



Beratungsverfahren gemäß § 137c SGB V
(Methoden Krankenhausbehandlung)

**Einsatz von antikörperbeschichteten und medikamenten-
freisetzenden Stents zur Behandlung von Koronargefäß-
stenosen**

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

D-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	2
D-5.1	Beschlussentwürfe und Tragende Gründe, Stand 09.02.2016	2
D-5.1.1	DKG	2
D-5.1.1.1	Beschlussentwurf	2
D-5.1.1.2	Tragende Gründe	3
D-5.1.2	GKV-SV und Patientenvertretung.....	12
D-5.1.2.1	Beschlussentwurf	12
D-5.1.2.2	Tragende Gründe	14
D-6	Schriftliche Stellungnahme	22
D-6.1	Stellungnahme von OrbusNeich	22
D-7	Mündliche Stellungnahme.....	31
D-7.2	Wortprotokoll der Anhörung	31

D-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

D-5.1 Beschlusentwürfe und Tragende Gründe, Stand 09.02.2016

D-5.1.1 DKG

D-5.1.1.1 Beschlusentwurf

DKG, 09.02.2016

Beschlusentwurf **Gemeinsamer Bundesausschuss**

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

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ 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 T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage II („Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“) wird in Abschnitt A („Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien“) folgende Nummer angefügt:
„Nr. Einsatz von antikörperbeschichteten medikamentenfreisetzenden Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen
Beschluss gültig bis 31. Dezember 2021“
- 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 T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

D-5.1.1.2 Tragende Gründe

DKG, 09.02.2016

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom Beschlussdatum

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1 Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen.....	2
2.2 Einsatz von antikörperbeschichteten medikamentenfreisetzenden Stents	4
2.3 Bewertung des Nutzens.....	5
2.4 Laufende Studien.....	6
2.5 Potenzial.....	7
2.6 Abschließende Bewertung.....	7
2.7 Würdigung der Stellungnahmen.....	7
3. Bürokratiekostenermittlung.....	7
4. Verfahrensablauf.....	8
5. Fazit.....	9

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, 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 zulasten 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 unter Aussetzung der Bewertungsverfahren eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V, sofern nach 2. Kapitel § 14 Abs. 1 VerfO keine Aussetzung gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 der VerfO vertretbar ist.

Aussetzung bedeutet dabei, dass die Leistung, ggf. unter Einhaltung definierter Qualitätskriterien, mit Festlegung einer Frist im stationären Sektor weiter erbracht werden kann. Eine Aussetzung gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 4 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 ist. 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.

Ein Antrag des GKV-Spitzenverband auf Überprüfung der Methode „Einsatz von antikörperbeschichteten medikamentenfreisetzenden Stents (AK-DES) zur Behandlung von Stenosen in Koronargefäßen“ gemäß § 137c Abs. 1 SGB V wurde am 27. März 2013 gestellt. Eine Marktzulassung dieses Stents erfolgte 24. Mai 2013.

2. Eckpunkte der Entscheidung

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:

Die Bare Metal Stents (BMS, unbeschichtete Stents) bestehen rein aus Metall. Da ein Wiederverschluss bzw. eine gravierende Einengung (Restenose) der betroffenen Gefäße durch ein überstarkes Wachstum der Zellen der inneren Gefäßwand (Neointima-Hyperplasie), wesentlich aufgrund einer durch den Stent initiierten Gewebeverletzung, beobachtet wurde, erwies sich der Einsatz dieser Stents in vielen Fällen als problematisch. Um dieser Problematik zu begegnen, wurden medikamentenbeschichtete Stents (drug eluting stents, DES) mit verschiedenen Wirkstoffen entwickelt, die ein solches unkontrolliertes Zellwachstum hemmen sollen. Der Einsatz von DES gegenüber BMS wurde zunächst insbesondere dann als vorteilhaft angesehen, wenn ein höheres Risiko des Patienten bzw. der Patientin für Restenosen vorliegt. Das Risiko einer Restenose nach koronarer Stentimplantation ist in verschiedenen Patientengruppen unterschiedlich hoch und ist u.a. abhängig von Begleiterkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus, und der Art der Gefäßverengung (lang- oder kurzstreckig) bzw. dem Ausmaß der Gefäßverengung (Gefäßdurchmesser). Zur Risikoklassifizierung gibt es zum Beispiel Empfehlungen des American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA), die im Verlauf von der Society of Coronary Angiography and Interventions (SCAI) angepasst wurde.¹

Ein möglicher Nachteil von DES ist jedoch, dass nach Einsatz eines DES ein höheres Risiko für Stentthrombosen (Thrombenbildung 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 und einwächst. 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 auch die unterschiedliche Dauer der notwendigen intensiven antithrombotischen medikamentösen Begleittherapie (leitliniengerechte duale Thrombozytenaggregationshemmung, DTAH). Diese muss nach Einsatz eines DES über einen längeren Zeitraum (6-12 Monate) gegeben werden als dies nach Einsatz eines BMS (in der Regel über 4 Wochen) der Fall ist. Da diese antithrombotische Therapie das Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere für Blutungen in sich birgt, sind Nutzen und Risiko bei der Auswahl des Stents sorgfältig abzuwägen. Nach akutem Koronarsyndrom ist laut den derzeit gültigen Leitlinienempfehlungen unabhängig vom Stent eine DTAH für 12 Monate notwendig.

Betrachtet man also die Vor- und Nachteile der verschiedenen Stentformen, sind bei der Auswahl des einzusetzenden Stents im Wesentlichen folgende Faktoren zu berücksichtigen

- 1) Restenose-Risiko des Patienten (spielt bei der Auswahl des Stents eine zunehmend geringere Rolle, da in der Fachwelt Konsens darüber besteht, dass soweit möglich immer der DES eingesetzt werden soll)
- 2) zumutbare Dauer der intensiven antithrombotischen medikamentösen Begleittherapie

¹ IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko, Rapid Report zu Auftrag N12-01, Version 1.1 vom 7.9.2012

An diesen Punkten setzt die Rationale der sich hier in der Bewertung befindenden antikörper- und medikamentenbeschichteten Stents (AK-DES-Stents) an. Sie wurden als mögliche Therapiealternative zu DES und BMS entwickelt. Die monoklonalen Maus-Antikörpern gegen das Zelloberflächenmolekül CD 34 haben die Fähigkeit, bestimmte Zellen aus dem Blut auf ihrer Oberfläche anzureichern (Endothel-Progenitorzellen), die ihrerseits zu einer zügigen und geordneten zellulären Auskleidung der Stentoberfläche führen sollen. Zusätzlich befindet sich über der biodegradierbaren Matrix (Polymer) auf der Außenseite der Stentstreben das angebrachte Medikament (z.B. Sirolimus), welches als eine antiproliferative Substanz dient. Diese soll innerhalb von 30 Tagen in Richtung der Gefäßwand freigesetzt werden. Durch die zwei Komponenten des Koronarstents sollen einerseits die Ausbildung intimaler Hyperplasien und damit Restenosen verhindert werden, andererseits soll eine Hemmung der lokalen Entzündungsreaktion erreicht werden. Durch die rasche Endothelialisierung kann ggf. auf eine lang andauernde duale Thrombozytenaggregationshemmung zur Vermeidung von Stentthrombosen verzichtet werden.

