



Beratungsverfahren gemäß § 137c SGB V
(Methoden Krankenhausbehandlung)

Einsatz von antikörperbeschichteten und medikamentenfreisetzenden Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen

11. Februar 2017

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe und Beschluss	1
A-1	Tragende Gründe.....	1
A-1.1	Rechtsgrundlage	1
A-1.2	Eckpunkte der Entscheidung	2
A-1.2.1	Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen	2
A-1.2.2	Einsatz von mit Medikamenten und Antikörpern beschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen	3
A-1.2.3	Bewertung des Nutzens	3
A-1.2.4	Begründung für die Aussetzung des Bewertungsverfahrens	4
A-1.2.5	Würdigung der Stellungnahmen	5
A-1.2.6	Abschließende Bewertung	6
A-1.3	Bürokratiekostenermittlung	6
A-1.4	Verfahrensablauf	6
A-1.5	Fazit	8
A-2	Beschluss.....	9
A-3	Anhang	10
A-3.1	Antrag auf Bewertung	10
A-3.2	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	15
B	Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit.....	16
B-1	Einleitung und Aufgabenstellung.....	16
B-2	Medizinische Grundlagen.....	16
B-2.1	Beschreibung der Erkrankung	16
B-2.2	Diagnose und Therapie	17
B-2.3	Beschreibung der Methode.....	18
B-3	Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....	19
B-3.1	Bewertung des gegenwärtigen Erkenntnisstandes zum Nutzen.....	20
B-3.2	Laufende Studien	20
B-3.3	Auswertung der beim G-BA eingegangenen Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	23
B-4	Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit	25
B-4.1	Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik.....	25
B-4.2	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung.....	25
B-4.3	Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen unter Berücksichtigung spezieller Patientengruppen	25

B-5	Bewertung des Potenzials.....	28
B-6	Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit	30
B-7	Anhang	32
B-7.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	32
B-7.1.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger.....	32
B-7.1.2	Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens	33
B-7.1.3	Übersicht der eingegangenen ersten Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens	36
B-7.2	Beauftragung des IQWiG.....	37
B-7.3	Abschlussbericht des IQWiG	38
B-7.4	Leitlinien-Recherche der Fachberatung Medizin zur Abgrenzung der Indikationsstellung in Bezug auf DES und anderen Stenttechnologien	38
C	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext	42
C-1	Einleitung	42
C-2	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit im Versorgungskontext....	42
C-3	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext.....	42
D	Stellungnahmeverfahren	44
D-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen.....	44
D-2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens.....	44
D-3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer.....	44
D-4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen.....	45
D-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	46
D-6	Schriftliche Stellungnahme	46
D-6.1	Stellungnahme von OrbusNeich	46
D-6.2	Auswertung der schriftlichen Stellungnahme	47
D-7	Mündliche Stellungnahme.....	65
D-7.1	Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten	65
D-7.2	Wortprotokoll der Anhörung.....	66
D-7.3	Auswertung der mündlichen Stellungnahme.....	66
D-8	Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen	66
E	Gesamtbewertung im Versorgungskontext	67

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AG	Arbeitsgruppe
AHA	American Heart Association
AK	Antikörper
AK-Stent/AKS	Stent, der auf seiner Oberfläche ausschließlichschließlich mit Antikörpern (AK) gegen CD34 beschichtet ist.
AKS	Akutes Koronarsyndrom
AP	Angina pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
UA	Unterausschuss
BÄK	Bundesärztekammer
BAnz	Bundesanzeiger
BfArM	Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte
BfDI	Bundesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMS	Bare metal stent
CABG	Koronaren Bypasschirurgie
CD	Cluster of Differentiation (Unterscheidungsgruppen)
DES	Drug eluting stent
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft
DMP	Disease-Management-Programme
EACTS	European Association of Cardio-Thoracic Surgery
EAPCI	European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	GKV-Spitzenverband
HR	High Risk
ISR	In-stent restenosis
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	Koronare Herzkrankheit
LR	Low risk
MACE	Major adverse cardiac events
MI	Myokardinfarkt
NSTEMI	Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt
PCI	Perkutane koronare Intervention
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
p-Wert	Signifikanzwert
RCT	Randomized controlled trial
SCAI	Society of Coronary Angiography and Interventions
SGB V	Sozialgesetzbuch, fünftes Buch
SN	Stellungnahme
SSK	Strahlenschutzkommission
STEMI	ST-Streckenhebungsinfarkt

Abkürzung	Bedeutung
TIMI	„Thrombolysis-in-myocardial-infarction“-Klassifikation (semiquantitative Einteilung des koronaren Perfusionsgrades)
TLR	Target lesion revascularization, (Revaskularisation im Bereich der initialen Stentimplantation)
TVR	Target vessel revascularization (Revaskularisation in der Zielläsion)
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
ZD	Zusammenfassende Dokumentation

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Tragende Gründe

A-1.1 Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Abs. 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V auf Antrag des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen, der Deutschen Krankenhausgesellschaft oder eines Bundesverbandes der Krankenhausträger 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 Gemeinsame Bundesausschuss eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zu Lasten der gesetzlichen 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 Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 137c Abs. 1 SGB V eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V, sofern keine Aussetzung gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 1 der VerfO vertretbar ist.

Eine Aussetzung gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 1 VerfO ist dann zu vertreten, wenn laufende Studien identifiziert werden können, aus deren Ergebnissen neue Hinweise für einen Nutzen oder einen fehlenden Nutzen dieser Untersuchungsmethode zu erwarten sind. Aussetzung bedeutet in der zugrundeliegenden Beschlusslage für den stationären Sektor, dass die Leistung, ggf. unter Einhaltung definierter Qualitätskriterien, bis zu einer abschließenden Entscheidung durch den G-BA nach Vorliegen der nutzenbewertungsrelevanten Daten weiterhin erbracht werden kann. Dabei kann der Gemeinsame Bundesausschuss nach 2. Kapitel § 14 Absatz 5 der VerfO die Beratungen auch vor Ablauf der festgelegten Frist wieder aufnehmen; dies gilt insbesondere, wenn die für die Entscheidung erforderlichen Erkenntnisse bereits zu einem früheren Zeitpunkt vorliegen oder wenn erkennbar ist, dass auch bis zum Ablauf der Frist keine erhebliche Änderung des Kenntnisstandes erreicht werden wird.

Der GKV-Spitzenverband hat einen Antrag auf Überprüfung der Methode „Einsatz von mit Medikamenten und Antikörpern beschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen“ gemäß § 137c Abs. 1 SGB V am 27. März 2013 gestellt, da bereits im Oktober 2012 149 Krankenhäuser zu der Methode eine NUB-Anfrage an das INEK gerichtet hatten. Die Marktzulassung des Stents in Deutschland erfolgte am 24. Mai 2013.

A-1.2 Eckpunkte der Entscheidung

A-1.2.1 Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen

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. Die Stenteinlage soll eine dauerhafte Offenhaltung des Gefäßes gewährleisten.

Es können verschiedene Stent-Technologien unterschieden werden:

Unbeschichtete Stents (bare metal stents, BMS) bestehen aus reinem Metall. Ihr Einsatz erweist sich in manchen Fällen als problematisch, da durch die mit der Einlage der Stents in die verengten Gefäßabschnitte verbundene Wundbildung das umgebende Gewebe zu unkontrolliertem Zellwachstum angeregt werden kann. Diese Zellwucherungen können zu einer erneuten Verengung des Blutgefäßes führen (sog. Restenose). Um dieser Problematik zu begegnen, wurden medikamentenbeschichtete Stents (drug eluting stents, DES) mit verschiedenen Wirkstoffen entwickelt, die ein solches unkontrolliertes Zellwachstum hemmen sollen.

Ein möglicher Nachteil von DES ist jedoch, dass nach ihrem Einsatz ein höheres Risiko für Stentthrombosen (Blutgerinnselbildung am Stent) besteht als nach dem Einsetzen eines BMS. Das liegt daran, dass der DES aufgrund der zellwachstumshemmenden Wirkstoffe nur langsam von den Endothelzellen des Blutgefäßes ausgekleidet wird und somit zeitverzögert einheilt. Bis zum Nachlassen der Medikamenteneinwirkung liegt er frei in der Blutbahn und ist als Fremdkörper Gerinnungsprozessen ausgesetzt, was mit einem höheren Risiko für eine Thrombenbildung am Stent einhergeht.

Hierdurch begründet sich die unterschiedliche Dauer der notwendigen intensiven antithrombotischen medikamentösen Begleittherapie (leitliniengerechte duale Thrombozytenaggregationshemmung, DTAH). Diese muss nach Einsatz eines DES über einen längeren Zeitraum, in der Regel sechs bis zwölf Monate, gegeben werden. BMS erfordern eine wesentlich kürzere DTAH-Gabedauer (in der Regel einen Monat). Da im Zeitraum der DTAH-Gabe das generelle Blutungsrisiko des Patienten erhöht ist, sind jeweils der therapiebedingte Nutzen mit den Risiken, insbesondere dem Blutungsrisiko, bei der Auswahl des Stents sorgfältig abzuwägen.

Zu beachten sind bei dieser Abwägung aktuelle Entwicklungen, die zeigen, dass mit der Entwicklung von neueren DES (new generation DES) das Risiko für das Auftreten von Stentthrombosen reduziert werden konnte. In den aktuellen Leitlinienempfehlungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der europäischen Gesellschaft für Herz-Thorax-Chirurgie wird dargelegt, dass es – unabhängig von Merkmalen der Patientinnen und Patienten oder von Läsionsausprägungen – keine Subgruppen gebe, in denen bei Indikationsstellung für einen Stent ein DES der neuen Generation nicht empfohlen wird. Es gebe ferner keine klare Evidenz für einen Unterschied zwischen DES der neuen Generation

und BMS hinsichtlich eines Risikos für Stentthrombosen aufgrund eines ungeplanten Abbruchs der DTAH¹.

A-1.2.2 Einsatz von mit Medikamenten und Antikörpern beschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen

Der hier bewerteten Methode liegt ein 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.
2. Aufgrund der schnelleren Auskleidung mit Endothelzellen und der damit verbundene geringeren Gefahr einer Stentthrombose kann die DTAH-Gabe möglicherweise nach kürzerer Zeit abgesetzt werden als bei DES.

Der letztgenannte Punkt beschreibt einen 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

A-1.2.3 Bewertung des Nutzens

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 antikörperbeschichteter, medikamentenfreisetzender Stents (AK-DES) bei der Behandlung von Koronargefäßstenosen*, veröffentlicht am 24.09.2015³). Dieser bezieht in seine Bewertung zwei randomisiert-kontrollierten Studien REMEDEE 2013 und REMEDEE-OCT ein. Er gelangt zu dem Fazit, dass sich für keinen der patientenrelevanten Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer Behandlung mit der Implantation eines antikörperbeschichteten, medikamentenfreisetzenden Stents (AK-DES) im Vergleich zu DES ergibt und dass für die meisten Endpunkte eine unzureichende Datenlage vorlag.

Die ergänzende Auswertung für den Endpunkt In-Stent Late Lumen Loss (LLL) nach 9 Monaten zeigte eine statistisch signifikante Nichtunterlegenheit des AK-DES (COMBO™ Dual Therapy Stent) im Vergleich zum DES (TAXUS® Liberté® Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System). Dieser Endpunkt wurde durch das IQWiG aufgrund der Tatsache, dass es

¹ Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal (2014) 35, 2541-2619.

² Pressemitteilung des Herstellers OrbusNeich vom 13.06.2013; <http://www.presseportal.de/pm/66595/2492875>.

³ <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoesse-verfahren/n13-01-antikoerperbeschichtete-medikamentenfreisetzende-stents-zur-behandlung-von-koronargefassenstenosen.3755.html>

sich bei dem LLL um einen Surrogatendpunkt handelt, als für eine abschließende Bewertung des Nutzens nicht ausreichend erachtet.

Zusammenfassend geht der G-BA davon aus, dass der Nutzen der Methode zum jetzigen Zeitpunkt nicht hinreichend belegt ist und keine Hinweise für einen Schaden oder eine Unwirksamkeit des AK-DES vorhanden sind.

A-1.2.4 Begründung für die Aussetzung des Bewertungsverfahrens

Gegenwärtig werden mehrere Studien durchgeführt und geplant, deren Ergebnisse eine Aussage zum Nutzen des Einsatzes von mit Medikamenten und Antikörpern beschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen erwarten lässt, und zwar hinsichtlich der Fragen, ob zum einen mit dem oben dargestellten Wirkprinzip das Auftreten von Restenosen mindestens so gut verhindert wird wie bei DES und zum anderen, ob die DTAH-Gabe möglicherweise nach kürzerer Zeit abgesetzt werden kann als bei DES, aufgrund einer geringeren Gefahr einer Stentthrombose.

Die **HARMONEE-Studie**⁴ (Japan/USA) untersucht 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 soll zeigen, dass der AK-DES gegenüber einem BMS überlegen und im Vergleich zum bestverfügbaren DES nicht unterlegen und vergleichbar sicher ist. Mit Ergebnissen nach einer 1-jährigen Nachbeobachtung ist Mitte 2017 zu rechnen. Nachbeobachtet werden soll noch weitere vier Jahre.

Die **REDUCE-Studie**⁵ wurde geplant, um die Sicherheit einer kürzeren DTAH-Gabe bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) zu zeigen. Es werden 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. Die Studie soll 1.500 ACS-Patienten einschließen und die Rekrutierung Mitte 2016 beendet werden. Es erfolgt eine 1:1-Randomisierung und der primäre Endpunkt wird erstmals nach einer Nachbeobachtung von 12 Monaten erhoben, so dass mit auswertbaren Ergebnissen Mitte 2017 zu rechnen ist.

Die Ergebnisse der beiden o. g. Studien sind grundsätzlich geeignet, Aussagen zur Beurteilung des Nutzens zum Einsatz von AK-DES bei Patientinnen und Patienten, für die ein DES in Betracht kommt, zu erbringen.

Folgende Ergebnisszenarien sind denkbar:

- Wenn die Dauer der DTAH-Begleitmedikation bei der Implantation des AK-DES genauso lange erfolgt wie bei einer DES-Implantation, könnten die Ergebnisse zeigen, dass AK-DES gegenüber anderen DES gleichwertig sind.
- Wenn die Ergebnisse der Studien zeigen, dass die Anwendung von AK-DES in Verbindung mit der verkürzten DTAH-Gabe genauso sicher und wirksam ist wie die leitliniengerechte Vergleichstherapie bei einer DES-Implantation, könnten die Studien den Nutznachweis für den Einsatz einer verkürzten DTAH-Gabe bei einer Implantation von AK-DES erbringen.

⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02073565?term=harmonee&rank=1>

⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02118870?term=reduce+combo&rank=1>

Dem G-BA wurde das vorläufige Studienprotokoll der geplanten **COSTA-Studie** (COMBO STent in patients on chronic Anticoagulant therapy) zur Verfügung gestellt. Danach soll diese Studie 900 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisieren, wobei der AK-DES gegenüber einem standardmäßig eingesetzten DES geprüft werden soll.

Die Studie soll 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 daher auf eine zusätzliche DTAH-Gabe angewiesen sind.

Die Standardversorgung beinhaltet eine Behandlung entsprechend den ESC-Leitlinien mit einem zugelassenen Stent (nach Präferenz des behandelnden Arztes, ein beliebiger Stent außer AK-DES – es ist also auch eine Versorgung mit konventionellen DES der neueren Generation möglich und wahrscheinlich) und einer medikamentösen Begleittherapie wie in der Leitlinie empfohlen („Standard of Care“). Patienten im AK-DES-Studienarm erhalten einen AK-DES sowie drei Monate lang Clopidogrel zusätzlich zur ihrer fortlaufenden Einnahme von oralen Antikoagulantien. Geplant ist eine Rekrutierung in 20-30 deutschen Zentren, das Genehmigungsverfahren läuft bereits.

Primäre Endpunkte der Studie sind das Auftreten von Blutungen nach 6 Wochen nach Stentanlage ein sicherheitsbezogener Kompositendpunkt nach einer Nachbeobachtung von 15 Monaten. Im Rahmen einer hierarchischen Hypothesentestung soll zunächst auf Nicht-Unterlegenheit des Sicherheits-Endpunktes nach 6 Wochen getestet werden. Ist diese erreicht, wird auf Überlegenheit in Bezug auf das Auftreten von Blutungen bzw. des sicherheitsbezogenen Kompositendpunkts getestet

Die Studie befindet sich gerade im Genehmigungsverfahren. Der G-BA geht derzeit davon aus, dass die Studie Ende 2016 starten kann und rechnet mit ersten Ergebnissen Mitte 2018.

