

# **Antikörperbeschichtete, medikamentenfreisetzende Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen**

## **Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)**

Auftrag: N13-01  
Version: 1.0  
Stand: 30.06.2015

# 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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Zu diesem Vorbericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite       |
|---|-------------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....  | <b>vii</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....  | <b>viii</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | <b>ix</b>   |
| <b>Kurzfassung</b> .....  | <b>xi</b>   |
| <b>1 Hintergrund</b> .....  | <b>1</b>    |
| <b>2 Ziel der Untersuchung</b> .....  | <b>4</b>    |
| <b>3 Projektbearbeitung</b> .....   | <b>5</b>    |
| <b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</b> .....  | <b>5</b>    |
| <b>3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf</b> .....   | <b>5</b>    |
| <b>4 Methoden</b> .....   | <b>7</b>    |
| <b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....   | <b>7</b>    |
| 4.1.1 Population.....   | 7           |
| 4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....  | 7           |
| 4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte .....  | 7           |
| 4.1.4 Studientypen .....  | 8           |
| 4.1.5 Studiendauer .....  | 8           |
| 4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss .....  | 8           |
| 4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....  | 9           |
| <b>4.2 Informationsbeschaffung</b> .....  | <b>9</b>    |
| 4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche .....  | 9           |
| 4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien..... | 9           |
| 4.2.2.1 Systematische Übersichten .....   | 9           |
| 4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister .....  | 10          |
| 4.2.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....   | 10          |
| 4.2.2.4 Unterlagen von Herstellerfirmen .....   | 10          |
| 4.2.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen .....   | 11          |
| 4.2.2.6 Informationen aus der Anhörung.....   | 11          |
| 4.2.3 Selektion relevanter Studien.....   | 11          |
| <b>4.3 Informationsbewertung</b> .....  | <b>12</b>   |
| <b>4.4 Informationssynthese und -analyse</b> .....  | <b>13</b>   |
| 4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....  | 14          |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| 4.4.2      | Meta-Analysen .....   | 14        |
| 4.4.3      | Sensitivitätsanalysen .....   | 15        |
| 4.4.4      | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....   | 15        |
| <b>4.5</b> | <b>Änderungen der Methodik.....</b>   | <b>16</b> |
| <b>5</b>   | <b>Ergebnisse.....</b>  | <b>17</b> |
| <b>5.1</b> | <b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....</b>  | <b>17</b> |
| 5.1.1      | Bibliografische Literaturrecherche.....   | 17        |
| 5.1.2      | Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien..... | 18        |
| 5.1.2.1    | Systematische Übersichten .....   | 18        |
| 5.1.2.2    | Öffentlich zugängliche Studienregister .....  | 19        |
| 5.1.2.3    | Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....   | 19        |
| 5.1.2.4    | Unterlagen von Herstellerfirmen .....   | 20        |
| 5.1.2.5    | Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen .....   | 20        |
| 5.1.2.6    | Informationen aus der Anhörung.....   | 20        |
| 5.1.3      | Resultierender Studienpool .....  | 20        |
| <b>5.2</b> | <b>Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....</b>   | <b>21</b> |
| 5.2.1      | Studiendesign und Studienpopulationen .....   | 21        |
| 5.2.2      | Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....   | 31        |
| <b>5.3</b> | <b>Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....</b>  | <b>32</b> |
| 5.3.1      | Gesamtmortalität und kardiale Mortalität .....  | 34        |
| 5.3.2      | Kardiale Morbidität .....   | 36        |
| 5.3.2.1    | Nicht tödlicher Myokardinfarkt.....   | 36        |
| 5.3.2.2    | Angina pectoris .....   | 38        |
| 5.3.3      | Hospitalisierungen.....   | 38        |
| 5.3.4      | Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie.....   | 38        |
| 5.3.4.1    | Gesamtrate SAE.....   | 39        |
| 5.3.4.2    | Akuter CABG .....   | 40        |
| 5.3.4.3    | Andere vaskuläre Ereignisse.....  | 42        |
| 5.3.5      | Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....   | 45        |
| 5.3.6      | Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit.....   | 45        |
| 5.3.7      | Körperliche Belastbarkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten, Arbeitsfähigkeit .....   | 46        |
| 5.3.8      | Ergänzend dargestellter Endpunkt.....   | 46        |
| 5.3.9      | Sensitivitätsanalysen .....   | 46        |
| 5.3.10     | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....   | 46        |
| 5.3.11     | Zusammenfassung der Beleglage .....   | 46        |
| <b>6</b>   | <b>Diskussion.....</b>  | <b>48</b> |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>7</b> | <b>Fazit.....</b>  | <b>53</b> |
| <b>8</b> | <b>Liste der eingeschlossenen Studien .....</b>  | <b>54</b> |
| <b>9</b> | <b>Literatur .....</b>   | <b>55</b> |
|          | <b>Anhang A – Suchstrategien .....</b>   | <b>62</b> |
|          | A.1 – Bibliografische Literaturrecherche .....   | 62        |
|          | A.2 – Suche in Studienregistern .....  | 65        |
|          | <b>Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen .....</b>       | <b>67</b> |
|          | <b>Anhang C – Liste der ausgeschlossenen G-BA-Referenzen mit Ausschlussgründen .....</b> | <b>68</b> |
|          | <b>Anhang D – Zusammenfassende Dokumentation der Anfragen beim Hersteller.....</b>       | <b>69</b> |
|          | <b>Anhang E – Ergänzend dargestellter Endpunkt In-Stent LLL .....</b>                    | <b>71</b> |

## Tabellenverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....  | 8            |
| Tabelle 2: In Studienregistern identifizierte relevante Studien.....  | 19           |
| Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz .....   | 19           |
| Tabelle 4: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens<br>OrbusNeich Medical GmbH.....                                       | 20           |
| Tabelle 5: Studienpool der Nutzenbewertung.....   | 21           |
| Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Übersicht .....   | 24           |
| Tabelle 7: Charakteristika der Interventionen in den eingeschlossenen Studien .....   | 26           |
| Tabelle 8: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien.....   | 28           |
| Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation.....   | 30           |
| Tabelle 10: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene .....   | 31           |
| Tabelle 11: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte, Datenverfügbarkeit .....  | 33           |
| Tabelle 12: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität<br>und kardiale Mortalität .....                            | 34           |
| Tabelle 13: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität .....  | 35           |
| Tabelle 14: Ergebnisse zum Endpunkt kardiale Mortalität.....  | 36           |
| Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Myokardinfarkt.....  | 37           |
| Tabelle 16: Ergebnisse zum Endpunkt Myokardinfarkt .....  | 38           |
| Tabelle 17: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtrate SAE .....   | 39           |
| Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtrate SAE .....  | 40           |
| Tabelle 19: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: akuter CABG <sup>a</sup> .....   | 41           |
| Tabelle 20: Ergebnisse zum Endpunkt akuter CABG.....  | 42           |
| Tabelle 21: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene:<br>Gefäßkomplikationen, zerebrovaskuläre Ereignisse, Blutungsereignisse..... | 43           |
| Tabelle 22: Ergebnisse zu den Endpunkten Gefäßkomplikationen, zerebrovaskuläre<br>Ereignisse, Blutungsereignisse.....                           | 44           |
| Tabelle 23: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....   | 47           |
| Tabelle 24: Übersicht über die Herstelleranfragen .....   | 69           |
| Tabelle 25: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: In-Stent LLL.....  | 71           |
| Tabelle 26: Ergebnisse zum ergänzend dargestellten Endpunkt In-Stent LLL.....   | 72           |



## Abbildungsverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings .....  | 18           |
| Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein)..... | 21           |
| Abbildung 3: Forest Plot für den Endpunkt Gesamtmortalität: AK-DES versus DES (Effektmaß: Odds Ratio) .....  | 36           |
| Abbildung 4: Forest Plot für den Endpunkt Gesamtrate SAE: AK-DES versus DES (Effektmaß: Odds Ratio) .....  | 40           |
| Abbildung 5: Forest Plot für den Endpunkt Gefäßkomplikationen: AK-DES versus DES (Effektmaß: Odds Ratio) .....   | 45           |
| Abbildung 6: Forest Plot für den Endpunkt zerebrovaskuläre Ereignisse: AK-DES versus DES (Effektmaß: Odds Ratio).....  | 45           |
| Abbildung 7: Forest Plot für den Endpunkt Blutungsereignisse: AK-DES versus DES (Effektmaß: Odds Ratio) .....  | 45           |

## Abkürzungsverzeichnis

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| ACC              | American College of Cardiology   |
| ACL              | Angiographic Core Laboratory   |
| AE               | adverse event (unerwünschtes Ereignis)   |
| AHA              | American Heart Association   |
| AK               | Antikörper   |
| AK-DES           | antibody coated, drug eluting stent (antikörperbeschichteter, medikamentenfreisetzender Stent) |
| AKS              | akutes Koronarsyndrom  |
| ASS              | Acetylsalicylsäure   |
| BMS              | bare metal stent (unbeschichteter Metallstent)   |
| CABG             | coronary artery bypass grafting (kardiale Bypassoperation)                                     |
| CCS              | Canadian Cardiovascular Society  |
| CEC              | clinical events committee (klinisches Endpunktkomitee)   |
| CONSORT          | Consolidated Standards of Reporting Trials   |
| CSZ              | Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium                                  |
| CTO              | chronical total occlusion (chronischer Kompletverschluss)                                      |
| DAPT             | dual antiplatelet therapy (duale Antiplättchentherapie)  |
| DES              | drug eluting stent (medikamentenfreisetzender Stent)   |
| EACTS            | European Association for Cardio-Thoracic Surgery   |
| EES              | Everolimus-eluting Stent (Everolimus freisetzender Stent)                                      |
| EPC              | endothelial progenitor cells (endotheliale Progenitorzellen)                                   |
| ESC              | European Society of Cardiology   |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss  |
| HTA              | Health Technology Assessment   |
| ITT              | intention to treat   |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                               |
| KHK              | koronare Herzkrankheit   |
| LLL              | late lumen loss (Veränderung des angiografisch ermittelten Gefäßinnendurchmessers)             |
| MACE             | major adverse cardiac event (schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis)                        |
| MI               | Myokardinfarkt   |
| NSTEMI           | Non-ST-elevation myocardial infarction (Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt)                       |
| OCT              | optical coherence tomography (optische Kohärenztomografie)                                     |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| PCI              | percutaneous coronary intervention (perkutane koronare Intervention)                         |
| PES              | Paclitaxel-eluting Stent (Paclitaxel freisetzender Stent)                                    |
| PTCA             | percutaneous transluminal coronary angioplasty (perkutane transluminale Koronarangioplastie) |
| RCT              | randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)                             |
| SAE              | serious adverse event (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)                               |
| SCAI             | Society of Cardiovascular Angiography and Interventions                                      |
| SES              | Sirolimus-eluting Stent (Sirolimus freisetzender Stent)                                      |
| STEMI            | ST-elevation myocardial infarction (ST-Streckenhebungsinfarkt)                               |
| TLR              | target lesion revascularisation (Revaskularisation an der Zielläsion)                        |
| TVF              | target vessel failure (Therapieversagen im Zielgefäß)  |
| TVR              | target vessel revascularisation ((Revaskularisation im Zielgefäß)                            |
| ZES              | Zotalimus-eluting Stent (Zotalimus freisetzender Stent)                                      |

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.10.2013 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung antikörperbeschichteter, medikamentenfreisetzender Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen beauftragt.

## **Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit der Implantation eines antikörperbeschichteten, medikamentenfreisetzenden Stents (AK-DES) im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen

bei Patienten, bei denen aufgrund einer koronaren Herzerkrankung eine Stent-Implantation indiziert ist, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

## **Methoden**

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingeschlossen, die die Implantation eines AK-DES zur Behandlung von Koronargefäßstenosen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte untersuchten.

Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die letzte Suche fand am 20.01.2015 statt.

Darüber hinaus wurden öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie vom G-BA übermittelte Unterlagen und die aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan zur Verfügung gestellten Publikationen gesichtet. Zudem wurde der Hersteller des – nach derzeitigem Kenntnisstand – einzigen in Deutschland auf dem Markt erhältlichen AK-DES bezüglich relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien wurde für das Ergebnis aus der bibliografischen Literaturrecherche, öffentlich zugänglichen Studienregistern und durch den G-BA übermittelten Unterlagen von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Die Selektion relevanter Studien aus den übrigen Suchquellen wurde von einem Reviewer durchgeführt und durch einen Zweiten überprüft.

Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben. Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst.

### ***Ergebnisse***

Insgesamt wurden 2 Studien (REMEDEE und REMEDEE OCT) als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. Bei beiden Studien handelte es sich um multizentrische RCTs, welche die Verwendung von AK-DES und DES zur Behandlung von Koronarstenosen untersuchten. Die Studiengröße belief sich auf 183 bzw. 60 Patienten.

Zu beiden Studien wurden unveröffentlichte Studienprotokolle und Studienberichte vom Hersteller des in den Studien untersuchten AK-DES bereitgestellt, die bei der Bewertung Berücksichtigung fanden.

Beide Studien wiesen ein auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial auf.

Es konnten Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtmortalität, kardiale Mortalität, Myokardinfarkt, akuter CABG, Gesamtrate SAE, Gefäßkomplikationen, zerebrovaskuläre Ereignisse und Blutungsereignisse ausgewertet werden. Hinsichtlich mehrerer Endpunkte wurde jedoch eine unzureichende Datenlage konstatiert.

Für die berichteten patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, kardiale Mortalität und Myokardinfarkt wurde in beiden Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial ermittelt. In der Studie REMEDEE wurde zusätzlich das Verzerrungspotenzial zum Endpunkt Gefäßkomplikationen als niedrig eingestuft. Zu allen anderen patientenrelevanten Endpunkten wurde ein auf Endpunktebene hohes Verzerrungspotenzial attestiert.

Die Ergebnisse der Interventionsgruppe (AK-DES) unterscheiden sich für keinen der oben genannten, berichteten patientenrelevanten Endpunkte statistisch signifikant von denen der Kontrollgruppe (DES).

Zu den patientenrelevanten Endpunkten Angina pectoris, Hospitalisierung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit sowie körperliche Belastbarkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten und Arbeitsfähigkeit waren keine Daten für entsprechende Auswertungen verfügbar.

Zusammenfassend lässt sich auf Basis der Auswertungen der verfügbaren Ergebnisse zu den oben genannten Endpunkten kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des AK-DES gegenüber DES ableiten.

**Fazit**

Für keinen der patientenrelevanten Endpunkte ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer Behandlung mit der Implantation eines antikörperbeschichteten, medikamentenfreisetzenden Stents (AK-DES) im Vergleich zu DES bei Patienten, bei denen aufgrund einer koronaren Herzerkrankung eine Stent-Implantation indiziert ist. Für die meisten Endpunkte lag eine unzureichende Datenlage vor. Vergleiche zu anderen Behandlungsoptionen konnten nicht identifiziert werden.

**Schlagwörter:** Stents, Koronararterienerkrankung, Myokardinfarkt, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

**Keywords:** Stents, Coronary Artery Disease, Myocardial Infarction, Benefit Assessment, Systematic Review

## 1 Hintergrund

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine der häufigsten klinischen Manifestationen der Atherosklerose und Atherothrombose. Hierbei kommt es zu einer Stenosierung der Herzkranzgefäße. Diese führt im fortgeschrittenen Stadium (zum Teil in Kombination mit Spasmen und Thrombosen der Koronararterien) zu einer Minderperfusion des Myokards. Das Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf im Herzmuskel (myokardiale Ischämie) äußert sich klinisch in der Regel als Angina pectoris. Es lassen sich chronische und akute Formen der KHK unterscheiden.

Meist tritt die KHK als chronisch stabile Angina pectoris in Erscheinung. Ausgelöst durch körperliche Belastung oder andere Reize (z. B. Kälte, psychische Belastung) kommt es zu wiederkehrenden, gleichbleibenden Beschwerden, die jedoch von kurzer Dauer sind. Leitsymptome einer Angina pectoris sind der Brustschmerz mit Ausstrahlung in den linken Arm, den Rücken, den Kieferwinkel oder den Oberbauch und das thorakale Engegefühl [1-3]. Myokardiale Ischämien können aber auch ohne typische Angina pectoris auftreten (stumme Ischämien); sie können auch die Ursache von ventrikulären Rhythmusstörungen bis hin zu plötzlichen Todesfällen (plötzlicher Herztod) sein.

Die akuten Formen der KHK werden unter dem Begriff des akuten Koronarsyndroms (AKS) zusammengefasst. Klinisch treten sie in Form einer instabilen Angina pectoris, eines akuten Myokardinfarkts oder eines plötzlichen rhythmogenen Herztods in Erscheinung. Der Begriff „instabile Angina pectoris“ umfasst verschiedene Schweregrade einer akuten KHK mit pektanginösen Beschwerden, die neu aufgetreten und stärkeren Grades sind, die länger anhaltend, stärker oder bei einer niedrigeren Schwelle als gewohnt auftreten oder die bei Ruhe in der Regel mehr als 20 Minuten dauern [4].

Beim akuten Myokardinfarkt wird der sogenannte Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt (NSTEMI, früher „nicht transmuraler Infarkt“ oder „Non-Q-Wave-Myokardinfarkt“) vom sogenannten ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI, früher „transmuraler Infarkt“ oder „Q-Wave-Myokardinfarkt“) unterschieden [5]. Beiden gemeinsam ist die Erhöhung spezifischer kardialer Enzyme, die bei der instabilen Angina pectoris per definitionem fehlt. Die Abgrenzung zwischen den verschiedenen Formen der KHK ist für die therapeutischen Konsequenzen wesentlich, kann jedoch im Einzelfall schwierig sein.

Die KHK führt mit ihren beiden zentralen Erscheinungsformen (chronische ischämische Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt) die Liste der Todesursachen in Deutschland an (Daten von 2013) [6]. Neben der Mortalität bedingt die KHK auch erhebliche Morbidität. Auch die Lebensqualität und die Alltagsaktivitäten von KHK-Patienten sind eingeschränkt [7-10].

Die Diagnose und Therapie der KHK sind in verschiedenen evidenzbasierten Leitlinien detailliert beschrieben [1,3,11-15]. Neben einer optimalen medikamentösen Therapie besteht ein wesentliches Therapieprinzip bei der KHK darin, verengte oder verschlossene Koronargefäße wieder zu eröffnen und/oder zu weiten. Eine solche Revaskularisation kann entweder mittels der koronaren Bypasschirurgie (CABG) oder durch eine perkutane koronare Intervention (PCI) erfolgen. Der Begriff „PCI“ beinhaltet die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) mit und ohne Stent-Implantation; jedoch hat die Implantation von koronaren Stents inzwischen die alleinige PTCA weitestgehend ersetzt [16,17]. Die Stent-Implantation als interventionelles Verfahren konkurriert in vielen Indikationen aber weiterhin mit der koronaren Bypasschirurgie [18].

Revaskularisierende Maßnahmen können, wenn auch seltener, sowohl bei chronisch stabiler KHK als auch beim akuten Koronarsyndrom (d. h. bei instabiler Angina pectoris, beim NSTEMI oder STEMI) indiziert sein. Wenn bei chronisch stabiler KHK die pektanginösen Beschwerden medikamentös nicht ausreichend kontrolliert werden können, kann eine Revaskularisation sinnvoll sein [1,15], nicht jedoch bei Patienten mit unkomplizierter chronisch stabiler oder asymptomatischer KHK [3,19]. Ferner wird bei bestimmten Patienten mit einer instabilen Angina pectoris oder einem NSTEMI, z. B. Risikopatienten mit einer koronaren Mehrgefäßerkrankung, eine PCI empfohlen [15]. Auch die Behandlung beim STEMI besteht in der möglichst raschen Wiedereröffnung des Infarktgefäßes in der Regel mittels PCI [15,20]. Für die Auswahl der optimalen Revaskularisationsmethode (PCI oder CABG) sind in der nicht akuten Situation verschiedene Kriterien (z. B. Lokalisation, Länge und Ausmaß der Stenose, Anzahl der betroffenen Gefäße, Koronaranatomie, Art der Vorbehandlung, Alter) wesentlich, sodass hier derzeit eine individualisierte Therapiewahl empfohlen wird [1,3,15].

