinischen Manifestation der KHK ist die chronisch stabile Angina Pectoris. Ausgelöst durch körperliche Belastung oder andere Reize (z. B. Kälte, psychische Belastung) kommt es zu wiederkehrenden, gleichbleibenden Beschwerden, die jedoch von kurzer Dauer sind. Leitsymptome einer Angina Pectoris sind der Brustschmerz mit Ausstrahlung in den linken Arm, den Rücken, den Kieferwinkel oder den Oberbauch und das thorakale Engegefühl. Dabei ist die Symptomatik insbesondere bei Frauen häufig variabel. Myokardiale Ischämien können aber auch ohne typische Angina Pectoris auftreten (stumme Ischämien); sie können auch die Ursache von ventrikulären Rhythmusstörungen bis hin zu plötzlichen Todesfällen (plötzlicher Herztod) sein².

Diagnostik und Therapie der Erkrankung

Um die Diagnose von symptomatischen Patienten mit einem Verdacht auf eine stabile Koronare Herzkrankheit (KHK) zu bestätigen, erfolgen Basisuntersuchungen: klinische Untersuchung, EKG und biochemische Tests^{3, 4},

Die Basisuntersuchungen werden als eine Vortestung für weiterführende bildgebende Diagnostik verstanden. Die Beachtung dieser Vortestung sichert eine optimale Nutzung von Ressourcen in der Versorgung. Die geltenden Leitlinien empfehlen zusätzliche Bildgebung, wenn nach der Vortestung die Wahrscheinlichkeit für eine koronare Herzkrankheit in einem mittleren Bereich (zwischen 15% und 85%) liegt. Patienten mit geringer Vortestwahrscheinlichkeit für eine KHK erhalten eine geeignete medikamentöse Therapie. Bei Patienten mit einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK (über 85%) oder einer Auswurfraction des Herzens unter 50% erfolgt eine frühe invasive Koronarangiographie, gegebenenfalls mit einer geeigneten invasiven Bestätigung von Auswirkungen der Stenosen auf den Blutfluss⁵.

Die die ESC/EACTS Leitlinien^{3,4} fordern für jede Koronarstenose mit einem angiografischen Stenosegrad < 90 % den Nachweis einer Ischämie, bevor die Entscheidung zur Revaskularisation getroffen wird. Der Nachweis der Ischämie kann durch die während der Koronarangiografie durchführbare intrakoronare Druckdrahtmessung erbracht werden, typischerweise als fraktionelle Flussreserve (FFR).

Die Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve ist eine invasive diagnostische Methode, die zur Entscheidung für eine angemessene Therapie bei KHK-Patienten beitragen soll.

2 Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve (FFR) bei koronarer Herzkrankheit, IQWiG Abschlussbericht D15-02. 14.11.2016

3 Montalescottt, G. et al 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease European Heart Journal (2013) 34, 2949–3003

4 Neumann, F.J., et al., 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal (2018) 00, 1–96

5 Deutscher Herzbericht 2018. 2018, Frankfurt am Main: Deutsche Herzstiftung e.V.

Zur medikamentösen Stress-Angiographie werden u.a. Adenosin und Nitroprussid eingesetzt⁶ (Off-Label-Use).

Im G-BA Beschluss Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve bei koronarer Herzkrankheit, 17.11.2017, wird festgestellt: Die Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve ist nur im Rahmen einer Koronarangiographie anwendbar. Eine gesonderte Koronarangiographie ausschließlich zum Zweck der Messung der myokardialen fraktionellen Flussreserve soll nicht durchgeführt werden. Damit ist die Messung der FFR entweder bei einer diagnostischen Koronarangiographie oder bei einer mit einer Koronarangiographie verbundenen perkutanen Koronarintervention (PCI) möglich.

Umfang der Zielpopulation

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 durchgeführt⁷.

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

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

6 Lee, J.Z., et al., Comparison of regadenoson and nitroprusside to adenosine for measurement of fractional flow reserve: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med*, 2018. 19(2): p. 168-174

7 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]

Somit resultiert eine maximale Anzahl von ca. 780.000 Patienten.

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.

4. Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 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 für Regadenoson 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

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Das zu bewertende Arzneimittel Regadenoson (Rapiscan[®]) unterliegt nicht der Arzneimittelpreisverordnung. Für 1 Packung mit 400 µg Injektionslösung beträgt der Herstellerabgabepreis 83,18 €, der Erstattungsbetrag 54,00 €.

Für das Anwendungsgebiet Messung der kardialen Flussreserve sind bisher keine Wirkstoffe explizit zugelassen.

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				
Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich			

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 (oder Variante 1 siehe oben)					
Therapie nach Maßgabe des Arztes	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Regadenoson	1 AMP	83,18 € ⁸	n.a.	n.a.	54,00 € ⁹

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

8 Herstellerabgabepreis HAP

9 Erstattungsbetrag

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten werden für jeweils eine diagnostische (Koronarangiographie) oder therapeutische (PCI) Intervention angegeben, daher liegen sie für das zu bewertende Arzneimittel Regadenoson beim Erstattungsbetrag von 54,00 €