2.2 Einsatz von antikörperbeschichteten medikamentenfreisetzenden Stents

Der Einsatz von AK-DES kann möglicherweise für Patientengruppen, die bisher mit einem DES versorgt wurden, vorteilhaft sein, da einerseits die positiven Effekte eines DES (antiproliferativer Effekt) zur Wirkung kommen, andererseits durch eine raschere Einheilung des Stents, die durch die Antikörperbeschichtung entsteht, eine kürzere DTAH-Gabe notwendig werden könnte. Dadurch kann das mögliche Auftreten von Nebenwirkungen der thrombozytenaggregationshemmenden Therapie verhindert werden.

Insbesondere für Patienten mit Kontraindikationen für eine (längere) duale Thrombozytenaggregationshemmung (DTAH) und damit das Einsetzen eines DES, bei dem im Regelfall eine DTAH über 6 bis 12 Monate durchgeführt werden muss, kann der Einsatz des AK-DES möglicherweise Vorteile bringen und damit einen Stellenwert als Therapiealternative erlangen. (Relative) Kontraindikationen für eine (längere) duale Thrombozytenaggregationshemmung können z. B. bei Patienten bestehen, die aufgrund von Erkrankungen eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten oder oralen nicht-Vitamin-K-Antagonisten erhalten, bei denen eine unaufschiebbare Operation in der nächsten Zeit geplant ist oder bei Patienten mit multiplen Komorbiditäten und Polypharmazie.

Da beim Einsatz von AK-DES ggf. eine kürzere DTAH notwendig ist, könnten diese Stents auch beim akuten Koronarsyndrom, bei dem bisher eine 12-monatige DTAH-Gabe erforderlich ist, eine Behandlungsalternative sein.

In den aktuellen Leitlinien finden sich bislang noch keine Aussagen zum AK-DES. Allerdings ist zu bedenken, dass der Stent auch noch vergleichsweise neu in der Versorgung ist (CE-Kennzeichnung seit Mai 2013).

2.3 Bewertung des Nutzens

Als eine Grundlage für die Bewertung der vorhandenen Evidenz wurde der Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) genutzt (IQWiG-Abschlussbericht Nr. 326, *Nutzenbewertung antikörperbeschichteter, medikamentenfreisetzungsfähiger Stents (AK-DES) bei der Behandlung von Koronargefäßstenosen*, veröffentlicht am 24.09.2015²). Dieser 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, medikamentenfreisetzungsfähigen Stents (AK-DES) im Vergleich zu DES ergibt und für die meisten Endpunkte eine unzureichende Datenlage vorliegt.

Das IQWiG zieht für seine Bewertung zwei randomisiert-kontrollierte Studien (REMEDEE, 2013 und REMEDEE OCT) heran. In beiden Studien wurde der AK-DES im Vergleich zu DES untersucht. Das IQWiG konnte Daten zu patientenrelevanten Endpunkten wie Gesamtmortalität, kardiale Mortalität, Myokardinfarkt, akute CABG (Notfall-Bypassoperation während der Katheterprozedur), Gefäßkomplikationen, zerebrovaskuläre Ereignisse und Blutungsereignisse auswerten. Hinsichtlich mehrerer Endpunkte wurde jedoch eine unzureichende Datenlage konstatiert. Die Ergebnisse der Interventionsgruppe (AK-DES) unterschieden sich in keinem der genannten, berichteten patientenrelevanten Endpunkte statistisch signifikant von denen der Kontrollgruppe (DES). In der REMEDEE-Studie konnte anhand des primären Surrogatendpunkts In-Stent Late Lumen Loss nach 9 Monaten eine statistisch signifikante Nichtunterlegenheit des AK-DES (Combo) im Vergleich zum DES (Taxus Liberté) gezeigt werden. Vergleiche zu anderen Behandlungsoptionen konnten nicht identifiziert werden. Zusammenfassend stellt das IQWiG fest, dass auf Basis der Auswertungen der verfügbaren Ergebnisse zu den oben genannten Endpunkten kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des AK-DES gegenüber DES vorliegt.

Bewertung der REMEDEE-Studie und ihrer Ergebnisse durch den G-BA:

Die REMEDEE-Studie (n=183 Studienteilnehmer) ist eine randomisiert durchgeführte Nicht-Unterlegenheitsstudie. Studien, die auf Nicht-Unterlegenheit ausgelegt sind, werden oftmals zu Beginn eines klinischen Forschungsprogramms -insbesondere in der Kardiologie- genutzt. Denn Überlegenheitsstudien stoßen oftmals an finanzielle und logistische Grenzen, da Rekrutierungszahlen von bis zu mehreren tausend Patienten erforderlich sind. Dies würde in den allermeisten Fällen bedeuten, dass die Entwicklung innovativer Therapien und somit der therapeutischer Fortschritt aufgrund der hohen, zu Beginn eines klinischen Forschungsprogramms nicht überwindbaren Hürden, behindert werden würde. Außerdem ist zu diesem Zeitpunkt das Schadenspotenzial der Methode noch nicht bekannt, so dass auch aus ethischen Aspekten die Rekrutierung von mehreren Tausend Patienten zu diesem Zeitpunkt nicht zu rechtfertigen wäre.

Auch ist bei der hier adressierten Behandlungsmethode im Vergleich mit der Standardtherapie kein Unterschied im Hinblick auf das Wirksamkeitskriterium zu erwarten. Dies wäre auch ein überaus ambitioniertes Ziel, da Ereignisse nach Anlage von medikamentenbeschichteten Stents sehr selten sind (siehe auch IQWiG-Bericht und Anzahl der Ereignisse in beiden Armen der REMEDEE-Studien). Als therapeutischer Fortschritt wird hier eher ein günstigeres Nebenwirkungsprofil in Bezug auf die begleitende, verkürzte

² <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoesen-verfahren/n13-01-antikoeperbeschichtete-medikamentenfreisetzungsfuehrende-stents-zur-behandlung-von-koronargefassenstenosen.3755.html>

DTAH-Gabe definiert, was insbesondere für bestimmte Patientengruppen von Vorteil ist. Auch dadurch ist erklärbar warum der AK-DES im ersten Schritt auf Nicht-Unterlegenheit geprüft wurde.

In Bezug auf patientenrelevante Endpunkte wurden keine Unterschiede im Vergleich zum DES gesehen, auch wenn dies vom IQWiG als statistisch nicht signifikant gewertet wurde. Eine statistische Signifikanz wäre hier auch für die vom IQWiG geforderten Endpunkte sehr schwierig zu erreichen, da -wie bereits dargestellt- die Ereignisse in beiden Armen generell sehr selten sind (z. B. kardiale Mortalität: je ein Patient in beiden Studienarmen oder akute CABG = Notfall-Bypass während der initialen Katheterintervention in beiden Armen kein einziger Fall) und die Studie nicht angelegt war, dies nachzuweisen. Die Seltenheit von klinisch relevanten Ereignissen nach Stentimplantationen führt dazu, dass in der Kardiologie oftmals das In-Stent Late Lumen Loss als primärer Endpunkt definiert wird, um eine erste Studie zu einer Methode, deren Schadenspotenzial auch noch nicht bekannt ist, nicht gleich mit mehreren Tausend Patienten initiieren zu müssen. Hier zeigte sich in der REMEDEE-Studie auch nach 9 Monaten eine statistisch signifikante Nichtunterlegenheit des AK-DES (Combo) im Vergleich zum DES (Taxus Liberté), was von den Autoren der Studie als erreichtes Studienziel angesehen wird. Aufgrund dieses Studienergebnisses hat der Stent seine CE-Kennzeichnung erhalten.