Ein Grund für die zunehmende Verwendung der Stentangioplastien liegt u. a. in der ständigen Weiterentwicklung der Stents. Die Stents der ersten Generation bestehen aus reinem Metall (bare metal stents [BMS]) und bergen das Risiko, dass die Reendothelialisierung über eine Neointimahyperplasie zu einer Restenose im Stent führt. Im Vergleich zu den BMS können die medikamentenfreisetzenden Stents (drug eluting stents [DES]) offensichtlich das Risiko einer Restenose und die Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisation deutlich senken [21,22], sodass ab 2003 die beschichteten die unbeschichteten Stents zunehmend verdrängen [23,24].

Restenosen lassen sich in frühe und späte unterscheiden. Das Risiko einer Restenose hängt von verschiedensten Faktoren ab, z. B. der Länge, dem Ausmaß und dem Alter von Gefäßverengung oder -verschluss, der Lage und Krümmung des Gefäßes, dem Vorhandensein von Gefäßverzweigungen, dem Vorhandensein eines Thrombus sowie patientenbezogenen Risikofaktoren (z. B. Diabetes mellitus). Das American College of Cardiology (ACC) und die American Heart Association (AHA) haben 1988 eine weithin akzeptierte Risikoklassifikation entwickelt [25], die eine eindeutige Einteilung des Restenoserisikos erlaubt. Diese ACC / AHA-Kriterien für die Stenosemorphologie wurden 2000 von der Society of Cardio-



vascular Angiography and Interventions (SCAI) vereinfacht und validiert [26,27]. Das Restenoserisiko beeinflusst die Entscheidung zwischen BMS und DES, wobei die DES bei höherem Restenoserisiko zu bevorzugen sind [13].

Die antithrombotische Therapie nimmt bei der Behandlung aller Formen der KHK eine zentrale Rolle ein [28]. Hierbei kommen neben Acetylsalicylsäure (ASS) und Heparin auch Glykoprotein-IIb / IIIa-Antagonisten und Thienopyridine wie Clopidogrel zum Einsatz. Im Zusammenhang mit der Stentangioplastie ist vor allem das Erfordernis einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung (ASS plus Thienopyridin) wichtig. Sie wird für die medikamentöse Therapie jedes akuten Koronarsyndroms und nach jeder Stent-Implantation empfohlen [3,13]. Insbesondere nach Implantation eines DES kann die verzögerte Reendothelialisierung dazu führen, dass das Risiko einer Stent-Thrombose im Vergleich zu BMS längerfristig erhöht ist [14,29,30]. Die optimale Dauer der dualen Antiplättchentherapie (DAPT), die in Abhängigkeit vom verwendeten Stent und von der zugrunde liegenden PCI-Indikation mit 1 bis mindestens 12 Monaten angegeben wird [13,15], ist Gegenstand vieler Studien [31-33].

Um eine frühe und gezielte Reendothelialisierung und Einheilung des Stents zu erreichen, möglichst ohne dass aber eine Neointimahyperplasie auftritt, wurde ein Stent entwickelt, dessen Oberfläche mit Anti-CD34-Antikörpern beschichtet ist. An diese Antikörper (AK) binden sich im Blut zirkulierende endotheliale Progenitorzellen, die dann die Ausbildung einer Neointima induzieren [34,35]. Durch dieses Konzept der beschleunigten Einheilung kann möglicherweise auch die notwendige Dauer einer längerfristigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung verkürzt werden. Eine Auswertung der Studienergebnisse im Rahmen einer vorhergehenden Nutzenbewertung deutete darauf hin, dass Patienten mit hohem Restenoserisiko einen geringeren Nutzen aus einer Behandlung mit Implantation eines AK-Stents im Vergleich zu einer Behandlung mit Implantation eines DES ziehen [36]. Eine Weiterentwicklung des AK-Stents ist ein Kombinationsstent, der über eine luminal Antikörperbeschichtung und eine Medikamentenbeschichtung auf der Gefäßwandseite verfügt (AK-DES) [37]. Auf diese Weise soll eine optimale Balance zwischen der Reendothelialisierung und der Kontrolle der Restenose durch eine Neointimahyperplasie erzielt werden.

## **2 Ziel der Untersuchung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit der Implantation eines antikörperbeschichteten, medikamentenfreisetzenden Stents (AK-DES) im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen

bei Patienten, bei denen aufgrund einer koronaren Herzerkrankung eine Stent-Implantation indiziert ist, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

### **3 Projektbearbeitung**

#### **3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.10.2013 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung antikörperbeschichteter, medikamentenfreisetzender Stents zur Behandlung von Koronargefäßstenosen beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurde am 04.12.2013 ein Patientenvertreter der Bundesvereinigung Jugendlicher und Erwachsener mit angeborenem Herzfehler (JEMAH) e. V. unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Zielgrößen und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 10.01.2014 wurde am 17.01.2014 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 14.02.2014 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 03.07.2014) publiziert.

Der vorliegende Vorbericht wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und/oder Ergänzungen des Berichts führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

#### **3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf**

##### **Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan**

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergaben sich im Berichtsplan lediglich redaktionelle Änderungen.

##### **Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan**

- In Abschnitt 4.4 „Informationssynthese und -analyse“ wurde der Begriff „unzureichende Datenlage“ in der Darstellung der Beleglage konkretisiert.

Darüber hinaus ergaben sich im Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan lediglich redaktionelle Änderungen.

## **4 Methoden**

### **4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

#### **4.1.1 Population**

Patienten, bei denen aufgrund einer koronaren Herzerkrankung eine Stent-Implantation indiziert ist.

#### **4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention stellt die Implantation von antikörperbeschichteten, medikamentenfreisetzenden Stents dar. Bezüglich der Vergleichsinterventionen gab es keine Einschränkungen.

#### **4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Gesamtmortalität,
- kardiale oder koronare Mortalität: tödlicher Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, andere kardiale Todesfälle,
- kardiale oder koronare Morbidität:
  - nicht tödlicher Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, erneute koronare Revaskularisation wegen symptomatischer KHK, therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen, Neuauftreten oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz,
  - andere vaskuläre Ereignisse (insbesondere auch refraktäre koronare Ischämien),
- Hospitalisierungen,
  - gesamt,
  - aus kardialen Gründen,
- unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit,
- körperliche Belastbarkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten, Arbeitsfähigkeit.

Zusätzlich wurden Ergebnisse zur Veränderung des angiografisch ermittelten Innendurchmessers des gestenteten Gefäßes („In-Stent Late Lumen Loss“) dargestellt. Ein Nutzen oder Zusatznutzen kann sich allein auf Basis dieser Zielgröße jedoch nicht ergeben.

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

#### 4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht flossen daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.

#### 4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

#### 4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

| <b>Einschlusskriterien</b>  |   |
|---|---|
| E1  | Patienten mit KHK und einer Indikation zur Stent-Implantation (siehe auch Abschnitt 4.1.1)                                  |
| E2  | Prüfintervention: Implantation eines antikörperbeschichteten, medikamentenfreisetzenden Stents (siehe auch Abschnitt 4.1.2) |
| E3  | Kontrollintervention: andere Behandlungsoption (siehe auch Abschnitt 4.1.2)   |
| E4  | patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert  |
| E5  | randomisierte kontrollierte Studien   |
| E6  | Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>  |
| <b>Ausschlusskriterien</b>  |   |
| A1  | Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation  |
| a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [38] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.<br>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; KHK: koronare Herzkrankheit |   |

#### **4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen**

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt war. Lagen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt war, wurden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen.

Ebenfalls eingeschlossen wurden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllten (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

## **4.2 Informationsbeschaffung**

### **4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche**

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials),
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments).

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Recherche wurde während der Projektbearbeitung aktualisiert. Die letzte Suche fand am 20.01.2015 statt.

### **4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien**

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln, wurden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse wurden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt 4.2.3 „Selektion relevanter Studien“).

#### **4.2.2.1 Systematische Übersichten**

Relevante systematische Übersichten sollten hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet werden.

#### 4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [online]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Anhang A. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 23.01.2015 statt.

#### 4.2.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Referenzen wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet.

#### 4.2.2.4 Unterlagen von Herstellerfirmen

Das Ziel der Anfrage bei dem Hersteller des in Deutschland zugelassenen AK-DES war es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien des Herstellers unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, wurde das Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten [39].

Der Hersteller wurde darum gebeten, die Informationen in einem zweistufigen Prozess zu übermitteln. Dieser Prozess folgte dem regelhaften Vorgehen zur Anforderung von Herstellerdaten. In der ersten Stufe stellte das Unternehmen eine vollständige Übersicht über die Studien mit der zu bewertenden Methode zur Verfügung. Aus dieser Übersicht identifizierte das IQWiG die für die Nutzenbewertung potenziell relevanten Studien. In einer zweiten Stufe fragte das IQWiG dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den potenziell relevanten Studien an (in der Regel den vollständigen Studienbericht). Voraussetzung für die Anforderung detaillierter Studieninformationen war außer dem Abschluss einer Vertraulichkeitsvereinbarung, dass auch die Stufe 1 dieser Vereinbarung erfüllt wurde.

Folgender Hersteller wurde angefragt:

- OrbusNeich Medical GmbH



#### **4.2.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen**

Es war geplant, Anfragen an die Autoren der Publikationen zu stellen, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten ließen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen waren und keine Sponsoren, i. d. R. die Hersteller einer der geprüften Therapieoptionen, zu einer Studie identifizierbar waren.

#### **4.2.2.6 Informationen aus der Anhörung**

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans erfolgte eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen konnte. Relevante Informationen aus dieser Anhörung konnten in die Nutzenbewertung einfließen.

#### **4.2.3 Selektion relevanter Studien**

##### **Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche**

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen wurden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

##### **Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen**

Informationen aus den folgenden Suchquellen wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen.

Informationen aus den folgenden Suchquellen wurden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüfte den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- Unterlagen von Herstellerfirmen,
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan eingereichte Informationen,

Es war geplant, die identifizierten relevanten systematischen Übersichten nach weiteren potenziell relevanten Studien zu durchsuchen, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft werden sollte.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

### **4.3 Informationsbewertung**

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

#### **Datenextraktion**

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

#### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

**A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

**B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

**4.4 Informationssynthese und -analyse**

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

Wurde aus den Ergebnissen weder ein Anhaltspunkt noch ein Hinweis oder ein Beleg abgeleitet, erfolgte die Aussage, dass sich kein Anhaltspunkt ergab. Dabei wurde zwischen Ergebnissen mit hinreichender und unzureichender Datenlage unterschieden. Eine unzureichende Datenlage lag dann vor, wenn das 95 %-Konfidenzintervall für relative Effekte sowohl 0,5 als auch 2 überdeckte.

#### 4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben.

Es war geplant, in bestimmten Fällen einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht darzustellen bzw. nicht in die Nutzenbewertung einzubeziehen. Dies hätte insbesondere zugetragen, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten waren. Ergebnisse wären in der Regel nicht in die Nutzenbewertung eingeflossen, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basierten, das heißt, wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [40].

Ausnahmen von dieser Regel hätten zum Beispiel dann gemacht werden können, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [41].

Die Ergebnisse wären auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen worden, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

#### 4.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben waren, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgten in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [42]. In begründeten Ausnahmefällen konnten Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, wurden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wurde die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kamen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wurde ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [43].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [44]. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p \geq 0,2$  für Heterogenitätstest), wurde der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive

Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wurden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wurde untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählten methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

#### **4.4.3 Sensitivitätsanalysen**

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren sollten sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen bilden, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ sollte für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen hätte die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen können. Ein als nicht robust eingestufter Effekt hätte zum Beispiel dazu führen können, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert worden wäre.

#### **4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse sollten hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies hätten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein können. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen hätte hier das Ziel bestanden, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren sollten die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen werden. Außerdem sollten eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren erfolgen. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Indikation zur Stent-Implantation,
- Restenoserisiko,
- Art und Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung nach Stent-Implantation.

Hätten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, wären diese ebenfalls begründet einbezogen worden.

Es war geplant, bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen durchzuführen. Beispielsweise hätte der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden können.

#### **4.5 Änderungen der Methodik**

##### **Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan**

Es wurden keine Änderungen der Methodik vorgenommen.

##### **Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan**

Es wurden keine Änderungen der Methodik vorgenommen.

## **5 Ergebnisse**

### **5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

#### **5.1.1 Bibliografische Literaturrecherche**

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss.

Nach Ausschluss von 99 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 418 zu screenenden Treffern.

409 Treffer wurden von beiden Reviewern nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 9 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 8 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Es wurde keine relevante systematische Übersicht identifiziert (siehe Abschnitt 5.1.2.1).

Die verbliebene eine Publikation zu einer Studie erfüllte nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss.

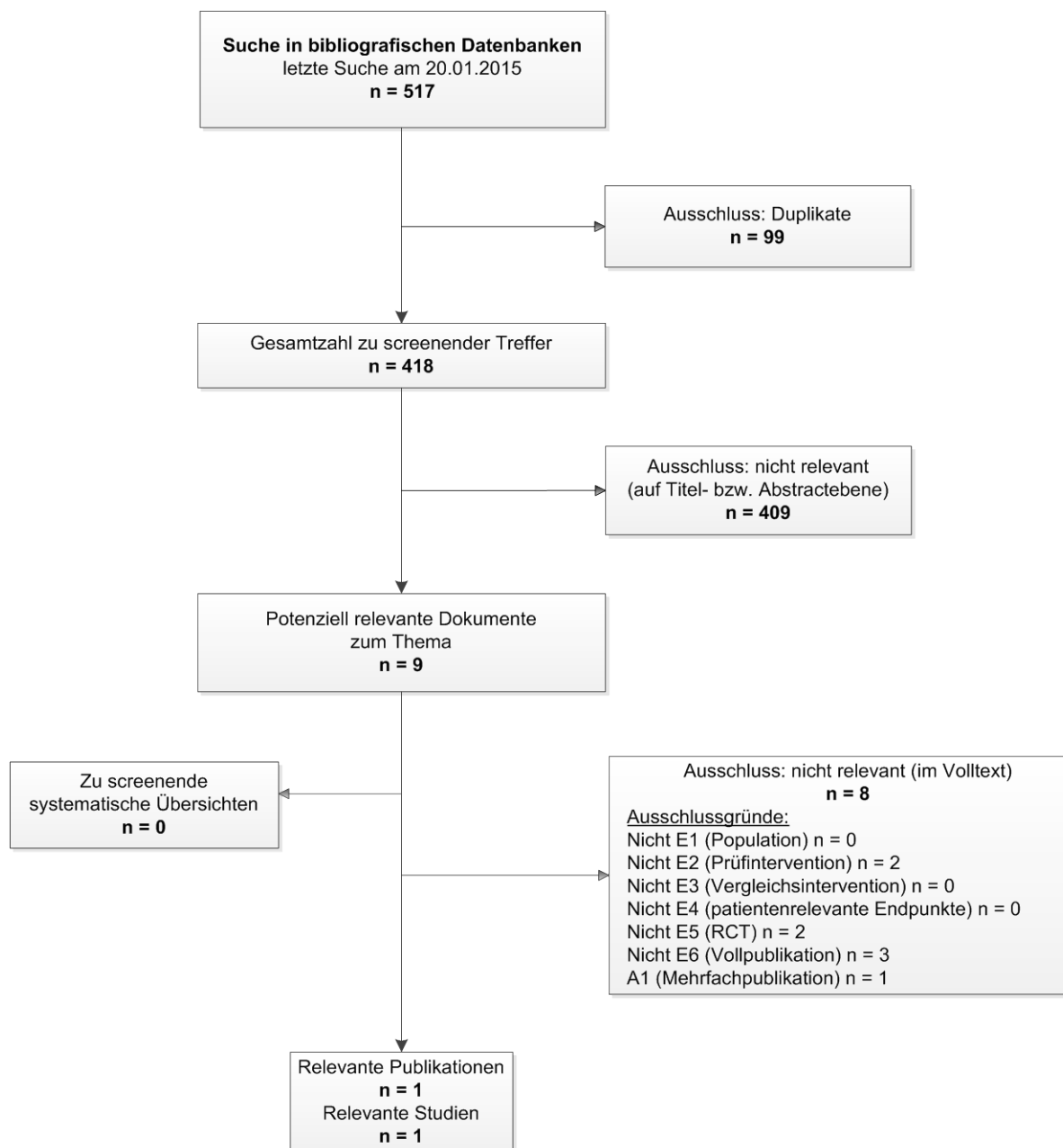


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

## 5.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

### 5.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurde keine relevante systematische Übersicht identifiziert.

Im Rahmen der Sichtung der mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Unterlagen des G-BA wurde keine relevante systematische Übersicht identifiziert.



### 5.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt 4.2.2.2 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden die folgenden relevanten Studien identifiziert:

Tabelle 2: In Studienregistern identifizierte relevante Studien

| Studienregister ID | Studie      | Studienregister         | Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden |
|--------------------|-------------|-------------------------|--|
| NCT00967902        | REMEDEE     | Clinicaltrials.gov [45] | nein   |
| NCT01405287        | REMEDEE OCT | Clinicaltrials.gov [46] | nein   |

Insgesamt wurden 2 relevante Studien über die Suche in den Studienregistern identifiziert. Für keine Studie lagen Informationen aus Ergebnisberichten öffentlich vor. Eine Studie konnte auch über die bibliografische Literaturrecherche als Vollpublikation identifiziert werden.

Tabelle 3: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz

| Studienregister ID | Studie   | Studienregister         | Status  | Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden |
|--------------------|----------|-------------------------|---------|--|
| NCT02073565        | HARMONEE | Clinicaltrials.gov [47] | laufend | nein   |

Für laufende Studien wurden keine Autorenanfragen gestellt.

### 5.1.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Insgesamt wurden 35 Referenzen vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleitet.

Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Literaturrecherche und im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings auf auszuschließende Dokumente überprüft. Nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer verblieb damit ein im Volltext zu sichtendes Dokument.

Ein Dokument wurde von beiden Reviewern im Rahmen der Volltextsichtung als nicht relevant ausgeschlossen. Die Zitate der ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang C.

Kein Dokument erfüllte nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien für den Studieneinschluss.

#### 5.1.2.4 Unterlagen von Herstellerfirmen

Der in Abschnitt 4.2.2.4 genannte Hersteller unterschrieb die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen und geregelten Informationsübermittlung.

Die nachfolgende Tabelle 4 dokumentiert die Studien, die aus den Herstellerunterlagen als relevant identifiziert wurden. Insgesamt wurden 2 Studien als relevant eingestuft.

Tabelle 4: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens OrbusNeich Medical GmbH

| Studie      | Verfügbare Dokumente  |
|-------------|---|
| REMEDEE     | Studienprotokoll [48]<br>unvollständiger Studienbericht <sup>a</sup> [49]     |
| REMEDEE OCT | Studienprotokolle [50-52]<br>unvollständiger Studienbericht <sup>b</sup> [53] |

a: Vom Hersteller übermittelt wurde der 3-Jahres-Studienbericht. In diesem wurde bezüglich der Darstellung der Charakteristika der Studienpopulation sowie der Auswertung des primären Endpunkts In-Stent LLL nach 9 Monaten auf den 9-Monats-Studienbericht verwiesen. Da diese Daten der Studienpublikation [54] zu entnehmen waren, wurde auf die nachträgliche Anforderung des 9-Monats-Studienberichts beim Hersteller verzichtet.

b: Der vom Hersteller übersendete Studienbericht enthielt keine Anhänge. Auf Anfrage übermittelte der Hersteller den Anhang mit der Auflistung gemeldeter unerwünschter Ereignisse (AE Listings). Auf die Anforderung weiterer Anhänge wurde mangels Relevanz der Anhänge für diese Nutzenbewertung verzichtet.

LLL: Veränderung des angiografisch ermittelten Gefäßinnendurchmessers

Für die vorliegende Bewertung wurden für die 2 Studien mit Studienberichten Anfragen an den Hersteller versendet. Eine Übersicht zu den Anfragen beim Hersteller befindet sich in Tabelle 24 in Anhang D. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

#### 5.1.2.5 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Autorenanfragen waren nicht erforderlich, da zusätzliche Informationen zu relevanten Studien vom Hersteller erfragt werden konnten.

#### 5.1.2.6 Informationen aus der Anhörung

Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan wurden keine zusätzlichen relevanten Studien genannt.