Die Ergebnisse der COSTA-Studie sind grundsätzlich geeignet, ergänzende Aussagen zur Beurteilung des Nutzens zum Einsatz von AK-DES bei Patientinnen und Patienten mit denovo-Läsionen zu erbringen.

Folgende Ergebnisszenarien sind denkbar:

Wenn die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Anwendung von AK-DES in Verbindung mit verkürzter DTAH-Gabe mit weniger Blutungen verbunden sind und genauso sicher ist wie die leitliniengerechte Vergleichstherapie wie bei einer DES-Implantation, könnte die Studie den Nutznachweis für den Einsatz einer verkürzten DTAH-Gabe bei einer Implantation von AK-DES erbringen

- bei Patientinnen und Patienten, für die ein DES (oder ein BMS) in Betracht kommt
- bei Patientinnen und Patienten, für die ein DES aufgrund von Kontraindikationen für eine langfristige DTAH nicht in Betracht kommt, sofern in der Vergleichsgruppe ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten trotz Vorliegens relativer Kontraindikationen dennoch mit einem DES behandelt wird. Dies ist angesichts der aktuellen Leitlinienempfehlungen wahrscheinlich, wonach bei Indikationsstellung für einen Stent immer DES der neueren Generation anzuwenden sind.

A-1.2.5 Würdigung der Stellungnahmen

Das Stellungnahmeverfahren ist im Abschlussbericht, Kap. D ausführlich abgebildet.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens ist eine schriftliche und mündliche Stellungnahme eingegangen (von OrbusNeich Medical GmbH). Diese sprechen sich für eine Aussetzung des Bewertungsverfahrens aus.

In Würdigung der Stellungnahmen setzt der G-BA die Beratungen nun einvernehmlich in Erwartung der Ergebnisse laufender und geplanter Studien für alle Patientinnen und Patienten mit Koronargefäßstenosen aus. Mit der Erhebung der für die abschließende Beratung notwendigen Ergebnisse ist spätestens im Laufe des Jahres 2018 zu rechnen, sodass eine Aussetzungsfrist bis Mitte des Jahres 2019 angemessen erscheint.

A-1.2.6 Abschließende Bewertung

In der zusammenfassenden Bewertung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass der Nutzen des AK-DES bisher noch nicht hinreichend belegt ist, aber Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, deren konkret erwartbare Ergebnisse relevant für die Bewertung des Nutzens der Methode sind.

Daher setzt der G-BA die Beratungen gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 1 seiner Verfahrensordnung bis zum geplanten Zeitpunkt des Vorliegens dieser Studienergebnisse aus.

Da es sich bei dem AK-DES um einen Stent handelt, der keine spezielleren intra- oder periprozeduralen Voraussetzungen erfordert als andere, bereits breit in der Anwendung befindliche koronare Stents, und der AK-DES in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte bisher als sicher einzustufen ist, sieht der G-BA in diesem Fall kein Erfordernis für die Formulierung von aussetzungsbegleitenden Qualitätssicherungsmaßnahmen nach 2. Kapitel § 14 Abs. 1 Satz 2 VerfO.

A-1.3 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.

A-1.4 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Verfahrensschritt
27.03.2013		Antrag des GKV-Spitzenverbandes auf Überprüfung der Methode „Einsatz von mit Antikörpern und Medikamenten beschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäß-Stenosen“ gemäß § 137c Abs. 1 SGB V
18.07.2013	Plenum	Der Antrag wird angenommen und das diesbezügliche Beratungsverfahren gemäß 1. Kapitel § 5 der Verfahrensordnung des G-BA eingeleitet. Der UA Methodenbewertung wird mit der Durchführung der Bewertung beauftragt.
26.09.2013	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz von mit Antikörpern und Medikamenten beschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäß-Stenosen gemäß § 137c SGB V im Bundesanzeiger, Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens

Datum	Gremium	Verfahrensschritt
17.10.2013	Plenum	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zum Einsatz von mit Antikörpern und Medikamenten beschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäß-Stenosen; incl. Konkretisierung
18.10.2013		Ankündigung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz von mit Antikörpern und Medikamenten beschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäß-Stenosen gemäß § 137c SGB V im Bundesanzeiger
24.09.2015		Abschlussbericht des IQWiG
16.11.2015 bis 14.12.2015	AG koronare Stents	Beratungen zur <ul style="list-style-type: none"> • sektorenübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit • sektorspezifischen Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext • Potenzialbewertung • Beschlussempfehlung
28.01.2016	UA MB	Beschluss zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller
01.02.2016		Veröffentlichung der Bekanntmachung zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller im Bundesanzeiger
bis 11.02.2016	AG koronare Stents	Erstellung der <ul style="list-style-type: none"> • Beschlussentwürfe • Tragenden Gründe • Zusammenfassenden Dokumentation
25.02.2016	UA MB	Auftragsgemäße Annahme des IQWiG-Berichts
		Abschluss der <ul style="list-style-type: none"> • sektorenübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit • sektorspezifischen Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext Beratung zur <ul style="list-style-type: none"> • Potenzialbewertung • Beschlussempfehlung
		Einleitung des Stellungnahmeverfahrens mit Bestimmung der Stellungnehmer und der Stellungnahmefrist
25.03.2016		Eingang der Stellungnahme von <i>OrbusNeich Medical</i>
29.03.2016		Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme
25.04.2016	AG koronare Stents	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
12.05.2016	UA MB	Anhörung
20.06.2016	AG koronare Stents	Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen sowie abschließende AG-Beratung zur Beschlussempfehlung

Datum	Gremium	Verfahrensschritt
25.08.2016	UA MB	<ul style="list-style-type: none">• Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen• Beratung der Beschlussempfehlung und der Tragenden Gründe
13.10.2016	UA MB	Abschließende Beratung der Beschlussempfehlung und der Tragenden Gründe
24.11.2016	Plenum	Beschluss über die Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Aussetzung des Bewertungsverfahrens)

A-1.5 Fazit

Nach differenzierter Abwägung entsprechend dem 2. Kapitel der Verfahrensordnung ist der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V zu folgender Entscheidung gelangt:

Das Bewertungsverfahrens nach § 137c SGB V zum Einsatz von antikörperbeschichteten medikamentenfreisetzenden Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen wird in Erwartung von Ergebnissen aus laufenden und geplanten Studien bis zum 30.06.2019 ausgesetzt.

Die Voraussetzungen für ein Fortbestehen der Aussetzung werden regelmäßig gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 5 VerfO überprüft.

A-2 Beschluss

veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 10.02.2017 B1.

Beschluss

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

Vom 24. November 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 24. November 2016 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. 2006 S. 4466), zuletzt geändert am 15. September 2016 (BAnz AT 22.12.2016 B2), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage II wird in Abschnitt A nach Nummer 11.1 folgende Nummer 12 angefügt:

„12 Einsatz von antikörperbeschichteten und medikamentenfreisetzenden Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen

Beschluss gültig bis 30. Juni 2019“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den 24. November 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-3 Anhang

A-3.1 Antrag auf Bewertung


GKV
Spitzenverband

GKV-Spitzenverband Mittelstraße 51 10117 Berlin

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

Diedrich Bühler
Abteilung Medizin;
Ansprechpartner/-in: Dr. Diedrich Bühler
Referatsleiter Methodenbewertung
Tel.: 030 206288-1302
Fax: 030 206288-81302
Diedrich.buehler@
gkv-spitzenverband.de
GKV-Spitzenverband
Postfach 04 05 65 10063 Berlin
Mittelstraße 51 10117 Berlin
www.gkv-spitzenverband.de

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

Berlin, 27.03.2013

Sehr geehrter Herr Dr. Deisler,

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

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

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

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

Der GKV-Spitzenverband ist der Spitzenverband Bund der Krankenkassen nach § 217a SGB V · Institutionskennzeichen (IK) 109911114
Commerzbank BLZ 120 800 00 Konto 4102 030 405 · SEB Bank BLZ 100 101 11 Konto 1702 863 200



Seite 2/5 des Schreibens vom 27.03.2013

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

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

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

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

³ http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2013/Neue_Untersuchungs-_und_Behandlungsmethoden_NUB/Aufstellung_der_Informationen_nach_6_Abs._2_KHEntG_fuer_2013 [Zugriff 12.02.2013]

⁴ Die Aufstellung der NUB-Informationen nach §6 Abs. 2. KHEntG für 2013 (s. Fußnote 1) vom 30.01.2013 wurde am 21.02.2013 aktualisiert. Hier wurde u.a. die Status-Änderung von Status 1 auf Status 4 veröffentlicht [http://www.g-drg.de/cms/Aktuelles/Aktualisierte_Aufstellung_der_Informationen_nach_6_Abs._2_KHEntG_fuer_neue_Untersuchungs-_und_Behandlungsmethoden_fuer_2013; Zugriff: 22.02.2013]

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

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

Seite 3/5 des Schreibens vom 27.03.2013

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

Nutzen, Notwendigkeit

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

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

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

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

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

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

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

Seite 4/5 des Schreibens vom 27.03.2013

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

Alternative Vorgehensweisen

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

Wirtschaftlichkeit

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

Priorisierung

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

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



Seite 5/5 des Schreibens vom 27.03.2013

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

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

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag



Dr. Diedrich Bühler

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

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



A-3.2 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

vorab per Fax: 030 – 275838105



G20 GERMANY 2017
HAMBURG

Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungsprogramme
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in
der GKV"

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4514
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 30. Januar 2017

AZ 213 – 21432 – 34

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 24. November 2016

**hier: Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:
Einsatz von antikörperbeschichteten und medikamentenfreisetzenden Stents zur
Behandlung von Koronargefäßstenosen**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 24. November 2016 zur
Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6:
S-Bahn S1, S2, S3, S7:
Straßenbahn M 1

Oranienburger Tor
Friedrichstraße

B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit

B-1 Einleitung und Aufgabenstellung

Auf der Grundlage des Antrages des GKV-Spitzenverbandes vom 27. März 2013 zur Bewertung der Methode nach §137 c SGB V hatte der G-BA erste Einschätzungen zur Bewertung eingeholt und das IQWiG ab 22. Oktober 2013 mit der Bewertung des medizinischen Wissensstandes zu der Methode beauftragt. Der Abschlussbericht des IQWiG⁶ wurde dem G-BA am 24. September 2015 zur Verfügung gestellt.

B-2 Medizinische Grundlagen⁷

B-2.1 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 Ischämie) äußert sich klinisch in der Regel als Angina Pectoris. Es lassen sich chronische und akute Formen der KHK unterscheiden.

Meist tritt die KHK als chronisch stabile Angina Pectoris in Erscheinung. 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. 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) sein.

Die akuten Formen der KHK werden unter dem Begriff des akuten Koronarsyndroms (AKS) zusammengefasst. Klinisch treten sie in Form einer instabilen Angina Pectoris, eines akuten Myokardinfarkts oder eines plötzlichen rhythmogenen Herztods in Erscheinung. Der Begriff „instabile Angina Pectoris“ umfasst verschiedene Schweregrade einer akuten KHK mit pektanginösen Beschwerden, die neu aufgetreten und stärkeren Grades sind, die länger anhaltend, stärker oder bei einer niedrigeren Schwelle als gewohnt auftreten oder die bei Ruhe in der Regel mehr als 20 Minuten dauern.

⁶ <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/n13-01-antikoerperbeschichtete-medikamentenfreisetzende-stents-zur-behandlung-von-koronargefassstenosen.3755.html>

⁷ Übernommen aus dem IQWiG-Bericht (Kapitel 1 – Hintergrund). *Ergänzungen sind in kursiver Schriftart dargestellt.*

Beim akuten Myokardinfarkt wird der sogenannte Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI, früher „nicht transmuraler Infarkt“ oder „Non-Q-Wave-Myokardinfarkt“) vom sogenannten ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI, früher „transmuraler Infarkt“ oder „Q-Wave-Myokardinfarkt“) unterschieden. Beiden gemeinsam ist die Erhöhung spezifischer kardialer Enzyme, die bei der instabilen Angina Pectoris per definitionem fehlt. Die Abgrenzung zwischen den verschiedenen Formen der KHK ist für die therapeutischen Konsequenzen wesentlich, kann jedoch im Einzelfall schwierig sein.

Die KHK führt mit ihren beiden zentralen Erscheinungsformen (chronische ischämische Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt) die Liste der Todesursachen in Deutschland an (Daten von 2013). Neben der Mortalität bedingt die KHK auch erhebliche Morbidität. Auch die Lebensqualität und die Alltagsaktivitäten von KHK-Patienten sind eingeschränkt.

B-2.2 Diagnose und Therapie

Die Diagnose und Therapie der KHK sind in verschiedenen evidenzbasierten Leitlinien detailliert beschrieben. Neben einer optimalen medikamentösen Therapie besteht ein wesentliches Therapieprinzip bei der KHK darin, verengte oder verschlossene Koronargefäße wieder zu eröffnen und / oder zu weiten. Eine solche Revaskularisation kann entweder mittels der koronaren Bypasschirurgie (CABG) oder durch eine perkutane koronare Intervention (PCI) erfolgen. Der Begriff „PCI“ beinhaltet die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) mit und ohne Stent-Implantation; jedoch hat die Implantation von koronaren Stents inzwischen die alleinige PTCA weitestgehend ersetzt. Die Stent-Implantation als interventionelles Verfahren konkurriert in vielen Indikationen aber weiterhin mit der koronaren Bypasschirurgie.

Revaskularisierende Maßnahmen können, wenn auch seltener, sowohl bei chronisch stabiler KHK als auch beim akuten Koronarsyndrom (d. h. bei instabiler Angina Pectoris, beim NSTEMI oder STEMI) indiziert sein. Wenn bei chronisch stabiler KHK die pektanginösen Beschwerden medikamentös nicht ausreichend kontrolliert werden können, kann eine Revaskularisation sinnvoll sein, nicht jedoch bei Patienten mit unkomplizierter chronisch stabiler oder asymptomatischer KHK. Ferner wird bei bestimmten Patienten mit einer instabilen Angina Pectoris oder einem NSTEMI, z. B. Risikopatienten mit einer koronaren Mehrgefäßerkrankung, eine PCI empfohlen. Auch die Behandlung beim STEMI besteht in der möglichst raschen Wiedereröffnung des Infarktgefäßes in der Regel mittels PCI. Für die Auswahl der optimalen Revaskularisationsmethode (PCI oder CABG) sind in der nicht akuten Situation verschiedene Kriterien (z. B. Lokalisation, Länge und Ausmaß der Stenose, Anzahl der betroffenen Gefäße, Koronaranatomie, Art der Vorbehandlung, Alter) wesentlich, sodass hier derzeit eine individualisierte Therapiewahl empfohlen wird.

Ein Grund für die zunehmende Verwendung der Stentangioplastien liegt u. a. in der ständigen Weiterentwicklung der Stents, *die insgesamt bisher zu besseren Erfolgsraten geführt hat*. Die Stents der ersten Generation bestehen aus reinem Metall (bare metal stents [BMS]) und bergen das Risiko, dass die Reendothelialisierung über eine Neointimahyperplasie zu einer Restenose im Stent führt. Im Vergleich zu den BMS können die medikamentenfreisetzenden Stents (drug eluting stents [DES]) offensichtlich das Risiko einer Restenose und die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation deutlich senken, sodass ab 2003 die beschichteten die unbeschichteten Stents zunehmend verdrängen.

Restenosen lassen sich in frühe und späte unterscheiden. Das Risiko einer Restenose hängt von verschiedensten Faktoren ab, z. B. der Länge, dem Ausmaß und dem Alter von Gefäßverengung oder -verschluss, der Lage und Krümmung des Gefäßes, dem Vorhandensein von Gefäßverästelungen, dem Vorhandensein eines Thrombus sowie patientenbezogenen Risikofaktoren (z. B. Diabetes mellitus). Das American College of Cardiology (ACC) und die American Heart Association (AHA) haben 1988 eine weithin akzeptierte Risikoklassifikation entwickelt, die eine eindeutige Einteilung des Restenoserisikos erlaubt. Diese ACC / AHA-Kriterien für die Stenosemorphologie wurden 2000 von der Society of Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) vereinfacht und validiert. Das Restenoserisiko *kann* die Entscheidung zwischen BMS und DES *beeinflussen*, wobei die DES bei höherem Restenoserisiko zu bevorzugen sind *und zunehmend auch unabhängig vom Restenoserisiko vorrangig eingesetzt werden sollen [LL]*.

