

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 19. September 2019

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Hintergrund.....	2
2.2	Studienlage bei Beschlussfassung im Jahr 2016.....	3
2.3	Entwicklung der Studienlage seit Beschlussfassung 2016 und aktuelle Studienlage	4
2.4	Bewertung der aktuellen Studienlage	4
2.5	Würdigung der Stellungnahmen.....	6
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	6
4.	Verfahrensablauf	6
5.	Fazit	7

1. Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Absatz 1 SGB V überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 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.

Der G-BA kann nach 2. Kapitel § 14 Absatz 1 Satz 1 zweiter Spiegelstrich seiner Verfahrensordnung (VerfO) bei Methoden, bei denen der Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, Beschlüsse mit der Maßgabe treffen, dass bei Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137c SGB V eine Aussetzung der Beschlussfassung mit der Maßgabe erfolgt, dass innerhalb einer vom Plenum hierfür zu setzenden Frist der Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien geführt werden kann.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Der GKV-Spitzenverband hatte am 27. März 2013 einen Antrag auf Überprüfung der Methode „Einsatz von mit Medikamenten und Antikörpern beschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen“ gemäß § 137c Absatz 1 SGB V gestellt. Das entsprechende Bewertungsverfahren wurde am 24. November 2016 mit einer Frist bis zum 30. Juni 2019 durch den G-BA ausgesetzt. Die Aussetzung erfolgte aufgrund mehrerer geplanter bzw. laufender klinischer Studien, deren Ergebnisse nach Auffassung des G-BA eine abschließende Bewertung und Beschlussfassung ermöglichen.

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

Mit dem dargestellten Wirkprinzip sind somit die folgenden Erwartungen verbunden:

1. Durch das spezielle Design wird das Auftreten von Restenosen mindestens so gut verhindert wie bei DES.
2. Aufgrund der schnelleren Auskleidung mit Endothelzellen und der damit verbundene geringeren Gefahr einer Stentthrombose kann die Einnahme von Medikamenten zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung (DTAH-Gabe) möglicherweise nach kürzerer Zeit abgesetzt werden als bei DES.

Der letztgenannte Punkt beschreibt einen möglichen Nutzen des AK-DES, der über den von anderen DES hinausgeht. Er wird vom Hersteller des derzeit einzigen Medizinproduktes, das

für die Methode verfügbar ist, als maßgebliches Kriterium für die Innovation AK-DES angeführt, der somit eine wichtige Alternative zu DES darstelle.

2.2 Studienlage bei Beschlussfassung im Jahr 2016

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 24.09.2015¹). Dieser bezog in seine Bewertung zwei randomisiert-kontrollierte Studien, REMEDEE 2013 und REMEDEE-OCT, ein. Er gelangte zu dem Fazit, dass sich für keinen der patientenrelevanten Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer Behandlung mit der Implantation 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 im Vergleich zum DES TAXUS® Liberté® Paclitaxel-Eluting Coronary Stent System. Dieser Endpunkt wurde durch das IQWiG aufgrund der Tatsache, dass es sich bei dem LLL um einen Surrogatendpunkt handelt, als für eine abschließende Bewertung des Nutzens nicht ausreichend erachtet.

Zusammenfassend ging der G-BA davon aus, dass der Nutzen der Methode zum damaligen Zeitpunkt nicht hinreichend belegt war, zugleich aber auch keine Hinweise für einen Schaden oder eine Unwirksamkeit des AK-DES vorlagen.

Begründend für die Aussetzung waren die folgenden geplanten bzw. laufenden Studien:

Die **HARMONEE-Studie** (Japan/USA, NCT02073565) 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 zu einem marktüblichen DES nicht unterlegen und vergleichbar sicher ist.

Die **REDUCE-Studie** (NCT02118870) wurde geplant, um die Sicherheit einer kürzeren DTAH-Gabe bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) zu zeigen. Es sollten Patienten mit ACS, die einen AK-DES erhalten haben, anhand der Endpunkte Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Blutung bei unterschiedlicher Dauer der DTAH (3 Monate und 12 Monate) miteinander verglichen werden. Die Studie sollte 1.500 ACS-Patienten einschließen und die Rekrutierung Mitte 2016 beendet werden. Es sollte eine 1:1-Randomisierung erfolgen.

Dem G-BA wurde außerdem das vorläufige Studienprotokoll der geplanten **COSTA-Studie** (COMBO Stent in patients on chronic Anticoagulant therapy, NCT02723981) zur Verfügung gestellt. Danach sollte diese Studie 900 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisieren, wobei der AK-DES gegenüber einem standardmäßig eingesetzten DES geprüft werden sollte.

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

Die Studie sollte Patienten einschließen, die auf eine chronische Antikoagulation mit oralen Antikoagulantien angewiesen sind und bei denen eine Stentimplantation aufgrund einer oder mehrerer de-novo-Koronarläsionen indiziert ist und die daher auf eine zusätzliche DTAH-Gabe angewiesen sind.