#### 5.1.3 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Abbildung 2 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort als relevant identifizierten Studien dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Studienpool für die Nutzenbewertung ist.

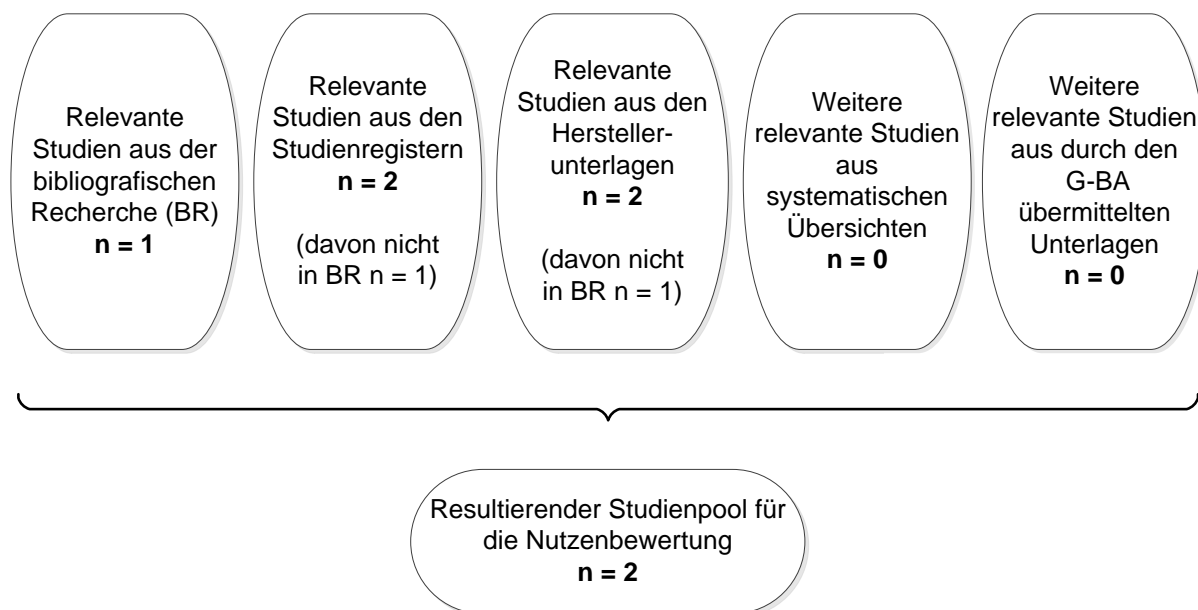


Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein)

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 2 relevante Studien (1 Publikation) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 5). Beide Studien bezogen sich auf einen Vergleich von AK-DES und DES. Weitere Studien zu einem Vergleich mit anderen Behandlungsoptionen fanden sich nicht.

Tabelle 5: Studienpool der Nutzenbewertung

| Studie      | Verfügbare Dokumente   |  |                         |                                      |
|-------------|--|--|-------------------------|--------------------------------------|
|             | Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften) | Herstellerunterlagen (Studienprotokoll / Studienbericht) | Studienregister         | Ergebnisbericht aus Studienregistern |
| REMEDEE     | ja [54]  | ja / ja  | Clinicaltrials.gov [45] | nein                                 |
| REMEDEE OCT | nein   | ja / ja  | Clinicaltrials.gov [46] | nein                                 |

## 5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

### 5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Die Tabellen 6, 7 und 8 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung und basieren auf den Angaben aus den Studienprotokollen. Tabelle 6 zeigt die Charakteristika der Studien, Tabelle 7 beschreibt die Charakteristika der in den Studien verwendeten Interventionen, und in Tabelle 8 werden die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten in den Studien dargestellt. In beiden eingeschlossenen Studien wurde der Effekt der Implantation

eines AK-DES im Vergleich zu einem DES bei Patienten mit KHK und Indikation zur Stent-Implantation untersucht. Bei beiden Studien handelte es sich um randomisierte kontrollierte Interventionsstudien mit parallelen Gruppen, die multizentrisch durchgeführt wurden. In keiner der eingeschlossenen Studien waren die Patienten oder die behandelnden Personen verblindet.

Ziel der Studie REMEDEE war es, die Nichtunterlegenheit des AK-DES gegenüber einem DES anhand des angiografischen In-Stent LLL nach 9 Monaten postprozedural zu zeigen. Die Studie wurde an 17 Zentren in Australien, Europa (einschließlich Deutschland), Südamerika und Asien durchgeführt. Die Rekrutierung der Teilnehmer erfolgte über 10 Monate. Eingeschlossen wurden insgesamt 183 Patienten mit symptomatischer myokardialer Ischämie aufgrund einer De-novo-Koronarstenose. Diese wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und den beiden Studienarmen zugeteilt. In der Interventionsgruppe wurde 124 Patienten ein AK-DES (Combo, OrbusNeich) implantiert. Die Kontrollgruppe umfasste 59 Patienten, deren Behandlung mit einem DES (Taxus Liberté, Boston Scientific) erfolgte. In beiden Studienarmen erhielten die Patienten die gleiche Begleitmedikation. Regelmäßig erhielten die Patienten eine duale Plättchenhemmung (ASS und Clopidogrel), die präprozedural begonnen und für 6 bis 12 Monate fortgeführt wurde. Nach Ende des stationären Aufenthalts war eine regelhafte Nachbeobachtung aller Patienten nach 30 Tagen, 9 und 12 Monaten und im Anschluss jährlich bis nach 5 Jahren vorgesehen. Im Rahmen des 9-Monats-Follow-ups sollten sich alle Patienten einer Kontrollangiografie unterziehen.

In der Studie REMEDEE OCT wurde die Implantation eines AK-DES mit der eines DES bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (AKS) verglichen. Ziel war es, die Überlegenheit des AK-DES anhand des primären Endpunkts prozentualer Anteil an unbedeckten Stent-Streben nach 60 Tagen postprozedural (ermittelt via optische Kohärenztomografie [OCT]) zu zeigen. In der an 5 Zentren in Europa durchgeführten Studie wurden über einen Zeitraum von 9 Monaten insgesamt 60 Patienten mit STEMI<sup>1</sup> oder NSTEMI aufgrund einer singulären De-novo-Koronarstenose eingeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und den beiden Studienarmen zugeteilt. In der Interventionsgruppe wurde 29 Patienten ein AK-DES (Combo, OrbusNeich) implantiert, während bei den 31 Patienten der Kontrollgruppe die Behandlung mit einem DES (Xience V, Abbott Vascular oder Promus, Boston Scientific) erfolgte. Der Anteil an Patienten mit STEMI lag in der Interventionsgruppe bei 44,8 % (13 Patienten) und in der Kontrollgruppe bei 29,0 % (9 Patienten). Es gab keine Unterschiede in der vorgesehenen Begleitmedikation zwischen den Gruppen. Regelmäßig erhielten die Patienten eine duale Plättchenhemmung (ASS und Clopidogrel), die präprozedural begonnen und für 12 Monate fortgeführt wurde. Nach Ende des stationären Aufenthalts war eine regelhafte Nachbeobachtung aller Patienten nach 30, 60, 180, 360 und 540 Tagen vorgesehen. Im Rahmen des Follow-ups nach 540 Tagen sollten bei allen Patienten eine Koronarangiografie und eine OCT durchgeführt werden.

---

<sup>1</sup> In der Schweiz war aufgrund von Auflagen der für die Genehmigung der Studie zuständigen Behörde der Einschluss von Patienten mit STEMI nicht gestattet.

In beiden Studien wurden mehrheitlich männliche Patienten im Alter von durchschnittlich 60 bzw. 64 Jahren eingeschlossen. In der Studie REMEDEE lag der Anteil an Patienten mit Diabetes bei etwas mehr als 34 %. In der Studie REMDEE OCT waren lediglich etwa 13 % der Patienten Diabetiker. Während ca. 26 % der Patienten der Studie REMEDEE bereits einen Myokardinfarkt erlitten hatten, belief sich dieser Anteil an Patienten in der Studie REMEDEE OCT auf deutlich unter 10 %. Weitere Details zu den Baseline-Charakteristika der beiden Studienpopulationen sind der Tabelle 9 zu entnehmen.

Beide eingeschlossenen Studien wurden von der Firma OrbusNeich, dem Hersteller des sogenannten Combo-Stents, initiiert. Beim Combo-Stent handelt es sich um den – nach derzeitigem Kenntnisstand – einzigen auf dem europäischen Markt verfügbaren AK-DES. Er besitzt neben einer abluminalen Medikamentenbeschichtung (Sirolimus) auch eine Beschichtung mit Antikörpern gegen CD34 auf der luminalen Seite. Das Wirkprinzip sieht vor, dass die Antikörper im Blut zirkulierende endotheliale Progenitorzellen (EPC) binden, was zu einer schnelleren Endothelialisierung der Stentstreben führen soll.

Die Bewertung der Studie REMEDEE erfolgte auf Basis publizierter Ergebnisse [54] sowie vom Hersteller übermittelter Unterlagen (Studienprotokoll und Studienbericht). Zur Studie REMEDEE OCT wurden bisher keine Ergebnisse als Vollpublikation veröffentlicht. Die Bewertung beruhte daher ausschließlich auf den vom Hersteller übermittelten Unterlagen (Studienprotokolle und Studienbericht). Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text dieses Berichts.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Übersicht

| Studie         | Studiendesign                           | Population   | Interventionen<br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten) | Studiendauer /<br>Follow-up  | Ort und Zeitraum der<br>Durchführung  | Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>   |
|----------------|---|--|---|--|---|--|
| REMEDEE        | RCT,<br>unverblindet,<br>multizentrisch | Patienten mit<br>symptomatischer<br>myokardialer<br>Ischämie aufgrund<br>einer singulären De-<br>novo-Koronarstenose<br>(Durchmesser:<br>≥ 2,5 mm bis<br>≤ 3,5 mm; Länge<br>≤ 20 mm) | AK-DES <sup>b</sup> (N = 124)<br>DES <sup>c</sup> (N = 59)  | 11/2009–07/2011 <sup>d</sup><br><br>Follow-up für<br>klinische<br>Endpunkte nach 30<br>Tagen, 9 Monaten<br>und 1, 2, 3, 4, 5<br>Jahren | 17 Prüfzentren in<br>Australien, Europa<br>(inkl. Deutschland),<br>Südamerika, Asien<br><br>Rekrutierungszeitraum:<br>11/2009–08/2010 | <i>primär:</i> angiografischer In-Stent<br>LLL nach 9 Monaten<br>postprozedural<br><i>sekundär:</i> Gesamt mortalität,<br>kardiale Mortalität,<br>Myokardinfarkt, akuter CABG,<br>Gefäßkomplikationen <sup>e</sup> ,<br><i>darüber hinaus:</i> Angina<br>pectoris, Gesamtrate SAE,<br>zerebrovaskuläre Ereignisse,<br>Blutungsereignisse       |
| REMEDEE<br>OCT | RCT,<br>unverblindet,<br>multizentrisch | Patienten mit akutem<br>Koronarsyndrom<br>(STEMI, NSTEMI)<br>aufgrund einer<br>singulären De-novo-<br>Koronarstenose<br>(Durchmesser:<br>≥ 2,5 mm bis<br>≤ 3,5 mm; Länge<br>≤ 20 mm) | AK-DES <sup>b</sup> (N = 29)<br>DES <sup>f</sup> (N = 31)   | 10/2011 - 08/2012 <sup>d</sup><br><br>Follow-up nach 30,<br>60, 180, 360 und<br>540 Tagen  | 5 Prüfzentren in<br>Europa (nicht in<br>Deutschland)<br><br>Rekrutierungszeitraum:<br>10/2011–06/2012                                 | <i>primär:</i> prozentualer Anteil an<br>unbedeckten Stent-Streben nach<br>60 Tagen (ermittelt via OCT)<br>postprozedural<br><i>sekundär:</i> kardiale Mortalität,<br>Myokardinfarkt, akuter CABG,<br><i>darüber hinaus:</i> Angina<br>Pectoris, Gesamtrate SAE,<br>Gefäßkomplikationen,<br>zerebrovaskuläre Ereignisse,<br>Blutungsereignisse |

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Übersicht (Fortsetzung)

a: Extrahierte primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung relevanten Endpunkten. Darüber hinaus wurden Daten zu Ereignissen extrahiert, die zwar im Studienbericht dargestellt wurden, die jedoch nicht im Rahmen der Studie als Endpunkt definiert wurden.

b: kombinierter, Sirolimus freisetzender CD34 antikörperbeschichteter Stent (Combo, OrbusNeich)

c: Paclitaxel freisetzender Stent (Taxus Liberté, Boston Scientific)

d: Zeitpunkt der letzten Datenerfassung für den primären Endpunkt [45,46]

e: umfasst lediglich den Zeitraum ab Indexprozedur bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus

f: Everolimus freisetzender Stent (Xience V, Abbott Vascular oder Promus, Boston Scientific)

AK-DES: antikörperbeschichteter, medikamentenfreisetzender Stent; CABG: kardiale Bypassoperation; DES: medikamentenfreisetzender Stent; inkl.: inklusive; LLL: Veränderung des angiografisch ermittelten Innendurchmessers; N: Anzahl randomisierter Patienten; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; OCT: Optische Kohärenztomografie; PTCA: perkutane transluminale Koronarangioplastie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt

Tabelle 7: Charakteristika der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

| Studie         | Prüfintervention (AK-DES)   | Vergleichsintervention (DES)  |
|----------------|---|---|
| REMEDEE        | Kombinierter, Sirolimus freisetzender CD34 antikörperbeschichteter Stent (Combo, OrbusNeich) (± Prä- / Postdilatation)  | Paclitaxel freisetzender Stent (Taxus Liberté, Boston Scientific) (± Prä- / Postdilatation)                       |
|                | <p><i>Antithrombotische Therapie prä-/postprozedural</i></p> <p><u>Clopidogrel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 600 mg Aufsättigungsdosis 0 bis 24 Stunden vor der Indexprozedur oder 300 mg Aufsättigungsdosis vor der Indexprozedur bei Patienten, die bereits 75 mg täglich als Dauertherapie (für ≥ 5 Tage) erhalten</li> <li>▪ postprozedural täglich 75 mg Clopidogrel für mindestens 6 und bis zu 12 Monate</li> </ul> <p>alternativ<sup>a</sup> <u>Ticlopidin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 500 mg Ticlopidin mindestens 6 Stunden vor der Indexprozedur</li> <li>▪ postprozedural 2-mal täglich 250<sup>b</sup> mg</li> </ul> <p>alternativ<sup>c</sup> <u>Prasugrel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 60 mg Aufsättigungsdosis Prasugrel vor der Indexprozedur</li> <li>▪ postprozedural täglich 10 mg Prasugrel</li> </ul> <p><u>ASS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 300-325<sup>d</sup> mg Aufsättigungsdosis vor der Indexprozedur bei Patienten, die bereits ASS als Dauertherapie täglich einnehmen, bei allen anderen mindestens 2 Stunden vor der Indexprozedur und vorzugsweise 24 Stunden vor der Indexprozedur</li> <li>▪ 75-162<sup>b</sup> mg täglich als Dauertherapie<sup>e</sup> (unbegrenzt)</li> </ul> <p><i>Antikoagulation während der Indexprozedur</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unfraktioniertes Heparin<sup>d</sup> oder Bivalidurin<sup>d</sup>, kein niedermolekulares Heparin</li> <li>▪ Gabe von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren möglich<sup>f</sup></li> </ul> |   |
| REMEDEE<br>OCT | Kombinierter, Sirolimus freisetzender CD34 antikörperbeschichteter Stent (Combo, OrbusNeich) (± Prä-/Postdilatation)  | Everolimus freisetzender Stent (Xience V, Abbott Vascular oder Promus, Boston Scientific) (± Prä-/Postdilatation) |
|                | <p><i>Antithrombotische Therapie prä-/postprozedural</i></p> <p><u>Clopidogrel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 600 mg Aufsättigungsdosis empfohlen (mindestens jedoch 300 mg) 0 bis 24 Stunden vor der Indexprozedur. Bei Patienten, die bereits 75 mg täglich als Dauertherapie (für ≥ 5 Tage) erhalten, 300 mg Aufsättigungsdosis vor der Indexprozedur</li> <li>▪ postprozedural täglich 75 mg Clopidogrel für 12 Monate, außer es besteht ein exzessives Blutungsrisiko</li> </ul> <p>alternativ<sup>g</sup> <u>Ticlopidin:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ postprozedural 2-mal täglich 250<sup>b</sup> mg</li> </ul> <p>alternativ<sup>c</sup> <u>Prasugrel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 60 mg Aufsättigungsdosis Prasugrel vor der Indexprozedur</li> <li>▪ postprozedural täglich 5-10 mg Prasugrel</li> </ul> <p><u>ASS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 250-325<sup>b</sup> mg Aufsättigungsdosis vor der Indexprozedur bei Patienten, die bereits ASS als Dauertherapie täglich einnehmen, bei allen anderen mindestens 2 Stunden vor der Indexprozedur und vorzugsweise 24 Stunden vor der Indexprozedur</li> <li>▪ 75-162<sup>b</sup> mg täglich als Dauertherapie<sup>e</sup> (unbegrenzt)</li> </ul> <p><i>Antikoagulation während der Indexprozedur</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ unfraktioniertes Heparin<sup>d</sup> oder Bivalidurin<sup>d</sup></li> <li>▪ Gabe von Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor-Inhibitoren und niedermolekularem Heparin möglich<sup>f</sup></li> </ul>               |   |

(Fortsetzung)



Tabelle 7: Charakteristika der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

|  |
|--|
| <p>a: bei Allergie gegen Clopidogrel<br/>b: oder Dosis gemäß Therapiestandard des Krankenhauses<br/>c: zu Clopidogrel oder Ticlopidin nach Ermessen des behandelnden Arztes, falls im Land des Zentrums zugelassen und erhältlich<br/>d: je nach Therapiestandard des Krankenhauses<br/>e: bei Patienten ohne ASS Resistenz, Allergie oder Blutungsrisiko<br/>f: nach Ermessen des behandelnden Arztes<br/>g: bei Entwicklung einer Überempfindlichkeit oder Intoleranz gegenüber Clopidogrel<br/>AK-DES: antikörperbeschichteter, medikamentenfreisetzender Stent; DES: medikamentenfreisetzender Stent</p> |
|--|

Tabelle 8: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien

| Studie  | Wesentliche Einschlusskriterien  | Wesentliche Ausschlusskriterien   |
|---------|--|---|
| REMEDEE | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ symptomatische myokardiale Ischämie<sup>a</sup> aufgrund einer singulären De-novo-Koronarstenose oder nicht gestentete Restenose im Zielgefäß</li> <li>▪ Zielläsion in nativer Koronararterie</li> <li>▪ Durchmesser der Zielläsion: <math>\geq 2,5</math> mm bis <math>\leq 3,5</math> mm; Länge <math>\leq 20</math> mm; Stenosegrad <math>\geq 50\%</math> und <math>&lt; 100\%</math> (visuelle Einschätzung)</li> <li>▪ bei 2-Gefäßerkrankung, wenn die Intervention am Nichtzielgefäß (Stenosegrad <math>&lt; 20\%</math>, visuelle Einschätzung) bis einschließlich zur Indexprozedur, jedoch vor Beginn der Intervention am Indexzielgefäß durchgeführt wurde. Ausgeschlossen von der Intervention am Nichtzielgefäß während der Indexprozedur sind: Läsion am ungeschützten Hauptstamm, am Ostium, CTO, im Venengraft, stark kalzifizierte Läsionen, Bifurkationsstenosen, Läsionen mit Hinweis auf einen Thrombus, es darf keine Atherektomie, Thrombektomie oder Vorbehandlung durch andere Intervention außer Ballonangioplastie durchgeführt werden</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Akuter MI <math>&lt; 72</math> Std. vor der Indexprozedur (erhöhter Troponin-Wert oder CK-MB <math>\geq</math> dem Zweifachen des oberen Grenzwerts) oder MI <math>&gt; 72</math> Std. vor Indexprozedur (CK und CK-MB zum Zeitpunkt der Prozedur nicht wieder im Normalbereich)</li> <li>▪ Blutungsdiathese, Koagulopathie oder Kontraindikation zur antithrombotischen und / oder antikoagulativen Therapie</li> <li>▪ erforderliche Therapie mit niedermolekularem Heparin (LMWH) postprozedural oder Gabe von LMWH <math>\leq 8</math> Std. vor der Indexprozedur</li> <li>▪ bekannte Überempfindlichkeit oder Kontraindikation für ASS, Heparin/Bivalirudin, Clopidogrel/Ticlopidin, Prasugrel, Edeltahllegierungen, Sirolimus, Paclitaxel und / oder wenn keine Prophylaxe bei bekannter Kontrastmittelallergie möglich ist</li> <li>▪ erfolgte Immunreaktion durch Bildung von HAMA nach vorausgegangener Gabe therapeutischer Antikörper murinen Ursprungs</li> <li>▪ Stenose des ungeschützten linken Hauptstamms (Stenosegrad <math>\geq 50\%</math>)</li> <li>▪ Zielläsion(en) am Ostium</li> <li>▪ vollständiger Verschluss des Zielgefäßes (TIMI Fluss 0)</li> <li>▪ stark gewundene Zielläsion ungeeignet für Platzierung und Entfaltung eines Stents</li> <li>▪ angiografischer Hinweis auf Thrombus in Zielläsion</li> <li>▪ Zielläsion an Bifurkation mit Seitenast von <math>\geq 2</math> mm Durchmesser, die eine Intervention am stenosierten Seitenast erfordern würde (Stenose entweder im Hauptgefäß und im Seitenast oder Stenose nur im Seitenast)</li> <li>▪ signifikante Stenose (<math>&gt; 50\%</math>) proximal oder distal der Zielläsion, die nicht mit dem einen Stent behandelt werden kann</li> <li>▪ bereits platzierter Stent innerhalb von 10 mm Abstand zur Zielläsion</li> <li>▪ Intervention (PCI oder CABG) an einer anderen Läsion innerhalb der letzten 6 Monate bereits erfolgt oder in den folgenden 30 Tagen nach der Indexprozedur geplant</li> </ul> |