2.4 Laufende Studien

Das klinische Forschungsprogramm zum AK-DES steht noch am Anfang. So werden auf der Grundlage der Ergebnisse der REMEDEE-Studien gegenwärtig mehrere, weiterführende Studien durchgeführt bzw. geplant, deren Ergebnisse für eine abschließende Nutzenbewertung bzw. G-BA-Entscheidungen von Relevanz sein werden.

Die **HARMONEE-Studie**³ (Japan / USA) untersucht die Rate an Sterbefällen, Herzinfarkten oder Revaskularisationsmaßnahmen 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 Ergebnissen aus dieser Studie ist Ende 2020 zu rechnen.

Die **REDUCE-Studie**⁴ wurde geplant, um die Sicherheit einer frühen Unterbrechung der DTAH 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 es soll eine 1:1-Randomisierung erfolgen. Die Nachbeobachtungszeit beträgt 24 Monate, so dass mit Ergebnissen im Mai 2018 zu rechnen ist.

Die **RECOVERY-Studie**⁵ ist eine randomisiert kontrollierte Studie, welche multizentrisch angelegt ist. Sie untersucht die im Interventionsarm mit 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,

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

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

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

Myokardinfarkt) noch über 5 Jahre durchgeführt werden. Mit ersten Ergebnissen ist 2017 zu rechnen.

Zusätzlich ist die Durchführung einer weiteren Studie (*COSTA-Studie*) geplant, welche bei Patienten mit dauerhafter Antikoagulationstherapie den AK-DES untersucht. Nähere Angaben zum Studiendesign und zur Studiendauer sind bisher nicht verfügbar.

2.5 Potenzial

Der bisher verfügbare Erkenntnisstand zeigt, dass der AK-DES das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzt, da sie - insbesondere für Patienten, die von einer verkürzten begleitenden DTAH-Gabe profitieren würden- eine sinnvolle Alternative darstellt. Daneben kann den vorliegenden Erkenntnissen nicht entnommen werden, dass der Einsatz von AK-DES zur Behandlung von Koronargefäßstenosen schädlich oder unwirksam ist (i. S. von 2. Kap. § 14 Abs. 3 Satz 2 G-BA-VerfO).

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, er aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzt.

Der G-BA geht ferner davon aus, dass die ihm bekannten noch laufenden Studie die noch fehlenden Erkenntnisse für eine abschließende Bewertung des Nutzens liefern können und sieht daher von einer Erprobung gemäß § 137e SGB V ab.

Daher setzt der G-BA, unter Berücksichtigung der geplanten Dauer maßgeblicher Studien, die Beschlussfassung bis zum 31. Dezember 2021 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.

2.7 Würdigung der Stellungnahmen

Text wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Kapitel 1 VerfO Anlage II. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / 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 im Bundesanzeiger, Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens
17.10.2013	Plenum	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes; incl. Konkretisierung
18.10.2013		Ankündigung des Bewertungsverfahrens 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	<ul style="list-style-type: none"> • Auftragsgemäße Annahme des IQWiG-Berichts • Beschluss zur Einleitung des Stellungsverfahren
		Einleitung des Stellungsverfahren
		Eingang der Stellungnahme <i>[des Stellungnehmers]</i>
		Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme
	AG koronare Stents	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Anhörung • Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen • Abschluss der UA-Beratungen • Beschlussempfehlung
	Plenum	Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung
		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Absatz 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
		Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger
		Inkrafttreten des Beschlusses

5. Fazit

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

Das Bewertungsverfahren 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 31.12.2021 ausgesetzt.

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

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

D-5.1.2 GKV-SV und Patientenvertretung

D-5.1.2.1 Beschlussentwurf

GKV-SV u. PatV, 09.02.2016

Beschlussentwurf



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

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ 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 T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]), wie folgt zu ändern:

- I. In § 4 Abs. 2 (im Rahmen der Krankenhausbehandlung und klinischer Studien ausgeschlossene Methoden) wird folgende Nummer angefügt:

„Nr. Einsatz von mit Medikamenten und Antikörpern beschichteten Stents (AK-DES) zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, für die die Anwendung eines nur mit Medikamenten beschichteten Stents (drug eluting stent, DES) in Betracht kommt.“

- II. In Anlage II, Abschnitt B (Aussetzung im Hinblick auf Erprobungsrichtlinien nach § 137e SGB V) wird folgende Nummer angefügt:

„Nr. Einsatz von mit Medikamenten und Antikörpern beschichteten Stents (AK-DES) zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patientinnen und Patienten, für die die Anwendung eines nur mit Medikamenten beschichteten Stents (drug eluting stent, DES) aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt.“

- III. 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 T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

D-5.1.2.2 Tragende Gründe

GKV-SV u. PatV, 19.02.2016

Tragende Gründe



zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Einsatz von mit Medikamenten und Antikörpern beschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen

Vom **Beschlussdatum**

Inhalt

1	Rechtsgrundlage	2
2	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen	2
2.2	Einsatz von mit Medikamenten und Antikörpern beschichteten Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen	3
2.3	Begründung des Beschlusses	4
2.4	Würdigung der Stellungnahmen	5
3	Bürokratiekostenermittlung	5
4	Verfahrensablauf	6
5	Fazit	7

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 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.

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.

2 Eckpunkte der Entscheidung

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. 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 ein BMS einem DES der neuen Generation vorzuziehen sei. 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.

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. Durch die schnellere Auskleidung der Metallstreben mit Endothelzellen werden späte Stentthrombosen im höheren Maße als bei DES vermieden.
3. Aufgrund der schnelleren Auskleidung mit Endothelzellen kann die DTAH-Gabe nach kürzerer Zeit abgesetzt werden als bei DES.

Die beiden letztgenannten Punkte beschreiben einen Nutzen des AK-DES, der über den von DES hinausgeht. Sie werden vom Hersteller des derzeit einzigen Medizinproduktes, das für die Methode verfügbar ist, als maßgebliche Kriterien für die Innovation AK-DES angeführt, der somit eine wichtige Alternative zu DES darstelle.²

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>.

2.3 Begründung des Beschlusses

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).

Zu Ziffer I. (Ausschluss für Patienten, für die die Anwendung von DES in Betracht kommt)

Der Einsatz von AK-DES zur Behandlung von Koronargefäßstenosen für die Patientengruppe, die auch mit einem DES behandelt werden kann, wird ausgeschlossen.

