



IQWiG-Berichte – Nr. 1034

Medikamentenbeschichteter Ballondilatationskatheter zur transurethralen Behandlung von Harnröhrenstrikturen

Bewertung gemäß § 137h SGB V

Auftrag: H20-02
Version: 1.1
Stand: 12.02.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Medikamentenbeschichteter Ballondilatationskatheter zur transurethralen Behandlung von Harnröhrenstrikturen

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.12.2020

Interne Auftragsnummer

H20-02

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jürgen Pannek, Schweizer Paraplegiker-Zentrum, Nottwil (Schweiz)

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur §-137h-Bewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der §-137h-Bewertung eingebunden. Für die Inhalte der §-137h-Bewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der §-137h-Bewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Mareike Störchel
- Naomi Fujita-Rohwerder
- Fabian Lotz
- Mattea Patt
- Nadine Reinhardt
- Silke Richter-Mang
- Stefan Sauerland
- Siw Waffenschmidt

Schlagwörter: Medikamentbeschichteter Ballon, Dilatieren, Paclitaxel, Urethrastraktur, Gerätezulassung, Risikoabschätzung, Nutzenbewertung

Keywords: Drug-Coated Balloon, Dilatation, Paclitaxel, Urethral Stricture, Device Approval, Risk Assessment, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Kurzfassung	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Bewertung der übermittelten Unterlagen	3
2.1 Fragestellung	3
2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	3
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	7
2.2 Informationsbeschaffung	8
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken	9
2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	9
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	9
2.2.2 Suche in Studienregistern	9
2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	9
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	9
2.2.3 Studienselektion	9
2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	9
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	9
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	10
2.3 Studien zur angefragten Methode	10
2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	10
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	11
2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien	14
2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen	14
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	14
2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen	14
2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien	14
2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	14

2.6.2	Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	15
3	Bewertung gemäß § 137h SGB V	17
4	Eckpunkte einer Erprobungsstudie	18
4.1	Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie.....	18
4.2	Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie	19
5	Erfolgsaussichten einer Erprobung	25
6	Literatur	26
Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen		28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung.....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aK	anfragendes Krankenhaus
AUA	American Urological Association
CER	klinischer Bewertungsbericht (Clinical Evaluation Report)
DCB	Drug coated Balloon
ICUD	International Consultation on Urological Disease
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IIEF	International Index of Erectile Function
IPSS	International Prostate Symptom Score
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NIHR	National Institute for Health Research
USS-PROM	Urethral Stricture Surgery Patient-reported Outcomes Measure
Q _{max}	Harnflussgeschwindigkeit
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
USS-PROM	Urethral Stricture Surgery Patient-reported Outcomes Measure
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode Medikamentenbeschichteter Ballondilatationskatheter zur transurethralen Behandlung von Harnröhrenstrikturen gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertungsunterlagen wurden dem IQWiG am 17.12.2020 übermittelt.

Der Harnröhren-DCB (medikamentenbeschichteter Ballonkatheter) dient laut den Angaben im Übermittlungsformular dazu, symptomatische Rezidivstrikturen in der anterioren Harnröhre bei Männern zu behandeln. Dies umfasse sowohl einzelne Strikturen von einer Länge bis zu 2 cm, die derzeit primär mittels Urethrotomia interna behandelt werden (Population A), als auch radiogen induzierte Harnröhrenstrikturen, die derzeit mittels Urethroplastik behandelt werden (Population B). Der Harnröhren-DCB kann allein oder in Kombination mit anderen endourologischen Verfahren eingesetzt werden.

Für die Bewertung der angefragten Methode standen insgesamt 3 Studien zur Verfügung. Darunter waren 2 Fallserien (1-armige Verlaufsbeobachtungen, ROBUST-I und ROBUST-II) mit Ergebnissen, von denen 1 (ROBUST-II) nicht der angefragten Population entsprach. Für 1 randomisierte kontrollierte Studie (ROBUST-III) lagen noch keine Ergebnisse vor.

Für die Population A ließen sich aus den übermittelten Daten keine Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit des Harnröhren-DCBs ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserie ROBUST-I ließen ebenfalls nicht auf die Schädlichkeit der Methode schließen. Aus medizinischer Sicht scheint es plausibel anzunehmen, dass diese Einschätzung auch auf die Population B übertragen werden kann.

Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h auf Basis der eingereichten Unterlagen für den Harnröhren-DCB in beiden Indikationen weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit erkennen.

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich.

Für die Population A läuft eine solche Studie bereits im Ausland (ROBUST-III). Da derzeit aber unklar ist, ob sie tatsächlich für einen Nutznachweis des Harnröhren-DCBs in dieser Indikation geeignet ist, werden Eckpunkte einer Erprobungsstudie in Deutschland skizziert. Zum Nachweis der Überlegenheit des Harnröhren-DCBs im Vergleich zur Urethrotomia interna bezüglich der Strikturfreiheitsrate ist eine mittelgroße randomisierte kontrollierte Studie mit 100 bis < 500 Patienten mit symptomatischer kurzstreckiger (≤ 2 cm) Rezidivstriktur der anterioren Harnröhre erforderlich.

Aufgrund der geringen Invasivität des Harnröhren-DCBs im Vergleich zur Urethroplastik mit Graft ist ein Nachweis der Nichtunterlegenheit bezüglich der Strikturfreiheitsrate ausreichend. Hierfür ist eine mittelgroße randomisierte kontrollierte Studie mit 100 bis < 500 Patienten mit symptomatischer, kurzstreckiger (≤ 2 cm), radiogen induzierter Rezidivstriktur der anterioren Harnröhre erforderlich.

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode Medikamentenbeschichteter Ballondilatationskatheter zur transurethralen Behandlung von Harnröhrenstrikturen beauftragt. Es handelt sich um eine Bewertung gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse. Die Bewertung erfolgte auf Basis der Unterlagen, die dem IQWiG am 17.12.2020 übermittelt wurden.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche bzw. mündliche Beantwortung von Fragen zum medizinischen Kontext, in dem die zu bewertende Untersuchungs- oder Behandlungsmethode eingesetzt werden soll, sowie gegebenenfalls zu weiteren spezifischen Aspekten. Die Sachverständigen erhielten keine Einsicht in hoch vertrauliche Unterlagen.

Aufgrund ergänzender sozialrechtlicher Erwägungen wurde eine Version 1.1 erstellt.

1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse

Die vorliegende Bewertung gemäß § 137h SGB V ist Teil des Gesamtverfahrens zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h SGB V.

Die §-137h-Bewertungen des Instituts stützen sich mindestens auf die gemäß 2. Kapitel § 33 und § 35 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [1] übermittelten Informationen. Diese umfassen die Informationen, die vom anfragenden Krankenhaus (aK) sowie vom Hersteller im Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (im Folgenden: Übermittlungsformular) und dessen Anlagen übermittelt wurden und Informationen, die von anderen Krankenhäusern und betroffenen Medizinprodukteherstellern im Ergänzungsverfahren dem G-BA zur Verfügung gestellt wurden. Die Bewertungen erfolgen unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung des G-BA.

Weitere Erläuterungen zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V sowie die veröffentlichten Übermittlungsformulare finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die Bewertung gliedert sich in die folgenden Kapitel: Angelehnt an die Struktur des Übermittlungsformulars werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.6 jeweils zunächst die Angaben des aK sowie des Herstellers und anderer Krankenhäuser / Hersteller aus dem Ergänzungsverfahren zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Bewertung dargestellt. Kapitel 3 enthält die Schlussfolgerung zur Bewertung gemäß § 137h. Im Falle einer Erprobungskonzipierung werden in Kapitel 4 die Eckpunkte einer Erprobungsstudie und in Kapitel 5 die Erfolgsaussichten einer Erprobung adressiert.

Bei Verweisen, die sich auf das Übermittlungsformular beziehen, ist zusätzlich der betroffene Abschnitt (I bis IV) angegeben. Verweise auf Unterlagen, die im Ergänzungsverfahren eingereicht wurden, sind entsprechend kenntlich gemacht. Verweise ohne Angabe eines Abschnitts I bis IV beziehen sich auf die vorliegende Bewertung.

2 Bewertung der übermittelten Unterlagen

Die folgenden Unterlagen wurden dem IQWiG für die vorliegende Bewertung übermittelt:

- Übermittlungsformular [2] einschließlich Anlagen sowie
- Informationen, die dem G-BA von anderen Krankenhäusern / betroffenen Medizinprodukteherstellern im Ergänzungsverfahren zur Verfügung gestellt wurden.