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (Fortsetzung)

| Studie  | Wesentliche Einschlusskriterien  | Wesentliche Ausschlusskriterien   |
|---|--|---|
| REMEDEE<br>OCT  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Akuter MI<sup>b</sup> (STEMI<sup>c</sup>, NSTEMI) aufgrund einer singulären De-novo oder nicht gestenteten Restenose im Zielgefäß</li> <li>▪ Zielläsion in nativer Koronararterie</li> <li>▪ Durchmesser der Zielläsion: <math>\geq 2,5</math> mm bis <math>\leq 3,5</math> mm; Länge <math>\leq 20</math> mm; Stenosegrad <math>\geq 50</math> % und <math>&lt; 100</math> %<sup>d</sup> (visuelle Einschätzung)</li> <li>▪ bei 2-Gefässerkrankung, wenn die Intervention am Nichtzielgefäß (Stenosegrad <math>&lt; 20</math> %, visuelle Einschätzung) bis einschließlich zur Indexprozedur, jedoch vor Beginn der Intervention am Indexzielgefäß durchgeführt wurde. Von der Intervention am Nichtzielgefäß während der Indexprozedur oder im Rahmen einer bereits geplanten Folgeprozedur sind ausgeschlossen: Läsion am ungeschützten Hauptstamm, am Ostium, CTO, im Venengraft, stark kalzifizierte Läsionen, Bifurkationsstenosen, Läsionen mit Hinweis auf einen Thrombus, es darf keine Atherektomie, Thrombektomie oder Vorbehandlung durch andere Intervention außer Ballonangioplastie durchgeführt werden</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Blutungsdiathese, Koagulopathie oder Kontraindikation zur Antiplättchen- und / oder antikoagulativen Therapie</li> <li>▪ bekannte Überempfindlichkeit oder Kontraindikation für ASS, Heparin/Bivalirudin, Clopidogrel/Ticlopidin, Prasugrel, Edelstahllegierungen, Sirolimus, Paclitaxel und / oder wenn keine Prophylaxe bei bekannter Kontrastmittelallergie möglich ist</li> <li>▪ erfolgte Immunreaktion durch Bildung von HAMA nach vorausgegangener Gabe therapeutischer Antikörper murinen Ursprungs</li> <li>▪ Stenose des ungeschützten linken Hauptstamms (Stenosegrad <math>\geq 50</math> %)</li> <li>▪ Zielläsion(en) am Ostium</li> <li>▪ CTO des Zielgefäßes (TIMI-Fluss 0)<sup>d</sup></li> <li>▪ stark gewundene Zielläsion ungeeignet für Platzierung und Entfaltung eines Stents</li> <li>▪ Zielläsion an Bifurkation mit Seitenast von <math>\geq 2</math> mm Durchmesser, die eine Intervention am stenosierten Seitenast erfordern würde (Stenose entweder im Hauptgefäß und im Seitenast oder Stenose nur im Seitenast)</li> <li>▪ signifikante Stenose (<math>&gt; 50</math> %) proximal oder distal der Zielläsion, die nicht mit dem einen Stent behandelt werden kann</li> <li>▪ bereits platzierter Stent innerhalb von 10 mm Abstand zur Zielläsion</li> <li>▪ Intervention (PCI oder CABG) an einer anderen Läsion außerhalb des Zielgefäßes innerhalb der letzten 30 Tage vor der Indexprozedur bereits erfolgt oder Intervention an einer anderen Läsion in den folgenden 30 Tagen nach der Indexprozedur geplant</li> </ul> |
| <p>a: CCS Klasse 1-4, Braunwald Klasse IB, IC, IIB, IIC, IIIB oder IIIC oder objektive Anzeichen einer myokardialen Ischämie</p> <p>b: durch den behandelnden Arzt vermuteter Typ-1-Herzinfarkt gemäß Definition [55]</p> <p>c: In der Schweiz war aufgrund von Auflagen der für die Genehmigung dieser Studie zuständigen Behörde (Swissmedic) der Einschluss von Patienten mit STEMI nicht gestattet, sodass für die Schweiz eine modifizierte Version des Studienprotokolls Anwendung fand, die nur den Einschluss von Patienten mit NSTEMI erlaubte. In allen anderen beteiligten Ländern durften Patienten sowohl mit STEMI als auch NSTEMI eingeschlossen werden.</p> <p>d: kompletter Verschluss durch frischen Thrombus erlaubt. CTO ausgeschlossen.</p> <p>CCS: Canadian Cardiovascular Society; CABG: Koronare Bypassoperation; CK: Kreatinkinase; CK-MB: Isoenzym der Kreatinkinase, diagnostischer Marker des akuten MI; CTO: chronischer Kompletverschluss; HAMA: human-anti-Maus-Antikörper; LMWH: niedermolekulares Heparin; MI: Myokardinfarkt; NSTEMI: Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt; PCI: perkutane koronare Intervention; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt; TIMI: Klassifikation zur semiquantitativen Einteilung der Koronarperfusion</p> |  |   |

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation

| Charakteristika   | Studie | REMEDEE                |                        | REMEDEE OCT                         |                                     |
|---|--------|------------------------|------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
|   |        | AK-DES<br>N = 124      | DES<br>N = 59          | AK-DES<br>N = 29                    | DES<br>N = 31                       |
| Alter [Jahre], MW (SD)  |        | 64,2 (9,5)             | 64,1 (10,5)            | 62, 8 (10,7)                        | 59,4 (11,3)                         |
| Geschlecht männlich, n (%)  |        | 89 (71,8)              | 42 (71,2)              | 24 (82,8)                           | 21 (67,7)                           |
| Diabetes, n (%)   |        | 41 (33,1)              | 22 (37,3)              | 4 <sup>a</sup> (13,8) <sup>b</sup>  | 4 <sup>a</sup> (12,9) <sup>b</sup>  |
| insulinpflichtig, n (%)   |        | 9 (7,3)                | 7 (11,9)               | 1 (3,4)                             | 0                                   |
| Nikotinabusus, n (%)  |        | 71 (57,3)              | 28 (47,5)              | 11 <sup>d</sup> (37,9) <sup>b</sup> | 22 <sup>d</sup> (71,0) <sup>b</sup> |
| aktuell, n (%)  |        | 26 (21,0)              | 10 (16,9)              | 6 (20,7)                            | 12 (38,7)                           |
| KHK in der Familie, n (%)   |        | 36 <sup>c</sup> (29,0) | 23 <sup>c</sup> (39,0) | 12 (41,4)                           | 13 (41,9)                           |
| <i>Vorerkrankungen:</i>   |        |                        |                        |                                     |                                     |
| Hypertonie, n (%)   |        | 100 (80,6)             | 45 (76,3)              | 18 (62,1)                           | 17 (54,8)                           |
| Hyperlipidämie, n (%)   |        | 102 (82,3)             | 43 (72,9)              | 18 (62,1)                           | 17 (54,8)                           |
| Früherer MI, n (%)  |        | 31 (25,0)              | 16 (27,1)              | 2 (6,9)                             | 0                                   |
| Frühere PCI, n (%)  |        | 29 (23,4)              | 12 (20,3)              | 2 (6,9)                             | 0                                   |
| Früherer CABG, n (%)  |        | 4 (3,2)                | 2 (3,4)                | 0                                   | 1 (3,2)                             |
| Niereninsuffizienz, n (%)   |        | 8 (6,5)                | 1 (1,7)                | 0                                   | 2 (6,5)                             |
| a: Summe aus insulinpflichtigen und nicht insulinpflichtigen Patienten, eigene Berechnung<br>b: eigene Berechnung<br>c: Erhoben wurde eine frühzeitige KHK bei Verwandten ersten Grades.<br>d: Summe aus aktuell Rauchenden, ehemals Rauchenden und Patienten, die innerhalb der letzten 90 Tage mit dem Rauchen aufgehört haben, eigene Berechnung<br><i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts<br>AK-DES: antikörperbeschichteter, medikamentenfreisetzender Stent; CABG: kardiale Bypassoperation; DES: medikamentenfreisetzender Stent; KHK: koronare Herzkrankheit; MI: Myokardinfarkt; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PCI: perkutane koronare Intervention; SD: Standardabweichung |        |                        |                        |                                     |                                     |

### 5.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die eingeschlossenen Studien wurden als mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet (Tabelle 10).

Tabelle 10: Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

| Studie      | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|-------------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|             |   |                                 | Patient     | Behandelnde Personen |                                       |                         |                                       |
| REMEDEE     | <i>unklar</i> <sup>a</sup>                    | <i>ja</i> <sup>b</sup>          | <i>nein</i> | <i>nein</i>          | <i>ja</i>                             | <i>ja</i> <sup>d</sup>  | <i>niedrig</i>                        |
| REMEDEE OCT | <i>unklar</i> <sup>a</sup>                    | <i>ja</i> <sup>b</sup>          | <i>nein</i> | <i>nein</i>          | <i>ja</i> <sup>c</sup>                | <i>ja</i> <sup>d</sup>  | <i>niedrig</i>                        |

a: keine Angaben  
 b: Die Beurteilung basierte auf zusätzlichen Informationen aus einer Anfrage beim Hersteller.  
 c: Geplante Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt wurden nicht durchgeführt. Für keinen der im Bericht herangezogenen Endpunkte waren Subgruppenanalysen geplant, daher erfolgte hier keine Abwertung.  
 d: Gemäß der im Studienprotokoll definierten ITT-Population wäre in bestimmten Fällen eine De-Registrierung nach erfolgter Randomisierung möglich gewesen, ohne dass diese vermerkt worden wäre. Auf Anfrage teilte der Hersteller mit, dass es in keiner der beiden Studien zu solchen De-Registrierungen kam. Daher führte dieser Aspekt hier nicht zu einer Abwertung.  
*Kursiv:* unter Berücksichtigung der Angaben des Studienberichts

Sowohl in der Studie REMEDEE als auch in der Studie REMEDEE OCT wurden Patienten und Behandelnde nicht verblindet. Eine Verblindung der behandelnden Personen war aufgrund der Unterschiede im Behandlungsablauf sowie der sichtbaren Unterschiede zwischen den Prüfprodukten nicht möglich. Gleichwohl können die Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung der Patienten und behandelnden Personen verzerrt sein – unabhängig davon, ob es möglich war, die Patienten und behandelnden Personen zu verblinden. Ob dies der Fall ist, hängt vom untersuchten Endpunkt ab und wird daher auf Endpunktebene bewertet. Dies wird in den entsprechenden Abschnitten dargestellt. Auf Studienebene ergab sich aus der fehlenden Verblindung keine Erhöhung des Verzerrungspotenzials, da die Therapie der KHK ausreichend normiert erscheint, sodass individuelle, von der Therapiegruppe abhängige Abweichungen in der Behandlung als unwahrscheinlich angesehen werden.

Gemäß der im Studienprotokoll definierten ITT-Population wäre in bestimmten Fällen eine De-Registrierung nach erfolgter Randomisierung möglich gewesen, ohne dass diese vermerkt worden wäre. Auf Anfrage teilte der Hersteller mit, dass es in keiner der beiden Studien zu solchen De-Registrierungen kam. Daher führte dieser Aspekt hier nicht zu einer Abwertung.

### **5.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

In Tabelle 11 sind alle patientenrelevanten Endpunkte aufgeführt, die für diesen Bericht relevant waren. Darüber hinaus ist die Datenverfügbarkeit der patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 11: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte, Datenverfügbarkeit

| <b>Studie</b> \ <b>Endpunkt</b> | <b>Gesamtmortalität</b> | <b>Kardiale Mortalität</b> | <b>Myokardinfarkt</b> | <b>Angina Pectoris</b> | <b>Hospitalisierung</b> | <b>Gesamtrate SAE</b> | <b>Akuter CABG</b> | <b>Gefäßkomplikationen</b> | <b>Zerebrovaskuläre Ereignisse</b> | <b>Blutungsereignisse</b> | <b>gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> | <b>Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit</b> | <b>körperliche Belastbarkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten, Arbeitsfähigkeit</b> |
|---------------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------|----------------------------|------------------------------------|---------------------------|---|---|--|
| REMEDEE                         | ja                      | ja                         | ja                    | nein <sup>a</sup>      | nein                    | ja <sup>b</sup>       | ja                 | ja <sup>c</sup>            | ja                                 | ja                        | nein                                      | nein  | nein   |
| REMEDEE OCT                     | ja <sup>d</sup>         | ja                         | ja                    | nein <sup>a</sup>      | nein                    | ja                    | ja                 | ja                         | ja <sup>b</sup>                    | ja <sup>b</sup>           | nein                                      | nein  | nein   |

a: Wurde in der Studie nicht als Endpunkt definiert, Ergebnisse wurden jedoch im Studienbericht dargestellt. Eine Erhebung erfolgte zu jedem Follow-up-Zeitpunkt, allerdings bleibt unklar, was abgefragt wurde (aktueller Status oder Symptomatik seit dem letzten Follow-up). Des Weiteren lässt die Darstellung der Ergebnisse keinen Schluss auf die Gesamtzahl der Patienten mit Ereignissen zu. Eine Herstelleranfrage hinsichtlich einer zusätzlichen Auswertung ist erfolgt, bis zum Redaktionsschluss ist jedoch keine Antwort eingegangen.  
 b: eigene Auswertung auf Basis der Adverse Events Listings  
 c: umfasst gemäß Definition des Endpunkts im Rahmen dieser Studie lediglich den Zeitraum ab Indexprozedur bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus  
 d: Es wurde lediglich die kardiale Mortalität als Endpunkt betrachtet. Aus den Adverse Event Listings wurde jedoch auch die nicht kardiale Mortalität ersichtlich, sodass auf die Gesamtmortalität geschlossen werden konnte.  
*Kursiv*: unter Berücksichtigung der Angaben des Studienberichts  
 CABG: kardiale Bypassoperation; SAE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

### 5.3.1 Gesamtmortalität und kardiale Mortalität

Zu beiden Endpunkten wurden Daten aus den Studienberichten der eingeschlossenen Studien zum jeweils letzten Follow-up-Zeitpunkt extrahiert. In der Studie REMEDEE OCT wurde lediglich der Endpunkt kardiale Mortalität betrachtet. Anhand des Patientenflussdiagramms im Studienbericht konnte jedoch auf die Gesamtmortalität geschlossen werden.

#### Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Gesamtmortalität und kardiale Mortalität wurde in beiden Studien als niedrig eingestuft (Tabelle 12). Die Erhebung der Daten zu diesen beiden Endpunkten erfolgte zwar durch die unverblindeten behandelnden Ärzte. Die Ergebnisse wurden jedoch vom unabhängigen und verblindeten klinischen Endpunktkomitee (CEC) adjudiziert.

Tabelle 12: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität und kardiale Mortalität

| Studie      | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnis-unabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--|--------------------------|--|
| REMEDEE     | <i>niedrig</i>                        | <i>ja</i> <sup>a</sup>      | <i>ja</i>                     | <i>ja</i>                              | <i>ja</i>                | <i>niedrig</i>                         |
| REMEDEE OCT | <i>niedrig</i>                        | <i>ja</i> <sup>a</sup>      | <i>ja</i>                     | <i>ja</i>                              | <i>ja</i>                | <i>niedrig</i>                         |

a: Adjudizierung des Endpunkts durch ein unabhängiges CEC. Auf Anfrage teilte der Hersteller mit, dass das CEC verblindet war.  
*Kursiv:* unter Berücksichtigung der Angaben des Studienberichts  
 CEC: klinisches Endpunktkomitee; ITT: intention to treat

#### Ergebnisse

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität und kardialen Mortalität sind in Tabelle 13 und Tabelle 14 dargestellt.

Hinsichtlich der Gesamtmortalität zeigte die Meta-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem AK-DES und dem DES (siehe Abbildung 3). Zudem wurde eine unzureichende Datenlage festgestellt, da das 95 %-Konfidenzintervall für das Odds Ratio ([0,29; 12,28]) sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 überdeckt und damit sehr unpräzise ist.

Auch bei separater Betrachtung der beiden Studien zeigte sich weder für die Gesamtmortalität noch für die kardiale Mortalität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Im Rahmen der Studie REMEDEE verstarben innerhalb von drei Jahren nach der Indexprozedur 3 Patienten (3 %) in der Interventionsgruppe und 1 Patient (1,7 %) in der



Kontrollgruppe. Davon verstarb jeweils ein Patient jeder Gruppe infolge einer kardialen Ursache. In der Studie REMEDEE OCT kam es innerhalb von 540 Tagen lediglich zu einem Todesfall (ohne kardiale Ursache) in der Interventionsgruppe.

Zusammenfassend lässt sich hinsichtlich der Endpunkte Gesamtmortalität und kardiale Mortalität kein Anhaltspunkt für einen Unterschied zwischen den beiden Stent-Typen ableiten.