Der Einsatz von AK-DES ist für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht erforderlich. Der Nutzen der Methode ist nicht hinreichend belegt und sie bietet nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative. Der oben genannte Bericht des IQWiG 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 für die meisten Endpunkte eine unzureichende Datenlage vorliegt. Es wurden im Bericht zwei (kleine) randomisierte und kontrollierte Studien ausgewertet, die jedoch beide nicht darauf ausgelegt waren zu untersuchen, ob AK-DES gegenüber DES hinsichtlich der DTAH-Dauer, dem Auftreten von Stentthrombosen oder von Restenosen überlegen ist. Außerdem wurde in einer der beiden Studien ein DES als Komparator eingesetzt, der jedoch aufgrund neuerer Produktentwicklungen mit besseren Behandlungsergebnissen in der aktuellen Versorgung nahezu keine Rolle mehr spielt und kaum noch eingesetzt wird. Der **Nutzen** des AK-DES ist somit nicht hinreichend belegt.

Weiter hat die Überprüfung ergeben, dass der Einsatz von AK-DES, für die Gruppe der Patienten, für die ein Behandlungsmittel mittels DES in Betracht kommt, nicht das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative kann sich ergeben, wenn 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. Dies ist nicht der Fall: Vorliegende Ergebnisse stützen allenfalls die Erwartung, dass mit dem Einsatz von AK-DES vergleichbare Ergebnisse wie beim Einsatz von DES erzielt werden können. Die aufgrund des Wirkprinzips erhofften Vorteile der Nutzung von AK-DES gegenüber der Nutzung von DES haben sich in bereits vorliegenden Studien nicht bestätigt. Insofern ist hier kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative gegeben, da dieses voraussetzt, dass aufgrund vorliegender Ergebnisse eine bessere Behandlung erwartet werden kann. Alle vorliegenden Ergebnisse deuten jedoch allenfalls auf eine Gleichwertigkeit oder Nichtunterlegenheit des AK-DES gegenüber DES hin. Anders ist dies allein hinsichtlich der Patientinnen und Patienten, für die ein DES nicht in Betracht kommt (siehe dazu unten).

Auch eine Aussetzung kommt vorliegend nicht in Betracht. Denn es ist nicht zu erwarten, dass Studien, mit denen der Nutzen hinreichend belegt werden wird, in naher Zukunft vorgelegt werden können. Alle derzeit in der Durchführung befindlichen randomisierten Studien, in denen AK-DES mit herkömmlichen DES verglichen wird, haben den Nachweis

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

der Nichtunterlegenheit der Nutzung von AK-DES zum Ziel. Somit ist auch im Hinblick auf die laufenden Studien nicht zu erwarten ist, dass in absehbarer Zeit Ergebnisse gewonnen werden können, die eine bessere Behandlung mit Hilfe von AK-DES erwarten lassen. Eine Aussetzung der Beratungen kommt daher hier nicht in Frage.

Zusammenfassend stellt der G-BA somit fest: Angesichts der lediglich auf einem Wirkprinzip beruhenden, unbewiesenen oder sogar bereits entkräfteten herstellerseitig postulierten und beworbenen Vorteile der Anwendung von AK-DES gegenüber DES (insbesondere aufgrund einer theoretisch denkbaren verkürzten DTAH-Dauer), deren klinischer Nachweis allerdings weder bevorsteht noch geplant ist, bietet der AK-DES in der Gruppe der Patientinnen und Patienten, für die ein DES in Betracht kommt, weder einen Nutzen noch das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative. Es ist nicht erkennbar, dass gegenwärtig oder in Zukunft der Versuch unternommen wird, diesen postulierten Vorteil des AK-DES in der Gruppe, für die DES die leitliniengerechte Therapie der Wahl darstellen, wissenschaftlich zu untersuchen und Nutzenbelege herbeizuführen. Angesichts der verfügbaren therapeutischen Alternativen (DES der dritten Generation) erscheint eine solche Erprobung auch klinisch nicht relevant.

AK-DES sind somit für Patienten, für die DES die Therapie der Wahl darstellen, für die medizinische Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung nicht erforderlich.

Zu Ziffer II. (Aussetzung im Hinblick auf Erprobungsrichtlinien nach § 137e SGB V für Patienten, für die die Anwendung von DES nicht in Betracht kommt)

Das Potenzial der Behandlung von Koronargefäßstenosen durch Einsatz von AK-DES ist für Patientinnen und Patienten, bei denen der Einsatz eines DES nicht in Betracht kommt, weil Sie relative Kontraindikationen zur Anwendung eines DES aufweisen, die sich auf die Nicht-Durchführbarkeit bzw. die Erwartung der Nichtdurchführbarkeit einer länger andauernden DTAH beziehen, die in den Leitlinien im Regelfall nach Anwendung eines DES gefordert ist, gegeben. Zwar liegt auch für Patientinnen und Patienten, für die ein DES nicht in Betracht kommt und die dennoch eine koronare Revaskularisation benötigen, ein Nutzenbeleg nicht vor. Aber vorliegend ist aufgrund des Wirkprinzips der Methode und der vorliegenden Erkenntnisse für diese Patientengruppe die Erwartung gegeben, dass sie eine erforderliche Behandlungsalternative darstellt. Denn vorliegende Studienergebnisse zur Antikörperbeschichtung geben Anhaltspunkte dafür, dass diese zu einer beschleunigten Endothelialisierung und dadurch zu einer theoretisch möglichen Verringerung der Gatedauer einer DTAH führen kann. Folglich ist für diese Gruppe das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative gegeben. Da nicht zu erwarten ist, dass Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, kommt vorliegend eine Erprobung nach § 137e SGB V in Betracht.

2.4 Würdigung der Stellungnahmen

Ergänzung erfolgt nach Durchführung des Stellungnahmeverfahrens.

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	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
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

Datum	Gremium	Verfahrensschritt
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
		Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens mit Bestimmung der Stellungnehmer und der Stellungnahmefrist
		Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
		Eingang der Stellungnahme <i>[des Stellungnehmers]</i>
		Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme
	AG koronare Stents	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Anhörung • Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen • Abschluss der UA-Beratungen • Beschlussempfehlung
	Plenum	Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung
		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Absatz 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
		Inkrafttreten

5 Fazit

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

Die Anwendung von antikörperbeschichteten, medikamentenfreisetzenden Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen ist für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (gemäß § 137c Abs. 1 Satz 2 SGB V) nicht erforderlich und weist auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf, sofern es sich um die Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Versicherten handelt, für die ein DES in Betracht kommt. Sie bleibt insoweit nicht mehr Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung im Rahmen einer Krankenhausbehandlung oder im Rahmen von klinischen Studien.

Die Anwendung von antikörperbeschichteten, medikamentenfreisetzenden Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten, für die ein DES aufgrund von Kontraindikationen nicht in Betracht kommt, besitzt das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative und das Potenzial zur Erprobung.

Der G-BA behält sich vor, bei Vorliegen neuer Erkenntnisse zu der ausgeschlossenen Patientengruppe die Methode erneut zu überprüfen und soweit danach erforderlich gesonderte Richtlinienbeschlüsse zu treffen.

Die Leistungserbringung im besonderen Einzelfall gemäß 2. Kapitel § 13 Abs. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA und § 2 Abs. 2 der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) bleiben hiervon unberührt.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

D-6 Schriftliche Stellungnahme

D-6.1 Stellungnahme von OrbusNeich



Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (KHMe-RL):

Einsatz von antikörperbeschichteten medikamentenfreisetzenden Stents (AK-DES) zur Behandlung von Koronargefäßstenosen

OrbusNeich, Hersteller des betroffenen Medizinprodukts
24.03.2016
Stellungnahme:

Zusammenfassung	2
Einleitung	2
Hintergrund	2
<i>Hintergründe der Studien, die dem IQWiG zur Verfügung standen</i>	2
<i>Weshalb diese Studien nicht geeignet waren, um einen Zusatznutzen gegenüber DES zu untersuchen</i>	3
<i>Wie sich Studienprogramme und deren Ausrichtung im Laufe der Zeit ändern</i>	3
• Marktzulassungsstudien	3
• Registerstudien	3
• Mechanistische Studien	3
• Größere randomisiert-kontrollierte Studien	3
<i>Aktuelle Anforderungen im Bereich der perkutanen Koronarintervention (PCI)</i>	3
Falsche Erwartungen?	4
Vorliegende Daten, die den Nutzen des AK-DES unterstützen	4
<i>Präklinische Daten für den AK-DES</i>	4
<i>Fünf-Jahres-Daten der REMEDEE Studie</i>	4
<i>Mechanistische Daten der EGO Combo und REMEDEE OCT Studien</i>	5
<i>Ein-Jahres-Daten der REMEDEE Registerstudie</i>	5
Weitere laufende Studien	5
<i>HARMONEE (Zulassungsstudie Japan)</i>	5
<i>MASCOT</i>	5
<i>OCT-Substudie der REMEDEE-Registerstudie</i>	5
Randomisiert-kontrollierte Studien mit Berücksichtigung von Überlegenheitsaspekten	5
<i>REDUCE</i>	5
<i>COSTA</i>	6
<i>Übertragbarkeit von Studienergebnissen</i>	6
Kommentierung der Beschlussentwürfe	7
Gegenwärtige Vergütung des AK-DES	8
Referenzen	9



Zusammenfassung

Der AK-DES ist ein medikamentenfreisetzender Stent (drug eluting stent, DES) der neuesten Generation, der denselben Nutzen bietet wie jedweder andere, neuere DES in denselben Patientengruppen. Der AK-DES bietet dabei ein „Extra“ in Form einer Beschichtung mit Antikörpern (AK) mit möglichen Vorteilen, von denen bestimmte Patientengruppen profitieren können.

Auf Basis gegenwärtig verfügbarer Evidenz wurde der AK-DES hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit als einem DES gleichwertig eingestuft (IQWiG-Bericht N13-01 auf Basis der REMEDEE und REMEDEE OCT Studien).

Es existiert mechanistische Evidenz für eine schnelle Abdeckung der Stentstreben mit Endothel. Dies ist auf die Gegenwart der zusätzlichen Antikörper auf der Stentoberfläche zurückzuführen.¹

Außerdem laufen derzeit Studien, um den möglichen klinischen Nutzen dieser Extrafunktion in größeren „All-Comer“ Patientengruppen (MASCOT, REMEDEE-Register, HARMONEE) sowie in weiteren, speziellen Patientengruppen zu untersuchen (REDUCE, COSTA).

Es gibt daher keinen Grund, den AK-DES für die Behandlung von Patienten, die mit einem normalen DES behandelt werden können, aus der GKV-Leistungspflicht auszuschließen solange die GKV-Leistungspflicht eines DES auch für den AK-DES gelten kann.

Sobald die Ergebnisse der laufenden Studien verfügbar werden, sollte der Gemeinsame Bundesausschuss auf Basis des erwartenden Zusatznutzens des AK-DES gegenüber DES abwägen, ob eine separate Klassifizierung gerechtfertigt ist.

Wir stimmen daher weitgehend dem Beschlussentwurf auf Basis der Position der Deutschen Krankenhausgesellschaft zu und lehnen den Beschlussentwurf des Spitzenverbands der Gesetzlichen Krankenversicherung und der Patientenvertretung ab.

Einleitung

Sehr geehrter Herr Vorsitzender des Unterausschusses Methodenbewertung, sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA),

wir haben den Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sowie die Beschlussentwürfe des G-BA hinsichtlich des Einsatzes des antikörperbeschichteten, medikamentenfreisetzenden Stents (AK-DES) zur Kenntnis genommen. Wir sind dazu aufgerufen worden angesichts der kommenden Beschlussfassung des G-BA zur Methode unter Einsatz des genannten Produkts, dessen Hersteller wir sind, Stellung zu nehmen.

Hintergrund

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 auf mechanistische Endpunkte ausgerichtet und waren nicht für die Analyse klinischer Endpunkte gewertet.

Hintergründe der Studien, die dem IQWiG zur Verfügung standen

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 wurde², 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.



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Weshalb diese Studien nicht geeignet waren, um einen Zusatznutzen gegenüber DES zu untersuchen

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 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 statt Überlegenheit).

Wie sich Studienprogramme und deren Ausrichtung im Laufe der Zeit ändern

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:

- **Marktzulassungsstudien** für bestimmte geographische Gegenden (für gewöhnlich Nicht-Unterlegenheitsstudien)
 - 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)
- **Registerstudien** (Post Market Surveillance Studie, nicht-randomisiert, darauf ausgelegt Sicherheit und Wirksamkeit in einer großen Patientenpopulation unter Alltagsbedingungen zu bestätigen)
 - REMEDEE Registerstudie (1000 Patienten, Ein-Jahres-Nachbeobachtung abgeschlossen);
 - MASCOT Registerstudie (2500 Patienten, Abschluss der Patientenrekrutierung im März 2016)
- **Mechanistische Studien** (zur Hervorhebung des Wirkungsmechanismus).
 - REMEDEE OCT (60 Patienten, vom IQWiG untersucht);
 - EGO COMBO (61 Patienten, Studie abgeschlossen)
- **Größere randomisiert-kontrollierte Studien** zum Vergleich des neuen Medizinprodukts mit existierenden Medizinprodukten oder Methoden
 - REDUCE (1500 Patienten, der Abschluss der Patientenrekrutierung wird für Mai 2016 erwartet);
 - COSTA (900 Patienten, eingereicht zur Zulassung, Beginn der Rekrutierung unmittelbar nach Zulassung)

Aktuelle Anforderungen im Bereich der perkutanen Koronarintervention (PCI)

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 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.

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.

Es herrscht Konsens, dass diese Patientengruppen im Zuge der allgemeinen Entwicklungen im Bereich der PCI und des Stentings bislang größtenteils unberücksichtigt geblieben sind.

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 stattfand.

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).

Falsche Erwartungen?

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.

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 erst erlangter Marktzulassung beigetragen.

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.

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.

Vorliegende Daten, die den Nutzen des AK-DES unterstützen

Präklinische Daten für den AK-DES

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).

Fünf-Jahres-Daten der REMEDEE Studie

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-Revascularisation 8,2% beim AK-DES vs. 10,2% (p=0,51) beim DES; kardialer Tod 0,8% vs. 5,1% (p=0,07).



Außerdem zeigt sich ein numerischer Vorteil hinsichtlich wahrscheinlicher / definitiver Stentthrombosen: 0,0% (0/124 Patienten bei AK-DES) vs. 1,8% (1/59, Vergleichs-DES).

Mechanistische Daten der EGO Combo und REMEDEE OCT Studien

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.

Ein-Jahres-Daten der REMEDEE Registerstudie

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.

In vergleichbaren Studien zu neueren DES lagen die Raten der Stentthrombosen höher und umfassten eine Mischung von akuten, sub-akuten und späten Stentthrombosen.³⁻⁶

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.

Weitere laufende Studien

HARMONEE (Zulassungsstudie Japan)

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.

MASCOT

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.

OCT-Substudie der REMEDEE-Registerstudie

In einer Substudie der REMEDEE Registerstudie werden Patienten mittels OCT ein Jahr, drei Jahre und fünf Jahre nach der Implantation nachbeobachtet, um mechanistische Gegebenheiten des AK-DES hinsichtlich der langfristigen Einheilung zu dokumentieren.

Randomisiert-kontrollierte Studien mit Berücksichtigung von Überlegenheitsaspekten

Weitere Studien, die den Nutzen des Stents zum Gegenstand haben befinden sich derzeit in der Durchführung.

REDUCE

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.

COSTA

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.

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. 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.

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.

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-Leitlinien⁷ basierte. Das Studiendesign wurde an die neuen, 2014 publizierten ESC-Leitlinien angepasst.⁸

Übertragbarkeit von Studienergebnissen

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.

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-DES in statistisch valider Weise zu untersuchen.

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.



Kommentierung der Beschlussentwürfe

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.

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 Studiedetails beruht. Wir haben daher diesem Schreiben die vollständigen Protokolle beider Studien als Anlage beigefügt, um diese Informationslücke zu schließen. **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.**

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.

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).

Der Kommentar, dass unsere Firma der einzige Hersteller ist, der die Technologie der 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.

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**.

Es ist korrekt, dass es in den derzeit gültigen ESC-Leitlinien praktisch keine Kontraindikationen für den Einsatz eines DES gibt: die DES-Technologie 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 bestimmte Gruppen.

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.

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.**



Gegenwärtige Vergütung des AK-DES

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.

Dies impliziert, dass der AK-DES nur bei solchen Patienten eingesetzt wird, die mehrere Stents benötigen. Dies betrifft Fälle...

- ...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...
 - 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

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

Referenzen

1. Larsen K, Cheng C, Tempel D, Parker S, Yazdani S, den Dekker WK, Houtgraaf JH, de Jong R, Swager-ten Hoor S, Ligtenberg E, Hanson SR, Rowland S, Kolodgie F, Serruys PW, Virmani R and Duckers HJ. Capture of circulatory endothelial progenitor cells and accelerated re-endothelialization of a bio-engineered stent in human ex vivo shunt and rabbit denudation model. *Eur Heart J*. 2012;33:120-128
2. Serruys PW, Ruygrok P, Neuzner J, Piek JJ, Seth A, Schofer JJ, Richardt G, Wiemer M, Carrie D, Thuesen L, Boone E, Miquel-Herbert K and Daemen J. A randomised comparison of an everolimus-eluting coronary stent with a paclitaxel-eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. *EuroIntervention*. 2006;2:286-294
3. von Birgelen C, Basalus MW, Tandjung K, van Houwelingen KG, Stoel MG, Louwerenburg JH, Linssen GC, Said SA, Kleijne MA, Sen H, Lowik MM, van der Palen J, Verhorst PM and de Man FH. A randomized controlled trial in second-generation zotarolimus-eluting Resolute stents versus everolimus-eluting Xience V stents in real-world Patienten: the TWENTE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1350-1361
4. Sudhir K, Hermiller JB, Naidu SS, Henry TD, Mao VW, Zhao W, Ferguson JM, Wang J, Jonnavithula L, Simonton CA, Rutledge DR, Krucoff MW and Investigators XVU. Clinical outcomes in real-world Patienten with acute myocardial infarction receiving XIENCE V(R) everolimus-eluting stents: one-year results from the XIENCE V USA study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82:E385-394
5. Thim T, Maeng M, Lassen JF, Kaltoft A, Jensen LO, Ravkilde J, Thayssen P, Galatius S, Christiansen EH, Engstrom T, Madsen M, Thuesen L and Tilsted HH. Clinical outcomes after treatment of multiple lesions with zotarolimus-eluting versus sirolimus-eluting coronary stents (a SORT OUT III substudy). *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:18
6. Jensen LO, Thayssen P, Christiansen EH, Tilsted HH, Maeng M, Hansen KN, Kaltoft A, Hansen HS, Botker HE, Krusell LR, Ravkilde J, Madsen M, Thuesen L, Lassen JF and Investigators SOL. 2-year patient-related versus stent-related outcomes: the SORT OUT IV (Scandinavian Organization for Randomized Trials With Clinical Outcome IV) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1140-1147
7. Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, Kirchhof P, Marin F and Consensus Document of European Society of Cardiology Working Group on T. Antithrombotic management of atrial fibrillation Patienten presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary--a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2010;31:1311-1318
8. Authors/Task Force m, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann FJ, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W, Witkowski A and Authors/Task Force m. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014

D-7 Mündliche Stellungnahme

D-7.2 Wortprotokoll der Anhörung

Wortprotokoll

einer Anhörung zum Beschlussentwurf des

Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Beratungsverfahren gemäß § 137c SGB V

(Methoden Krankenhausbehandlung):

Einsatz von antikörperbeschichteten und medikamentenfreisetzungsfähigen Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen

Vom 12. Mai 2016

Vorsitzender:	Herr Dr. Deisler
Beginn:	12:15 Uhr
Ende:	12:32 Uhr
Ort:	Geschäftsstelle des G-BA Wegelystraße 8, 10623 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

OrbusNeich Medical GmbH:

Herr Dr. Ligtenberg

Herr Juliano

Beginn der Anhörung: 12:15 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Ich darf Sie beim Gemeinsamen Bundesausschuss herzlich zur Anhörung über den Einsatz von antikörperbeschichteten medikamentenfreisetzungsfähigen Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen begrüßen. Wir haben hier als Unternehmen die OrbusNeich Medical GmbH mit zwei Vertretern. Das sind Herr Ligtenberg – Sie waren schon einmal bei uns – und Herr Juliano.

Ich muss Sie auf etwas hinweisen. Normalerweise – wenn Sie schon einmal hier waren, wissen Sie das – haben wir einen Stenografen da, der Ihre Worte aufnimmt. Heute konnten wir leider keinen Stenografen oder Stenografin rekrutieren. Deswegen nehmen wir das auf Band auf. Ich hoffe, das findet Ihr Einverständnis. – Das ist so. Ich darf Sie darauf aufmerksam machen, dass Sie das Mikrofon benutzen und vorher Ihren Namen sagen, damit man, wenn das abgeschrieben wird, genau weiß, ob Herr Juliano oder Herr Ligtenberg gesprochen hat.