Die antithrombotische Therapie nimmt bei der Behandlung aller Formen der KHK eine zentrale Rolle ein. Hierbei kommen neben Acetylsalicylsäure (ASS) und Heparin auch Glykoprotein-IIb / IIIa-Antagonisten und Thienopyridine wie Clopidogrel zum Einsatz. Im Zusammenhang mit der Stentangioplastie ist vor allem das Erfordernis einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung (ASS plus Thienopyridin) wichtig. Sie wird für die medikamentöse Therapie jedes akuten Koronarsyndroms und nach jeder Stent-Implantation empfohlen. Insbesondere nach Implantation eines DES kann die verzögerte Reendothelialisierung dazu führen, dass das Risiko einer Stent-Thrombose im Vergleich zu BMS längerfristig erhöht ist. Die optimale Dauer der dualen Antiplättchentherapie (DAPT), die in Abhängigkeit vom verwendeten Stent und von der zugrunde liegenden PCI-Indikation mit 1 bis mindestens 12 Monaten angegeben wird, ist Gegenstand vieler Studien.

B-2.3 Beschreibung der Methode

Um eine frühe und gezielte Reendothelialisierung und Einheilung des Stents zu erreichen, möglichst ohne dass aber eine Neointimahyperplasie auftritt, wurde ein Stent entwickelt, dessen Oberfläche mit Anti-CD34-Antikörpern beschichtet ist. An diese Antikörper (AK) binden sich im Blut zirkulierende endotheliale Progenitorzellen, die dann die Ausbildung einer Neointima induzieren. Durch dieses Konzept der beschleunigten Einheilung kann möglicherweise auch die notwendige Dauer einer längerfristigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung verkürzt werden. Eine Auswertung der Studienergebnisse im Rahmen einer vorhergehenden Nutzenbewertung deutete darauf hin, dass Patienten mit hohem Restenoserisiko einen geringeren Nutzen aus einer Behandlung mit Implantation eines AK-Stents im Vergleich zu einer Behandlung mit Implantation eines DES ziehen. Eine Weiterentwicklung des AK-Stents ist ein Kombinationsstent, der über eine luminale Antikörperbeschichtung und eine Medikamentenbeschichtung auf der Gefäßwandseite verfügt (AK-DES). Auf diese Weise soll eine optimale Balance zwischen der Reendothelialisierung und der Kontrolle der Restenose durch eine Neointimahyperplasie erzielt werden. *Dieser Kombinationsstent (AK-DES) ist Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.*

B-3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

Die Nutzenbewertung erfolgt insbesondere auf der Grundlage der Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichtes. In diesen wurden zwei randomisierte Studien (REMEDEE und REMEDEE OCT) eingeschlossen, für die ausreichende Informationen durch Volltextpublikationen oder zur Verfügung gestellte Studienberichte vorlagen. Diese Studien untersuchten den AK-DES vergleichend zu DES (Paclitaxel bzw. Sirolimus-Beschichtung) bei Patientinnen und Patienten mit Koronargefäßstenosen auf der Grundlage akuter myokardialer Ischämie bzw. Myokardinfarkten. Die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer wurden bis zu 5 Jahren (REMEDEE, N=183 randomisierten Studienteilnehmer/-innen) bzw. 540 Tagen (REMEDEE OCT, N=60 randomisierte Studienteilnehmer/-innen) nachbeobachtet. Dabei wurden Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkte erhoben, insbesondere zur Gesamtmortalität, zur kardio-vaskulären Mortalität, zu Myokardinfarkten, zerebrovaskulären Ereignissen, Gefäßkomplikationen und anderen (schweren) unerwünschten Ereignissen (S)AE (vgl. Tabellen 6-8 in Abschnitt 5.2 IQWiG-Abschlussbericht). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien als niedrig bewertet (vgl. Tabelle 10 in Abschnitt 5.2). Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde ebenfalls für alle patientenrelevanten Endpunkte, für die Ergebnisse berichtet wurden, als niedrig eingestuft (vgl. Abschnitt 5.3).

Tabelle 1: Zusammenfassende Ergebnisse der Nutzenbewertung

Endpunkt	Gesamtmortalität	Kardiale Mortalität	Myokardinfarkt	Angina Pectoris	Hospitalisierung	Gesamtrate SAE	Akuter CABG	Gefäßkomplikationen	Zerebrovaskuläre Ereignisse	Blutungsereignisse	gesundheitsbezogene Lebensqualität	Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit	körperliche Belastbarkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten, Arbeitsfähigkeit
AK-DES vs. DES	(⇔)	(⇔)	(⇔)	– ^a	–	(⇔)	(⇔)	(⇔)	(⇔)	(⇔)	–	–	–

a: Es wurden Ergebnisse berichtet, allerdings waren die zur Verfügung stehenden Auswertungen ohne Relevanz für diese Nutzenbewertung. Eine Herstelleranfrage hinsichtlich zusätzlicher Auswertungen ist erfolgt, bis zum Redaktionsschluss wurden jedoch keine entsprechenden Daten übermittelt.
 –: Endpunkt wurde nicht berichtet
 ⇔: kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen; homogenes Ergebnis
 (⇔): kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen; homogenes Ergebnis, Datenlage aber unzureichend
 AK-DES: antikörperbeschichteter, medikamentenfreisetzender Stent; CABG: kardiale Bypassoperation; DES: medikamentenfreisetzender Stent; SAE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Quelle: [IQWiG-AB], Tabelle 23 in Abschnitt 5.3

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten (vgl. Tabelle 1) zeigen, dass für den AK-DES keine Anhaltspunkte für Nutzen oder Schaden gegenüber den DES vorliegen. Dies gilt für alle patientenrelevanten Endpunkte für die verwertbare Ergebnisse aus den beiden eingeschlossenen Studien vorlagen (Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkte und eine Reihe von SAE und Komplikationen). Keine, bzw. keine nutzbaren, Ergebnisse wurden für das Auftreten von Angina Pectoris, für Hospitalisierung, für gesundheitsbezogene Lebensqualität und andere die Lebensumstände betreffenden Zielgrößen berichtet.

Neben den patientenrelevanten Endpunkten wurde im Rahmen dieser Nutzenbewertung zusätzlich auch der Endpunkt In-Stent Late Lumen Loss (Veränderung des angiografisch ermittelten Gefäßinnendurchmessers) ausgewertet, auch wenn das IQWiG von vornherein ausschloss, dass sich auf Basis dieser Zielgröße ein Nutzen oder Zusatznutzen ergeben könne:

Endpunkt Studie Follow-up-Zeitpunkt	AK-DES		DES		AK-DES vs. DES	
	N	In-stent LLL (mm)	N	In-stent LLL (mm)	Differenz [95 %-KI] ^c	p-Wert
In-stent LLL						
REMEDEE						
9 Monate	109	0,39 ^a (0,45) ^b	52	0,44 ^a (0,56) ^b	-0,05 [-0,21; 0,11]	0,0012 ^c
REMEDEE OCT						
60 Tage	26	-0,058 ^d [-0,136; 0,130] ^e	30	-0,109 ^d [-0,268; 0,055] ^e	k. A.	0,264 ^f
a: Mittelwert b: Standardabweichung c: Test auf Nichtunterlegenheit, Nichtunterlegenheits-Schwelle: 0,20 mm d: Median e: Interquartilsbereich f: Likelihood ratio test <i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts AK-DES: antikörperbeschichteter, medikamentenfreisetzender Stent; DES: medikamentenfreisetzender Stent; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LLL: Veränderung des angiografisch ermittelten Innendurchmessers; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; vs.: versus						

Der In-Stent LLL des AK-DES nach 9 Monaten in der Remedee-Studie betrug im Mittel 0,39 mm (Standardabweichung 0,45 mm). Für den DES lag der Mittelwert des In-Stent LLL bei 0,44 mm (Standardabweichung 0,56 mm). Der Test auf Nichtunterlegenheit war statistisch signifikant (p_{Unterlegenheit} = 0,0012). Die gemäß Protokoll durchgeführte zusätzliche Testung auf Überlegenheit ergab, dass keine statistisch signifikant Überlegenheit erzielt werden konnte (p_{Überlegenheit} = 0,5514).

B-3.1 Bewertung des gegenwärtigen Erkenntnisstandes zum Nutzen

Auf der Grundlage der vorliegenden Ergebnisse ist der Nutzen des AK-DES-Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen als noch nicht hinreichend belegt anzusehen.

In Bezug auf patientenrelevante Endpunkte ist anhand der Ergebnisse der Remedee-Studien weder eine Nicht-Unterlegenheit, noch Gleichwertigkeit bzw. Überlegenheit gegenüber den Vergleichstherapien (DES) festzustellen. Auch gibt es keinerlei Hinweise auf einen Schaden durch den Einsatz von AK-DES. Bezogen auf den Surrogatendpunkt LLL wurde in der Remedee-Studie eine statistisch signifikante Nicht-Unterlegenheit des AK-DES gegenüber den DES erzielt.

B-3.2 Laufende Studien

Im Rahmen des IQWiG-Abschlussberichtes wurden auch weitere, noch laufende Studien recherchiert, sowie Hinweise aus der Anhörung zum Vorbericht über weitere laufende oder geplante randomisierte Studien aufgenommen (Abschnitt 6, S. 51 IQWiG-Abschlussbericht) und durch den G-BA berücksichtigt. Insgesamt wird hier über 4 laufende bzw. geplante Studien berichtet.

Markzulassungsstudien:

Die **HARMONEE-Studie**⁸ (Japan / USA; NCT02073565) untersucht als primären Endpunkt das Zielgefäßversagen (Target Vessel Failure) nach 12 Monaten beim AK-DES im Vergleich zum **Xience Stent** (DES) (572 elektive Patienten, 1:1 Randomisierung). Damit werden Sicherheit und Wirksamkeit des AK-DES untersucht. Mit den Ergebnissen zum primären Endpunkt ist Mitte 2017 zu rechnen (die Datenerhebung soll im Oktober 2016 abgeschlossen sein). Insgesamt wird die Nachbeobachtung über fünf Jahre fortgeführt.

Die **RECOVERY-Studie**⁹ (China; NCT02542007) ist eine randomisiert kontrollierte Studie, welche multizentrisch angelegt ist. Sie untersucht die im Interventionsarm mit AK-DES/Combo-Stent versorgten 218 Patienten gegenüber dem Kontrollarm mit DES (218 Patienten). Der primäre Endpunkt ist Late-Lumen-Loss mit einer Beobachtungsdauer von 9 Monaten. Eine weitere Nachbeobachtung soll für die sekundären Endpunkte (u.a. Target Lesion Failure, Mortalität, Myokardinfarkt) noch über 5 Jahre durchgeführt werden. Mit ersten Ergebnissen ist 2017 zu rechnen.

Größere randomisiert-kontrollierte Studien:

Die **REDUCE-Studie**¹⁰ wurde geplant, um die Sicherheit einer kurzzeitigen DTAH-Gabedauer bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) nach AK-DES-Implantation zu zeigen. Es werden 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. Die Studie soll 1.500 ACS-Patienten einschließen und die Rekrutierung Mitte 2016 beendet werden. Es erfolgt eine 1:1-Randomisierung und der primäre Endpunkt wird nach einer Nachbeobachtung von 12 Monaten erhoben, so dass mit auswertbaren Daten Mitte 2017, mit publizierten Ergebnissen bis Mitte 2018 zu rechnen ist.

Zusätzlich wurde dem G-BA das vorläufige Studienprotokoll der geplanten **COSTA-Studie** zur Verfügung gestellt. In diese Studie werden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die auf eine chronische Antikoagulation mit einem Vitamin-K Antagonisten angewiesen sind und sich einer PCI mit Stentsetzung unterziehen müssen, weshalb sie eine zusätzliche Antiplättchentherapie benötigen. Im Rahmen der Studie werden 900 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert. Ein Studienarm erhält eine Standardversorgung, der andere Studienarm wird mit AK-DES behandelt. Die Standardversorgung beinhaltet eine Behandlung entsprechend den ESC-Leitlinien mit einem zugelassenen Stent (nach Präferenz des behandelnden Arztes, ein beliebiger Stent außer AK-DES) und einer medikamentösen Begleittherapie wie in der Leitlinie empfohlen („Standard of Care“). Patienten im AK-DES-Studienarm erhalten einen AK-DES sowie drei Monate lang Clopidogrel zusätzlich zur ihrer chronischen Einnahme eines Vitamin-K-Antagonisten. Primäre Endpunkte der Studie sind das Auftreten von Blutungen nach 6 Wochen nach Stentanlage (Überlegenheitsendpunkt) und ein Nicht-Unterlegenheitsendpunkt in Form eines sicherheitsbezogenen Kompositendpunkts nach einer Nachbeobachtung von 15 Monaten. Wird hier die Nicht-Unterlegenheit erreicht, soll zusätzlich auf Überlegenheit getestet werden.

⁸ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02073565?term=harmonnee&rank=1>

⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02542007?term=recovery+combo&rank=1>

¹⁰ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02118870?term=reduce+combo&rank=1>

GKV-SV u. PatV:

Somit kann auf der Grundlage gegenwärtig vorliegender Informationen davon ausgegangen werden, dass mit Hilfe der HARMONEE- sowie mit Hilfe der REMEDEE China/RECOVERY-Studie gezeigt werden könnte, dass der AK-DES, bei allerdings im Bezug auf deren Patientenrelevanz unklaren Zielgrößen, gegenüber einer auf DES basierenden Therapie nicht unterlegen ist. Die REDUCE-Studie ist zur Nutzenbewertung nicht geeignet, da kein Vergleich zu einer nicht auf AK-DES beruhenden Therapie untersucht wird. Die Ergebnisse dieser Studie sind daher in Bezug auf die Nutzenbewertung als unkontrollierte, prospektive Studie zu betrachten. Selbst wenn die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass unter einer 3-monatigen DTAH keine schlechteren Ergebnisse als unter einer 12-monatigen DTAH resultierten, wäre dies nicht als ein Nutznachweis für den AK-DES zu interpretieren. Zudem ist zu berücksichtigen, dass vergleichbare Studienergebnisse auch für DES angegeben werden können (vgl. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Abschnitt B-3.3).

DKG:

Somit kann auf der Grundlage gegenwärtig vorliegender Informationen über laufende und geplante Studien – mit Rekrutierungszahlen von bis zu 1500 Patienten-, die auf der Grundlage der Ergebnisse der Remedee-Studien durchgeführt werden bzw. werden sollen, davon ausgegangen werden, dass zukünftig Ergebnisse vorliegen werden, die für eine weitere bzw. abschließende Nutzenbewertung des G-BA von hoher Relevanz sein werden. Insbesondere die Reduce-Studie wird zeigen können, ob der postulierte Effekt der kürzeren DTAH-Dauer, mit dem der Stent seine Stellung im Rahmen möglicher Therapieoptionen erhalten soll, im randomisierten Setting nachgewiesen werden kann.

Die oben genannte geplante **COSTA-Studie** wird vom bisher einzig bekannten Hersteller von AK-DES ([OrbusNeich- COMBO-Stent]) im Rahmen der Stellungnahmen¹¹ genannt und als in Planung befindlich auch auf der Website aufgeführt¹². Sie wurde auf der Grundlage eines Beratungsverfahrens nach §137e Abs. 8 SGB V beim G-BA konzipiert. Diese Studie ist geeignet Aussagen darüber zu treffen, ob der AK-DES bei Patientinnen und Patienten die längerfristig eine Antikoagulation benötigen (in der Regel Patientinnen und Patienten, die an Vorhofflimmern leiden und entsprechend behandelt werden) zu besseren Ergebnissen als alternative Revaskularisierungsverfahren führt. Diese Patientengruppe könnte von einer Intervention zur Behandlung von Koronargefäßstenosen, die zu einer Reduktion der Plättchenhemmungs-Medikation und der Gatedauer führt, besonders profitieren.

¹¹ https://www.iqwig.de/download/N13-01_DWA-VB_Antikoerperbeschichtete-medikamentenfreisetzende-Stents.pdf

¹² http://project.bluecurrentgroup.com/orbusneich/dev/sites/default/files/upload/basic/file/G-70-0322Rev03%20COMBO%20Key%20Clinical%20Trials%20factsheet_final_0.pdf

B-3.3 Auswertung der beim G-BA eingegangenen Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens

Anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas vom 18.10.2013 wurde insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesgesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen, Spitzenverbänden von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten und gegebenenfalls sachverständigen Einzelpersonen Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Bezüglich der Fragestellung „Bewertung des Einsatzes von AK-DES-Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen gemäß § 137c SGB V“ gingen zwei Stellungnahmen beim G-BA ein:

1. Stellungnahme des Unternehmens OrbusNeich

Neben einer Beschreibung der generellen Therapiemöglichkeiten der koronaren Herzkrankheit in Bezug auf Koronargefäßstenosen weist der Stellungnehmende darauf hin, dass der AK-DES entwickelt worden sei, um die Nachteile der bisherigen Stenttechnologien aufzuheben, nämlich das Restenoserisiko zu senken und gleichzeitig das Patientenmanagement hinsichtlich Thrombose- und Blutungsrisiken zu verbessern. Der AK-DES sei grundsätzlich geeignet für die Patientenpopulation, für die ein DES wegen seiner Restenose- und Reinterventionslimitation vorgesehen ist und für Patienten mit relativer Kontraindikation für den Einsatz eines DES, im Grundsatz somit für alle Stent-Indikationen bei Koronargefäßstenosen. Der Stellungnehmende führt aus, die bisherigen Ergebnisse zum AK-DES wiesen nicht auf ein Schadenspotenzial sondern auf dessen Einsetzbarkeit hin. Der Stellungnehmende führt weiter aus, dass durch die zügige Einheilung des AK-DES es bei Bedarf unter Erhalt eines höchstmöglichen Grades an Sicherheit möglich sei, die DAPT zu unterbrechen oder abzusetzen. Diese Fähigkeit des AK-DES werde in weiteren klinischen Studien untersucht. Die bereits vorliegenden Studienergebnisse werden durch den Stellungnehmenden dargestellt. Der Stellungnehmende führt schließlich aus, dass angesichts der kürzlich erfolgten Marktzulassung seines AK-DES-Produktes (Mai 2013) die bisher veröffentlichte Studienlage dieser Innovation naturgemäß begrenzt sei.

2. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung (DGK)

Neben einer Beschreibung der generellen Therapiemöglichkeiten der koronaren Herzkrankheit in Bezug auf Koronargefäßstenosen weist der Stellungnehmende darauf hin, dass, insofern eine Stentimplantation beabsichtigt bzw. indiziert ist, dann in der Regel ein DES zum Einsatz kommen soll. BMS werden bei Patienten angewendet, bei denen eine duale Thrombozytenaggregationshemmung (DTAH) für mehr als einen Monat als problematisch anzusehen ist (hohe Blutungsneigung, Notwendigkeit einer Antikoagulation). Es wird darauf verwiesen, dass kürzlich veröffentlichte Daten zeigten, dass eine 3-monatige DTAH nach DES Implantation der Standard-Therapie (12-monatige DTAH) nicht unterlegen sei¹³. Der Stellenwert des AK-DES wird als fraglich, nicht definiert und im Hinblick auf die dessen Einsatz stützenden Studienergebnisse als schlecht belegt angesehen. Zugleich wird angemerkt, dass die Effektivität und Sicherheit von modernen DES der aktuellen Generation für AK-DES voraussichtlich schwierig zu erreichen sein wird¹⁴. Die Gruppe von Patienten, für

¹³ Feres F, Costa RA, Abizaid A et al. Three vs Twelve Months of Dual Antiplatelet Therapy After Zotarolimus-Eluting Stents: The OPTIMIZE Randomized Trial. JAMA 2013.

¹⁴ Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. Lancet 2012;379:1393-402.

die ein DES nicht in Frage komme, sei, angesichts guter Ergebnisse für DES (auch bei verkürzter DTAH) vermutlich eher klein.

Die Stellungnahme des Herstellers und der DGK sind nachvollziehbar und unterstützen die Auffassung des G-BA, dass der Stellenwert des AK-DES derzeit fraglich ist und demnach noch kein Einsatzgebiet definiert werden kann. Auch die Ausführungen zu der Tatsache, dass die Effektivität und Sicherheit von modernen DES der aktuellen Generation für AK-DES voraussichtlich schwierig zu erreichen sein wird, unterstützt die Position des G-BA, dass noch Erkenntnisse abgewartet werden müssen, die sich aus den laufenden und geplanten Studien ergeben werden.

GKV-SV u. PatV:

Aus den genannten Aussagen lässt sich ableiten, dass auch die Fachgesellschaft die Auffassung vertritt, dass die herstellerseitig geäußerten Vorteile des AK-DES, nämlich die beschleunigte Einheilung und damit verbunden die verkürzte Notwendigkeit einer DTAH, sich anhand der vorliegenden klinischen Daten nicht belegen lassen und dass dies vermutlich auch in Zukunft nicht zu erwarten ist. Somit ist nicht zu erwarten, dass der AK-DES zum jetzigen Zeitpunkt oder in Zukunft eine therapeutisch überlegene Alternative für Patienten darstellt, die leitliniengerecht mit einem DES behandelt werden können.

B-4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

B-4.1 Notwendigkeit unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik

Die Koronare Herzkrankheit ist eine der häufigsten klinischen Manifestationen der Atherosklerose und Atherothrombose. Grundsätzlich ist hier zwischen einer chronischen KHK und dem akuten Koronarsyndrom zu unterscheiden. Letzteres fasst die unmittelbar lebensbedrohlichen Phasen der KHK zusammen: Instabile Angina, akuter Myokardinfarkt und plötzlicher Herztod.

Das statistische Bundesamt erfasste im Jahr 2010 diese beiden zentralen Erscheinungsformen der koronaren Herzkrankheit als häufigste Todesursachen: chronisch ischämische Herzkrankheit (8,5 % der gemeldeten Todesfälle), gefolgt vom akuten Myokardinfarkt (6,5 % der gemeldeten Todesfälle). Die medizinische Relevanz der Erkrankung ist daher sehr hoch.

B-4.2 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Spontanverlaufs und der Behandelbarkeit der Erkrankung

Die Entstehung einer Atherosklerose ist ein in Stadien ablaufender, schleichender und fortschreitender Prozess, der über viele Jahre bis Jahrzehnte andauert. Zahlreiche Risikofaktoren begünstigen die Entstehung der Atherosklerose, insbesondere Rauchen, Bewegungsarmut, Fehlernährung, Diabetes, Bluthochdruck oder Störungen des Lipidstoffwechsels.

Demzufolge lässt sich der Spontanverlauf der Atherosklerose durch entsprechendes Risikomanagement, u. a. durch Änderungen des Lebensstils, beeinflussen. Bei einer manifestierten koronaren Herzerkrankung wird stadienabhängig eine der genannten Therapieoptionen notwendig.

Wesentliche Ziele der Behandlung der chronischen KHK sind laut Nationaler Versorgungsleitlinie eine Steigerung der Lebensqualität durch Verminderung der Häufigkeit einer Angina pectoris sowie der damit einhergehenden Beschwerden, eine Verhinderung der klinischen Manifestationen wie Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz, sowie die Reduktion der genannten Sterblichkeit.

B-4.3 Notwendigkeit unter Berücksichtigung des Stellenwerts und der Wirksamkeit therapeutischer Alternativen unter Berücksichtigung spezieller Patientengruppen

GKV-SV u. PatV:

Da eine Vielzahl unterschiedlicher Methoden und Vorgehensweisen zur Behandlung von Koronargefäßstenosen zur Verfügung stehen und insbesondere DES eine primäre Therapiewahl in dieser Patientengruppe darstellen, denen gegenüber der AK-DES keine erkennbaren Vorteile aufweist, ist der AK-DES derzeit allenfalls als ein weiterer DES anzusehen. Die Auswahl des geeigneten Medizinprodukts zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Koronargefäßstenosen hat, sofern die bezüglich der Methode verfügbaren Produkte hinsichtlich ihres Nutzens gleichwertig sind, unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten zu erfolgen.

Eine spezielle Gruppe, für die der AK-DES eine notwendige therapeutische Alternative bilden könnte, können Patientinnen und Patienten sein, bei denen der Einsatz eines DES nicht in Betracht kommt, weil Sie entsprechend aktueller Leitlinien (vgl. Leitlinienrecherche der Fachberatung Medizin in Abschnitt B-7.4) relative Kontraindikationen zur Anwendung eines DES aufweisen, die sich auf die Nicht-Durchführbarkeit bzw. die Erwartung der Nichtdurchführbarkeit einer mehrmonatigen (6 Monate oder länger) DTAH beziehen, die in den Leitlinien im Regelfall nach Anwendung eines DES gefordert ist. Für diese Patientengruppen stehen zwar andere Revaskularisierungsverfahren zur Verfügung, insbesondere BMS oder Ballondilatation, von denen aber erwartet werden kann, dass Sie gegenüber einer DES-Anwendung in Bezug auf das primäre Ziel, der Vermeidung von Restenosen, dem DES unterlegen sind. Für diese Patientengruppe ist insbesondere zu prüfen, ob der AK-DES hier ein therapeutische Alternative darstellt. Eine wichtige Teilgruppe bilden diejenigen Patientinnen und Patienten, die eine Koronargefäßrevaskularisation trotz einer ebenfalls notwendigen dauerhaften Antikoagulation benötigen (vgl. Abschnitt B-3.2). In dieser speziellen Patientengruppe spielt eine möglichst kurze DTAH-Gabe aufgrund von höheren Blutungsrisiken der Antikoagulation eine sehr herausgehobene Rolle. Zumeist handelt es sich dabei um Patientinnen und Patienten, die aufgrund eines bestehenden Vorhofflimmers mit Antikoagulantien behandelt werden. Diese Patientinnen und Patienten werden in der Regel gegenwärtig entweder mit Ballondilatation alleine oder mit BMS behandelt. Die Anwendung eines DES, mit ggf. sehr verkürzter DTAH-Gabe, ist in dieser Gruppe problematisch.

DKG:

Trotz der Tatsache, dass eine Vielzahl unterschiedlicher Methoden und Vorgehensweisen zur Behandlung von Koronargefäßstenosen zur Verfügung stehen und insbesondere DES in der Regel eine primäre Therapiewahl bei Koronargefäßstenosen darstellen, besitzt der AK-DES mit seinem postulierten Effekt einer kürzeren DTAH-Gabe ein Potenzial für eine notwendige Behandlungsalternative. Eine kürzere DTAH-Gabe minimiert das Risiko für Blutungsereignisse allgemein und Patienten mit einer geringen Bereitschaft für die Einnahme einer längerfristigen Medikamenteneinnahme könnten somit vor den Risiken einer zu früh abgesetzten Begleittherapie geschützt werden.

Speziell die Gruppe von Patientinnen und Patienten, bei denen der Einsatz eines DES nicht in Betracht kommt, weil Sie entsprechend aktueller Leitlinien (vgl. Leitlinienrecherche der Fachberatung Medizin in Abschnitt B-7.4) relative Kontraindikationen zur Anwendung eines DES aufweisen, könnten von einer entsprechenden Therapiealternative profitieren. Dabei beziehen sich die relativen Kontraindikationen auf die Nicht-Durchführbarkeit bzw. die Erwartung der Nichtdurchführbarkeit einer mehrmonatigen (6 Monate oder länger) DTAH beziehen, die in den Leitlinien im Regelfall nach Anwendung eines DES gefordert ist. Für diese Patientengruppen kämen zwar auch andere Stents bzw. Revaskularisierungsverfahren wie der BMS oder die Ballondilatation in Betracht, es kann von diesen jedoch erwartet werden, dass Sie gegenüber einer Anwendung eines medikamentenbeschichteten Stents in Bezug auf das primäre Ziel, der Vermeidung von Restenosen, unterlegen sind. Daher könnte der AK-DES insbesondere für diese Patientengruppe eine wichtige therapeutische Alternative darstellen. Eine wichtige Teilgruppe bilden diejenigen Patientinnen und Patienten, die eine Koronargefäßrevaskularisation trotz einer

ebenfalls notwendigen dauerhaften Antikoagulation benötigen. In dieser speziellen Patientengruppe spielt eine möglichst kurze DTAH-Gabe aufgrund von höheren Blutungsrisiken der Antikoagulation eine sehr herausgehobene Rolle. Zumeist handelt es sich dabei um Patientinnen und Patienten, die aufgrund eines bestehenden Vorhofflimmers mit Antikoagulantien behandelt werden; aber auch Patienten mit angeborenen Gerinnungsstörungen oder nach Einsatz künstlicher Herzklappen könnten davon profitieren. Diese Patientinnen und Patienten werden in der Regel gegenwärtig entweder mit einer Ballondilatation alleine oder mit einem BMS behandelt.

Auch wenn die Ergebnisse der Remedee-Studien noch keine klare Aussage zum Nutzen des AK-DES erlauben, ist zusammenfassend festzustellen, dass keinerlei Erkenntnisse vorliegen, die für einen Schaden von AK-DES gegenüber der Anwendung von DES sprechen und aufgrund des postulierten Vorteils der kürzeren DTAH-Gabe, die noch in laufenden Studien nachzuweisen ist, AK-DES eine sinnvolle therapeutische Option darstellen können.

B-5 Bewertung des Potenzials

Ergibt die Überprüfung einer Untersuchungs- und Behandlungsmethode, dass der Nutzen der Methode nicht hinreichend belegt ist, ist nach § 137c Abs. 1 SGB V bei der Bewertung der Methode auch zu prüfen, ob die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet.

Ein Potenzial als erforderliche Behandlungsalternative kann sich 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.

DKG:

Der Einsatz von AK-DES für Patientengruppen, bei denen eine koronare Stentanlage indiziert ist, kann vorteilhaft sein. Denn einerseits sollen die positiven Effekte eines DES (antiproliferativer Effekt) zur Wirkung kommen, andererseits durch die Antikörperbeschichtung eine raschere Einheilung des Stents erfolgen. Durch Letzteres könnte eine geringere Gefahr für Stentthrombosen und damit eine kürzere DTAH-Gabe notwendig sein, was das Risiko für Nebenwirkungen der thrombozytenaggregationshemmenden Therapie reduzieren kann.

Die bisherigen Studienergebnisse weisen nicht darauf hin, dass diese genannten Ziele nicht durch den Einsatz von AK-DES zur Behandlung von Koronargefäßstenosen erreicht werden können; insbesondere ist ihr Einsatz auch nicht schädlich oder unwirksam (i. S. von 2. Kap. § 14 Abs. 3 Satz 2 G-BA-VerfO).

Zusammenfassend stellt der G-BA auf der Grundlage des bisher verfügbaren Erkenntnisstandes fest, dass der AK-DES das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzt. Der G-BA geht ferner davon aus, dass die ihm bekannten noch laufenden und geplanten Studien die noch fehlenden Erkenntnisse für eine abschließende Bewertung des Nutzens liefern können und sieht daher von einer Erprobung gemäß § 137e SGB V ab.

GKV-SV u. PatV:

Gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 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.

Die vorliegenden Ergebnisse aus den abgeschlossenen Studien (REMEDEE, REMEDEE OCT, vgl. Abschnitt B-3 oben) deuten nicht darauf hin, dass der Einsatz von AK-DES mit der Erwartung verbunden ist, eine bessere Behandlung als bestehende Methoden der Koronargefäßrevaskularisation zu ermöglichen. Vielmehr lässt sich aus diesen Studienergebnissen ableiten, dass der AK-DES gegenüber der untersuchten Vergleichstherapie (konventionelle DES) hinsichtlich Surrogatparametern nicht unterlegen ist. Sofern die laufenden RCTs (HARMONEE, RECOVERY) mit größeren Fallzahlen diese Nichtunterlegenheit bei nachgewiesener gleicher Sicherheit bestätigen, stellt der AK-DES eine gleichwertige therapeutische Alternative zu anderen

auf dem Markt verfügbaren DES dar. Da der G-BA diese Feststellung der Gleichwertigkeit erst bei Vorliegen der Studienergebnisse treffen kann, werden die Beratungen bis dahin ausgesetzt.

Ergebnisse, die die Erwartung besserer Resultate einer wesentlich verkürzten DTAH-Gabe bei Anwendung eines AK-DES bei Patienten stützen, für die ein DES in Betracht kommt, liegen nicht vor und sind gegenwärtig auch nicht in der Planung oder Durchführung, sodass sich hieraus kein Potenzial begründet. In dieser Patientengruppe ist es erforderlich, dass Ärztinnen und Ärzte bei der Wahl zwischen gleichwertigen Therapieoptionen das Wirtschaftlichkeitsgebot berücksichtigen.

Für die spezielle Gruppe der Patientinnen und Patienten, die eine relative Kontraindikation für die Anwendung eines DES aufweisen, insbesondere weil sie dauerhaft antikoaguliert sind, stellt sich die Situation anders dar. Häufig handelt es sich dabei um Patientinnen und Patienten, die aufgrund eines bestehenden Vorhofflimmers mit Antikoagulantien behandelt werden und dennoch eine Revaskularisation der Koronargefäße benötigen. Hier besteht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für den AK-DES. Die geplante COSTA-Studie, die in dieser Gruppe von Patienten mit relativen Kontraindikationen für die DES-Anwendung den AK-DES mit anderen Revaskularisierungsverfahren vergleicht und dabei prüft, ob der AK-DES diesen gegenüber patientenrelevante Vorteile besitzt, erscheint geeignet, abschließende Aussagen zum Nutzen des AK-DES in dieser Patientengruppe zu treffen. In Erwartung dieser Studienergebnisse setzt der G-BA seine Beratungen aus.

B-6 Zusammenfassende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit

GKV-SV u. PatV:

Angesichts der Tatsache, dass bisher lediglich Daten vorliegen, die Anhaltspunkte für eine Nichtunterlegenheit des AK-DES gegenüber herkömmlichen DES liefern, in absehbarer Zeit jedoch Ergebnisse größerer randomisierter und kontrollierter Studien vorliegen, die geeignet sind diese Nichtunterlegenheit zu bestätigen, geht der G-BA davon aus, dass der AK-DES eine gleichwertige therapeutische Alternative zu verfügbaren herkömmlichen DES darstellt. Die darüber hinaus herstellerseitig postulierten Vorteile der Anwendung von AK-DES, insbesondere die Möglichkeit der verkürzten DTAH-Gabedauer, ist gegenwärtig nicht belegt und auch nicht Untersuchungsgegenstand laufender oder geplanter Studien. Angesichts der vorliegenden Ergebnisse und in der Durchführung befindlichen Studien stellt der G-BA fest, dass der AK-DES in der Gruppe der Patientinnen und Patienten, für die ein DES in Frage kommt, lediglich allenfalls als ein weiterer DES ohne zusätzliche Vorteile anzusehen ist, sofern für die Methode der Nachweis einer Gleichwertigkeit vorliegt. Es ist nicht erkennbar, dass gegenwärtig oder in naher Zukunft der Versuch unternommen wird, den postulierten Vorteil des AK-DES (verkürzte DTAH-Gabedauer bei gleich sicherer und wirksamer Behandlung) in der Gruppe, für die DES die leitliniengerechte Therapie der Wahl darstellen, wissenschaftlich zu untersuchen und Nutzenbelege herbeizuführen.

Für Patientinnen und Patienten, für die ein DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt und die dennoch eine koronare Revaskularisation benötigen, liegt kein Nutzenbeleg vor, jedoch ist das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative und das Potenzial zur Erprobung gegeben.

DKG:

Angesichts der dargestellten Ergebnisse und Erkenntnisse stellt der G-BA fest, dass die Anwendung des AK-DES weder schädlich noch unwirksam ist und der Nutzen des AK-DES bei Koronargefäßstenosen noch nicht hinreichend belegt ist. Die bisherigen Studienergebnisse weisen nicht darauf hin, dass diese genannten Ziele nicht durch den Einsatz von AK-DES zur Behandlung von Koronargefäßstenosen erreicht werden können; insbesondere ist ihr Einsatz auch nicht schädlich oder unwirksam (i. S. von 2. Kap. § 14 Abs. 3 Satz 2 G-BA-VerfO).

Aufgrund laufender relevanter randomisierter Studien ist zu erwarten, dass in naher Zukunft Erkenntnisse vorliegen werden, die eine abschließende Nutzenbewertung erlauben. Die Neuheit dieser Behandlungsmethode (in der Versorgung seit Mai 2013) und die damit verbundene frühe Phase der klinischen Forschung erklärt, warum Ergebnisse, die die Erwartung besserer Resultate durch eine verkürzte DTAH-Gabe bei Anwendung eines AK-DES stützen, noch nicht vorliegen können. Die Ergebnisse der laufenden Studien sind demnach aufgrund ihrer Relevanz für den postulierten Vorteil des AK-DES, in jedem Fall abzuwarten. Die Sicherheit des AK-DES wird anhand der Ergebnisse der im IQWiG-Abschlussbericht berücksichtigten zwei abgeschlossenen randomisiert-kontrollierten Remede-Studien nicht angezweifelt, so dass auch daher von einer abschließenden Beschlussfassung zum jetzigen Zeitpunkt Abstand genommen werden kann.

Zusammenfassend stellt der G-BA auf der Grundlage des bisher verfügbaren Erkenntnisstandes fest, dass der AK-DES das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzt. Der G-BA geht ferner davon aus, dass die ihm bekannten noch laufenden und geplanten Studien die noch fehlenden Erkenntnisse für eine abschließende Bewertung des Nutzens liefern können.

B-7 Anhang

B-7.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

B-7.1.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 18. Oktober 2013
BAnz AT 18.10.2013 B2
Seite 1 von 1

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung
gemäß § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):
Bewertung des Einsatzes von antikörperbeschichteten,
medikamentenfreisetzenden Stents (AK-DES)
zur Behandlung von Koronargefäßstenosen**

Vom 26. September 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 137c Absatz 1 SGB V Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode im Krankenhaus zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung weiterhin erbracht werden darf.

Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des G-BA vom 18. Juli 2013 wird das folgende Thema beraten:

„Bewertung des Einsatzes von antikörperbeschichteten,
medikamentenfreisetzenden Stents (AK-DES)
zur Behandlung von Koronargefäßstenosen“

Mit dieser Veröffentlichung wird insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit geboten, durch Beantwortung eines Fragebogens eine erste Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von **6 Wochen** nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

koronar.stent@g-ba.de

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter: <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1783/>.

Berlin, den 26. September 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Der Vorsitzende
Deisler

**B-7.1.2 Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen
anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens**



**Bewertung des Einsatzes von antikörperbeschichteten,
medikamentenfreisetzenden Stents (AK-DES) zur Behandlung von
Koronargefäßstenosen gemäß 137c SGB V**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung weiterhin erbracht werden darf.

Von der Bewertung umfasst ist die Einlage eines antikörperbeschichteten und medikamentenfreisetzenden Stents in Koronargefäße.

Von der Bewertung nicht umfasst sind alle anderen perkutan-transluminalen Gefäßinterventionen an Koronargefäßen, die nicht mit der Einlage eines antikörperbeschichteten und medikamentenfreisetzenden Stents verbunden sind.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme. Bitte legen Sie Ihrer Stellungnahme den nachfolgenden Fragenkatalog zu Grunde. Für die Bewertung einer Methode durch den G-BA sind wissenschaftliche Belege maßgeblich. Bitte belegen Sie daher Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (s. Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an koronar.stent@g-ba.de zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Stellungnahme erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese auch auszugsweise in einem Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.



Funktion des Stellungnehmenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Stellungnahme abgeben (z.B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Fragenkatalog

Fragen	Einschätzung
1. Bitte benennen Sie geeignete Verfahren und deren Stellenwert zur Behandlung von Stenosen in Koronargefäßen. Bitte stellen Sie dabei insbesondere in Abgrenzung zur medikamentösen Behandlung, zur koronaren Bypasschirurgie und zur PCI ohne Stenteinlage dar, bei welchen Krankheitsausprägungen die Einlage eines Stents in Betracht kommt. Bitte stellen Sie den Stellenwert der genannten Interventionsmöglichkeiten (Bypasschirurgie, PCI und alleinige medikamentöse Behandlung) bei den verschiedenen Krankheitsentitäten stabile KHK, instabile Angina pectoris und Myocardinfarkt dar.	
2. Bitte benennen Sie in diesem Zusammenhang geeignete Klassifizierungssystematiken von Koronargefäß-Stenosen.	
3. Bitte stellen Sie differenziert dar, inwieweit sich die Einsatzgebiete von Bare Metal Stents (BMS), medikamentenfreisetzenden Stents (DES), antikörperbeschichteten Stents (AK-Stent), antikörperbeschichteten, medikamentenfreisetzenden Stents (AK-DES) und ggf. weitere Stenttechnologien unterscheiden. Bitte nennen Sie Risiken und Nebenwirkungen der einzelnen Behandlungsverfahren.	
4. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Durchführung der in Frage 3 genannten Therapieverfahren in Abgrenzung zueinander?	
5. Bei welchen Patientengruppen sehen Sie ein Einsatzgebiet für den AK-DES?	
6. Der Einsatz von AK-Stents wurde vom G-BA für Patienten mit Koronargefäßstenosen und einem hohen Restenoserisiko, für die ein DES in Betracht kommt, ausgeschlossen. Welchen Stellenwert hat in diesem Kollektiv der AK-DES? Gibt es Patienten aus dieser Gruppe, die eher vom AK-DES als von einem DES profitieren?	
7. Welche Rolle spielt der AK-DES bei der Behandlung von Patienten, für die ein DES nicht in Betracht kommt? Welche Rolle spielt dabei die Dauer der dualen Plättchenhemmung?	
8. Spielt das Restenoserisiko der Patienten im Zusammenhang der Fragen Nr. 6 und 7 eine relevante Rolle? Bitte begründen Sie Ihre Auffassung.	



9. Bitte benennen Sie geeignete Studien, die den Nutzen oder auch Risiken der Anwendung von AK-DES belegen.	
10. Bitte benennen Sie erkrankungs- oder therapiespezifische Aspekte (z. B. Relevanz der medizinischen Problematik, Spontanverlauf der Erkrankung, therapeutische Alternativen, Versorgung spezifischer Patientengruppen relevanten Aspekte der Lebensqualität, Begleiterkrankungen und notwendige Begleitmedikationen), welche die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes von AK-DES begründen können.	
11. Bitte machen Sie Angaben zu den direkten und indirekten Krankheitskosten der Koronargefäß-Stenosen unter Berücksichtigung der verschiedenen Therapieoptionen.	
12. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	

B-7.1.3 Übersicht der eingegangenen ersten Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens

Einschätzer	Eingangsdatum der Einschätzung
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.	28.11.2013
OrbusNeich Medical GmbH	29.11.2013

B-7.2 Beauftragung des IQWiG

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung antikörperbeschichteter, medikamentenfreisetzender Stents (AK-DES) zur Behandlung von Patienten mit Koronargefäßstenosen

Vom 17. Oktober 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2013 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

Das IQWiG soll gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des G-BA (siehe Anlage) die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu antikörperbeschichteten, medikamentenfreisetzenden Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen (AK-DES) durchführen.

Berlin, den 17. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

B-7.3 Abschlussbericht des IQWiG

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung der antikörperbeschichteten, medikamentenfreisetzen Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen (Auftrag: N13-01, Version: 1.0, Stand: 24.09.2015) ist auf der Internetseite des IQWiG verfügbar: https://www.iqwig.de/download/N13-01_Abschlussbericht_Antikoerperbeschichtete-medikamentenfreisetzende%20Stents.pdf, abgerufen am 9. Februar 2016.

B-7.4 Leitlinien-Recherche der Fachberatung Medizin zur Abgrenzung der Indikationsstellung in Bezug auf DES und anderen Stenttechnologien

Leitlinie	Empfehlung
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (Bonzel et al. 2008)	<p>„5.3.1 PCI vor größeren nicht kardialen Operationen</p> <p>Wenn die PCI zuerst durchgeführt wird, ist das Verfahren ggf. anzupassen, z. B. durch generellen Verzicht auf DES oder Stents, um die Dauer der Thrombozytenhemmung zu verkürzen. Keinesfalls dürfen Thrombozytenhemmer früh nach einer PCI unkritisch für eine Operation abgesetzt werden (s. auch Kap. 8). Ein erhöhtes Blutungsrisiko stellt für den Patienten u.U. ein geringeres Risiko als eine akute Stentthrombose dar und ist eher einzugehen.“</p>
Japanese Circulation Society (JCS 2013)	<p>“Effectiveness of DES in the Prevention of Restenosis and Decreasing Repeat Revascularization</p> <p>- DES significantly decreases the rates of restenosis (to ≤10%) and repeat revascularization through local administration of the drugs that inhibit the intimal proliferation. [Class I, Level of Evidence: A]</p> <p>Class I¹⁵</p> <p>1. A DES should be considered as an alternative to the BMS in subsets of patients in whom trial data demonstrate efficacy and safety. [Level of Evidence: A]</p> <p>Class IIb</p> <p>1. At this point, the effectiveness and safety of DES have not been fully documented in published clinical trials, but the use of DES may be considered if the usefulness is expected from a clinical or an anatomical point of view. [Level of Evidence: C]</p> <p>2. The use of DES may be considered for the treatment of short lesions in large (≥3.5 mm) vessels. [Level of Evidence: B].”</p> <p>“Measures for Patients Who Discontinued Antiplatelet Therapy After DES Implantation</p> <p>- Antiplatelet therapy should not be discontinued in the early phase after DES implantation.</p> <p>- Patients planning to undergo surgery should postpone surgery, or should be treated with BMS rather than DES.</p> <p>- Patients should be instructed not to stop antiplatelet therapy without consulting with their physicians.</p> <p>- During surgical or endoscopic procedures, discontinuation of both aspirin and thienopyridines should be avoided whenever possible.</p> <p>- In patients who are planning to undergo surgery with a high risk of bleeding, the duration of discontinuation of both aspirin and thienopyridines should be shortest possible. In the j-Cypher registry, the incidence of stent thrombosis within 1 week after the discontinuation of antiplatelet therapy was low.</p>

¹⁵ Classification of Recommendations: Class I: There is evidence and/or general agreement that a given procedure/treatment is useful / effective. Class II: There is conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of a given procedure / treatment. Class IIa: Weight of evidence/opinion is in favor of usefulness / efficacy. Class IIb: Usefulness/efficacy is less well established by evidence / opinion. Class III: There is evidence and/or general agreement that the procedure/treatment is not useful / effective, and in some cases may be harmful.

Leitlinie	Empfehlung
<p>American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (Levine et al. 2011)</p>	<p>- Patients may receive intravenous heparin.”</p> <p>“2.9.7. DAPT Compliance and Stent Thrombosis: Recommendation CLASS III¹⁶: HARM</p> <p>1. PCI with coronary stenting (BMS or DES) should not be performed if the patient is not likely to be able to tolerate and comply with DAPT for the appropriate duration of treatment based on the type of stent implanted (208–211). (Level of Evidence: B¹⁷)”</p> <p>“5.2.4. Revascularization Before Noncardiac Surgery: Recommendations CLASS IIa</p> <p>1. For patients who require PCI and are scheduled for elective noncardiac surgery in the subsequent 12 months, a strategy of balloon angioplasty, or BMS implantation followed by 4 to 6 weeks of DAPT, is reasonable (442–448). (Level of Evidence: B)</p> <p>2. For patients with DES who must undergo urgent surgical procedures that mandate the discontinuation of DAPT, it is reasonable to continue aspirin if possible and restart the P2Y12 inhibitor as soon as possible in the immediate postoperative period (444). (Level of Evidence: C)”</p> <p>“5.3. Coronary Stents: Recommendations CLASS I</p> <p>1. Before implantation of DES, the interventional cardiologist should discuss with the patient the need for and duration of DAPT and the ability of the patient to comply with and tolerate DAPT (212). (Level of Evidence: C)</p> <p>2. DES are useful as an alternative to BMS to reduce the risk of restenosis in cases in which the risk of restenosis is increased and the patient is likely to be able to tolerate and comply with prolonged DAPT (Level of Evidence: A for elective PCI [453,453a,454–456]; Level of Evidence: C for UA/NSTEMI (453); Level of Evidence: A for STEMI [453,456–459]).</p> <p>3. Balloon angioplasty or BMS should be used in patients with high bleeding risk, inability to comply with 12 months of DAPT, or anticipated invasive or surgical procedures within the next 12 months, during which time DAPT may be interrupted (208,460–462). (Level of Evidence: B)</p> <p>CLASS III: HARM</p> <p>1. PCI with coronary stenting should not be performed if the patient is not likely to be able to tolerate and comply with DAPT (208–211). (Level of Evidence: B)</p> <p>2. DES should not be implanted if the patient is not likely to be able to tolerate and comply with prolonged DAPT or this cannot be determined before stent implantation (208,460–462). (Level of Evidence: B)”</p>

¹⁶ Class I: benefit>>>risk; Class IIa: benefit>>risk; Class IIb: benefit≥risk; Class III: no benefit or harm

¹⁷ Level A: Multiple populations evaluated. Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses; Level B: Limited populations evaluated. Data derived from a single randomized clinical trial or nonrandomized studies; Level C: Very limited populations evaluated. Only consensus opinion of experts, case studies or standard of care.