Tabelle 13: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität

| Endpunkt<br>Studie<br>Follow-up-Zeitpunkt   | AK-DES |                                    | DES |                                    | AK-DES vs. DES                     |                    |
|---|--------|------------------------------------|-----|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|
|   | N      | Patienten mit Ereignissen<br>n (%) | N   | Patienten mit Ereignissen<br>n (%) | OR<br>[95 %-KI]                    | p-Wert             |
| <b>Gesamtmortalität</b>   |        |                                    |     |                                    |                                    |                    |
| REMEDEE<br>3 Jahre  | 124    | 3 (3,0)                            | 59  | 1 (1,7)                            | 1,44 [0,15; 14,13] <sup>a, b</sup> | 0,77 <sup>c</sup>  |
| REMEDEE OCT<br>540 Tage   | 29     | 1 <sup>d</sup> (3,4) <sup>a</sup>  | 31  | 0                                  | 3,32 [0,13; 84,70] <sup>e</sup>    | 0,321 <sup>f</sup> |
| Gesamt <sup>g</sup>   |        |                                    |     |                                    | 1,90 [0,29; 12,28]                 | 0,501              |
| a: eigene Berechnung<br>b: Hazard Ratio: 1,39 [0,14; 13,42]; Cox-Regression mit Behandlung als Haupteffekt<br>c: Log-Rank-Test<br>d: Es wurde lediglich die kardiale Mortalität als Endpunkt betrachtet. Aus den Adverse Event Listings wurde jedoch auch die nicht kardiale Mortalität ersichtlich, sodass auf die Gesamtmortalität geschlossen werden konnte.<br>e: eigene Berechnung, OR mit Stetigkeitskorrektur<br>f: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [56])<br>g: eigene Berechnung aus Meta-Analyse<br><i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts<br>AK-DES: antikörperbeschichteter, medikamentenfreisetzender Stent; DES: medikamentenfreisetzender Stent;<br>k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; vs.: versus |        |                                    |     |                                    |                                    |                    |

Tabelle 14: Ergebnisse zum Endpunkt kardiale Mortalität

| Endpunkt<br>Studie<br>Follow-up-Zeitpunkt | AK-DES |                                    | DES |                                    | AK-DES vs. DES                         |                   |
|---|--------|------------------------------------|-----|------------------------------------|--|-------------------|
|   | N      | Patienten mit Ereignissen<br>n (%) | N   | Patienten mit Ereignissen<br>n (%) | Hazard Ratio<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | p-Wert            |
| <b>Kardiale Mortalität</b>                |        |                                    |     |                                    |  |                   |
| REMEDEE<br>3 Jahre                        | 124    | 1 (0,8)                            | 59  | 1 (1,7)                            | 0,49 [0,03; 7,76]                      | 0,60 <sup>b</sup> |
| REMEDEE OCT<br>540 Tage                   | 28     | 0                                  | 30  | 0                                  | k. A.                                  | k. A.             |

a: Cox-Regression mit Behandlung als Haupteffekt  
 b: Log-Rank-Test  
*Kursiv:* nach Angaben des Studienberichts  
 AK-DES: antikörperbeschichteter, medikamentenfreisetzender Stent; DES: medikamentenfreisetzender Stent;  
 k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; vs.: versus

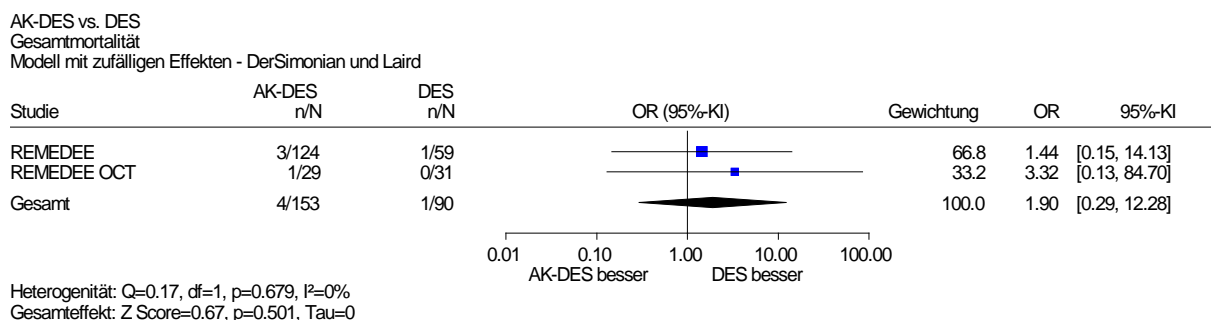


Abbildung 3: Forest Plot für den Endpunkt Gesamtmortalität: AK-DES versus DES (Effektmaß: Odds Ratio)

### 5.3.2 Kardiale Morbidität

#### 5.3.2.1 Nicht tödlicher Myokardinfarkt

Zum Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt wurden Daten aus den Studienberichten der eingeschlossenen Studien zum jeweils letzten Follow-up-Zeitpunkt extrahiert. In den Studien wurde nicht unterschieden zwischen nicht tödlichen und tödlichen Myokardinfarkten. Eine Prüfung der AE-Listings ergab jedoch, dass es sich bei allen aufgetretenen Myokardinfarkten um nicht tödliche Myokardinfarkte handelte.

#### Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Myokardinfarkt wurde in beiden Studien als niedrig eingestuft (Tabelle 15). Die Endpunkterhebung erfolgte zwar durch die unverblindeten behandelnden Ärzte. Die Ergebnisse wurden jedoch vom unabhängigen und verblindeten klinischen Endpunktkomitee adjudiziert.

Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Myokardinfarkt

| Studie      | Verzerrungs-<br>potenzial auf<br>Studienebene | Verblindung<br>Endpunkterheber | ITT-Prinzip<br>adäquat<br>umgesetzt | Ergebnis-<br>unabhängige<br>Berichterstattung | Fehlen sonstiger<br>Aspekte | Verzerrungs-<br>potenzial auf<br>Endpunktebene |
|-------------|---|--------------------------------|-------------------------------------|---|-----------------------------|--|
| REMEDEE     | <i>niedrig</i>                                | <i>ja</i> <sup>a</sup>         | <i>ja</i>                           | <i>ja</i>                                     | <i>ja</i> <sup>b</sup>      | <i>niedrig</i>                                 |
| REMEDEE OCT | <i>niedrig</i>                                | <i>ja</i> <sup>a</sup>         | <i>ja</i>                           | <i>ja</i>                                     | <i>ja</i>                   | <i>niedrig</i>                                 |

a: Adjudizierung des Endpunkts durch ein unabhängiges CEC. Auf Anfrage teilte der Hersteller mit, dass das CEC verblindet war.  
 b: Geringfügige Inkonsistenz in Ergebnisdarstellung, die jedoch keinen relevanten Effekt erwarten ließen.  
*Kursiv:* unter Berücksichtigung der Angaben des Studienberichts  
 CEC: klinisches Endpunktkomitee; ITT: intention to treat

## Ergebnisse

Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Myokardinfarkt. Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Implantation eines AK-DES und eines DES hinsichtlich des Auftretens eines Myokardinfarkts. In der Studie REMEDEE erlitten in der Interventionsgruppe 13 Patienten (10,6 %) und in der Kontrollgruppe 5 Patienten (8,5 %) innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren einen Myokardinfarkt. Das 95 %-Konfidenzintervall des Hazard Ratio ([0,45; 3,58]) überdeckt einen Effekt von sowohl 0,5 als auch 2, sodass eine unzureichende Datenlage konstatiert wurde. In der Studie REMEDEE OCT kam es in keiner der beiden Studienarme zu einem Myokardinfarkt.

Folglich ließ sich für den Endpunkt nicht tödlicher Myokardinfarkt kein Anhaltspunkt für einen Unterschied zwischen den beiden Stent-Typen ableiten.

Tabelle 16: Ergebnisse zum Endpunkt Myokardinfarkt

| Endpunkt<br>Studie<br>Follow-up-Zeitpunkt   | AK-DES |                                       | DES |                                       | AK-DES vs. DES                         |                     |
|---|--------|---------------------------------------|-----|---------------------------------------|--|---------------------|
|   | N      | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | N   | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | Hazard Ratio<br>[95 %-KI] <sup>a</sup> | p-Wert <sup>b</sup> |
| <b>Myokardinfarkt</b>   |        |                                       |     |                                       |  |                     |
| REMEDEE <sup>c</sup>  |        |                                       |     |                                       |  |                     |
| 3 Jahre   | 124    | 13 (10,6)                             | 59  | 5 (8,5)                               | 1,28 [0,45; 3,58]                      | 0,64                |
| REMEDEE OCT   |        |                                       |     |                                       |  |                     |
| 540 Tage  | 27     | 0                                     | 30  | 0                                     | k. A.                                  | k. A.               |
| a: Cox Regression mit Behandlung als Haupteffekt<br>b: Log-Rank-Test<br>c: Definition des MI gemäß [55] und [57]<br><i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts<br>AK-DES: antikörperbeschichteter, medikamentenfreisetzender Stent; DES: medikamentenfreisetzender Stent;<br>k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MI: Myokardinfarkt; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n:<br>Anzahl Patienten mit Ereignis; vs.: versus |        |                                       |     |                                       |  |                     |

### 5.3.2.2 Angina pectoris

Ergebnisse zum Endpunkt Angina pectoris wurden in beiden Studien dargestellt. Allerdings ließ sich den Angaben im jeweiligen Studienbericht nicht entnehmen, bei wie vielen Patienten mindestens ein Ereignis innerhalb des Zeitraums ab Indexprozedur bis zum letzten Follow-up auftrat. Die Anfrage beim Hersteller hinsichtlich entsprechender Auswertungen blieb bis zum Redaktionsschluss unbeantwortet.

### 5.3.3 Hospitalisierungen

Zur Notwendigkeit oder Dauer eines erneuten Krankenhausaufenthaltes finden sich in den für die Bewertung vorliegenden Unterlagen keine ausreichend validen Informationen. Die AE-Listings beinhalten zwar das Ereignis Rehospitalisierung, allerdings wurde dieses als Folge eines vorherigen Ereignisses nicht konsequent gemeldet, sodass die tatsächliche Anzahl an Ereignissen unbekannt blieb.

### 5.3.4 Unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie

Die Zielgröße unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie wurde anhand der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAE) sowie des Endpunkts akuter CABG operationalisiert. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (AE) wurde aufgrund der unterschiedlichen Schweregrade der Ereignisse und der teilweise fehlenden Patientenrelevanz der Ereignisse nicht berücksichtigt.

### 5.3.4.1 Gesamtrate SAE

#### Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtrate SAE ist als hoch einzustufen, da die Erfassung der Ereignisse durch die unverblindeten behandelnden Ärzte erfolgte (Tabelle 17). Im Studienbericht werden keine adjudizierten Ergebnisse zu diesem Endpunkt berichtet.

Tabelle 17: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtrate SAE

| Endpunkt Studie   | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnis-unabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--|--------------------------|--|
| <b>Gesamtrate SAE</b>   |                                       |                             |                               |  |                          |  |
| REMEDEE <sup>a</sup>  | <i>niedrig</i>                        | <i>nein<sup>b</sup></i>     | <i>ja</i>                     | <i>ja</i>                              | <i>ja</i>                | <i>hoch</i>                            |
| REMEDEE OCT   | <i>niedrig</i>                        | <i>nein<sup>b</sup></i>     | <i>ja</i>                     | <i>ja</i>                              | <i>ja</i>                | <i>hoch</i>                            |
| a: Eigene Auswertung auf Basis der AE-Listings. Keine Ergebnisdarstellung im Studienbericht.<br>b: Erfassung der Ereignisse durch die unverblindeten behandelnden Ärzte. Im Studienbericht wurden keine adjudizierten Ergebnisse zu diesem Endpunkt berichtet.<br><i>Kursiv:</i> unter Berücksichtigung der Angaben des Studienberichts<br>AE: unerwünschtes Ereignis; ITT: intention to treat; SAE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |                                       |                             |                               |  |                          |  |

#### Ergebnisse

Für den Endpunkt Gesamtrate SAE konnten in beiden Studien Daten aus den Studienberichten extrahiert werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 dargestellt. Die Angaben zu den SAEs der Studie REMEDEE resultieren aus einer eigenen Auswertung der AE-Listings des Studienberichts.

Das Resultat der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien zum Endpunkt Gesamtrate SAE war nicht statistisch signifikant (siehe Abbildung 4).

Auch bei separater Betrachtung der Studien ergab ein Vergleich der Anzahl von Patienten mit mindestens einem SAE keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. So traten in der Studie REMEDEE bei insgesamt 67 Patienten (54,0 %) der Interventionsgruppe und 29 Patienten (49,2 %) der Kontrollgruppe mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis innerhalb von drei Jahren ab Indexprozedur auf. In der Studie REMEDEE OCT belief sich die Anzahl der Patienten mit einem SAE auf jeweils 9 Patienten in der Interventions- (32,1 %) und Kontrollgruppe (30,0 %).

Zusammengefasst ergab sich hinsichtlich der Gesamtrate SAE beim Vergleich von AK-DES und DES kein Anhaltspunkt für einen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsoptionen.

Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtrate SAE

| Endpunkt<br>Studie<br>Follow-up-Zeitpunkt | AK-DES |                                     | DES |                                     | AK-DES vs. DES                 |                    |
|---|--------|-------------------------------------|-----|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------|
|   | N      | Patienten mit Ereignissen<br>n (%)  | N   | Patienten mit Ereignissen<br>n (%)  | OR (%)<br>[95 %-KI]            | p-Wert             |
| <b>Gesamtrate SAE<sup>a</sup></b>         |        |                                     |     |                                     |                                |                    |
| REMEDEE<br>3 Jahre                        | 124    | 67 <sup>b</sup> (54,0) <sup>c</sup> | 59  | 29 <sup>b</sup> (49,2) <sup>c</sup> | 1,22 [0,65; 2,26] <sup>c</sup> | 0,596 <sup>d</sup> |
| REMEDEE OCT<br>540 Tage                   | 28     | 9 (32,1)                            | 30  | 9 (30,0)                            | 1,11 [0,36; 3,36] <sup>c</sup> | 0,855 <sup>e</sup> |
| Gesamt <sup>f</sup>                       |        |                                     |     |                                     | 1,19 [0,69; 2,04]              | 0,532              |

a: Die Angaben beziehen sich auf von den behandelnden Ärzten erfasste Ereignisse (keine adjudizierten Ergebnisse).  
 b: eigene Auswertung auf Basis der Adverse Events Listings  
 c: eigene Berechnung  
 d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [56])  
 e: Log-Rank-Test  
 f: eigene Berechnung aus Meta-Analyse  
*Kursiv:* nach Angaben des Studienberichts  
 AE: unerwünschtes Ereignis; AK-DES: antikörperbeschichteter, medikamentenfreisetzender Stent; CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; DES: medikamentenfreisetzender Stent; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; SAE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

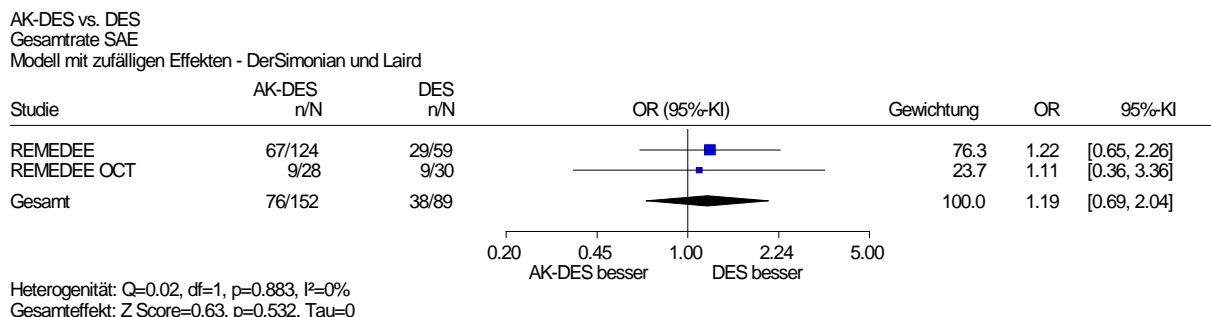


Abbildung 4: Forest Plot für den Endpunkt Gesamtrate SAE: AK-DES versus DES (Effektmaß: Odds Ratio)

### 5.3.4.2 Akuter CABG

Der Endpunkt akuter CABG wurde in beiden Studien als Komponente des kombinierten Endpunkts MACE erhoben. MACE bezeichnet schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse und ist in beiden Studien definiert als kombinierter Endpunkt mit den Komponenten Mortalität, Myokardinfarkt, Notfall-CABG oder erneute Revaskularisation an der Zielläsion (TLR) mittels PTCA oder CABG, wobei in der Studie REMEDEE OCT eine Einschränkung

auf Todesfälle kardialer Ursache und klinisch indizierte TLR erfolgt. Akuter CABG wird in der Studie REMEDEE definiert als sofortiger Transfer während der initialen Behandlungsphase vom Katheterlabor in den Operationsraum für eine Notfall-Bypassoperation. In der Studie REMEDEE OCT fehlt diese Definition. Da es sich in beiden Studien jedoch um das gleiche Prüfprodukt vom selben Hersteller handelt und beide Studien von diesem Hersteller gesponsert wurden, wird angenommen, dass diese Definition auch in der Studie REMEDEE OCT Anwendung fand. Die vorliegenden Daten wurden aus den Studienberichten extrahiert.

### Verzerrungspotenzial

Da die Entscheidung zur akuten CABG durch den unverblindeten behandelnden Arzt erfolgte, wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu diesem Endpunkt als hoch eingestuft.

Tabelle 19: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: akuter CABG<sup>a</sup>

| Studie      | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnis-unabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene |
|-------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--|--------------------------|--|
| REMEDEE     | <i>niedrig</i>                        | <i>nein<sup>b</sup></i>     | <i>ja</i>                     | <i>ja</i>                              | <i>ja</i>                | <i>hoch</i>                            |
| REMEDEE OCT | <i>niedrig</i>                        | <i>nein<sup>b</sup></i>     | <i>ja</i>                     | <i>ja</i>                              | <i>ja</i>                | <i>hoch</i>                            |

a: Akuter CABG war in der Studie REMEDEE definiert als sofortiger Transfer während der initialen Behandlungsphase vom Katheterlabor in den Operationsraum für eine Notfall-Bypassoperation. In der Studie REMEDEE OCT fehlte diese Definition. Da es sich in beiden Studien jedoch um das gleiche Prüfprodukt vom selben Hersteller handelt und beide Studien von diesem Hersteller gesponsert wurden, wurde angenommen, dass diese Definition auch in der Studie REMEDEE OCT Anwendung fand.

b: Indikationsstellung durch den unverblindeten behandelnden Arzt.

*Kursiv:* unter Berücksichtigung der Angaben des Studienberichts

CABG: koronare Bypassoperation; ITT: intention to treat

### Ergebnisse

In keiner der beiden Studien traten Ereignisse zum Endpunkt akuter CABG auf (siehe Tabelle 20).

Dementsprechend ließ sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Unterschied zwischen den beiden Stent-Typen ableiten.

Tabelle 20: Ergebnisse zum Endpunkt akuter CABG

| Endpunkt<br>Studie<br>Follow-up-Zeitpunkt  | AK-DES |                                       | DES |                                       | AK-DES vs. DES            |        |
|--|--------|---------------------------------------|-----|---------------------------------------|---------------------------|--------|
|  | N      | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | N   | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | Hazard Ratio<br>[95 %-KI] | p-Wert |
| <b>akuter CABG</b>   |        |                                       |     |                                       |                           |        |
| REMEDEE<br>3 Jahre   | 124    | 0                                     | 59  | 0                                     | k. A.                     | k. A.  |
| REMEDEE OCT<br>540 Tage  | 27     | 0                                     | 30  | 0                                     | k. A.                     | k. A.  |
| <i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts  |        |                                       |     |                                       |                           |        |
| AK-DES: antikörperbeschichteter, medikamentenfreisetzender Stent; CABG: koronare Bypassoperation; DES: medikamentenfreisetzender Stent; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; vs.: versus |        |                                       |     |                                       |                           |        |

### 5.3.4.3 Andere vaskuläre Ereignisse

Die Endpunkte Gefäßkomplikationen, zerebrovaskuläre Ereignisse und Blutungsereignisse wurden der Kategorie andere vaskuläre Ereignisse zugeordnet. Der Endpunkt Gefäßkomplikationen beinhaltete Hämatome an der Punktionsstelle, Pseudoaneurysmen, arteriovenöse Fisteln, periphere Ischämien oder Nervenschädigungen. In beiden Studien konnten aus den Studienberichten Daten zu den Endpunkten der Kategorie andere vaskuläre Ereignisse extrahiert werden.

### Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gefäßkomplikationen wird in der Studie REMEDEE als niedrig eingestuft (Tabelle 21). Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgte zwar durch die unverblindeten behandelnden Ärzte, das unabhängige und verblindete klinische Endpunktkomitee wurde jedoch für die Adjudizierung der Ergebnisse eingesetzt. In der Studie REMEDEE OCT wurden die Ergebnisse nicht adjudiziert, sodass das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch eingestuft wird.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten zerebrovaskuläre Ereignisse und Blutungsereignisse wird in beiden Studien als hoch eingestuft, da diese im Rahmen der allgemeinen Sicherheitsevaluation als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von den unverblindeten behandelnden Ärzten erfasst wurden. Es wurden keine adjudizierten Ergebnisse berichtet.



