

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 fraktionelle 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.