Leitlinie	Empfehlung				
	<p>Table 11. Clinical Situations Associated With DES or BMS Selection Preference</p> <table border="1" data-bbox="485 367 1378 761"> <thead> <tr> <th data-bbox="485 367 963 443">DES Generally Preferred Over BMS (Efficacy Considerations)</th> <th data-bbox="963 367 1378 443">BMS Preferred Over DES (Safety Considerations)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="485 443 963 761"> <ul style="list-style-type: none"> • Left main disease • Small vessels • In-stent restenosis • Bifurcations • Diabetes • Long lesions • Multiple lesions • Saphenous vein grafts </td> <td data-bbox="963 443 1378 761"> <ul style="list-style-type: none"> • Unable to tolerate or comply with DAPT • Anticipated surgery requiring discontinuation of DAPT within 12 mo • High risk of bleeding </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="485 784 1378 842">BMS indicates bare-metal stent(s); DAPT, dual antiplatelet therapy; and DES, drug-eluting stent(s).</p>	DES Generally Preferred Over BMS (Efficacy Considerations)	BMS Preferred Over DES (Safety Considerations)	<ul style="list-style-type: none"> • Left main disease • Small vessels • In-stent restenosis • Bifurcations • Diabetes • Long lesions • Multiple lesions • Saphenous vein grafts 	<ul style="list-style-type: none"> • Unable to tolerate or comply with DAPT • Anticipated surgery requiring discontinuation of DAPT within 12 mo • High risk of bleeding
DES Generally Preferred Over BMS (Efficacy Considerations)	BMS Preferred Over DES (Safety Considerations)				
<ul style="list-style-type: none"> • Left main disease • Small vessels • In-stent restenosis • Bifurcations • Diabetes • Long lesions • Multiple lesions • Saphenous vein grafts 	<ul style="list-style-type: none"> • Unable to tolerate or comply with DAPT • Anticipated surgery requiring discontinuation of DAPT within 12 mo • High risk of bleeding 				
<p>European Heart Rhythm Association / European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis (Lip et al. 2011)</p>	<p>Statement bezogen auf Patienten mit Vorhofflimmern:</p> <p>“Our recommendations can be summarized as follows: (i) avoid the use of DES for patients who require triple antithrombotic therapy; (ii) when OAC is given in combination with clopidogrel and/or low-dose aspirin, the intensity must be carefully regulated, with a target INR of 2.0–2.5; and (iii) in the case of combined antithrombotic strategies, gastric protection is recommended at least for the duration of combination therapy. In elective PCI for patients with chronic stable coronary disease, DES, which require a more prolonged antithrombotic combination therapy compared with bare metal stents (BMS), should be avoided or strictly limited to those clinical and/or anatomical situations, such as long lesions, small vessels, diabetes, etc., where a significant benefit is expected as compared with BMS. Triple therapy (OAC, aspirin, and clopidogrel) should be given for the duration and at the dosages shown in Table 7. After implantation of a BMS, clopidogrel needs to be given in combination with OAC plus aspirin only for 1 month after implantation, but at least 3 months after the use of a ‘-limus’ (sirolimus, everolimus, and tacrolimus) eluting stent and at least 6 months after a paclitaxel-eluting stent. For OAC patients at moderate–high risk of thrombo-embolism, an uninterrupted anticoagulation strategy can be followed, and radial access can be used as the first choice even during therapeutic anticoagulation (INR 2.0–3.0).”</p>				
<p>Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology (Montalescot et al. 2013)</p>	<p>“8.1.1 Type of stent and dual antiplatelet therapy</p> <p>Second-generation DES—preferring those tested in large all-comers trials and compared with other DES with proven outcome—are therefore the recommended option in SCAD patients with no contra-indication to DAPT (see Table 30).”</p> <p>“Recommendations:</p> <p>DES is recommended in SCAD patients undergoing stenting if there is no contraindication to prolonged DAPT. Class I Level A”</p>				
<p>NICE technology appraisal guidance 152: Drug-eluting stents for the treatment of coronary artery disease (NICE 2008)</p>	<p>“1 Guidance</p> <p>1.1 Drug-eluting stents are recommended for use in percutaneous coronary intervention for the treatment of coronary artery disease, within their instructions for use, only if:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the target artery to be treated has less than a 3-mm calibre or the lesion is longer than 15 mm, and • the price difference between drug-eluting stents and bare-metal stents is no more than £300.” 				

Leitlinie	Empfehlung
<p>Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) (Wijns et al. 2010)</p>	<p>“Indications for drug-eluting stent DES with proven efficacy should be considered by default in nearly all clinical conditions and lesion subsets, except if there are concerns or contraindications for prolonged DAPT (Table 35). Indications for DES in a few specific patient or lesion subsets remain a matter of debate.”</p> <p>“Recommendations for specific percutaneous coronary intervention devices and pharmacotherapy DES are recommended for reduction of restenosis/re-occlusion, if no contraindication to extended DAPT. Class I Level A.”</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p>Table 35 Relative clinical contraindications to the use of drug-eluting stents</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinical history difficult to obtain, especially in the setting of acute severe clinical conditions (STEMI or cardiogenic shock). • Expected poor compliance with DAPT, including patients with multiple comorbidities and polypharmacy. • Non-elective surgery required in the short term that would require interruption of DAPT. • Increased risk of bleeding. • Known allergy to ASA or clopidogrel/prasugrel/ticagrelor. • Absolute indication for long-term anticoagulation. </div> <p>ASA = acetylsalicylic acid; DAPT = dual antiplatelet therapy; DES = drug-eluting stent; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction.</p>

C Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext

C-1 Einleitung

Entsprechend der zweigliedrigen Bewertung einer Methode ist gemäß 2. Kapitel § 7 lit. b) VerfO eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext durchzuführen (zur sektorübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit gemäß 2. Kapitel § 7 lit. a) VerfO wird auf Kapitel B: Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit verwiesen).

C-2 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit im Versorgungskontext

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 im stationären als auch im Sektor der vertragsärztlichen Versorgung durchführbar; insbesondere bei Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom sollte jedoch gemäß der nationalen Versorgungsleitlinie KHK eine stationäre Behandlung erfolgen. Auf eine sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit wird daher verzichtet.

C-3 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit im Versorgungskontext

GKV/PatV:

Für die große Mehrheit der Patienten mit Koronargefäßstenosen gibt es eine Vielzahl verfügbarer Medizinprodukte (insbesondere DES) auf dem Markt, die sich hinsichtlich ihrer Sicherheit und Wirksamkeit nicht relevant unterscheiden. Im Einzelfall kann die individuelle Ausprägung der Stenose eine Einschränkung hinsichtlich der verfügbaren Produkte darstellen. Für den dieser Bewertung zugrunde liegenden AK-DES ist angesichts der vorliegenden und zu erwartenden Studienergebnisse von einer Gleichwertigkeit gegenüber marktüblichen DES auszugehen.

Insofern sind Anwenderinnen und Anwender von Stents verpflichtet, bei der konkreten Produktwahl für die Patientenbehandlung das Wirtschaftlichkeitsgebot zu beachten.

Für die Patientengruppe, bei denen ein DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt, stellt sich der Sachverhalt anders dar: Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung des Einsatzes von AK-DES in diesen Fällen ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne dieses Verfahren sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der AK-Stents hinsichtlich gesundheitsbezogener Folgekosten durch die angestrebte verkürzte DTAH-Gabedauer zu quantifizieren, um schließlich beide

Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit beim Einsatz von AK-DES nicht zur Verfügung stehen, muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in dieser Patientengruppe derzeit verzichtet werden.

DKG:

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung des Einsatzes von AK-DES ist es prinzipiell notwendig, im erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne dieses Verfahren sowie andererseits die Auswirkungen des Einsatzes der AK-Stents zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden. Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit beim Einsatz von AK-DES nicht zur Verfügung stehen, muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit derzeit verzichtet werden.

D Stellungnahmeverfahren

D-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 25. Februar 2016 folgende Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Beteiligung der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
- Einschlägigkeit der in Kapitel D-4 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V
- Betroffenheit des in Kapitel D-4 genannten Medizinprodukteherstellers gemäß § 92 Abs. 7d Halbsatz 2 SGB V
- Beteiligung der Spitzenorganisationen der MP-Hersteller gemäß § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V
- Beteiligung der Strahlenschutzkommission gemäß § 92 Abs. 7d Satz 2 SGB V

D-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 25. Februar 2016 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 1. März 2016 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von schriftlichen Stellungnahmen innerhalb von 4 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

D-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können und
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist.

D-4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der schriftlichen Stellungnahme	Bemerkungen
<ul style="list-style-type: none"> • Bundesärztekammer 		Verzicht auf Stellungnahme- recht
<ul style="list-style-type: none"> • Strahlenschutzkommission 		
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften		
<ul style="list-style-type: none"> • Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA) 		Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben
<ul style="list-style-type: none"> • Deutsche Gesellschaft für Arterioskleroseforschung e.V. (DGAF) 		
<ul style="list-style-type: none"> • Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin - Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin e.V. (DGG) 		
<ul style="list-style-type: none"> • Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention - Deutsche Hochdruckliga e.V. (DHL) 		
<ul style="list-style-type: none"> • Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM) 		
<ul style="list-style-type: none"> • Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) 		
<ul style="list-style-type: none"> • Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaferkrankungen e.V. (DGPR) 		
<ul style="list-style-type: none"> • Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (DGPK) 		
<ul style="list-style-type: none"> • Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) 		
<ul style="list-style-type: none"> • Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) 		
<ul style="list-style-type: none"> • Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) 		
maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller		
<ul style="list-style-type: none"> • Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland (BIO Deutschland) e.V. 		Keine schriftliche Stellungnahme abgegeben
<ul style="list-style-type: none"> • Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT) 		
<ul style="list-style-type: none"> • Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH) 		
<ul style="list-style-type: none"> • Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) 		
<ul style="list-style-type: none"> • Bundesverband Gesundheits-IT e.V. 		
<ul style="list-style-type: none"> • Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed) 		
<ul style="list-style-type: none"> • Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom) 		
<ul style="list-style-type: none"> • Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS) 		
<ul style="list-style-type: none"> • Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI) 		

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der schriftlichen Stellungnahme	Bemerkungen
<ul style="list-style-type: none"> • Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH) 		
<ul style="list-style-type: none"> • Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI) 		
<ul style="list-style-type: none"> • Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI) 		
<ul style="list-style-type: none"> • Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT) 		
betroffener Medizinproduktehersteller		
OrbusNeich Medical	25.03.2016	

D-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Neben den im **Addendum** abgebildeten Beschlussentwürfen und Tragenden Gründen wurden den Stellungnehmern die Zusammenfassende Dokumentation (Stand: 25.02.2016) übermittelt.

D-6 Schriftliche Stellungnahme

D-6.1 Stellungnahme von OrbusNeich

Siehe **Addendum zum Abschlussbericht**

D-6.2 Auswertung der schriftlichen Stellungnahme

DKG:

Die einzige im Stellungnahmeverfahren eingegangene Kommentierung (seitens des Medizinprodukteherstellers) unterstützt vollumfänglich das vorliegende Beschlussvorhaben. Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass wie in den Tragenden Gründen bereits erläutert, die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzt, da sie - insbesondere für Patienten, die von einer verkürzten begleitenden DTAH-Gabe profitieren würden- eine sinnvolle Alternative darstellt und den vorliegenden Erkenntnissen nicht entnommen werden kann, dass der Einsatz von AK-DES zur Behandlung von Koronargefäßstenosen schädlich oder unwirksam ist. Wie mit dem vorliegenden Beschlussvorhaben bereits berücksichtigt, wird hier detailliert angeführt, dass das klinische Forschungsprogramm zu dieser Methode noch am Anfang steht und patientenrelevante Endpunkte untersuchende randomisiert-kontrollierte Studien mit bis zu 1500 Patienten bereits laufen bzw. geplant sind. Seitens des Stellungnehmers wurden auch weitergehende Informationen zu den bereits berücksichtigten laufenden bzw. geplanten nutzenbewertungsrelevanten Studien übermittelt, die eine Aussetzung der Beschlussfassung bis zum Vorliegen der Ergebnisse dieser Studien vollumfänglich rechtfertigen. Aufgrund der nun vorliegenden präziseren Angaben wird aber der Aussetzungszeitraum angepasst und das Ende auf den 30.06.2019 vorverlegt, da seitens des Medizinprodukteherstellers weiterreichende Informationen zu den laufenden und geplanten Studien und insbesondere zu geplanten Auswertungszeitpunkten übermittelt wurden.

GKV-SV u. PatV:

In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

Thema	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
REMEDEE-Studien	Der G-BA beauftragte das IQWiG mit der Erstellung eines Berichts zu den klinischen Outcomes des Einsatzes des AK-DES am 27. März 2013, noch bevor die Marktzulassung des Medizinprodukts (CE-Kennzeichnung) erlangt worden war. Die verfügbaren Ergebnisse klinischer Studien stammten zum damaligen Zeitpunkt aus der REMEDEE Studie sowie aus der REMEDEE OCT Studie. Beide waren	Dem G-BA war dieser Sachverhalt bereits zu Beginn der Beratungen bekannt.	Es ergibt sich kein Änderungsbedarf.

Thema	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>auf mechanistische Endpunkte ausgerichtet und waren nicht für die Analyse klinischer Endpunkte gepowert.</p>		
	<p>Die zentrale REMEDEE Studie wurde aufgesetzt, um die Erfordernisse der Europäischen Medizinprodukterichtlinien zur Marktzulassung zu erfüllen. Dabei sollte der AK-DES mit einem zeitgemäßen DES, der in anderen, ähnlichen Studien verwendet wurde, hinsichtlich eines angiographischen Endpunkts (In-Stent Late Lumen Loss, also später Lumenverlust, nach 9 Monaten) verglichen werden (gemäß der Europäischen Richtlinie EMEA/CHMP/EWP/110540/2007). Die REMEDEE Studie schloss den ersten Patienten im Dezember 2009 ein. Die REMEDEE OCT Studie wurde aufgesetzt, um das Wirkprinzip des AK-DES zu untersuchen und hervorzuheben.</p>	<p>Dem G-BA war dieser Sachverhalt bereits zu Beginn der Beratungen bekannt. Insbesondere die geringen Anforderungen der europäischen Medizinprodukterichtlinie haben zur Konsequenz, dass neue Medizinprodukte auf sehr limitierter Datengrundlage in den Markt eingeführt werden.</p>	<p>Es ergibt sich kein Änderungsbedarf.</p>
	<p>Es ist selten, dass Ergebnisse groß angelegter klinischer Studien zum Zeitpunkt der ersten Marktzulassung eines Medizinprodukts verfügbar sind. Außerdem ist es nicht angebracht eine große Patientenpopulation einem neuen Produkt auszusetzen, dessen Ergebnisse zuvor nicht in einer kleineren Kohorte untersucht worden sind. Darüber hinaus wurden alle neueren Studien mit Bezug zu Standard-DES, die auf die Erlangung der Marktzulassung ausgerichtet waren, in einem ähnlichen Design wie die REMEDEE Studie aufgesetzt: multizentrische, randomisiert-kontrollierte Studien mit einem Nicht-Unterlegenheitsendpunkt auf Basis eines (nicht klinischen) Surrogatendpunkts. Solcherlei Studien verfolgen</p>	<p>Gleichwohl ist es aus Sicht des G-BA erstaunlich, dass für den AK-DES nicht bereits im Jahr 2013 mit Studien begonnen wurde, die geeignet wären, den im Zuge der Markteinführung stark beworbenen proklamierten Zusatznutzen (nämlich die mögliche Verkürzung der DTAH-Gabe aufgrund der verbesserten Einheilung) im Vergleich zu marktüblichen DES (der Vergleichsstent in der REMEDEE-Studie stellt keinen marktüblichen Stent dar) nachzuweisen.</p> <p>Stattdessen sind sämtliche in unmittelbarer Folge aufgelegten randomisierten Studien darauf</p>	<p>Es ergibt sich kein Änderungsbedarf.</p>

Thema	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>nicht die Absicht die Überlegenheit eines Medizinprodukts gegenüber einem anderem zu zeigen – weder durch die primären Endpunkte (surrogate, angiographische Endpunkte), noch durch die (fehlende) statistische Power der klinischen Endpunkte oder gar durch die Natur der Studienhypothese (Nicht-Unterlegenheit anstatt Überlegenheit).</p>	<p>ausgerichtet, die Nichtunterlegenheit gegenüber marktüblichen DES nachzuweisen – oder es handelt sich um „Registerstudien“, die keine Aussage über den Nutzen ermöglichen.</p> <p>Generell geht der G-BA davon aus, dass bei der Neueinführung von Methoden, die für sich in Anspruch nehmen die Versorgung von Patienten nachhaltig zu verbessern, entsprechende Studien zum Nachweis dieses proklamierten (Zusatz-)Nutzens durchgeführt werden.</p>	
Übersicht der Studien	<p>Generell gilt, dass sobald ein Stent die Marktzulassung hat, gewöhnlich das weitere Studienprogramm initiiert wird, um Sicherheit und Wirksamkeit des Stents in größeren Patientengruppen zu bestätigen. Dies war auch für den AK-DES der Fall, bei dem die folgenden Studien veranlasst wurden:</p> <p>Marktzulassungsstudien für bestimmte geographische Gegenden (für gewöhnlich Nicht-Unterlegenheitsstudien)</p> <ul style="list-style-type: none"> • REMEDEE (180 Patienten, EU-bezogene Zulassungsstudie, abgeschlossen, vom IQWiG untersucht) • HARMONEE (572 Patienten, Zulassungsstudie für den japanischen Markt, laufende Rekrutierung) • RECOVERY (436 Patienten, Zulassungsstudie für den chinesischen Markt, laufende Rekrutierung) 	Siehe vorangehende Auswertung.	Es ergibt sich kein Änderungsbedarf.

Thema	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>Registerstudien (Post Market Surveillance Studie, nicht-randomisiert, darauf ausgelegt Sicherheit und Wirksamkeit in einer großen Patientenpopulation unter Alltagsbedingungen zu bestätigen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • REMEDEE Registerstudie (1000 Patienten, Ein-Jahres-Nachbeobachtung abgeschlossen); • MASCOT Registerstudie (2500 Patienten, Abschluss der Patientenrekrutierung im März 2016) <p>Mechanistische Studien (zur Hervorhebung des Wirkungsmechanismus).</p> <ul style="list-style-type: none"> • REMEDEE OCT (60 Patienten, vom IQWiG untersucht); • EGO COMBO (61 Patienten, Studie abgeschlossen) <p>Größere randomisiert-kontrollierte Studien zum Vergleich des neuen Medizinprodukts mit existierenden Medizinprodukten oder Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • REDUCE (1500 Patienten, der Abschluss der Patientenrekrutierung wird für Mai 2016 erwartet); • COSTA (900 Patienten, eingereicht zur Zulassung, Beginn der Rekrutierung unmittelbar nach Zulassung) 		
<p>Aktuelle Anforderungen im Bereich der perkutanen Koronar-</p>	<p>Die Entwicklung der DES hat zu einer Verbesserung der Ergebnisse von PCIs im Vergleich zum Einsatz von BMS geführt. Dies gilt vor allem für Ein-Jahres-Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit (Ziel-Läsions-Revaskularisationen). Langfristige Ergebnisse (nach fünf Jahren) fallen weniger</p>	<p>Dem G-BA sind diese Sachverhalte bekannt.</p> <p>Umso wichtiger ist es aus Sicht des G-BA, einen in den Raum gestellten behaupteten Zusatznutzen (in diesem Fall die Möglichkeit, die Einnahmedauer</p>	<p>Es ergibt sich kein Änderungsbedarf.</p>

Thema	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
<p>intervention (PCI)</p>	<p>deutlich aus und es besteht weiterhin ein Problem hinsichtlich Neoatherosklerose und später Stentthrombosen, einschließlich bezogen auf heutzutage verwendete DES. Aufgrund dieser Gegebenheiten gilt es mittlerweile als anerkannt, dass sich Unterschiede zwischen verschiedenen DES nur in der langen Frist beobachten lassen.</p> <p>Ein weiteres Problem stellt außerdem die Abhängigkeit von der dualen Plättchenhemmung (dual antiplatelet therapy, DAPT) bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko dar (eine zunehmend wichtige Patientengruppe) sowie bei Fällen, die mit vielen verschiedenen Arzneimitteln (Polypharmakotherapie) versorgt werden.</p> <p>Es herrscht Konsens, dass diese Patientengruppen im Zuge der allgemeinen Entwicklungen im Bereich der PCI und des Stentings bislang größtenteils unberücksichtigt geblieben sind.</p> <p>Ebenfalls gilt es mittlerweile als erwiesen, dass in Studien in der Vergangenheit oft solche Endpunkte vernachlässigt wurden, die für die im Fokus stehende Behandlung (bezogen auf die Koronarläsion) nicht wichtig erschienen, die aber einen Einfluss auf das Wohlergehen des Patienten hatten (z.B. die erhöhte Inzidenz von Blutungen aufgrund der begleitenden DAPT) und dabei nicht untersucht wurden. Der Grund war, dass die Patienten mit entsprechenden Nebenwirkungen von Spezialisten anderer Fachdisziplinen als der Kardiologie behandelt wurden (Gastroenterologie bei Darmblutungen, Neurologie bei Schlaganfällen), obwohl die Behandlung im gleichen Krankenhaus</p>	<p>der DTAH zu verkürzen) auch nachzuweisen oder zumindest erste Schritte in diese Richtung zu unternehmen.</p> <p>Es ist nachvollziehbar, dass dies vor allem in Gruppen von Patientinnen und Patienten erfolgen soll, für die besondere Probleme bei längerfristiger DTAH-Gabe bestehen können.</p>	

Thema	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>stattfand.</p> <p>Diese Defizite weisen die Richtung zur Verbesserung im Bereich der Pharmakologie und der Stenttechnologien. Es kann allerdings nicht erwartet werden, dass sich diese Verbesserungen in relativ unkompliziert zu behandelnden Patientengruppen zeigen lassen (was in der Vergangenheit oft der Fokus von größeren Studien zu Stenttechnologien war).</p>		
Nutzenbewertung	<p>Aufgrund der oben genannten Gesichtspunkte war es abwegig zu erwarten, dass das IQWiG in der Lage sei den AK-DES auf eine Überlegenheit im Vergleich zu DES hin zu untersuchen. Wir haben dies sowohl dem G-BA als auch dem IQWiG bereits zu Beginn des Bewertungsprozesses im November 2013 mitgeteilt. Dennoch haben wir vollständig mit dem IQWiG kooperiert und alle bei uns angefragten und verfügbaren Daten bereitgestellt.</p> <p>In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass zum Zeitpunkt der Planung der Marktzulassungsstudien für den AK-DES (noch vor 2010), die zuletzt in Deutschland vorgenommenen, gesetzlichen Änderungen mit Einführung des § 137h SGB V unmöglich vorherzusehen waren. Das Kernelement dieses Paragraphen – die Durchführung einer Methodenbewertung für innovative Methoden, welche auf dem Einsatz eines Medizinprodukts der Risikoklassen IIb und III basieren und für die NUB-Anträge gestellt werden – hat möglicherweise zur Forderung nach Überlegenheitsnachweisen aus randomisiert-kontrollierten Studien für Technologien mit gerade</p>	Der G-BA nimmt diese Ausführungen zur Kenntnis.	Es ergibt sich kein Änderungsbedarf.

Thema	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>erst erlangter Marktzulassung beigetragen.</p> <p>Wir haben auf ein ausgedehntes Programm laufender, klinischer Studien verwiesen. Der Nachweis einer Überlegenheit kann nicht von Marktzulassungsstudien erwartet werden, weil diese Art Studien nicht zu diesem Zweck aufgesetzt wird. Auch von einarmigen Beobachtungs-/Registerstudien kann dies nicht erwartet werden.</p> <p>Größere klinische Studien, die das "Potenzial" des AK-DES weiter stützen und dessen "Nutzen" zeigen, brauchen Zeit, um Patienten zu rekrutieren und nachzubeobachten. Entsprechende Studien laufen, benötigen aber noch Zeit bis entsprechende Ergebnisse vorliegen.</p>		
	<p>Präklinische Daten für den AK-DES</p> <p>Präklinische Daten für den AK-DES haben gezeigt, dass die Anwesenheit der Antikörper die Abdeckung mit Endothelzellen beschleunigt, wohingegen das Vorkommen thrombotischen Materials reduziert wird.¹ Darüber hinaus zeigt sich eine bessere endotheliale Abdeckung bei Einsatz des AK-DES im Vergleich mit einem neueren DES (Xience Prime) nach 28 Tagen in einem Kaninchenmodell (M. Joner, oral presentation EuroPCR 2015).</p>	Präklinische Daten können ein theoretisch-wissenschaftliches Konzept begründen. Sie sind allerdings nicht dafür geeignet, ein Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative oder gar einen Nutzen nachzuweisen.	Es ergibt sich kein Änderungsbedarf.
	<p>Fünf-Jahres-Daten der REMEDEE Studie</p> <p>Die Fünf-Jahres-Daten der REMEDEE Studie wurden kürzlich verfügbar und zeigen, dass der AK-DES genauso wirksam und sicher ist wie der DES des Vergleichsarms (Inzidenz der Zielläsions-Revaskularisation 8,2% beim AK-DES vs. 10,2% (p=0,51) beim DES; kardialer Tod 0,8% vs. 5,1%</p>	Der G-BA nimmt diese Information zur Kenntnis, verweist allerdings darauf, dass die zugrunde liegenden Daten nicht publiziert sind.	Es ergibt sich kein Änderungsbedarf.

Thema	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>(p=0,07). Außerdem zeigt sich ein numerischer Vorteil hinsichtlich wahrscheinlicher / definitive Stentthrombosen: 0,0% (0/124 Patienten bei AK-DES) vs. 1,8% (1/59, Vergleichs-DES).</p>		
	<p>Mechanistische Daten der EGO Combo und REMEDEE OCT Studien</p> <p>Die Daten dieser Studien dokumentieren zusätzlich mit Hilfe von optischer Kohärenztomografie (optical coherence tomography, OCT) die vorteilhaften Eigenschaften des AK-DES hinsichtlich der raschen Abdeckung der Stentstreben mit Endothel und der eindeutigen Regression von neointimalem Gewebe.</p>	<p>Der G-BA nimmt diese Angaben zur Kenntnis. Mechanistische Daten sind allerdings für eine Nutzenbewertung nicht entscheidend, da es hierzu Daten zu patientenrelevanten Endpunkten bedarf.</p>	<p>Es ergibt sich kein Änderungsbedarf.</p>
	<p>Ein-Jahres-Daten der REMEDEE Registerstudie</p> <p>Ein-Jahres-Daten der REMEDEE Registerstudie (zur Publikation im JACC: Cardiovascular Interventions Journal bereits akzeptiert) zeigt eine mit DES vergleichbare Wirksamkeit (Rate des Zielläsionsversagen – Target Lesion Failure - 5,7%) und eine sehr geringe Rate definitiver / wahrscheinlicher Stentthrombosen von 0,6% (6/1000). Darüber hinaus waren alle Fälle als akute or sub-akute Stentthrombosen klassifiziert (alle innerhalb von 9 Tagen nach der PCI) und es kam zu keinen späten Stentthrombosen. Das Auftreten von akuten or sub-akuten Stentthrombosen wird allgemein als verfahrensbezogen (PCI) und nicht als Stent-bezogen angesehen, wohingegen späte Stentthrombosen die Folgen einer unvollständigen Einheilung des Implantats sind.</p> <p>In vergleichbaren Studien zu neueren DES lagen die Raten der Stentthrombosen höher und umfassten</p>	<p>Der G-BA nimmt die Angaben zur Kenntnis, verweist allerdings darauf, dass die entsprechenden Daten noch nicht publiziert sind und sich außerdem keine Aussagen zu einer eventuellen Überlegenheit des AK-DES gegenüber herkömmlichen DES ableiten lassen.</p>	<p>Es ergibt sich kein Änderungsbedarf.</p>

Thema	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>eine Mischung von akuten, sub-akuten und späten Stentthrombosen.</p> <p>Diese Beobachtungen unterstützen zusätzlich die langfristige Sicherheit, Wirksamkeit und Stabilität des AK-DES und können nicht vollständig außer Acht gelassen werden. Außerdem unterstützen sie die Erwartungen hinsichtlich der antithrombotischen Wirkung des Stents.</p>		
Laufende Studien	<p>HARMONEE (Zulassungsstudie Japan)</p> <p>HARMONEE ist die bislang größte randomisiert-kontrollierte Zulassungsstudie in Japan (542 auswertbare Patienten), in der der AK-DES mit einem zeitgemäßen DES verglichen wird. Der primäre Endpunkt der Studie ist Zielgefäßversagen (Target Vessel Failure) nach einem Jahr. Die sekundären Endpunkte beinhalten die Gewebeabdeckung des Stents, ermittelt auf Basis einer OCT. Die Patienten werden fünf Jahre lang nachbeobachtet.</p>	<p>Diese Studie ist darauf ausgerichtet, die Nichtunterlegenheit des AK-DES gegenüber herkömmlichen DES nachzuweisen. Die Patienten erhalten in beiden Behandlungsarmen die gleiche DTAH über den gleichen Zeitraum.</p>	<p>Die Ergebnisse dieser Studie können den Nachweis der Nichtunterlegenheit anhand patientenrelevanter Endpunkte erbringen. Aufgrund u.a. dieser Studie setzt der G-BA die Beratungen für die Anwendung eines AK-DES als DES aus (s. u.).</p>
	<p>MASCOT</p> <p>Die MASCOT Registerstudie dokumentiert die Ergebnisse des AK-DES im klinischen Alltag in einer „All-Comer“ Population, bei der die Patienten konsekutiv eingeschlossen werden. Der primäre Endpunkt der Studie ist die Inzidenz von Zielläsionsversagen nach einem Jahr.</p>	<p>Registerdaten sind nur sehr eingeschränkt für eine Nutzenbewertung verwendbar.</p>	<p>Es ergibt sich kein Änderungsbedarf.</p>
	<p>OCT-Substudie der REMEDEE-Registerstudie</p> <p>In einer Substudie der REMEDEE Registerstudie werden Patienten mittels OCT ein Jahr, drei Jahre</p>	<p>Mechanistische Daten sind nicht für eine Nutzenbewertung relevant.</p>	<p>Es ergibt sich kein Änderungsbedarf.</p>

Thema	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>und fünf Jahre nach der Implantation nachbeobachtet, um mechanistische Gegebenheiten des AK-DES hinsichtlich der langfristigen Einheilung zu dokumentieren.</p>		
	<p>REDUCE</p> <p>In der REDUCE-Studie werden 1.500 Patienten mit akutem Koronarsyndrom, die einen AK-DES während ihrer PCI erhalten haben, in zwei Gruppen im Verhältnis 1:1 randomisiert: im einen Arm erhalten Patienten eine Standard-DAPT wie bei DES üblich (12 Monate, entsprechend der ESC-Leitlinien), wohingegen der andere Arm eine DAPT über lediglich drei Monate hinweg erhält. Der primäre, sicherheitsbezogene Kompositendpunkt der Studie wird ein Jahr nach der PCI erhoben. Die Patientenrekrutierung wird voraussichtlich im Mai 2016 abgeschlossen werden.</p>	<p>Die sogenannte REDUCE-Studie hat zwar zum Ziel, bei Patientinnen und Patienten mit akutem Koronarsyndrom eine Reduktion der DTAH-Gabedauer auf drei Monate zu untersuchen – allerdings wird hier nicht mit marktüblichen DES verglichen. Vielmehr kommt in der Vergleichsgruppe ebenfalls ein AK-DES zum Einsatz, allerdings mit zwölfmonatiger DTAH.</p>	<p>Es ergibt sich kein Änderungsbedarf.</p>
	<p>COSTA</p> <p>Die COSTA-Studie schließt Patienten ein, die auf eine chronische Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten angewiesen sind und sich einer PCI mit Stentsetzung unterziehen müssen, weshalb sie eine zusätzliche Antiplättchentherapie benötigen. Diese Patientensubgruppe stellt 10-15% der Patienten dar, die sich einer PCI unterziehen müssen.</p> <p>Im Rahmen der Studie werden 900 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert. Ein Studienarm erhält eine Standardversorgung, der andere Studienarm wird mit AK-DES behandelt. Die Standardversorgung beinhaltet eine Behandlung</p>	<p>Der G-BA nimmt die Angaben zur Kenntnis und verweist in diesem Zusammenhang darauf, dass die hier dargestellte Studie geeignet sein kann, das Potential des AK-DES bei der Behandlung von Patienten mit Koronargefäßstenosen und Indikationsstellung für eine Stentimplantation bei gleichzeitiger Notwendigkeit für eine Antikoagulation nachzuweisen. Sie ist der Hauptgrund dafür, dass die Nutzenbewertung bis zum Vorliegen der Ergebnisse ausgesetzt wird.</p>	<p>Es ergibt sich kein Änderungsbedarf.</p>

Thema	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>entsprechend den ESC-Leitlinien mit einem zugelassenen Stent (nach Präferenz des behandelnden Arztes, ein beliebiger Stent außer AK-DES) und einer medikamentösen Begleittherapie wie in der Leitlinie empfohlen („Standard of Care“). Patienten im AK-DES-Studienarm erhalten einen AK-DES sowie drei Monate lang Clopidogrel zusätzlich zur ihrer chronischen Einnahme eines Vitamin-K-Antagonisten. Es gibt zwei primäre Endpunkte in der Studie: einen Überlegenheitsendpunkt hinsichtlich der Inzidenz von Blutungen (BARC 2,3,5) zum Zeitpunkt von sechs Wochen nach der PCI sowie einen Nicht-Unterlegenheitsendpunkt in Form eines sicherheitsbezogenen Kompositendpunkts, gemessen 15 Monate nach der PCI. Wenn sich die Nicht-Unterlegenheit bestätigt wird zusätzlich auf Überlegenheit getestet. COSTA stellt somit einen wirklichen Vergleich zwischen verschiedenen Behandlungsmethoden dar.</p> <p>Die Studie wurde beim Bfarm sowie bei mehreren Ethikkommissionen in Deutschland zur Genehmigung eingereicht. Sie wird in 20 bis 30 deutschen Krankenhäusern durchgeführt werden und starten sobald die notwendigen Genehmigungen vorliegen.</p> <p>Tatsache ist außerdem, dass die COSTA Studie das direkte Ergebnis intensiven Informationsaustauschs mit Kardiologen sowie des Beratungsgesprächs gemäß §137e SGB V ist, das OrbusNeich beim G-BA am 7. März 2014 hatte. Grundlage war ein Studienentwurf, der auf den damals aktuellen ESC-Leitlinien basierte. Das Studiendesign wurde an die</p>		