Tabelle 21: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gefäßkomplikationen, zerebrovaskuläre Ereignisse, Blutungsereignisse

| Endpunkt Studie   | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | ITT-Prinzip adäquat umgesetzt | Ergebnis-unabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--|--------------------------|--|
| <b>Gefäßkomplikationen</b>  |                                       |                             |                               |  |                          |  |
| REMEDEE <sup>a</sup>  | <i>niedrig</i>                        | <i>ja</i> <sup>b</sup>      | <i>ja</i>                     | <i>ja</i>                              | <i>ja</i>                | <i>niedrig</i>                         |
| REMEDEE OCT   | <i>niedrig</i>                        | <i>nein</i> <sup>c</sup>    | <i>ja</i>                     | <i>ja</i>                              | <i>ja</i>                | <i>hoch</i>                            |
| <b>Zerebrovaskuläre Ereignisse</b>  |                                       |                             |                               |  |                          |  |
| REMEDEE   | <i>niedrig</i>                        | <i>nein</i> <sup>c</sup>    | <i>ja</i>                     | <i>ja</i>                              | <i>ja</i>                | <i>hoch</i>                            |
| REMEDEE OCT <sup>d</sup>  | <i>niedrig</i>                        | <i>nein</i> <sup>c</sup>    | <i>ja</i>                     | <i>ja</i>                              | <i>ja</i>                | <i>hoch</i>                            |
| <b>Blutungsereignisse</b>   |                                       |                             |                               |  |                          |  |
| REMEDEE   | <i>niedrig</i>                        | <i>nein</i> <sup>c</sup>    | <i>ja</i>                     | <i>ja</i>                              | <i>ja</i>                | <i>hoch</i>                            |
| REMEDEE OCT <sup>d</sup>  | <i>niedrig</i>                        | <i>nein</i> <sup>c</sup>    | <i>ja</i>                     | <i>ja</i>                              | <i>ja</i>                | <i>hoch</i>                            |
| a: umfasst gemäß Definition des Endpunkts im Rahmen dieser Studie lediglich den Zeitraum ab Indexprozedur bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus<br>b: Adjudizierung des Endpunkts durch ein unabhängiges CEC. Auf Anfrage teilte der Hersteller mit, dass das CEC verblindet war.<br>c: Erfassung der Ereignisse durch die unverblindeten behandelnden Ärzte. Im Studienbericht wurden keine adjudizierten Ergebnisse zu diesem Endpunkt berichtet.<br>d: Eigene Auswertung auf Basis der AE-Listings. Keine Ergebnisdarstellung im Studienbericht.<br><i>Kursiv:</i> unter Berücksichtigung der Angaben des Studienberichts<br>CEC: klinisches Endpunktkomitee; ITT: intention to treat |                                       |                             |                               |  |                          |  |

## Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in Tabelle 22 dargestellt. Weder für den Endpunkt Gefäßkomplikationen noch für die Endpunkte zerebrovaskuläre Ereignisse und Blutungsereignisse zeigten die Meta-Analysen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem AK-DES und dem DES (siehe Abbildung 5, Abbildung 6 und Abbildung 7). Zudem wurde für alle 3 Endpunkte eine unzureichende Datenlage festgestellt, da das jeweilige 95 %-Konfidenzintervall für das Odds Ratio (Gefäßkomplikationen: [0,15; 2,73], zerebrovaskuläre Ereignisse: [0,20; 9,70], Blutungsereignisse [0,49; 5,25]) sowohl einen Effekt von 0,5 als auch von 2 überdeckt und damit sehr unpräzise ist.

Gefäßkomplikationen traten in beiden Studien nur selten auf. Dabei ist zu berücksichtigen, dass in der Studie REMEDEE Gefäßkomplikationen lediglich für den Zeitraum ab Indexprozedur bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus als Endpunkt betrachtet wurden. Auf eine eigene Auswertung auf Basis der AE-Listings wurde verzichtet, da sich entsprechende Ereignisse nicht eindeutig zuordnen ließen. Keine der Studien zeigte deutliche Unterschiede der beiden Interventionen bezüglich des Endpunkts Gefäßkomplikationen. Auch die Ergebnisse zu den Endpunkten zerebrovaskuläre

Ereignisse und Blutungsereignisse zeigten bei separater Betrachtung der Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Somit ergibt sich für die Endpunkte Gefäßkomplikationen, zerebrovaskuläre Ereignisse und Blutungsereignisse kein Anhaltspunkt für einen Unterschied des AK-DES im Vergleich zum DES.

Tabelle 22: Ergebnisse zu den Endpunkten Gefäßkomplikationen, zerebrovaskuläre Ereignisse, Blutungsereignisse

| Endpunkt<br>Studie<br>Follow-up-Zeitpunkt   | AK-DES |                                       | DES |                                       | AK-DES vs. DES                    |                    |
|---|--------|---------------------------------------|-----|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|
|   | N      | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | N   | Patienten mit<br>Ereignissen<br>n (%) | OR<br>[95 %-KI]                   | p-Wert             |
| <b>Gefäßkomplikationen<sup>a</sup></b>  |        |                                       |     |                                       |                                   |                    |
| REMEDEE<br>Krankenhausentlassung <sup>b</sup>   | 124    | 3 (2,4)                               | 59  | 2 (3,4)                               | 0,71 [0,11; 4,35] <sup>c, d</sup> | 0,66 <sup>e</sup>  |
| REMEDEE OCT <sup>g</sup><br>540 Tage  | 28     | 1 (3,6)                               | 30  | 2 (6,7)                               | 0,52 [0,04; 6,06] <sup>c</sup>    | 0,597 <sup>e</sup> |
| Gesamt <sup>f</sup>   |        |                                       |     |                                       | 0,63 [0,15; 2,73]                 | 0,540              |
| <b>Zerebrovaskuläre<br/>Ereignisse<sup>g</sup></b>  |        |                                       |     |                                       |                                   |                    |
| REMEDEE<br>3 Jahre  | 124    | 3 (2,4)                               | 59  | 2 (3,4)                               | 0,71 [0,11; 4,35] <sup>c</sup>    | 0,725 <sup>h</sup> |
| REMEDEE OCT<br>540 Tage   | 29     | 2 <sup>i</sup> (6,9) <sup>c</sup>     | 31  | 0 <sup>i</sup>                        | 5,73 [0,26; 124,51] <sup>j</sup>  | 0,155 <sup>h</sup> |
| Gesamt <sup>f</sup>   |        |                                       |     |                                       | 1,39 [0,20; 9,70]                 | 0,742              |
| <b>Blutungsereignisse<sup>g</sup></b>   |        |                                       |     |                                       |                                   |                    |
| REMEDEE<br>3 Jahre  | 124    | 9 (7,3)                               | 59  | 3 (5,1)                               | 1,46 [0,38; 5,61] <sup>c</sup>    | 0,621 <sup>h</sup> |
| REMEDEE OCT<br>540 Tage   | 29     | 2 <sup>i</sup> (6,9) <sup>c</sup>     | 31  | 1 <sup>i</sup> (3,2) <sup>c</sup>     | 2,22 [0,19; 25,91] <sup>c</sup>   | 0,595 <sup>h</sup> |
| Gesamt <sup>f</sup>   |        |                                       |     |                                       | 1,61 [0,49; 5,24]                 | 0,429              |
| <p>a: In der Studie REMEDEE OCT nicht als Endpunkt betrachtet. Die Darstellung erfolgte lediglich im Rahmen der Auflistung verschiedener Kategorien unerwünschter Ereignisse.</p> <p>b: umfasst gemäß Definition des Endpunkts im Rahmen dieser Studie lediglich den Zeitraum ab Indexprozedur bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>d: Hazard Ratio: 0,71 [0,12; 4,16]; Cox-Regression mit Behandlung als Haupteffekt</p> <p>e: Log-Rank-Test</p> <p>f: eigene Berechnung aus Meta-Analyse</p> <p>g: Die Angaben beziehen sich auf von den behandelnden Ärzten erfasste Ereignisse (keine adjudizierten Ergebnisse).</p> <p>h: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [56])</p> <p>i: eigene Auswertung auf Basis der Adverse Events Listings</p> <p>j: eigene Berechnung, OR mit Stetigkeitskorrektur</p> <p><i>Kursiv:</i> nach Angaben des Studienberichts</p> <p>AK-DES: antikörperbeschichteter, medikamentenfreisetzender Stent; CSZ: Teststatistik mit Chi-Quadrat-Statistik als Ordnungskriterium; DES: medikamentenfreisetzender Stent; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; vs.: versus</p> |        |                                       |     |                                       |                                   |                    |

AK-DES vs. DES  
 Gefäßkomplikationen  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

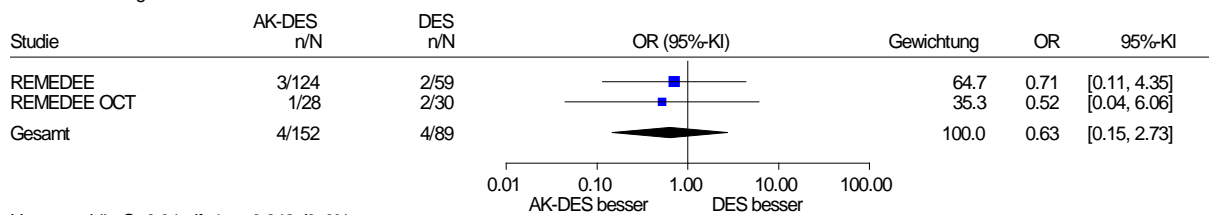


Abbildung 5: Forest Plot für den Endpunkt Gefäßkomplikationen: AK-DES versus DES (Effektmaß: Odds Ratio)

AK-DES vs. DES  
 Zerebrovaskuläre Ereignisse  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

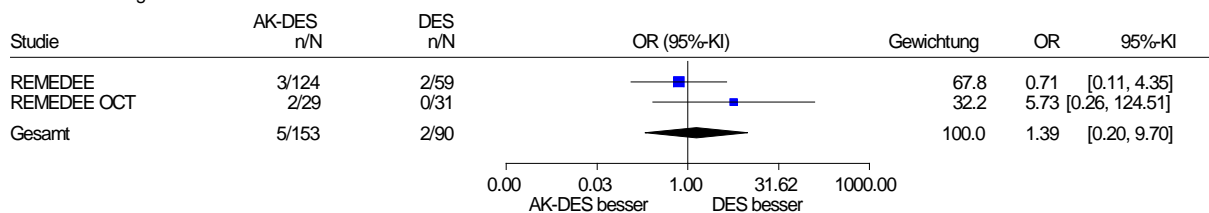


Abbildung 6: Forest Plot für den Endpunkt zerebrovaskuläre Ereignisse: AK-DES versus DES (Effektmaß: Odds Ratio)

AK-DES vs. DES  
 Blutungsereignisse  
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

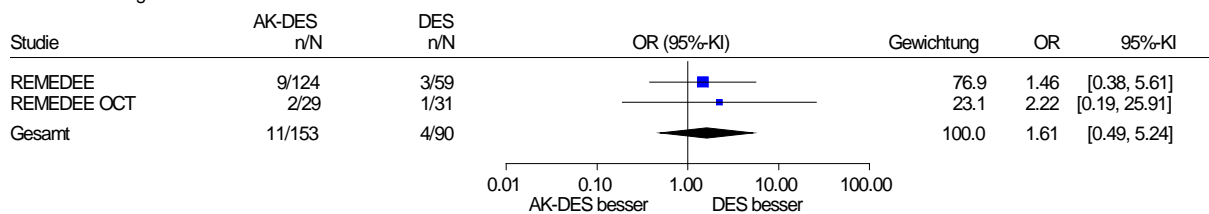


Abbildung 7: Forest Plot für den Endpunkt Blutungsereignisse: AK-DES versus DES (Effektmaß: Odds Ratio)

### 5.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität finden sich in den für die Bewertung eingeschlossenen Studien keine Informationen.

### 5.3.6 Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit

Zur Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit finden sich in den für die Bewertung eingeschlossenen Studien keine Informationen.

### **5.3.7 Körperliche Belastbarkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten, Arbeitsfähigkeit**

Zur körperlichen Belastbarkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten oder Arbeitsfähigkeit finden sich in den für die Bewertung eingeschlossenen Studien keine Informationen.

### **5.3.8 Ergänzend dargestellter Endpunkt**

Neben den patientenrelevanten Endpunkten wurde im Rahmen dieser Nutzenbewertung zusätzlich auch der Endpunkt In-Stent LLL ausgewertet. Ein Nutzen oder Zusatznutzen konnte sich auf Basis dieser Zielgröße jedoch nicht ergeben. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene sowie die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind in Anhang E dargestellt.

### **5.3.9 Sensitivitätsanalysen**

Es ergab sich nicht die Notwendigkeit von Sensitivitätsanalysen.

### **5.3.10 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Subgruppenanalysen wurden in den eingeschlossenen Studien nicht durchgeführt. Es lagen keine Daten für die Durchführung eigener Subgruppenanalysen vor.

### **5.3.11 Zusammenfassung der Beleglage**

Tabelle 23 liefert einen Gesamtüberblick über die Beleglage hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des Nutzens antikörperbeschichteter, medikamentenfreisetzender Stents bei der Behandlung von Koronargefäßstenosen.

Hinsichtlich der meisten Endpunkte wurde eine unzureichende Datenlage konstatiert.

Es konnten Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten Gesamtmortalität, kardiale Mortalität, Myokardinfarkt, akuter CABG, Gesamtrate SAE, Gefäßkomplikationen, zerebrovaskuläre Ereignisse und Blutungsereignisse ausgewertet werden:

Die Ergebnisse der Interventionsgruppe (AK-DES) unterscheiden sich für keinen der oben genannten, berichteten patientenrelevanten Endpunkte statistisch signifikant von denen der Kontrollgruppe (DES).

Zu den patientenrelevanten Endpunkten Angina pectoris, Hospitalisierung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit sowie körperliche Belastbarkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten und Arbeitsfähigkeit waren keine Daten für entsprechende Auswertungen verfügbar.

Zusammenfassend lässt sich auf Basis der Auswertungen der verfügbaren Ergebnisse zu den oben genannten Endpunkten kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden des AK-DES gegenüber DES ableiten.

Tabelle 23: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

| Endpunkt<br><br>Vergleich   | Gesamtmortalität | Kardiale Mortalität | Myokardinfarkt | Angina pectoris | Hospitalisierung | Gesamtrate SAE | Akuter CABG | Gefäßkomplikationen | Zerebrovaskuläre Ereignisse | Blutungsereignisse | gesundheitsbezogene Lebensqualität | Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit | körperliche Belastbarkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten, Arbeitsfähigkeit |
|---|------------------|---------------------|----------------|-----------------|------------------|----------------|-------------|---------------------|-----------------------------|--------------------|------------------------------------|--|---|
| <b>AK-DES vs. DES</b>   | (⇔)              | (⇔)                 | (⇔)            | - <sup>a</sup>  | -                | ⇔              | (⇔)         | (⇔)                 | (⇔)                         | (⇔)                | -                                  | -  | -   |
| <p>a: Es wurden Ergebnisse berichtet, allerdings waren die zur Verfügung stehenden Auswertungen ohne Relevanz für diese Nutzenbewertung. Eine Herstelleranfrage hinsichtlich zusätzlicher Auswertungen ist erfolgt, bis zum Redaktionsschluss wurden jedoch keine entsprechenden Daten übermittelt.</p> <p>–: Endpunkt wurde nicht berichtet</p> <p>⇔: kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen; homogenes Ergebnis</p> <p>(⇔): kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer der beiden Behandlungsoptionen; homogenes Ergebnis, Datenlage aber unzureichend</p> <p>AK-DES: antikörperbeschichteter, medikamentenfreisetzender Stent; CABG: kardiale Bypassoperation; DES: medikamentenfreisetzender Stent; SAE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> |                  |                     |                |                 |                  |                |             |                     |                             |                    |                                    |  |   |

## 6 Diskussion

### Studienpool und Qualität der Daten

Für die Nutzenbewertung antikörperbeschichteter, medikamentenfreisetzender Stents (AK-DES) zur Behandlung von Koronargefäßstenosen konnten im vorliegenden Bericht die Ergebnisse aus 2 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) herangezogen werden. In beiden Studien erfolgte jeweils ein Vergleich von AK-DES und DES. Beide Studien wiesen ein auf Studienebene niedriges Verzerrungspotenzial auf. Für die Ergebnisse zu den verfügbaren patientenrelevanten Endpunkten Gesamtmortalität, kardiale Mortalität und Myokardinfarkt wurde in beiden Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial ermittelt. In der Studie REMEDEE wurde zusätzlich das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Gefäßkomplikationen als niedrig eingestuft. Den Ergebnissen zu allen anderen patientenrelevanten Endpunkten wurde ein auf Endpunktebene hohes Verzerrungspotenzial attestiert.

Die Bewertung der Studie REMEDEE erfolgte auf Basis publizierter Ergebnisse sowie vom Hersteller übermittelter Unterlagen (Studienprotokoll und Studienbericht). Zur Studie REMEDEE OCT wurden bisher keine Ergebnisse veröffentlicht. Die Bewertung beruhte daher ausschließlich auf den vom Hersteller übermittelten Unterlagen (Studienprotokolle und Studienbericht). In beiden eingeschlossenen Studien erfolgte ein Vergleich des von der Firma OrbusNeich entwickelten AK-DES (Combo Stent) mit DES verschiedener Hersteller (Taxus Liberté, Boston Scientific bzw. Xience V, Abbot Vascular und Promus, Boston Scientific).

Nach Angaben des Herstellers OrbusNeich ist die Implantation eines AK-DES (Combo) bei Patienten mit hohem Restenoserisiko geeignet. Darüber hinaus soll sich der Einsatz des AK-DES bei Patienten mit relativer Kontraindikation zur DES-Implantation eignen [58].

### Ergebnis der Nutzenbewertung

Keine der eingeschlossenen Studien war darauf ausgerichtet, einen patientenrelevanten Nutzen des AK-DES gegenüber einer anderen Behandlungsoption bei Patienten mit KHK und Indikation zur Stent-Implantation zu zeigen. In beiden Studien wurde das Einwachsverhalten des AK-DES im Vergleich zu DES untersucht. Außerdem handelte es sich in beiden Fällen um vergleichsweise kleine Studien (REMEDEE: N = 183, REMEDEE OCT: N = 60), die hinsichtlich klinischer Endpunkte unterpowert waren.

Es fanden sich für keinen der in diesem Bericht betrachteten patientenrelevanten Endpunkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. In der Studie REMEDEE konnte anhand des primären Endpunkts In-Stent LLL nach 9 Monaten die Nichtunterlegenheit des AK-DES (Combo) im Vergleich zum DES (Taxus Liberté) gezeigt werden, allerdings hatte dieses Ergebnis keine Relevanz für diese Nutzenbewertung. Der primäre Endpunkt der Studie REMEDEE OCT (prozentualer Anteil an unbedeckten Stent-Streben nach 60 Tagen) wurde nicht erreicht, d. h., hinsichtlich dieses Endpunkts war der AK-DES (Combo) dem DES (Xience V oder Promus) nicht überlegen. Auch dieses Ergebnis war jedoch ohne

Relevanz für diesen Bericht. Hinsichtlich der Wahl des Komparators in der jeweiligen Kontrollgruppe bleibt anzumerken, dass die in beiden Studien eingesetzten DES nicht dieselbe antiproliferative Substanz (Paclitaxel bzw. Everolimus) wie der AK-DES (Sirolimus) aufwiesen, sodass unklar bleibt, welchen Anteil die AK-Beschichtung tatsächlich zu den Ergebnissen beigetragen hat.

Für den patientenrelevanten Endpunkt erneute koronare Revaskularisation aufgrund symptomatischer KHK standen keine Daten zur Verfügung. In beiden Studien wurden zwar Daten zur klinisch indizierten Revaskularisation an der Zielläsion (TLR) und des Zielgefäßes (TVR) erhoben. Allerdings war die klinisch indizierte Revaskularisation im Studienprotokoll so definiert (gemäß [57]), dass sie auch Revaskularisationen bei Patienten mit asymptomatischer KHK einschloss. Eine Analyse der Subgruppe von Patienten, die sich ausschließlich wegen einer symptomatischen KHK einer erneuten PCI oder CABG unterzogen, stand nicht zur Verfügung.

Die Endpunkte Hospitalisierung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit sowie körperliche Belastbarkeit, Bewältigung von Alltagsaktivitäten oder Arbeitsfähigkeit ließen sich mangels Verfügbarkeit entsprechender Daten nicht beurteilen.

Bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien beider Studien ist anzumerken, dass insbesondere die koronarmorphologischen Kriterien sehr eng gefasst waren. Vor dem Hintergrund, dass der Combo-Stent erst im Jahr 2013 den europäischen Marktzugang erhielt und die eingeschlossenen Studien erst den Beginn der klinischen Entwicklung des Combo-Stents darstellen (für laufende Studien siehe unten), erscheint die strenge Patientenselektion jedoch nachvollziehbar. Aus den Studienberichten ist jedoch nicht ersichtlich, wie viele Patienten unter allen infrage kommenden Patienten nicht rekrutiert wurden.