2.3 Entwicklung der Studienlage seit Beschlussfassung 2016 und aktuelle Studienlage

Entsprechend der Bestimmungen in der Verfahrensordnung (2. Kapitel § 14 Absatz 5) wurde am 08. Februar 2019 durch die Fachberatung Medizin eine Literaturrecherche (s. Abschlussbericht) durchgeführt und es wurde geprüft, ob die Voraussetzungen für eine weitere Aussetzung noch vorliegen oder ob die Beratungen vor dem Ende der Aussetzungsfrist wieder aufgenommen werden sollten. Die Recherche lieferte das folgende Ergebnis:

Eine der aussetzungsbe gründenden Studien, die **COSTA-Studie**, ist wohl aufgrund einer fehlenden behördlichen Genehmigung nicht zustande gekommen.

Für die beiden anderen aussetzungsbe gründenden Studien liegen Ergebnisse zum primären Endpunkt vor (**HARMONEE-Studie**, Saito et al. 2018²) bzw. sind publizierte Ergebnisse in Kürze zu erwarten (**REDUCE-Studie**).

Zudem wurde eine potenziell relevante Studie, die **SORT-OUT-X-Studie** (NCT03216733) identifiziert.

2.4 Bewertung der aktuellen Studienlage

Die Voraussetzungen für eine abschließende Bewertung des Nutzens eines Einsatzes von AK-DES sind derzeit nicht erfüllt. Die aktuelle Datenlage stellt sich wie folgt dar:

HARMONEE-Studie:

Diese Studie verfolgte die folgenden Ziele: Nachweis der Nichtunterlegenheit gegenüber DES hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit nach 12 Monaten, Nachweis der Überlegenheit für späten Lumenverlust sowie bessere Gewebedeckung der Stentstreben im Vergleich zu DES. In die Studie wurden klinisch stabile erwachsene Patienten mit stabiler oder instabiler Angina pectoris oder NSTEMI eingeschlossen, die für eine DES-Implantation geeignet sind. Entsprechend den Studienzielen wurden drei konsekutive Kohorten in Zentren in den USA und in Japan rekrutiert, für die unterschiedliche Follow-up-Untersuchungen vorgesehen waren. Bei allen Patienten erfolgte jedoch die Erhebung der klinisch relevanten Endpunkte. Primärer Endpunkt war Target Vessel Failure (TVF) definiert als Tod kardialer Ursache, MI im Zielgefäß oder Target Vessel Revascularization (TVR) aufgrund von Ischämie nach 12 Monaten. Dabei sollte Nichtunterlegenheit gegenüber DES bzw. Überlegenheit gegenüber „imputiertem BMS“ gezeigt werden (gemeint ist letztlich ein indirekter Vergleich mit Daten aus Metaanalysen, die DES mit BMS vergleichen). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert für die Indikationsstellung (NSTEMI oder elektive PCI) und Eingefäß- vs. Mehrgefäßkrankung. Die Fallzahlplanung ging von einer Ereignishäufigkeit (TVF) von 9% im DES-Arm aus und war gepowert um eine absolute Differenz von 7% mit einer Power von 81% zu detektieren. Die Studie rekrutierte von Februar 2014 bis Juni 2016 insgesamt 572 Patienten. Sie diente auch als Zulassungsstudie

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

für den Combo-Stent in Japan und den USA und wurde von Hersteller des Combo-stents (Orbus Neich) finanziert.

Die Ergebnisse wurden 2018 publiziert². Im Rahmen der Studie erhielten rund 97% der Patienten DTAH über ein Jahr, sodass sich aus den Ergebnissen keine Aussagen ableiten lassen, ob durch den AK-DES eine Verkürzung der DTAH-Gabedauer ermöglicht wird.

Insgesamt wurde in dieser Studie anhand der Daten zum primären Endpunkt formal die Nichtunterlegenheit des AK-DES gezeigt, allerdings war die TVF-Ereignisrate im AK-DES-Arm deutlich höher als im DES-Arm (7 % vs. 4.2 %), und es bestehen ohnehin begründete Zweifel, ob eine Differenz von 7% noch als klinisch akzeptable Nichtunterlegenheit angesehen werden sollte³. Daher sollten nach Auffassung des G-BA die Ergebnisse weiterer laufender Studien abgewartet werden, um eine abschließende Aussage über die Nichtunterlegenheit des AK-DES gegenüber DES zu treffen.

REDUCE-Studie:

Bisher liegen zu dieser Studie lediglich Kongresspräsentationen vor. Nach Auskunft der Studiengruppe sei ein Manuskript mit den Ergebnissen der Zweijahresdaten bei einer wissenschaftlichen Zeitschrift eingereicht und man werde den G-BA informieren, sobald es zur Veröffentlichung angenommen worden sei.