Thema	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	neuen, 2014 publizierten ESC-Leitlinien angepasst.		
Übertragbarkeit von Studienergebnissen	<p>In großen, alltäglichen Patientengruppen, bei denen jedwede Art von Stent eingesetzt werden kann – und dies wurde auch von der Deutschen Krankenhausgesellschaft in den zugehörigen Tragenden Gründen thematisiert – ist es praktisch unmöglich statistisch signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Stents zu harten, patientenrelevanten Endpunkten festzustellen. Der Grund dafür ist, dass die Raten relevanter Ereignisse sehr niedrig ausfallen. Man bräuchte randomisiert-kontrollierte Studien, die pro Studienarm mehrere Tausend Patienten rekrutieren müssten, um statistisch signifikante Unterschiede zu erfassen. Aus diesem Grund, nachdem die Ergebnisse der REMEDEE Studie eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber einem zeitgemäßen DES gezeigt hatten, wurde das Studienprogramm, das sich immer noch in einer frühen Phase befindet, in einem unmittelbaren, nächsten Schritt auf spezifische Patientengruppen fokussiert, in denen statistisch signifikante Unterschiede für den AK-DES gezeigt werden können. Denn in diesen Patientengruppen liegen bestimmte Ereignisraten (bezogen auf die Nebenwirkungen der Stentverfahren) im Vergleich zu durchschnittlichen Patientenpopulationen höher.</p> <p>Die aktuellen Studien sind daher dazu gedacht, valide und wichtige Daten zu liefern, wie die REDUCE und die COSTA Studie, die mit Blick auf bestimmte Studienpopulationen aufgesetzt worden sind, mit dem Ziel den möglichen Nutzen des AK-</p>	<p>Der G-BA nimmt diese Angaben zur Kenntnis, verweist allerdings auf die folgenden Sachverhalte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Remedee-Studie hat eine Nichtunterlegenheit des AK-DES gegenüber einem Stent gezeigt, der in der aktuellen Versorgung nur eine untergeordnete Rolle spielt. Die nachgewiesene Nichtunterlegenheit bezieht sich auf einen Surrogatparameter, nicht auf patientenrelevante Endpunkte. 2. Sofern es stimmt, dass positive Studienergebnisse auf andere Patientengruppen als in der Studie behandelt übertragbar sind, muss auch die Übertragbarkeit negativer Studienergebnisse möglich sein. 	Es ergibt sich kein Änderungsbedarf.

Thema	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>DES in statistisch valider Weise zu untersuchen.</p> <p>In diesem Zusammenhang erlauben die erwarteten Ergebnisse der REDUCE und der COSTA Studie (Ermöglichung einer kürzeren oder weniger intensiven Antiplättchentherapie bei gleichwertiger Sicherheit bei Einsatz des AK-DES) eine Extrapolation auf eine breitere Gruppe von PCI-Patienten, die vom Potenzial des AK-DES profitieren können (z.B. Patienten mit hohem Blutungsrisiko, ältere Patienten, Patienten mit unbekannter oder schlechter Compliance). Wenn der behandelnde Arzt den Einsatz des AK-DES als angemessen betrachtet, sollte den Patienten der Zugang zu dieser Technologie nicht durch künstliche Hürden im Zusammenhang mit der GKV-Leistungspflicht verweigert werden.</p>		
<p>Beschlussentwürfe</p>	<p>Wir stimmen der Aussetzung des Bewertungsverfahrens bis zum Verfügbarwerden der Ergebnisse der REDUCE und COSTA Studien zu, um auf deren Grundlage den AK-DES gegenüber DES einzuschätzen. Wir stimmen daher weitgehend dem Beschlussentwurf auf Basis der Position der Deutschen Krankenhausgesellschaft zu.</p> <p>Hingegen widersprechen wir der Ansicht, dass keine relevanten, klinischen Daten aus laufenden Studien zu erwarten seien beziehungsweise eine entsprechende Datengenerierung nicht geplant sei (Position GKV-S / PatV). Wir vermuten, dass diese Einschätzung auf der Unkenntnis der Studiendetails beruht. Wir haben daher diesem Schreiben die vollständigen Protokolle beider Studien als Anlage beigefügt, um diese Informationslücke zu schließen.</p>	<p>Der G-BA nimmt die Angaben und Interpretationen des Stellungnehmenden zustimmend zur Kenntnis.</p> <p>Die aktuelle Datenlage zum AK-DES erlaubt die Interpretation, dass ein AK-DES sowohl gegenüber DES der ersten Generation als auch wahrscheinlich aktuell in der Versorgung angewendeten DES nicht relevant unterlegen ist. Es gibt zur zusätzlichen herstellerseitigen Darstellung, man könne mit dem AK-DES die DTAH-Dauer verkürzen oder bessere Ergebnisse (Vermeidung von Stent-Thrombosen) erreichen, keine Daten.</p> <p>Der G-BA folgt daher der Interpretation</p>	<p>Angesichts der Aussage, dass der AK-DES aufgrund der aktuellen Kenntnisse ein DES ist (und als solcher aufgrund der vorliegenden Daten herkömmlichen DES nicht unterlegen zu sein scheint), ändert der G-BA seinen Beschlussentwurf und setzt die Beratungen für die Anwendung des AK-DES als herkömmlichen DES</p>

Thema	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>Selbst wenn die daraus generierten Studiendaten nach Ansicht des G-BA nicht ausreichen, um einen Zusatznutzen gegenüber zeitgemäßen DES zu belegen, wird sich der AK-DES als einem zeitgemäßen DES gleichwertig erweisen und sollte hinsichtlich der Entscheidung zur GKV-Leistungspflicht wie jeder andere neuere DES behandelt werden. Denn der AK-DES ist ein DES! Er ist lediglich mit einer Extrafunktion versehen.</p> <p>Eine Sorge, die vom GKV-Spitzenverband im Antrag an den G-BA auf Bewertung des AK-DES vorgebracht wurde (Frühjahr 2013) war, dass der AK-Stent (der ausschließlich mit Antikörpern beschichtet ist) im direkten Vergleich mit einem DES das Risiko eines Schadens für den Patienten birgt. Wir haben diese Perspektive in der Vergangenheit ausführlich kommentiert.</p> <p>Für den AK-DES gibt es absolut keine Hinweise auf irgendwelche Risiken im Vergleich zu zeitgemäßen DES. Tatsächlich gibt es keinerlei Hinweise darauf, dass der AK-DES in irgendeiner möglichen Patientengruppe schädlich oder unwirksam sei – und daher gibt es zum jetzigen Zeitpunkt auch keinen Grund ein fehlendes Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative oder einen fehlenden Nutzen für irgendeine Patientengruppe festzustellen und die Methode aus der GKV-Leistungspflicht auszuschließen. Dies steht im Einklang mit den Prinzipien und Regelungen des §137c SGB V (Abs. 1).</p> <p>Der Kommentar, dass unsere Firma der einzige Hersteller ist, der die Technologie der</p>	<p>des Herstellers, dass der AK-DES ein DES ist. Sofern er ausschließlich als DES eingesetzt werden soll (und nicht als „vielversprechende“ Alternative zu DES), reicht für den G-BA im Rahmen seiner Nutzenbewertung der Nachweis der Nichtunterlegenheit anhand patientenrelevanter Endpunkte. Bis die Daten aus den entsprechenden RCTs vorliegen, setzt der G-BA seine Beratungen aus.</p> <p>Der G-BA verweist allerdings darauf, dass eine Darstellung einer potentiellen Überlegenheit des AK-DES gegenüber herkömmlichen DES, oder eine entsprechende Werbung damit, jeglicher Datengrundlage entbehrt und daher keine Rolle bei der Entscheidung spielen kann, welcher Stent bei der individuellen Patientenbehandlung konkret eingesetzt werden soll.</p> <p>Die Entscheidung zwischen den jeweils in Frage kommenden Produkten durch die Behandler hat dem Wirtschaftlichkeitsgebot zu folgen.</p>	<p>aus.</p>

Thema	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>Antikörperbeschichtung im Zusammenhang mit einem medikamentenfreisetzenden Stent nutzt, könnte dazu führen, dass die Schlussfolgerung gezogen wird der Stent sei nicht wirksam. Tatsächlich ist es so, dass unsere Patente verhindern, dass andere Firmen das Element der Antikörperbeschichtung für ihre Stenting-Konzepte nutzen können.</p> <p>Es ist absurd, dass eine Entscheidung getroffen werden könnte, die den AK-DES hinsichtlich der Leistungspflicht der GKV auf die Anwendung bei Patienten mit DES-Kontraindikationen einschränkt, obwohl auf Basis der verfügbaren Evidenz ersichtlich ist, dass der Stent mindestens so gut ist wie zeitgemäße DES.</p> <p>Es ist korrekt, dass es in den derzeit gültigen ESC-Leitlinien praktisch keine Kontraindikationen für den Einsatz eines DES gibt: die DES-Technology ist prinzipiell gut – allerdings bedeutet das nicht, dass die Behandlungsergebnisse nicht noch weiter verbessert werden können. Dies gilt speziell für solche Innovationen, die die Abhängigkeit von der Antikoagulationstherapie mit ihren möglichen Nebenwirkungen reduzieren. Bedenken Sie in diesem Zusammenhang auch, dass der AK-DES ein DES der neuesten Generation ist und das wirksamste und sicherste Medikament verwendet, das von der Außenseite des Stents mittels eines bioresorbierbaren Polymers freigesetzt wird. Dies bietet denselben klinischen Nutzen wie ihn jeder andere neuere DES in denselben Patientengruppen auch bietet, lediglich mit einem möglichen Zusatznutzen durch die Antikörperbeschichtung für</p>		

Thema	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>bestimmte Gruppen.</p> <p>Unabhängig davon obliegt es der Verantwortung der behandelnden Kardiologen und ihren Krankenhausorganisationen, die individuellen Patienten nach bestem Wissen, Erfahrung und Gewissen unter Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeit zu behandeln. Es wäre unangebracht den Leistungserbringern weitere Kosten und administrative Hürden aufzubürden, indem der AK-DES aus der Leistungspflicht ausgeschlossen wird.</p> <p>Die optimale Behandlung von Patienten kann sich im Laufe der Zeit ändern, in Abhängigkeit der verfügbaren Behandlungsmethoden. Die Entwicklung solcher Methoden ist kostenintensiv, dauert lange und wird sorgfältig durchgeführt. Verfrühte Schlussfolgerungen, auf Basis unvollständiger Daten, sind diesen Entwicklungen nicht dienlich.</p>		
Wirtschaftlichkeit	<p>Unter dem Gesichtspunkt der Wirtschaftlichkeit kommt es aus GKV-Perspektive zu keinen Nachteilen bei Einsatz des AK-DES. Der AK-DES erhielt 2014 den NUB-Status 1 im Rahmen des jährlichen Anfrageprozesses gemäß § 6 Abs. 2 KHEntgG. Die NUB-Kriterien gelten aber nur als erfüllt wenn zwei oder mehr Stents pro Fall zum Einsatz kommen (vgl. Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG, InEK). Andere Vergütungsmechanismen greifen nicht, da der AK-DES in eine separate OPS-Klassifikation fällt und bislang nicht in das G-DRG-System integriert wurde.</p> <p>Dies impliziert, dass der AK-DES nur bei solchen</p>	Der G-BA nimmt diese Angaben zur Kenntnis.	Es ergibt sich kein Änderungsbedarf.

Thema	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	<p>Patienten eingesetzt wird, die mehrere Stents benötigen. Dies betrifft Fälle...</p> <ul style="list-style-type: none"> • mit Mehrgefäßerkrankung, die in einer Prozedur behandelt werden – allerdings: Mehrgefäßerkrankungen werden gewöhnlich mehrzeitig (gestuft) behandelt. Der AK-DES wird in solchen Fällen daher nicht gesondert vergütet. • mit Mehrfachstenosen im selben Gefäß, die mehrere Stents zur Behandlung benötigen: diese Fälle machen einen extrem kleinen Anteil aller relevanten Fälle aus. • bei denen mehrere Stents für eine Läsion benötigt werden. Dies geschieht äußerst selten <ul style="list-style-type: none"> ○ falls der längste, verfügbare Stent zu kurz ist, um die Läsion abzudecken, oder ○ wenn der Stent keine adäquate Größe aufweist, bzw. nicht adäquat positioniert wird und nicht die gesamte Läsion abdeckt, oder ○ wenn eine Dissektion auftritt, die eine Behandlung mit einem weiteren Stent notwendig macht <p>Diese Gegebenheiten führen bereits zu einem fast vollständigen Ausschluss des AK-DES von der innovationsbezogenen Zusatzvergütung, was im Übrigen in keinem Zusammenhang mit dem möglichen Nutzen des AK-DES für bestimmte Patientengruppen steht. Für die überwiegende Mehrheit aller Fälle bedeutet dies in der Praxis also eine Finanzierung ausschließlich über die ohnehin bei PCI-Fällen relevanten Fallpauschalen. Im</p>		

Thema	Stellungnahme	Auswertung	Beschlussentwurf
	Vergleich zu Standard-DES kommt es daher aktuell zu keinen relevanten, zusätzlichen Ausgaben für die GKV für die AK-DES-Stenttechnologie.		

D-7 Mündliche Stellungnahme

Der stellungnahmeberechtigte Medizinproduktehersteller, die Fa. *OrbusNeich Medical*, wurde fristgerecht zur mündlichen Anhörung am 12. Mai 2016 eingeladen.

D-7.1 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kapitels 5. Abschnitt VerfO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kapitel Anlage I, Formblatt 1 VerfO (abrufbar unter www.g-ba.de).

Im Folgenden sind die Teilnehmer und Teilnehmerinnen der Anhörung am 12. Mai 2016 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/Titel/Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
Fa. <i>OrbusNeich Medical</i>	Herr Oliver Juliano	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Herr Dr. Erik Ligtenberg	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Frage 1: Anstellungsverhältnisse

Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beratungsverhältnisse

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Honorare

Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

D-7.2 Wortprotokoll der Anhörung

Siehe Addendum zum Abschlussbericht

D-7.3 Auswertung der mündlichen Stellungnahme

Die Ausführungen der Stellungnehmenden im Anhörungsverfahren bestätigen im Wesentlichen die Äußerungen der schriftlichen Stellungnahme und führen daher zu keinen ergänzenden Änderungen im Beschlussvorhaben.

GKV-SV u. PatV:

Der Hersteller bekräftigt erneut, dass es sich beim AK-DES im Wesentlichen um einen DES handelt.

D-8 Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens ist eine schriftliche und mündliche Stellungnahme eingegangen (von OrbusNeich Medical GmbH). Diese sprechen sich für eine Aussetzung des Bewertungsverfahrens aus.

In Würdigung der Stellungnahmen setzt der G-BA die Beratungen nun einvernehmlich in Erwartung der Ergebnisse laufender und geplanter Studien für alle Patientinnen und Patienten mit Koronargefäßstenosen aus. Mit der Erhebung der für die abschließende Beratung notwendigen Ergebnisse ist spätestens im Laufe des Jahres 2018 zu rechnen, sodass eine Aussetzungsfrist bis Mitte des Jahres 2019 angemessen erscheint.

E Gesamtbewertung im Versorgungskontext

Der G-BA setzt das Beratungsverfahren (nach §137c SGB V) zur Anwendung von mit Medikamenten und Antikörpern beschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse und in Kenntnis laufender Studien (nach 2. Kap. §14 Abs. 1 Verfo des G-BA) bis zum 30.06.2019 aus. Die Methode bleibt insoweit weiterhin und zunächst bis zu einer erneuten Entscheidung des G-BA Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung und/oder im Rahmen von klinischen Studien. Da es sich bei dem AK-DES um einen Stent handelt, der keine spezielleren intra- oder periprozeduralen Voraussetzungen erfordert als andere, bereits breit in der Anwendung befindliche koronare Stents, und der AK-DES in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte bisher als sicher einzustufen ist, sieht der G-BA in diesem Fall kein Erfordernis für die Formulierung von aussetzungsbegleitenden Qualitätssicherungsmaßnahmen nach 2. Kapitel § 14 Abs. 1 Satz 2 Verfo.