Abschließend ist auf den Off-Label-Gebrauch von Clopidogrel im Rahmen der dualen Antiplättchentherapie (DAPT) in beiden Studien hinzuweisen. So erhielten Patienten postprozedural regelhaft täglich 75 mg Clopidogrel in Kombination mit ASS über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten. Nach einer Stent-Implantation ist Clopidogrel in der Kombination mit ASS jedoch nur dann zugelassen, wenn der Stent aufgrund eines AKS ohne ST-Streckenhebung (instabile Angina pectoris, NSTEMI) implantiert wurde. In beiden Studien erfolgte lediglich für einen Teil der Patienten eine zulassungskonforme Begleitmedikation. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde die Evidenz zunächst ohne Berücksichtigung des Zulassungsstatus von Clopidogrel vorgestellt. Analysen von Subgruppen mit zulassungskonformem Gebrauch von Clopidogrel standen nicht zur Verfügung. Der Zulassungsstatus von Clopidogrel kann in die Beratung des G-BA einfließen.

### **Stenttechnologien und ihr Einsatz im deutschen Versorgungsalltag**

Seit dem Inverkehrbringen der ersten DES in Europa im Jahr 2002 (Sirolimus-eluting Stent [SES], Cypher, Cordis) und 2003 (Paclitaxel-eluting Stent [PES], Taxus, Boston Scientific)

erfolgt eine stetige Weiterentwicklung dieser Stenttechnologie. Ziel ist es, den nachteiligen Effekt dieser DES der ersten Generation (erhöhtes Risiko später Stentthrombosen im Vergleich zu BMS) zu reduzieren. Neben der Suche nach alternativen Wirkstoffen mit antiproliferativen oder immunsuppressiven Eigenschaften befasst sich die klinische Forschung bis heute mit der Entwicklung neuer Trägersysteme (beispielsweise biodegradierbare Polymere) sowie neuer Stent-Plattformen (Materialsysteme, Stentdesign) [59].

Im Rahmen systematischer Übersichten und gepoolter Analysen wurden statistisch signifikante Effekte zugunsten von DES der zweiten Generation (hierzu zählen Everolimus-eluting Stents [EES] und Zotalimus-eluting Stents [ZES]) berichtet [60-63]. Hierbei sollte jedoch berücksichtigt werden, dass diese Aussagen nicht ausschließlich auf Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten beruhen. Statistisch signifikante Effekte zugunsten von DES der zweiten Generation (EES) für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität und Myokardinfarkt wurden beispielsweise im Rahmen einer metaanalytischen Betrachtung von Studienergebnissen zum Vergleich von PES mit EES festgestellt [64]. Inzwischen sind die DES der ersten Generation weitgehend vom Markt verdrängt worden. Der erste auf dem Markt eingeführte SES (Cypher, Cordis) ist inzwischen nicht mehr in den USA und Europa erhältlich [65]. Mit Blick auf einen möglichen Einfluss des Komparators auf die Ergebnisse der in diesem Bericht eingeschlossenen Studien sollte beachtet werden, dass mit dem Taxus Liberté in der Studie REMEDEE ein PES als Komparator gewählt wurde. In der Studie REMEDEE OCT hingegen kamen in der Kontrollgruppe EES zum Einsatz. Dieser Unterschied bei der Wahl des Komparators könnte erklären, warum lediglich in der Studie REMEDEE der primäre Endpunkt erreicht wurde.

Heutzutage werden bei Patienten mit Indikation zur Stent-Implantation überwiegend DES verwendet. Laut Herzbericht 2014 wurden in Deutschland im Jahr 2013 etwa 300 000 Stents implantiert. Dabei wurde in knapp 80 % der Fälle ein DES verwendet. Bei den restlichen 20 % der Fälle kam ein BMS zum Einsatz. Gegenüber dem Vorjahr erhöhte sich damit der Anteil an implantierten DES um ca. 10 Prozentpunkte [66].

Der Einsatz von BMS wird nur noch für einen kleinen Teil von Patienten mit Indikation zur Stent-Implantation empfohlen [30,67]. Hierzu zählen sowohl Patienten, bei denen eine DAPT für mehr als einen Monat als problematisch angesehen wird (z. B. wegen erhöhten Blutungsrisikos, mangelnder Compliance oder zeitnah anstehender Operation), als auch Patienten mit Vorhofflimmern (Indikation zur oralen Dauerantikoagulation). In der Ende 2014 aktualisierten ESC/EACTS-Leitlinie zur myokardialen Revaskularisation [15] wird selbst für diese Patientengruppen die Implantation eines modernen DES in Erwägung gezogen, da sich Bedenken hinsichtlich der Risiken infolge einer verkürzten DAPT nicht substantiiert hätten. Gemäß dieser Leitlinie könne außerdem eventuell eine Zweierkombination aus Clopidogrel und oraler Antikoagulation (jedoch ohne ASS) hier eine sinnvolle Alternative sein. Es zeigt sich somit, dass moderne DES zunehmend auch Verwendung in Patienten finden, die früher ausschließlich mit BMS behandelt wurden.



Die Eigenschaften von DES der zweiten Generation ändern allmählich auch die Empfehlungen hinsichtlich der Dauer einer notwendigen DAPT, was wiederum die Zahl der Patienten, die für eine DES-Implantation infrage kommen, erhöht. So wird in der kürzlich aktualisierten ESC/EACTS-Leitlinie zur myokardialen Revaskularisation bei Patienten mit stabiler KHK und Indikation zur PCI nach Implantation eines DES nunmehr eine 6-monatige DAPT empfohlen [15]. Aus einer aktuellen Meta-Analyse [68], die 10 eingeschlossene RCTs mit insgesamt 31 666 Patienten beinhaltet, schließen die Autoren, dass eine DAPT über mehr als 12 Monate nach DES-Implantation das Auftreten von Myokardinfarkten und Stentthrombosen reduziere. Gleichzeitig erhöhe sich jedoch die Gesamtmortalität aufgrund eines erhöhten Sterberisikos nichtkardialer Ursache. Die Autoren diskutieren, dass die Ergebnisse ihrer Meta-Analyse insbesondere bei der Verwendung aktueller DES eine kürzere 3- oder 6-monatige DAPT bei Patienten mit niedrigem Stentthromboserisiko und bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko unterstützen. Es gebe jedoch auch Patienten, für die eine auf mehr als 1 Jahr verlängerte DAPT angemessen sein könnte. Dies sei der Fall, wenn der Effekt der Prävention koronarer Ereignisse das Risiko möglicher unerwünschter Ereignisse aufgrund der verlängerten DAPT ausgleiche oder überwiege [68]. Es bleibt abzuwarten, welchen Einfluss aktuelle und zukünftige Ergebnisse aus Meta-Analysen und RCTs auf bevorstehende Leitlinienaktualisierungen in den verschiedenen Indikationen haben werden. Die Patientengruppe, für die eine (relative) Kontraindikation zur Implantation eines DES besteht, scheint jedoch zunehmend kleiner zu werden.

AK-DES spielen bisher keine relevante Rolle im klinischen Alltag in Deutschland. So wird der Combo-Stent in der aktualisierten ESC/EACTS-Leitlinie zwar in einer Liste von DES aufgeführt, es werden jedoch explizit keine Anwendungsbereiche für AK-DES genannt [15]. Ergebnisse aus klinischen Studien, die zeigen, welche Patienten von der Implantation eines AK-DES im Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen profitieren können, liegen bis dato nicht vor.

Auch international findet der AK-DES bisher wenig Beachtung in Leitlinien und HTA-Berichten. Mitte 2014 wurde ein australischer (Kurz-)HTA-Bericht veröffentlicht, in dem der Einsatz von DES mit CD34-Antikörpern bei Patienten mit KHK untersucht wurde [69]. Die Bewertung erfolgte anhand von 3 Studien. Neben der RCT REMEDEE wurden 2 einarmige Studien berücksichtigt, die nicht den AK-DES, sondern den AK-Stent untersuchten. Im Ergebnis wird empfohlen, die Stenttechnologie nur im Rahmen klinischer Studien einzusetzen, bis weitere Daten aus vergleichenden Studien erhältlich sind, die den Einsatz dieser Technologie unterstützen. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieses Berichts war der Combo-Stent in Australien nicht zugelassen. Drei Studienzentren waren jedoch an der Durchführung der Studie REMEDEE beteiligt.

### **Laufende Studien**

Im Rahmen der Berichterstellung wurden zwei laufende randomisierte kontrollierte Studien identifiziert, die den Einsatz von AK-DES untersuchen. Bei der Studie HARMONEE handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, einfach verblindete RCT des Herstellers

OrbusNeich mit einer geplanten Fallzahl von 572 Patienten [47]. In der Studie soll der AK-DES (Combo) mit aktuellen DES der zweiten Generation (Everolimus-eluting Stents, Xience V, Xience Prime und Xience Xpedition, Abbott Vascular) verglichen werden. Ziel der Studie ist es, anhand des primären klinischen Endpunkts Therapieversagen im Zielgefäß (TVF) nach 12 Monaten die Nichtunterlegenheit des AK-DES bei Patienten mit myokardialer Ischämie (einschließlich NSTEMI) zu zeigen. Nach Angaben im Studienregister begann die Studie im Februar 2014. Alle Patienten sollen über einen Zeitraum von 5 Jahren nachbeobachtet werden. Der geschätzte Abschluss der Studie wird mit November 2020 angegeben, wobei die letzte Datenerhebung für den primären Endpunkt voraussichtlich im Oktober 2016 erfolgen wird.

Die Studie REDUCE [70] ist eine prospektiv geplante, multizentrische, wissenschaftsinitiierte RCT und soll die Dauer der DAPT bei Patienten mit AKS (STEMI, NSTEMI, instabile Angina pectoris) nach Implantation eines AK-DES untersuchen. Ziel der Studie ist es, die Nichtunterlegenheit einer 3-monatigen DAPT im Vergleich zu einer 12-monatigen DAPT anhand eines kombinierten Endpunkts aus den Komponenten Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, Stentthrombose, Schlaganfall und Blutungen nach 12 Monaten zu zeigen. Es ist geplant, 1500 Patienten in die Studie einzuschließen. Die regelhafte Nachbeobachtungszeit beträgt 24 Monate. Nach Angaben im Studienregister begann die Studie im April 2014. Das Ende der Rekrutierungsphase wird mit März 2015 angegeben. Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurde diese Studie ausgeschlossen, da hier kein Vergleich des AK-DES mit einer anderen Behandlungsoption erfolgt.

Ob die Ergebnisse dieser beiden aktuell laufenden Studien geeignet sind, zur Fragestellung des Berichts beizutragen, kann erst bei Vorliegen der Daten abschließend beurteilt werden. Ob und wann Ergebnisse verfügbar sein werden, ist derzeit nicht bekannt.

Außerdem sind in der Studie REMEDEE weitere Follow-ups nach 4 und 5 Jahren geplant. Auch hier ist jedoch nicht bekannt, ob und wann entsprechende Ergebnisse verfügbar sein werden.

## **7 Fazit**

Für keinen der patientenrelevanten Endpunkte ergab sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden einer Behandlung mit der Implantation eines antikörperbeschichteten, medikamentenfreisetzenden Stents (AK-DES) im Vergleich zu DES bei Patienten, bei denen aufgrund einer koronaren Herzerkrankung eine Stent-Implantation indiziert ist. Für die meisten Endpunkte lag eine unzureichende Datenlage vor. Vergleiche zu anderen Behandlungsoptionen konnten nicht identifiziert werden.

## 8 Liste der eingeschlossenen Studien

### REMEDEE

OrbusNeich Medical. A prospective, randomized study to evaluate the safety and effectiveness of an abluminal sirolimus coated bio-engineered stent (combo bio-engineered sirolimus eluting stent) compared with a TAXUS Liberté stent control arm for treatment of stenotic lesions in native coronary arteries: the REMEDEE study; study VP-0427; study protocol [unveröffentlicht]. 2009.

OrbusNeich Medical. REMEDEE study: a prospective, randomized study to evaluate the safety and effectiveness of an abluminal sirolimus coated bio-engineered stent (combo bio-engineered sirolimus eluting stent) compared with a TAXUS Liberté stent control arm for treatment of stenotic lesions in native coronary arteries; study VP-0427; 3 year clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

### REMEDEE OCT

OrbusNeich Medical. A multicenter, prospective randomized study to compare vascular healing after deployment of the abluminal sirolimus coated bio-engineered stent (combo bio-engineered sirolimus eluting stent) versus the everolimus eluting stent in patients with acute coronary syndrome by means of optical coherence tomography: REMEDEE OCT; study VP-0509; study protocol; version 1.0 [unveröffentlicht]. 2011.

OrbusNeich Medical. A multicenter, prospective randomized study to compare vascular healing after deployment of the abluminal sirolimus coated bio-engineered stent (combo bio-engineered sirolimus eluting stent) versus the everolimus eluting stent in patients with acute coronary syndrome by means of optical coherence tomography: REMEDEE OCT; study VP-0509; study protocol; version 2.0 [unveröffentlicht]. 2011.

OrbusNeich Medical. A multicenter, prospective randomized study to compare vascular healing after deployment of the abluminal sirolimus coated bio-engineered stent (combo bio-engineered sirolimus eluting stent) versus the everolimus eluting stent in patients with acute coronary syndrome by means of optical coherence tomography: REMEDEE OCT; study VP-0509; study protocol; version 3.0 [unveröffentlicht]. 2012.

OrbusNeich Medical. REMEDEE OCT: a multicenter, prospective randomized study to compare vascular healing after deployment of the abluminal sirolimus coated bio-engineered stent (combo bio-engineered sirolimus eluting stent) versus the everolimus eluting stent in patients with acute coronary syndrome by means of optical coherence tomography: study VP-0509; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

## 9 Literatur

1. National Clinical Guidelines Centre. Stable angina: methods, evidence & guidance [online]. 07.2011 [Zugriff: 07.05.2015]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg126/evidence/cg126-stable-angina-full-guideline3>.
2. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK: Langfassung; 2. Auflage; Version 1 [online]. 07.2013 [Zugriff: 11.11.2013]. URL: <http://versorgungsleitlinien.de/themen/khk/pdf/nvl-khk-lang-2auflage-version1.pdf>.
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34(38): 2949-3003.
4. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(23): e179-e347.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(16): 1581-1598.
6. Statistisches Bundesamt. Die 10 häufigsten Todesursachen: Sterbefälle insgesamt nach der ICD-10 im Jahr 2013 [online]. [Zugriff: 07.05.2015]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabelle/HaeufigsteTodesursachen.html>.
7. Hollenberg NK, Williams GH, Anderson R. Medical therapy, symptoms, and the distress the cause: relation to quality of life in patients with angina pectoris and/or hypertension. *Arch Intern Med* 2000; 160(10): 1477-1483.
8. Strauss WE, Fortin T, Hartigan P, Folland ED, Parisi AF. A comparison of quality of life scores in patients with angina pectoris after angioplasty compared with after medical therapy: outcomes of a randomized clinical trial. *Circulation* 1995; 92(7): 1710-1719.
9. Pocock SJ, Henderson RA, Clayton T, Lyman GH, Chamberlain DA. Quality of life after coronary angioplasty or continued medical treatment for angina: three-year follow-up in the RITA-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(4): 907-914.
10. Longmore RB, Spertus JA, Alexander KP, Gosch K, Reid KJ, Masoudi FA et al. Angina frequency after myocardial infarction and quality of life in older versus younger adults; the Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Event and Recovery study. *Am Heart J* 2011; 161(3): 631-638.

11. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK: Langfassung; 3. Auflage; Version 1 [online]. 12.2014 [Zugriff: 07.05.2015]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-0041\\_S3\\_KHK\\_2015-04.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-0041_S3_KHK_2015-04.pdf).
12. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 130(25): e344-e426.
13. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011; 124(23): e574-e651.
14. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26(8): 804-847.
15. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 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; 35(37): 2541-2619.
16. Gunn J, Crossman D, Grech ED, Cumberland D. ABC of interventional cardiology: new developments in percutaneous coronary intervention. *BMJ* 2003; 327(7407): 150-153.
17. Grech ED. ABC of interventional cardiology; percutaneous coronary intervention; I: history and development. *BMJ* 2003; 326(7398): 1080-1082.
18. Bakhai A, Hill RA, Dundar Y, Dickson R, Walley T. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with stents versus coronary artery bypass grafting for people with stable angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD004588.
19. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, Mobius-Winkler S, Hambrecht R, Hueb W et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2014; 174(2): 232-240.
20. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361(9351): 13-20.

21. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (5): CD004587.
22. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Riva DD, Stettler C, Sangiorgi D, D'Ascenzo F et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012; 379(9824): 1393-1402.
23. Malenka DJ, Kaplan AV, Lucas FL, Sharp SM, Skinner JS. Outcomes following coronary stenting in the era of bare-metal vs the era of drug-eluting stents. *JAMA* 2008; 299(24): 2868-2876.
24. Klein B, Zahn R, Heer T, Hochadel M, Tebbe U, Darius H et al. Trends im Einsatz von Drug-eluting Stents im klinischen Alltag in Deutschland: Daten des ALKK-Registers. *Herz* 2008; 33(6): 450–454.
25. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB 3rd, Loop FD et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation* 1988; 78(2): 486-502.
26. Krone RJ, Laskey WK, Johnson C, Kimmel SE, Klein LW, Weiner BH et al. A simplified lesion classification for predicting success and complications of coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2000; 85(10): 1179-1184.
27. Krone RJ, Shaw RE, Klein LW, Block PC, Anderson HV, Weintraub WS et al. Evaluation of the American College of Cardiology/American Heart Association and the Society for Coronary Angiography and Interventions lesion classification system in the current "stent era" of coronary interventions (from the ACC-National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 2003; 92(4): 389-394.
28. Lange RA, Hillis LD. Antiplatelet therapy for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350(3): 277-280.
29. Grumann T, Diehl P, Bode C, Moser M. Ist die Stentthrombose die neue Achillesferse der interventionellen Kardiologie? Aktuelle Studienlage, Ursachen und Ansätze zur Prävention. *Hämostaseologie* 2007; 27(5): 344-350.
30. Scheller B, Levenson B, Joner M, Zahn R, Klauss V, Naber C et al. Medikamente freisetzende Koronarstents und mit Medikamenten beschichtete Ballonkatheter: Positionspapier der DGK 2011. *Der Kardiologe* 2011; 5(6): 411-435
31. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; 371(23): 2155-2166.

32. Lee CW, Ahn JM, Park DW, Kang SJ, Lee SW, Kim YH et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2014; 129(3): 304-312.
33. Schulz-Schupke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann FJ, Han Y, Adriaenssens T et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 versus 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 2015; 36(20): 1252-1263.
34. Klomp M, Beijk MA, De Winter RJ. Genous endothelial progenitor cell-capturing stent system: a novel stent technology. *Expert Rev Med Devices* 2009; 6(4): 365-375.
35. Kawamoto A, Asahara T. Role of progenitor endothelial cells in cardiovascular disease and upcoming therapies. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007; 70(4): 477-484.
36. 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](https://www.iqwig.de/download/N12-01_Rapid-Report_Version_1-1_Antikoerperbeschichtete-Stents.pdf).
37. Granada JF, Inami S, Aboodi MS, Tellez A, Milewski K, Wallace-Bradley D et al. Development of a novel prohealing stent designed to deliver sirolimus from a biodegradable abluminal matrix. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3(3): 257-266.
38. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 11.03.2013]. URL: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.
40. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
41. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
42. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
43. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
44. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.



45. OrbusNeich. Safety and effectiveness study of combo bio-engineered sirolimus eluting stent (REMEDEE): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.12.2013 [Zugriff: 16.09.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00967902>.
46. OrbusNeich. Study of vascular healing with the Combo stent versus the everolimus eluting stent in ACS patients by means of OCT (REMEDEE-OCT): full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 11.12.2013 [Zugriff: 06.01.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01405287>.
47. OrbusNeich. HARMONEE: Japan-USA harmonized assessment by randomized, multi-center study of OrbusNEich's Combo StEnt [online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.07.2014 [Zugriff: 16.09.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073565>.
48. OrbusNeich Medical. A prospective, randomized study to evaluate the safety and effectiveness of an abluminal sirolimus coated bio-engineered stent (combo bio-engineered sirolimus eluting stent) compared with a TAXUS Liberté stent control arm for treatment of stenotic lesions in native coronary arteries: the REMEDEE study; study VP-0427; study protocol [unveröffentlicht]. 2009.
49. OrbusNeich Medical. REMEDEE study: a prospective, randomized study to evaluate the safety and effectiveness of an abluminal sirolimus coated bio-engineered stent (combo bio-engineered sirolimus eluting stent) compared with a TAXUS Liberté stent control arm for treatment of stenotic lesions in native coronary arteries; study VP-0427; 3 year clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
50. OrbusNeich Medical. A multicenter, prospective randomized study to compare vascular healing after deployment of the abluminal sirolimus coated bio-engineered stent (combo bio-engineered sirolimus eluting stent) versus the everolimus eluting stent in patients with acute coronary syndrome by means of optical coherence tomography: REMEDEE OCT; study VP-0509; study protocol; version 1.0 [unveröffentlicht]. 2011.
51. OrbusNeich Medical. A multicenter, prospective randomized study to compare vascular healing after deployment of the abluminal sirolimus coated bio-engineered stent (combo bio-engineered sirolimus eluting stent) versus the everolimus eluting stent in patients with acute coronary syndrome by means of optical coherence tomography: REMEDEE OCT; study VP-0509; study protocol; version 2.0 [unveröffentlicht]. 2011.
52. OrbusNeich Medical. A multicenter, prospective randomized study to compare vascular healing after deployment of the abluminal sirolimus coated bio-engineered stent (combo bio-engineered sirolimus eluting stent) versus the everolimus eluting stent in patients with acute coronary syndrome by means of optical coherence tomography: REMEDEE OCT; study VP-0509; study protocol; version 3.0 [unveröffentlicht]. 2012.

53. OrbusNeich Medical. REMEDEE OCT: a multicenter, prospective randomized study to compare vascular healing after deployment of the abluminal sirolimus coated bio-engineered stent (combo bio-engineered sirolimus eluting stent) versus the everolimus eluting stent in patients with acute coronary syndrome by means of optical coherence tomography: study VP-0509; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
54. Haude M, Lee SW, Worthley SG, Silber S, Verheye S, Erbs S et al. The REMEDEE trial: a randomized comparison of a combination sirolimus-eluting endothelial progenitor cell capture stent with a paclitaxel-eluting stent. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6(4): 334-343.
55. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116(22): 2634-2653.
56. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
57. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, Boam A, Cohen DJ, Van Es GA et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115(17): 2344-2351.
58. OrbusNeich. Bewertung des Einsatzes von antikörperbeschichteten, medikamentenfreisetzenden Stents (AK-DES) zur Behandlung von Koronargefäßstenosen gemäß 137c SGB V: Stellungnahme [unveröffentlicht]. 2013.
59. Abizaid A, Costa JR Jr. New drug-eluting stents: an overview on biodegradable and polymer-free next-generation stent systems. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3(4): 384-393.
60. Stefanini GG, Baber U, Windecker S, Morice MC, Sartori S, Leon MB et al. Safety and efficacy of drug-eluting stents in women: a patient-level pooled analysis of randomised trials. *Lancet* 2013; 382(9908): 1879-1888.
61. Stefanini GG, Byrne RA, Serruys PW, De Waha A, Meier B, Massberg S et al. Biodegradable polymer drug-eluting stents reduce the risk of stent thrombosis at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pooled analysis of individual patient data from the ISAR-TEST 3, ISAR-TEST 4, and LEADERS randomized trials. *Eur Heart J* 2012; 33(10): 1214-1222.
62. Park KW, Kang SH, Velders MA, Shin DH, Hahn S, Lim WH et al. Safety and efficacy of everolimus- versus sirolimus-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of 11 randomized trials. *Am Heart J* 2013; 165(2): 241-250.e4.
63. Alazzoni A, Al-Saleh A, Jolly SS. Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in percutaneous coronary intervention: meta-analysis of randomized trials. *Thrombosis* 2012; 2012: 126369.

64. Dangas GD, Serruys PW, Kereiakes DJ, Hermiller J, Rizvi A, Newman W et al. Meta-analysis of everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease: final 3-year results of the SPIRIT clinical trials program (clinical evaluation of the Xience V everolimus eluting coronary stent system in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions). *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6(9): 914-922.
65. Cutlip D, Abbott JD. Comparison of drug-eluting intracoronary stents [online]. In: UpToDate. 29.04.2015 [Zugriff: 29.05.2015]. URL: <http://www.uptodate.com>.
66. Deutsche Herzstiftung. 26. Deutscher Herzbericht 2014: sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Herzchirurgie in Deutschland. Frankfurt am Main: Deutsche Herzstiftung; 2014.
67. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung. Bewertung des Einsatzes von antikörperbeschichteten, medikamentenfreisetzenden Stents (AK-DES) zur Behandlung von Koronargefäßstenosen gemäß 137c SGB V: Stellungnahme [unveröffentlicht]. 2013.
68. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, Riva DD, Biondi-Zoccai G, Feres F et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 13.03.2015 [Epub ahead of print].
69. Health Policy Advisory Committee on Technology. Drug-eluting stents with CD34 antibodies for the treatment of coronary artery disease [online]. 07.2014 [Zugriff: 28.05.2015]. URL: <http://www.health.qld.gov.au/healthpact/docs/briefs/WP180.pdf>.
70. Diagram. Short-term dual anti platelet therapy in patients with ACS treated with the COMBO dual-therapy stent (REDUCE): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.03.2015 [Zugriff: 17.06.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02118870>.
71. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
72. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 20.03.2011 [Zugriff: 25.11.2014]. URL: [http://handbook.cochrane.org/chapter\\_6/6\\_searching\\_for\\_studies.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm).

## Anhang A – Suchstrategien

### A.1 – Bibliografische Literaturrecherche

#### 1. Embase

##### Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2015 January 19

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematische Übersicht: Wong [71] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;

RCT: Wong [71] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

| #  | Searches                              |
|----|---------------------------------------|
| 1  | exp Endothelial Progenitor Cell/      |
| 2  | exp Endothelium Cell/                 |
| 3  | (endothelial adj3 progenitor*).ti,ab. |
| 4  | epc*.ti,ab.                           |
| 5  | or/1-4                                |
| 6  | exp Stent/                            |
| 7  | stent*.ti,ab.                         |
| 8  | or/6-7                                |
| 9  | and/5,8                               |
| 10 | (random* or double-blind*).tw.        |
| 11 | placebo*.mp.                          |
| 12 | or/10-11                              |
| 13 | meta analysis.mp.                     |
| 14 | search*.tw.                           |
| 15 | review.pt.                            |
| 16 | or/13-15                              |
| 17 | 9 and (12 or 16)                      |
| 18 | 17 not MEDLINE*.cr.                   |

## 2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R)1946 to January Week 2 2015
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations January 19, 2015
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update January 19, 2015

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematische Übersicht: Wong [71] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;

RCT: Lefebvre [72] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision maximizing version (2008 revision)

| #  | Searches   |
|----|--|
| 1  | exp Stem Cells/  |
| 2  | exp Endothelial Cells/                                     |
| 3  | (endothelial adj3 progenitor*).ti,ab.                      |
| 4  | epc*.ti,ab.  |
| 5  | or/1-4   |
| 6  | exp Stents/  |
| 7  | stent*.ti,ab.  |
| 8  | or/6-7   |
| 9  | and/5,8  |
| 10 | randomized controlled trial.pt.                            |
| 11 | controlled clinical trial.pt.                              |
| 12 | (randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab. |
| 13 | drug therapy.fs.   |
| 14 | or/10-13   |
| 15 | (animals not (humans and animals)).sh.                     |
| 16 | 14 not 15  |
| 17 | meta analysis.mp,pt.                                       |
| 18 | search*.tw.  |
| 19 | review.pt.   |
| 20 | or/17-19   |
| 21 | 9 and (16 or 20)   |

### 3. PubMed

#### Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

| # | Searches   |
|---|--|
| 1 | Search endothelial[tiab] AND progenitor*[tiab]                       |
| 2 | Search stent*[tiab]  |
| 3 | Search #1 AND #2   |
| 4 | Search random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[tiab] or groups[tiab] |
| 5 | Search meta analysis[tiab] or review[tiab] or search*[tiab]          |
| 6 | Search #3 AND (#4 OR #5)   |
| 7 | Search #6 NOT Medline[sb]  |

### 4. The Cochrane Library

#### Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 1 of 12, January 2015
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 12 of 12, December 2014
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 4 of 4, October 2014
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 4 of 4, October 2014

| ID | Search   |
|----|--|
| #1 | MeSH descriptor: [Stem Cells] explode all trees        |
| #2 | MeSH descriptor: [Endothelial Cells] explode all trees |
| #3 | (endothelial near/3 progenitor*):ti,ab                 |
| #4 | endothelial near/3 progenitor*                         |
| #5 | epc*:ti,ab   |

| ID  | Search   |
|-----|--|
| #6  | epc*   |
| #7  | #1 or #2 or #3 or #5                                   |
| #8  | #1 or #2 or #4 or #6                                   |
| #9  | MeSH descriptor: [Stents] explode all trees            |
| #10 | stent*:ti,ab   |
| #11 | stent*   |
| #12 | #9 or #10  |
| #13 | #9 or #11  |
| #14 | #7 and #12 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) |
| #15 | #7 and #12 in Trials                                   |
| #16 | #8 and #13 in Other Reviews                            |
| #17 | #8 and #13 in Technology Assessments                   |

## A.2 – Suche in Studienregistern

### 1. ClinicalTrials.gov

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

Internetadresse: <http://www.clinicaltrials.gov>

Eingabeoberfläche: Basic Search

|   |
|---|
| <b>Suchstrategie</b>                        |
| (endothelial progenitor OR combo) AND stent |

### 2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

*Anbieter: World Health Organization*

Internetadresse: <http://www.who.int/ictrp/en/>

Eingabeoberfläche: Standard Search

|   |
|---|
| <b>Suchstrategie</b>                                |
| endothelial progenitor AND stent OR combo AND stent |

### 3. EU Clinical Trials Register

*Anbieter: European Medicines Agency*

Internetadresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

Eingabeoberfläche: Basic Search

|   |
|---|
| <b>Suchstrategie</b>                          |
| ((endothelial progenitor) OR combo) AND stent |



## **Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen**

### **A1**

1. Zarpak R, Sanchez OD, Joner M, Guy LG, Leclerc G, Virmani R. A novel "pro-healing" approach: the COMBO dual therapy stent from a pathological view. *Minerva Cardioangiol* 2015; 63(1): 31-43.

### **E2**

1. Cortese B, Danzi GB, Piti A, Severi S, Limbruno U. Rationale and design of the randomized, multicenter EREMUS trial, a study that investigates how to achieve low restenosis and early reendothelialization after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 78(1): 32-37.

2. Liu W, Peng Y, Wu B, Li Q, Chai H, Ren X et al. A meta-analysis of the impact of EPC capture stent on the clinical outcomes in patients with coronary artery disease. *J Intervent Cardiol* 2013; 26(3): 228-238.

### **E5**

1. Sethi R, Lee CH. Endothelial progenitor cell capture stent: safety and effectiveness. *J Intervent Cardiol* 2012; 25(5): 493-500.

2. Woudstra P, De Winter RJ, Beijk MA. Next-generation DES: the COMBO dual therapy stent with Genous endothelial progenitor capturing technology and an abluminal sirolimus matrix. *Expert Rev Med Devices* 2014; 11(2): 121-135.

### **E6**

1. Haude M. The REMEDEE study: insights from the angiographic and intravascular ultrasound comparison of a combination sirolimus eluting EPC capture stent with a paclitaxel eluting stent. *J Am Coll Cardiol* 2012; 13(Suppl): E209.

2. Landmesser U, Hill J, Karjalainen P, Verheye S, Wijns W, De Winter R et al. The REMEDEE optical coherence tomography study. *EuroIntervention* 2012; 8(Suppl N): N23.

3. Landmesser U, Wijns W, Barbato E, Karjalainen P, De Winter R, Verheye S et al. The REMEDEE OCT study: a prospective randomized study of the early vascular healing of a novel Dual Therapy Stent in comparison with an everolimus eluting stent. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(17 Suppl): B80.

## **Anhang C – Liste der ausgeschlossenen G-BA-Referenzen mit Ausschlussgründen**

### **E6**

1. Haude M. The REMEDEE COMBO: imaging insights and clinical results [Vortrag]. TCT 2013: Transcatheter Cardiovascular Therapeutics Conference; 27.10.-01.11.2013; San Francisco, USA.

**Anhang D – Zusammenfassende Dokumentation der Anfragen beim Hersteller**

Tabelle 24: Übersicht über die Herstelleranfragen

| Studie     | Inhalt der Anfrage   | Antwort eingegangen ja / nein | Inhalt der Antwort  |
|------------|--|-------------------------------|---|
| REMEDEE    | Zuteilungsverdeckung   | ja                            | Beantwortung der Frage  |
|            | Verblindung des CEC  | ja                            | Beantwortung der Frage  |
|            | Verblindung des ACL  | ja                            | Beantwortung der Frage  |
|            | Zusätzliche Auswertung zum Endpunkt Angina pectoris (Anzahl der Patienten je Studienarm mit mindestens einem Ereignis ab Indexprozedur bis zum Follow-up nach 3 Jahren)  | nein                          | bis Redaktionsschluss keine Daten erhalten  |
|            | Grund für ITT-Definition mit Möglichkeit der De-Registrierung und Anzahl solcher De-Registrierungen pro Studienarm   | ja                            | Mit dieser Form der ITT-Definition sollte vermieden werden, dass Patienten in die Auswertung gelangen, die keinen AK-DES oder DES implantiert bekamen, sondern einer anderen Behandlung unterzogen wurden (beispielsweise lediglich Ballondilatation). In keinem der Studienarme kam es zu De-Registrierungen dieser Art. |
|            | Ergebnisdarstellung Mortalität, Myokardinfarkt   | ja                            | Beantwortung der Frage  |
| REMDEE OCT | Zuteilungsverdeckung   | ja                            | Beantwortung der Frage  |
|            | Verblindung des CEC  | ja                            | Beantwortung der Frage  |
|            | Grund für ITT-Definition mit Möglichkeit der De-Registrierung und Anzahl solcher De-Registrierung pro Studienarm   | ja                            | Mit dieser Form der ITT-Definition sollte vermieden werden, dass Patienten in die Auswertung gelangen, die keinen AK-DES oder DES implantiert bekamen, sondern einer anderen Behandlung unterzogen wurden (beispielsweise lediglich Ballondilatation). In keiner der Studienarme kam es zu De-Registrierungen dieser Art. |
|            | Zusätzliche Auswertung zum Endpunkt Angina pectoris (Anzahl der Patienten je Studienarm mit mindestens einem Ereignis ab Indexprozedur bis zum Follow-up nach 540 Tagen) | nein                          | bis Redaktionsschluss keine Daten erhalten  |
|            | Anhang zum Studienbericht mit AE-Listing   | ja                            | Übersendung des Anhangs   |

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Übersicht über die Herstelleranfragen (Fortsetzung)

| Studie  | Inhalt der Anfrage   | Antwort eingegangen<br>ja / nein | Inhalt der Antwort   |
|---|--|----------------------------------|--|
| REMDEE OCT<br>(Fortsetzung)   | Diskrepante Ein- / Ausschlusskriterien im Studienprotokoll und im Studienbericht | ja                               | Angabe der korrekten Ein- / Ausschlusskriterien und Übersendung verschiedener Versionen des Studienprotokolls. Aufgrund von Auflagen der Schweizer Behörde (Swissmedic) mussten die Ein- / Ausschlusskriterien geändert werden, d. h., für die Schweiz kam ein gesondertes Studienprotokoll zum Einsatz, in dem der Einschluss von Patienten mit STEMI nicht gestattet war. Für den Studienbericht wurde fälschlicherweise das Studienprotokoll für die Schweiz genutzt. |
|   | Subgruppenanalysen   | ja                               | Beantwortung der Frage   |
| ACL: Angiographic Core Laboratory; AE: unerwünschtes Ereignis; AK-DES: antikörperbeschichteter, medikamentenfreisetzender Stent; CEC: klinisches Endpunktkomitee; DES: medikamentenfreisetzender Stent; ITT: intention to treat; STEMI: ST-Streckenhebungsinfarkt |  |                                  |  |

## Anhang E – Ergänzend dargestellter Endpunkt In-Stent LLL

Die Extraktion der Daten erfolgte aus der Publikation zur Studie (REMEDEE) bzw. aus dem Studienbericht (REMEDEE OCT).

### Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt In-Stent LLL (Tabelle 25) wurde in der Studie REMEDEE OCT als niedrig eingestuft. In der Studie REMEDEE erfolgte die Einstufung als hoch, da etwa 10 % der Werte fehlten und diese nicht adäquat ersetzt wurden. In beiden Studien erfolgte die Erhebung des Endpunkts durch ein unabhängiges und verblindetes Angiographic Core Laboratory (ACL).

Tabelle 25: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: In-Stent LLL

| Studie      | Verzerrungs-<br>potenzial auf<br>Studienebene | Verblindung<br>Endpunkterheber | ITT-Prinzip<br>adäquat<br>umgesetzt | Ergebnis-<br>unabhängige<br>Berichterstattung | Fehlen sonstiger<br>Aspekte | Verzerrungs-<br>potenzial auf<br>Endpunktebene |
|-------------|---|--------------------------------|-------------------------------------|---|-----------------------------|--|
| REMEDEE     | niedrig                                       | ja <sup>a</sup>                | nein <sup>b</sup>                   | ja  | ja                          | hoch   |
| REMEDEE OCT | niedrig                                       | ja <sup>c</sup>                | ja                                  | ja  | ja                          | niedrig  |

a: Erhebung des Endpunkts durch ein unabhängiges ACL. Auf Anfrage teilte der Hersteller mit, dass das ACL verblindet war.  
 b: Etwa 10 % der Patienten haben sich nicht der vorgesehenen Kontrollangiografie nach 9 Monaten unterzogen. Es gibt laut Studienbericht keine Strategie zum Umgang mit fehlenden Werten.  
 c: Erhebung des Endpunkts durch ein unabhängiges und verblindetes ACL  
 ACL: Angiographic Core Laboratory; ITT: intention to treat; LLL: Veränderung des angiografisch ermittelten Innendurchmessers

### Ergebnisse

Die Ergebnisse zum In-Stent LLL sind der Tabelle 26 zu entnehmen. In der Studie REMEDEE war nach 9 Monaten eine angiografische Nachuntersuchung aller Patienten vorgesehen, bei der der primäre Endpunkt In-Stent LLL erhoben werden sollte. Der In-Stent LLL des AK-DES betrug im Mittel 0,39 mm (Standardabweichung 0,45 mm). Für den DES lag der Mittelwert des In-Stent LLL bei 0,44 mm (Standardabweichung 0,56 mm). Der Test auf Nichtunterlegenheit war statistisch signifikant ( $p_{\text{Unterlegenheit}} = 0,0012$ ). Gemäß Protokoll sollte bei erfolgreichem Test auf Nichtunterlegenheit eine Testung auf Überlegenheit erfolgen. Der 0,05-mm-Unterschied des In-Stent LLL zugunsten des AK-DES erwies sich hierbei als nicht statistisch signifikant ( $p_{\text{Überlegenheit}} = 0,5514$ ). Es bleibt anzumerken, dass sich etwa 10 % der Patienten nicht der geplanten Kontrollangiografie beim 9-Monats-Follow-up unterzogen haben (Interventionsgruppe: 10,5 %, Kontrollgruppe: 10,2 %).

In der Studie REMEDEE OCT sollte regelhaft bei allen Patienten eine Kontrollangiografie nach 60 Tagen durchgeführt werden. Die Darstellung des Medians zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Stent-Typen. Die Angiografierate lag nach eigenen Berechnungen bei 89,7 % (Interventionsgruppe) bzw. 96,8 % (Kontrollgruppe).

Tabelle 26: Ergebnisse zum ergänzend dargestellten Endpunkt In-Stent LLL

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