SORT-OUT-X-Studie (NCT03216733)

Diese Studie war der Entscheidung über die Aussetzung ursprünglich nicht zugrunde gelegt worden. Sie wurde von der Fachberatung Medizin im Rahmen der Studienrecherche gefunden. Es handelt sich um eine randomisierte Studie mit einer Nichtunterlegenheitsfragestellung im open label design, bei der die Interventionsgruppe einen AK-DES und die Kontrollgruppe einen Sirolimus freisetzenden DES mit biodegradierbarer Medikamenten-Polymerbeschichtung erhält. Insgesamt sollen 3.140 Patientinnen und Patienten mit einer Indikationsstellung für die Einlage eines Stents eingeschlossen werden. Laut Informationen der Studiengruppe wurden die letzten Patienten Ende 2018 in die Studie eingeschlossen. Die Studiengruppe rechnet damit, die Ergebnisse zum primären Studienendpunkt (TLF = Komposit aus kardialem Tod, Herzinfarkt oder ischämiebedingte Revaskularisation im Zielgefäß nach 12 Monaten) Anfang 2020 veröffentlichen zu können. Die Nichtunterlegenheitsgrenze des primären Outcomes [TLF nach 12 Monaten] wurde mit 2,1 % angemessen enger gewählt als in der o. g. HARMONEE-Studie.

Zusammenfassend kommt der G-BA zu der folgenden Bewertung: Die aktuell vorliegenden publizierten Ergebnisse aus klinischen Studien reichen für eine abschließende Nutzenbewertung des AK-DES nicht aus. Ebenso geht der G-BA davon aus, dass die in Kürze erwarteten Ergebnisse der REDUCE-Studie entgegen der ursprünglichen Annahme alleine nicht ausreichen, den Nutzen des AK-DES abschließend zu bewerten. Die Ergebnisse der SORT-OUT-X-Studie erscheinen dagegen geeignet, die Nichtunterlegenheit des AK-DES gegenüber aktuell im Markt befindlichen DES nachzuweisen bzw. zu widerlegen. Bei entsprechenden Ergebnissen könnte der G-BA feststellen, dass der AK-DES gegenüber anderen DES eine gleichwertige Alternative darstellen kann. Ein zusätzlicher Nutzen gegenüber anderen DES könnte sich ergeben, wenn sich zusätzlich zur nachgewiesenen Gleichwertigkeit aus den Ergebnissen der REDUCE-Studie ableiten ließe, dass die Gabedauer der DTAH auf einen Zeitraum von drei Monaten verkürzt werden kann, wobei jedoch auch weitere Ergebnisse zu DES im Hinblick auf die Fragestellung einer möglichen Verkürzung des

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

DTAH-Gabe berücksichtigt werden müssen. Ein Abwarten der Ergebnisse der SORT-OUT X-Studie erscheint jedenfalls gerechtfertigt.

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 nach wie vor kein Erfordernis für die Formulierung von aussetzungsbegleitenden Qualitätssicherungsmaßnahmen nach 2. Kapitel § 14 Absatz 1 Satz 2 VerFO.

2.5 Würdigung der Stellungnahmen

Das Stellungnahmeverfahren ist im Kapitel C des Abschlussberichts abgebildet.

Da keine Einwände oder Änderungswünsche in den Stellungnahmen vorgetragen wurden, ergibt sich keine Notwendigkeit zu Änderungen im Beschlussentwurf.

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.

4. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
24.11.2016	Plenum	Beschluss über Änderung der KHMe-RL: Aussetzung des Bewertungsverfahrens zum Einsatz von antikörperbeschichteten und medikamentenfreisetzenden Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen
11.02.2017		Inkrafttreten des o. g. Beschlusses
27.02.2019	Sprecher-treffen	Sachstandsbericht
16.04.2019	AG koronare Stents	Erstellung der Beschlussdokumente zur Verlängerung der Aussetzung und der Gültigkeit der QS-Maßnahmen
13.06.2019	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
24.06.2019		Stellungnahme von Orbus Neich
09.07.2019		Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz-, und Gefäßchirurgie (DGTHG)
11.07.2019		Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-, Herz-, und Kreislaufforschung (DGK)
11.07.2019		Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
22.08.2019	UA MB	abschließende Beratung im UA MB
19.09.2019	Plenum	Beschlussfassung
<i>TT. Monat 2019</i>		<i>Prüfung des Beschlusses durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V</i>
<i>TT. Monat 2019</i>		<i>Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger</i>
<i>TT. Monat 2019</i>		<i>Inkrafttreten des Beschlusses</i>

5. Fazit

Die Aussetzung des Bewertungsverfahrens wird bis zum 31. Dezember 2021 verlängert.

Berlin, den 19. September 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken