

Antikörperbeschichtete, medikamentenfreisetzende Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan

Auftrag: N13-01
Version: 1.0
Stand: 26.06.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Antikörperbeschichtete, medikamentenfreisetzende Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.10.2013

Interne Auftragsnummer:

N13-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Würdigung der Anhörung	2
2.1 Patientenvertreter	2
2.2 Studientypen	2
2.3 Vergleichsintervention.....	3
2.4 Einfluss von Störgrößen (Confoundern).....	3
2.5 Surrogatendpunkt.....	3
2.6 Verzerrungspotenzial / Verblindung.....	4
2.7 Literaturverzeichnis.....	6
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	7
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	7
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMS	bare metal stent (unbeschichteter Metallstent)
DES	drug eluting stent (medikamentenfreisetzender Stent)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JEMAH	Bundesvereinigung Jugendlicher und Erwachsener mit angeborenem Herzfehler
KHK	koronare Herzkrankheit
LLL	late lumen loss (Veränderung des angiografisch ermittelten Innendurchmessers)
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
TLR	target lesion revascularisation (erneute koronare Revaskularisation wegen symptomatischer KHK)

1 Dokumentation der Anhörung

Am 17.01.2014 wurde der (vorläufige) Berichtsplan in der Version Nr. 1.0 vom 10.01.2014 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 14.02.2014 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 2 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich in Kapitel 2. Im überarbeiteten Berichtsplan sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der überarbeitete Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

2.1 Patientenvertreter

In einer Stellungnahme wurde gebeten zu erläutern, warum die „Bundesvereinigung Jugendlicher und Erwachsener mit angeborenem Herzfehler (JEMAH)“ bei dieser Thematik als Patientenorganisation ausgewählt wurde.

Die Bearbeitung der an das Institut herangetragenen Fragen und Aufgaben erfordert die Konsultation von Patienten, Patientenvertretern sowie nationalen und internationalen Experten [1]. Dazu verfolgt das IQWiG zu Beginn eines Projektes einen regelhaften Prozess. Vonseiten des IQWiG wird eine Anfrage an die / den Sprecher/in des Koordinierungskreises der Patientenvertreter im G-BA gestellt mit der Bitte um Nennung der zuständigen Patientenvertreter für das Projekt. Diese werden dann regelhaft angeschrieben und zur Mitwirkung aufgefordert. Diese Vorgehensweise ist auch im vorliegenden Projekt befolgt worden. Auch wenn der für dieses Projekt benannte Patientenvertreter formal der oben genannten Patientenorganisation angehört, so hat er die Sichtweise von Patienten mit dem Krankheitsbild „Koronare Herzkrankheit“ vertreten. Hierbei wurden unter anderem patientenrelevante Endpunkte angesprochen und Hinweise auf die Beachtung besonderer Subgruppen gegeben.

Es ergab sich daraus keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.2 Studientypen

In einer Stellungnahme wurde der ausschließliche Einschluss von Studien der Evidenzstufe I in die Nutzenbewertung kritisiert, da eine solche Einschränkung dazu führe, dass ein Großteil wissenschaftlicher Erkenntnisse von vornherein ausgeschlossen bliebe.

Es ist unbestritten und internationaler Konsens, dass randomisierte kontrollierte Studien (RCT) für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse liefern. Für die Frage, ob und wann auch andere Studien als RCTs für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention herangezogen werden, gibt es keinen internationalen Standard. Wie in den Allgemeinen Methoden 4.1 des IQWiG [1] beschrieben, kann es zum Teil sinnvoll sein, nicht randomisierte Studien mit in die Bewertung einzubeziehen, allerdings „bedarf die Verwendung nicht randomisierter Studien als Nachweis der Kausalität einer Intervention einer besonderen Begründung bzw. besonderer

Voraussetzungen“. In der Stellungnahme findet sich jedoch keine solche Begründung oder ein Hinweis auf solchermaßen besondere Voraussetzungen.

Es ergab sich daraus keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.3 Vergleichsintervention

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass in der Konkretisierung des Auftrags des G-BA an das IQWiG als Vergleichsintervention die Implantation eines anderen Stents (medikamentenfreisetzender Stent (DES) oder unbeschichteter Metallstent (BMS)) festgelegt wurde.

In der Konkretisierung des Auftrags wurden vom G-BA Aspekte angeführt, die „insbesondere“ bei der Bewertung berücksichtigt werden sollen – darunter als Vergleichsintervention die Implantation eines anderen Stents (DES oder BMS). Das Institut ist in diesem Fall über diese Mindestanforderung bei der Festlegung der Vergleichsintervention hinausgegangen. Da bereits in der Nutzenbewertung zum Projekt N12-01 (AK-Stent) keine Einschränkung der Vergleichsintervention erfolgte [2] und keine fachlichen Argumente gegen eine Erweiterung sprachen, wurde für das Projekt N13-01 (AK-DES) ein analoges Vorgehen zu N12-01 gewählt.

Es ergab sich somit keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.4 Einfluss von Störgrößen (Confoundern)

In Bezug auf die im Berichtsplan formulierten patientenrelevanten Endpunkte, wurde in einer Stellungnahme angemerkt, dass insbesondere die Endpunkte „Hospitalisierung gesamt“, „Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit“ sowie „Körperliche Belastbarkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten, Arbeitsfähigkeit“ nicht ausschließlich von der verwendeten Stentechnologie abhängen, sondern auch wesentlich von den Merkmalsausprägungen der jeweiligen Studienpopulation zum Studieneintritt mit bestimmt werden.

Effekte von Confoundern spielen keine Rolle in randomisierten kontrollierten Studien, da sich bei ausreichend großer Stichprobengröße die mittels Randomisierung entstehenden Gruppen „sowohl bezüglich bekannter als auch unbekannter Confounder nicht systematisch unterscheiden“ [1]. Somit ist der in der Stellungnahme genannte Aspekt ein grundsätzliches Problem nicht-randomisierter Studien, das nicht durch die Wahl bestimmter Endpunkte behoben werden kann.

Es ergab sich daraus keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.5 Surrogatendpunkt

In einer Stellungnahme wurde die Auffassung vertreten, dass der „In-Stent Late Lumen Loss“ nach 9 Monaten ein Prädiktor der TLR-Rate nach 12 Monaten sei und somit als verlässlicher Surrogatparameter für mittelfristige Wirksamkeitsergebnisse angesehen werden könne.

„Surrogatendpunkte werden in der medizinischen Forschung häufig als Ersatz für patientenrelevante Endpunkte verwendet, meist um Aussagen zum patientenrelevanten (Zusatz-) Nutzen früher und einfacher zu erhalten. Die meisten Surrogatendpunkte sind jedoch in dieser Hinsicht nicht verlässlich und können bei der Nutzenbewertung irreführend sein“ [1]. Laut Methodenpapier des Instituts, Version 4.1, werden Surrogatendpunkte „im Rahmen der Nutzenbewertung des Institutes in der Regel nur dann in Betracht gezogen, wenn sie zuvor anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen (z. B. Arzneimittel mit vergleichbarem Wirkmechanismus) validiert wurden. Ein Surrogatendpunkt kann dann als valide gelten, wenn der Effekt auf den zu ersetzenden patientenrelevanten Endpunkt durch den Effekt auf den Surrogatendpunkt in einem ausreichenden Ausmaß erklärt wird“ [1].

Gemäß vorläufigem Berichtsplan zum Projekt N13-01 ist die „erneute koronare Revaskularisation wegen symptomatischer koronarer Herzkrankheit (KHK)“ (TLR) ein patientenrelevanter Endpunkt. In der Literatur [3], die von den Stellungnehmenden als Begründung für die Eignung des „In-Stent Late Lumen Loss“ als Surrogat für den Endpunkt TLR angeführt wurde, wurde der Zusammenhang zwischen angiographisch gemessenen Endpunkten – u. a. dem „In-Stent Late Lumen Loss“ – und der TLR-Rate untersucht. Allerdings wurde die Entscheidung zur TLR hier nicht allein aufgrund klinischer Symptome sondern auch aufgrund angiografisch ermittelter Restenosen (mit in der Regel niedriger Interventionsschwelle) getroffen. Im Rahmen der Untersuchung wurde somit nicht der im Berichtsplan beschriebene patientenrelevante Endpunkt TLR betrachtet. Außerdem zeigten die Autoren, dass es Unterschiede im funktionalen Zusammenhang von „Late Lumen Loss“ (LLL) und TLR gebe, je nachdem ob DES mit BMS oder mit anderen DES verglichen wurden. Die Autoren folgern, dass die Verwendung von LLL als Surrogat für TLR im letzteren Fall problematisch sei. Dass bedeutet, dass die eventuelle Eignung von LLL als Surrogat für TLR nicht generell über alle Stents hinweg angenommen werden kann. Entsprechende Daten zu einem Vergleich von antikörperbeschichteten medikamentenfreisetzenden Stents (AK-DES) mit DES bzw. BMS liegen bisher nicht vor. Die Validität des Surrogatparameters „In-Stent Late Lumen Loss“ für den patientenrelevanten Endpunkt „erneute koronare Revaskularisation wegen symptomatischer KHK“ wurde somit bisher nicht gezeigt.

Es ergab sich daraus keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.6 Verzerrungspotenzial / Verblindung

In einer Stellungnahme wurde bezüglich möglicher Aspekte des Verzerrungspotenzials darauf hingewiesen, dass klinische Studien, in denen verschiedene Stenttechnologien verglichen werden, regelhaft nicht verblindet seien, da die behandelnden Ärzte praktisch nicht verblindet werden könnten.

Das Institut stimmt dem Stellungnehmenden zu, dass es bei klinischen Studien, die den Vergleich verschiedener Stenttechnologien bzw. verschiedener Stents zum Inhalt haben, im

Regelfall nicht möglich ist, den behandelnden Arzt zu verblinden, da es beispielsweise Unterschiede im Aussehen der Stents oder bei der Implantationsprozedur gibt. In manchen Fällen kann es auch unmöglich sein, die weiterbehandelnden Ärzte zu verblinden, weil sich die postinterventionelle Weiterbehandlung je nach Stenttechnologie unterscheidet. Jedoch kann eine fehlende Verblindung das Verzerrungspotenzial beeinflussen, ungeachtet dessen, ob es möglich ist, eine Studie verblindet durchzuführen. Der Aspekt der Verblindung muss also berücksichtigt werden. Zudem ist festzuhalten, dass es bei solchen Studien möglich ist, zumindest die Patienten und die endpunkterhebenden Personen zu verblinden.

Es ergab sich daraus keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.7 Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Antikörperbeschichtete Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen bei Patienten mit hohem Restenoserisiko: Rapid Report; Auftrag N12-01; Version 1.1 [online]. 07.09.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 138). URL: https://www.iqwig.de/download/N12-01_Rapid-Report_Version_1-1_Antikoerperbeschichtete-Stents.pdf.
3. Pocock SJ, Lansky AJ, Mehran R, Popma JJ, Fahy MP, Na Y et al. Angiographic surrogate end points in drug-eluting stent trials: a systematic evaluation based on individual patient data from 11 randomized, controlled trials. J Am Coll Cardiol 2008; 51(1): 23-32.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation/ Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deutsche Krankenhaus- gesellschaft	Bielecki, Eva	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Hage, Kirsten	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Schlottmann, Nicole	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.					
OrbusNeich Medical GmbH	Beerhalter, Stefan	ja	ja	nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung¹, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung¹, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

¹ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Deutsche Krankenhausgesellschaft.....	A 2
A.1.2 – OrbusNeich Medical GmbH.....	A 5

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Deutsche Krankenhausgesellschaft

Autoren:

- Bielecki, Eva
- Hage, Kirsten
- Schlottmann, Nicole

Vorab per E-Mail und Fax

Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- Stellungnahme zum Berichtsplan < N13-01 >
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Dezernat V/Medizin

Telefon +49 30 39801-
Fax +49 30 39801-
E-Mail ke@dkgev.de

Datum 13.02.2014 Dez. V/Dr. Schl

Stellungnahme der Deutschen Krankenhausgesellschaft zum vorläufigen Berichtsplan N13-01 „Antikörperbeschichtete, medikamentenfreisetzende Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen“

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,
sehr geehrte Damen und Herren,

zu dem oben genannten Berichtsplan nehmen wir im Folgenden Stellung.

Der Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut gem. § 139a Abs. 3, 1. SGB V am 22.10.2013 mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Behandlung von Koronargefäßstenosen mit antikörperbeschichteten, medikamentenfreisetzenden Stents beauftragt.

Der spätere Abschlussbericht soll eine Grundlage für die Beratungen des G-BA zur Bewertung der Behandlung von Koronargefäßstenosen mit antikörperbeschichteten, medikamentenfreisetzenden Stents nach § 137c SGB V (Methodenbewertung stationär) darstellen.

Gemäß § 137c SGB V hat der G-BA zu prüfen, ob Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewendet werden oder angewendet werden sollen, für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Die Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) als eine Trägerorganisation des G-BA nimmt zum vorliegenden Berichtsplan des Instituts wie folgt Stellung:

1. Wir begrüßen es sehr, dass im Rahmen der Berichterstellung spezifische Expertise durch Patientenvertreter einbezogen wurde, halten aber die Patientenvertreter der „Bundesvereinigung Jugendlicher und Erwachsener mit angeborenem Herzfehler (JEMAH)“ bei dieser Thematik, nämlich der Behandlung von Gefäßstenosen bei koronarer Herzkrankheit, nicht für die geeigneten Gruppe betroffener Patienten. Für eine Erläuterung, warum genau diese Patientenorganisation ausgewählt wurde, wären wir

Ihnen dankbar, da wir diese Patientengruppe für die zur Bewertung anstehende Methode nicht für die richtige Zielgruppe halten.

2. Die von Ihnen vorab anhand der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte Einschränkung der zu berücksichtigenden Primärliteratur auf Studien der Evidenzstufen I halten wir für nicht sachgerecht und nicht konform mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA. Daher hat die DKG bei Auftragserteilung einer Einschränkung auf Studien der Evidenzstufe I auch nicht zugestimmt. Zu dieser Problematik haben wir bereits mehrfach im Rahmen von Stellungnahmen u. a. zur allgemeinen Methodik des Instituts hingewiesen. Die Einschränkungen führen dazu, dass ein Großteil wissenschaftlicher Erkenntnisse von vornherein ausgeschlossen bleibt. Damit kann insbesondere die „Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes“, die ausdrücklich Gegenstand des Auftrages vom 20.10.2013 ist, nicht sachgerecht erfolgen.

Wir behalten uns vor, ggf. ergänzende Aspekte in das weitere Verfahren einzubringen. Zudem weisen wir darauf hin, dass dieses nicht die Stellungnahme einer Einzelperson, sondern der DKG als Organisation darstellt. Wir behalten uns im Falle einer Anhörung vor, weitere oder auch andere als die unterzeichnenden Personen von Seiten der DKG zu der Anhörung zu entsenden.

Mit freundlichen Grüßen
Der Hauptgeschäftsführer
Im Auftrag



Dr. med. N. Schlottmann
Geschäftsführerin Dezernat Medizin



Dr. med. E. Bielecki, MPH
Referentin Dezernat Medizin



Kirsten Hage, MPH
Referentin Dezernat Medizin

A.1.2 – OrbusNeich Medical GmbH

Autoren:

- Beerhalter, Stefan

Auftragsnummer:	N13-01
Antikörperbeschichtete medikamentenfreisetzende Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen	

Als Hersteller des AK-DES „Combo™ Dual Therapy Stent“ ergreift die Firma OrbusNeich Medical GmbH gerne die Möglichkeit, zum IQWiG-Berichtsplan N13-01 vom 10. Januar 2014 Stellung zu nehmen.

Ausführungen zum neuen Stentkonzept, dem kommenden Studienprogramm und der bisherigen Schwäche konventioneller DES im Langzeitverlauf (TLR-Raten) wurden bereits in der Stellungnahme an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Bekanntmachung des Beratungsthemas geliefert. Diese Stellungnahme liegt unseren Informationen zufolge dem IQWiG vor, weshalb wir an dieser Stelle auf das Dokument verweisen dürfen.

In Ergänzung zu dem Dokument weisen wir in Bezug auf den vorläufigen Berichtsplan auf zwei Sachverhalte hin.

1. Zeitpunkt der Bewertung

Der AK-DES hat die CE-Zertifizierung im Mai 2013 erhalten, das heißt vor etwa zehn Monaten. Vor dem Hintergrund des Zulassungsprozesses war eine randomisiert-kontrollierte Studie (RCT) initiiert worden, die sogenannte REMEDEE-Studie (Randomized Evaluation of an abluMinal sirolimus coatED bio-Engineered stEnt, NCT00967902). Die Studie zeigt die Sicherheit und Wirksamkeit des AK-DES und seine Nichtunterlegenheit gegenüber einem DES der ersten Generation in einem klinischen Setting hinsichtlich des späten In-Stent-Lumenverlustes (einem Prädiktor der Rate der Zielläsionsrevaskularisationen, TLR). Die Studie lässt auf eine Gleichwertigkeit der Fähigkeit zur Restenosevermeidung schließen.

Auftragsnummer:	N13-01
Antikörperbeschichtete medikamentenfreisetzende Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen	

Die REMEDEE-Studie ist der Beginn eines robusten, klinischen Studienprogramms, das mittlerweile von OrbusNeich Medical GmbH auf den Weg gebracht worden ist. Vor dem Hintergrund des Entwicklungs- und Anwendungskonzepts des AK-DES wird der Fokus des Studienprogramms weniger auf einem Wirksamkeitsvergleich zu konventionellen DES in der kurzen bis mittleren Frist liegen. Vielmehr sind die Studien darauf ausgerichtet, den patientenrelevanten Nutzen einer höheren Sicherheit und eines langfristig stabileren Wirksamkeitsergebnisses nachzuweisen.

Eine Reihe von Studien sind noch nicht abgeschlossen, so z.B. die REMEDEE-Studie (NCT00967902, N=180, 5 Jahres-Follow-up noch laufend), die REMEDEE-Register-Studie (NCT01874002, N=1000) , die EGO-COMBO-Studie (NCT 01756807, N=60), die HARMONEE-Studie (Protokoll VP-0601, N=572), die REDUCE-Studie (Protokoll VP-9207, N=1500), die MASCOT-Register-Studie (N=2500), die REMEDEE-OCT-Studie (NCT001405287, N=60) oder die spezifisch deutsche DTS.DE Register-Studie (N=1000). Die Studien untersuchen Langzeiteffekte des AK-DES.

Es gibt also aus der RCT-Studie REMEDEE hinreichende Ergebnisse, die die Sicherheit und Wirksamkeit AK-DES Stents belegen. Ein breiteres klinisches Studienprogramm ist jedoch schon auf den Weg gebracht, weiterführende Ergebnisse und Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zu generieren; sie werden aber erst in einiger Zeit vorliegen. Übergeordnet betrachtet erfolgt die Untersuchung des Nutzens der Methode „AK-DES“ zu früh. Dabei ist OrbusNeich bewusst, dass das IQWiG den Auftrag des G-BA ausführt. Eine Überprüfung der Krankenhausbehandlung mit AK-DES nach § 137 c SGB V ist wegen des dortigen Gedankens der Innovationsförderung und den im Krankenhaus grundsätzlich vorliegenden Kontrollmechanismen zum Schutz des Patienten nicht schon unmittelbar nach dem erst beginnenden Einsatz angezeigt.

Auftragsnummer:	N13-01
Antikörperbeschichtete medikamentenfreisetzende Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen	

Zudem erlauben die bereits vorliegenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit im Zusammenhang mit der CE-Zertifizierung grundsätzlich die Erstattung im Krankenhaus und zeigen das Potential des Einsatzes von AK-DES Stents als alternative Behandlungsmethode. Es ist daher zunächst allenfalls eine Erprobung durchzuführen. In diesem Zusammenhang möchte OrbusNeich Medical GmbH darauf hinweisen, dass im Dezember 2013 Gespräche mit dem G-BA hinsichtlich einer möglichen Antragstellung auf Erprobung gemäß §137e SGB V initiiert wurden; die Beratung wird am 7. März 2014 stattfinden.

2. IQWiG Berichtsplan

Einige Anmerkungen zum vorläufigen Berichtsplan sind nachfolgend aufgelistet:

- Nach unserem Verständnis ist die Vergleichsbehandlung im Rahmen der IQWiG-Prüfung die Implantation eines anderen Stents (DES oder BMS); vgl. Konkretisierung des Auftrags des G-BA vom 17. Oktober 2013. Dies sollte im Berichtsplan klarer werden.
- Richtigerweise benennt der Berichtsplan einleitend die wesentlichen Schwierigkeiten beim Einsatz von Koronarstents: eine Balance zwischen Reendothelialisierung und Vermeidung von Restenosen zu finden, bei Optimierung der Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung. Der AK-DES weist das Potenzial auf, den Einsatz von Koronarstents unter diesen Gesichtspunkten zu verbessern.
- Es ist zu begrüßen, dass die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung recht offen gefasst sind.

Auftragsnummer:	N13-01
Antikörperbeschichtete medikamentenfreisetzende Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen	

- Bezüglich der gelisteten, patientenrelevanten Endpunkte ist festzuhalten, dass insbesondere die Endpunkte „Hospitalisierung gesamt“, „Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit“ sowie „Körperliche Belastbarkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten, Arbeitsfähigkeit“ nicht ausschließlich von der verwendeten Stenttechnologie abhängen, sondern auch wesentlich von den Merkmalsausprägungen der jeweiligen Studienpopulation zum Studieneintritt sowie einer Reihe von Confounderparametern. Nach unserer Kenntnis gibt es keine Stent-Studie, die diese Endpunkte erhoben hat.
- Wie in der Stellungnahme an den G-BA im November ausgeführt ist der „In-Stent Late Lumen Loss“ nach 9 Monaten ein Prädiktor der TLR-Rate nach 12 Monaten und somit ein verlässlicher Surrogatparameter für mittelfristige Wirksamkeitsergebnisse.
- Bezüglich möglicher Aspekte des Verzerrungspotenzials sei darauf hingewiesen, dass im Rahmen von klinischen Studien zu Stentimplantationen regelhaft Open-Label Studien geführt werden, da die behandelnden Ärzte praktisch nicht verblindet werden können, wenn unterschiedliche Stenttechnologien miteinander verglichen werden (unterschiedliches Aussehen, unterschiedliche Charakteristika der Implantation, unterschiedlich lange Begleitmedikation etc.).

Mit freundlichen Grüßen



OrbusNeich
OrbusNeich Medical GmbH
Gustav-Stresemann-Ring 1
65189 Wiesbaden