Ich muss Sie auf unsere Vorgaben zur Durchführung einer Anhörung aufmerksam machen. Auch wir haben eine Bibel. Das ist unsere Verfahrensordnung, und die sagt, wie solche Anhörungen vonstattengehen sollen. Ich lasse einmal die Paragraphen weg, obwohl es mir als

Jurist schwerfällt, Paragraphen wegzulassen. Laut dieser Verfahrensordnung dient die mündliche Stellungnahme in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungsverfahrens ergeben haben, einzubringen. Das heißt mit anderen Worten: Wir haben Ihre schriftliche Stellungnahme, die ja sehr ausführlich war – sie hatte neun Seiten, wenn ich es richtig in Erinnerung habe –, alle nicht nur aufmerksam gelesen, sondern auch bewertet. Ich weiß natürlich aus anderen Anhörungen, dass es die Vortragenden immer wieder drängt, aus ihren schriftlichen Stellungnahmen noch einmal etwas vorzutragen. Ich will das nicht unterbrechen, und das will ich als Vorsitzender auch dulden. Bitte beschränken Sie sich allerdings auf die „Highlights“, und lesen Sie nicht alle neun Seiten vor.

Wer von Ihnen möchte als Erster das Wort ergreifen? – Herr Ligtenberg, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Ligtenberg (OrbusNeich): Wir werden keinen Filibuster machen, das verspreche ich Ihnen. – Sehr geehrte Damen und Herren! Im Namen des Unternehmens OrbusNeich Medical bedanken wir uns für die Gelegenheit, eine Erklärung abzugeben und gegebenenfalls weitere Fragen bezüglich des AK-DES zu beantworten.

Eine kurze Zusammenfassung. AK-DES wurde im Mai 2013 CE-zertifiziert. Noch vor der Zulassung wurde vom G-BA beim IQWiG eine Bewertung angefordert, auf Basis von zu diesem Zeitpunkt noch limitierten Daten. Dabei handelte es sich unter anderem um die Marktzulassungsstudie mit Surrogatendpunkt nach den europäischen Vorgaben. Diese Studien mit insgesamt 240 Patienten sind unzureichend, um eine Überlegenheit des AK-DES zu bewerten und damit auch die Frage, ob dieser als Therapiealternative notwendig ist.

Die IQWiG-Analyse der beiden untersuchten Studien hat gezeigt, dass es keinen Hinweis auf Nachteile des AK-DES gegenüber Standard-DES gibt. Mittlerweile wurden neue Ergebnisse veröffentlicht, die des REMEDEE-All-Comer-Registers. Es wurden 1.000 Patienten eingeschlossen. Diese neuen Daten zeigen mit aktuellem DES vergleichbare Target-Lesion-Failure-Raten nach einem Jahr und keine späten Stentthrombosen beim AK-DES.

In diesem Kontext gibt es keinen Grund dafür, den AK-DES für diejenigen Patienten aus der Versorgung auszuschließen, die mit einem DES behandelt werden können. Die DES-Technologie ist mittlerweile sehr gut geworden. Aber das ist nicht der Punkt. Wir sind davon überzeugt, dass sie weiterhin verbessert werden kann. Genau diese Optimierung ist das Ziel des AK-DES. Mit dem AK-DES wurden die Vorteile eines DES mit dem Potenzial kombiniert, die Abhängigkeit der Patienten von der dualen Plättchenhemmung und damit korrelierenden Blutungskomplikationen aktiv zu senken.

Um dies mit klinischer Evidenz zu belegen, werden größere Studien mit entsprechenden Endpunkten benötigt. Wir investieren also in Studien, um die Frage zu beantworten, ob der AK-DES für bestimmte Patienten eine notwendige bzw. bessere Alternative zur aktuellen DES-Therapie darstellt. Das aktuelle Studienprogramm umfasst insgesamt neun Studien mit über 7.000 Patienten. Darunter sind neben Marktzulassungsstudien auch dezidierte Studien, die eine aktive Reduzierung der blutverdünnenden Medikation bei Hochrisikopatienten untersuchen.

Eine davon ist die sogenannte COSTA-Studie, deren Protokoll wir Ihnen im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme zugesandt haben. Die COSTA-Studie ist von besonderer Bedeutung. Sie wurde nach der Beratung gemäß § 137e SGB V beim G-BA im März 2014 entwi-

ckelt. Sie basiert speziell auf dem Feedback, das wir von Ihnen erhalten haben. Das Studiendesign wurde an die neusten ESC-Leitlinien vom August 2014 angepasst und vergleicht die AK-DES-Behandlungsoption mit der heutigen Standardtherapie. Das Studiendesign ist darauf ausgelegt, eine Überlegenheit bei der Blutungsinzidenz zu zeigen. Bereits über 40 deutsche Zentren, darunter 10 Universitätskliniken in Deutschland, haben ihre Teilnahme an dieser Studie zugesagt. Dabei handelt es sich um die bislang noch nicht zufriedenstellend untersuchte Gruppe der dauerhaft antikoagulierten Patienten, die auch einen Stent benötigen. Insbesondere bei diesen Patienten, die immerhin 10 bis 15 Prozent aller PTCA-Patienten repräsentieren, könnte unter anderem die Inzidenz der Blutungskomplikationen reduziert werden.

Herr Juliano (OrbusNeich): Daher ist unserer Überzeugung nach der Beschlussentwurf der Leistungserbringer der richtige. Viele Gründe sprechen dafür, Optionen offenzuhalten und die ausstehenden Studiendaten einzubeziehen, um dann eine fundiertere Entscheidung zu treffen. Wenn Sie jedoch für den Beschlussentwurf der Krankenkassen stimmen, schränken Sie die Verwendung der AK-DES auf diejenigen Patienten ein, für welche ein DES kontraindiziert ist. Es erscheint unlogisch, die Verwendung eines Drug-eluting Stents Plus auf diejenigen Patienten zu limitieren, die keinen Drug-eluting Stent erhalten sollten.

Diese Limitation würde die Durchführung der COSTA-Studie erschweren bzw. unmöglich machen, da mit dieser Limitation auch die PTCA-Prozedur selbst nicht mehr erstattet wird – dies mit einem Fragezeichen auch an Sie. Infolgedessen könnte die Studie nicht mehr durchgeführt werden. Es geht nicht um die Erstattung des AK-DES in dieser Prozedur; der würde kostenfrei zur Verfügung gestellt werden.

Zusammengefasst möchten wir folgende Punkte vorbringen, um für Ihre Stimme im Sinne der optimalen Patientenversorgung gegen eine Limitation zu werben. Erstens. Der AK-DES ist ein sicherer und effektiver Drug-eluting Stent. Zweitens. Darüber hinaus birgt die zusätzliche Antikörperbeschichtung das Potenzial zur Reduktion der langfristigen Blutverdünnungsmedikation.

Wir schlagen vor, geben Sie der Technologie die Chance, klinische Vorteile in den laufenden und initiierten Studien unter Beweis zu stellen, den AK-DES nicht für diejenigen Patienten aus der Versorgung auszuschließen, die mit einem DES behandelt werden können, und zu guter Letzt den AK-DES hinsichtlich der Kostenerstattung genauso zu behandeln wie einen Standard-DES. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Damit ist Ihr Vortrag beendet? Oder gibt es jetzt noch Ergänzungen von Ihnen, Herr Ligtenberg?

Herr Dr. Ligtenberg (OrbusNeich): Nein, wir sind jetzt fertig.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Dann können wir zu den Fragestellungen kommen. Wer möchte eine Frage stellen? – Die Deutsche Krankenhausgesellschaft.

DKG: Sie haben schon erwähnt, dass wir aufgrund der Tatsache, dass wir denken, dass wir den Nutzen jetzt noch nicht abschließend bewerten können, eine Aussetzung der Beschlussfassung empfehlen. Für mich stellt sich jetzt nicht inhaltlich, sondern mehr in Bezug auf den Zeitrahmen, für den wir diese Aussetzung vorsehen sollten, die Frage: Wann, denken Sie, ist mit ersten Ergebnissen aus den Studien zu rechnen? Insbesondere würde mich natürlich

interessieren: Wann ist mit ersten Ergebnissen der HARMONEE-Studie zu rechnen, wann mit Ergebnissen der REDUCE-Studie? Die dritte Frage ist: Wann, glauben Sie, wird die COSTA-Studie starten können?

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Herr Ligtenberg, bitte.

Herr Dr. Ligtenberg (OrbusNeich): Die HARMONEE-Studie ist mit Patienten fast voll belegt. Wir brauchen 572. Wir müssen jetzt noch 30 Patienten in den USA rekrutieren. Das braucht seine Zeit, aber das wird bestimmt in diesem Sommer geschafft sein. Die Patienten werden für den primären Endpunkt ein Jahr verfolgt. Dann läuft die Studie noch weiter, die Patienten werden für die sekundären Endpunkte insgesamt fünf Jahre verfolgt. Die CRO braucht ein wenig Zeit, um die Unterlagen darzustellen und das zu publizieren. Aber das ist es dann.

Sie haben nach der REDUCE-Studie gefragt. Diesen Monat wurde der letzte Patient eingeschlossen. In der REDUCE-Studie sind insgesamt 1.500 Patienten. Die Verfolgungsdauer für den primären Endpunkt ist ein Jahr. Dann werden die Patienten insgesamt noch für eine Periode von zwei Jahren verfolgt.

Die COSTA-Studie ist vom BfArM noch nicht begutachtet worden. Sie liegt aber vor. Die PIs haben vom BfArM Bemerkungen zu dem Protokoll bekommen. Die werden jetzt verarbeitet.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Weitere Frage, Deutsche Krankenhausgesellschaft.

DKG: Nur eine kurze Nachfrage zur COSTA-Studie: Welche Endpunkte sind da geplant, und nach welchem Zeitraum sollen die ersten erhoben werden?

Herr Dr. Ligtenberg (OrbusNeich): Es gibt zwei primäre Endpunkte. Der erste primäre Endpunkt ist ein Blutungsendpunkt, also die Inzidenz der Blutungen innerhalb der ersten sechs Wochen. Der zweite primäre Endpunkt wird nach 15 Monaten getestet. Der erste primäre Endpunkt ist ein Überlegenheitsendpunkt. Der zweite ist ein Nichtunterlegenheitsendpunkt. Darauf ist die Powerkalkulation ausgelegt worden. Bei Nichtunterlegenheit wird auch auf Überlegenheit getestet.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Der GKV-Spitzenverband.

GKV-SV: Herr Juliano, Sie haben gerade gesagt, dass es sich beim AK-DES um einen sicheren und effektiven Drug-eluting Stent handelt. In ihrer Kommentierung der Beschlussentwürfe haben Sie darauf hingewiesen, dass zwar die Daten nicht ausreichen, um einen Zusatznutzen gegenüber zeitgemäßen DES zu belegen, aber dass es sich dem Grunde nach um einen DES handelt. Sie schreiben mit Ausrufezeichen: „Denn der AK-DES ist ein DES!“ Ich möchte Sie fragen, ob Sie in Erwartung der Ergebnisse der HARMONEE-Studie bei dieser Aussage in dieser pointierten Form, nämlich dass der AK-DES ein Drug-eluting Stent ist und als solcher zu bewerten und auch einzusetzen ist, bleiben; denn momentan gibt es keine Daten, die tatsächlich nachweisen, dass man die Dauer der DTAH verkürzen kann. Das ist eine begründete Hypothese, das sehe ich ein. Aber aus vergleichenden Studien gibt es momentan keine Daten, die zeigen, dass man tatsächlich die Dauer der DTAH im Verhältnis zu Drug-eluting Stents so stark verkürzen kann, dass sich daraus schon jetzt ein Zusatznutzen belegen ließe. Also: Ist der AK-DES ein Drug-eluting Stent?

Herr Juliano (OrbusNeich): Momentan wird auch gemäß den Leitlinien den Ärzten empfohlen, ihn bei der Medikation der dualen Plättchenhemmung wie einen Drug-eluting Stent zu behandeln, bis Studien belegen, dass man es wirklich aktiv verkürzen kann.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Danke schön. – Der GKV-Spitzenverband fragt weiter.

GKV-SV: Nur noch eine reine Interessensfrage. Sie sagen, dass bei der COSTA-Studie der Blutungsendpunkt nach sechs Wochen gemessen wird. Da sind aber beide Gruppen noch voll auf ihrer DTAH-Medikation. Wie sinnvoll ist es, das nach sechs Wochen zu messen?

Herr Dr. Ligtenberg (OrbusNeich): In der COSTA-Studie bekommt die Gruppe, die mit Combo, mit AK-DES, behandelt wird, neben der OAK- oder NOAK-Behandlung nur Clopidogrel und kein Aspirin – wegen der schnelleren Einheilung. Der Kontrollarm wird mit Standard-DES behandelt und bekommt auch die leitliniengemäße Medikation.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen?

Herr Dr. Ligtenberg (OrbusNeich): Darf ich noch eine Bemerkung machen?

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Aber natürlich.

Herr Dr. Ligtenberg (OrbusNeich): Die HARMONEE-Studie ist eine Zulassungsstudie in Japan. Der einzige Unterschied zwischen den zwei Gruppen ist der Stent. Da gibt es den Xience-Stent gegen den Combo-Stent, den AK-DES. Es ist nicht gestattet, in diesem Fall zwischen den beiden Armen eine andere Medikation zu geben. Das war auch bei den europäischen Zulassungsstudien nicht der Fall. Das ist der Grund.

Herr Dr. Deisler (Vorsitzender): Ich sehe keinen weiteren Fragensteller mehr. Dann darf ich mich bei Ihnen herzlich bedanken, dass Sie gekommen sind und uns bereichert haben. Wir werden natürlich weiter beraten. Ich wünsche Ihnen einen guten Nachhauseweg.

Die Sitzung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 12:32 Uhr