Die vorliegende Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 des IQWiG [3] erstellt.

2.1 Fragestellung

2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Fragestellung sowie die Angaben aus dem Ergänzungsverfahren sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Indikation / Anwendungsgebiet

Im Übermittlungsformular wird als Indikation beziehungsweise Anwendungsgebiet die „Behandlung von Strikturen in der anterioren Harnröhre bei Männern“ benannt. Dabei soll die Methode „insbesondere zur Linderung von Symptomen bei Rezidivstrikturen [...] zum Einsatz kommen“. Daran anschließend findet sich folgender Eintrag: „Dies umfasst einzelne Strikturen von einer Länge bis zu 2 cm oder als Ergänzungstherapie zu anderen Dilatationsverfahren“ (Abschnitt II.2.3, S.16). In der Gebrauchsanweisung findet sich zudem die Einschränkung auf Erwachsene [4]. Als Kontraindikationen werden im Übermittlungsformular eine „Überempfindlichkeit gegen Paclitaxel oder strukturell verwandte[n] Verbindungen“ genannt. Darüber hinaus „darf die Methode nicht bei Patienten mit einer Harnwegs- oder Blaseninfektion verwendet werden, sowie bei Frauen, die stillen, schwanger sind oder schwanger werden möchten“ (Abschnitt II.2.3, S.16). Die Angaben dazu stimmen mit denen in der Gebrauchsanweisung überein [4]. Eine weitere Population stellen gemäß Übermittlungsformular Patienten dar, „deren Harnröhrenstriktur durch Bestrahlung verursacht ist“ (Abschnitt II.5, S.27).

Das eingereichte CE-Zertifikat enthält keine Angaben zum Anwendungsgebiet [5].

Intervention

Als Intervention wird im Übermittlungsformular der „medikamentenbeschichtete [...] Ballonkatheter bei symptomatischer Harnröhrenstriktur“ benannt. Eine alternative Bezeichnung sei „Harnröhren-DCB“ (Drug coated Balloon), die auch in der vorliegenden Bewertung verwendet wird (Abschnitt I.4.2, S.9).

Das „Kernmerkmal“ des Harnröhren-DCBs bestehe nach Angaben im Übermittlungsformular darin, dass „gleichzeitig mit der Dilatation das erkrankte Gewebe der Harnröhre zellproliferationshemmend behandelt wird“ (Abschnitt II.3, S.16f.). Hierdurch soll ein „hinreichender Harnabfluss aus der Harnblase entstehen“. Erhalten bleiben sollte der Effekt,

indem durch die Abgabe des Arzneimittelwirkstoffs einer erneuten Vernarbung der Striktur vorgebeugt werde (Abschnitte II.2.2, S.14f., II.3, S.16f. und II.4.2.b, S.24f.).

Dazu sei der Harnröhren-DCB mit einem „antimitotischen Arzneimittelwirkstoff“ (Paclitaxel) beschichtet, werde mittels Zystoskop über einen Führungsdraht in die Harnröhre eingebracht und anhand röntgendichter Marker an der Stelle der Striktur platziert. Zunächst solle die Medikamentenbeschichtung für 1 Minute hydratisieren. Anschließend werde die Striktur nach Inflation des Ballons erweitert. „Der Ballon sollte mindestens 5 Minuten an dieser Stelle verbleiben, damit das Chemotherapeutikum Paclitaxel in das den Ballon umgebende Urothel und in das angrenzende Gewebe diffundieren kann.“ Die Prozedur erfolge unter Anästhesie und Röntgenkontrolle (Abschnitt II.2.2, S.14f.).

Bei „stark stenotischen und schwierig zu durchdringenden Strikturen“ erfolge gemäß Übermittlungsformular eine Vorbehandlung, bezeichnet als „Prädilatation“. „Es ist zu erwarten, dass zur Prädilatation in ca. 90 % der Fälle eine Urethrotomia interna, in 10 % der Fälle eine Aufbougieung erfolgt“ (Abschnitt II.2.2, S.14f.). Zwar kämen gemäß Gebrauchsanweisung neben der Urethrotomia interna auch die Aufbougieung mittels unbeschichtetem Ballonkatheter für die Vorbereitung der Striktur infrage, allerdings entsprächen diese „in Deutschland [...] nicht dem Standard medizinischen Vorgehens und geeignete Produkte sind nach Kenntnis der einreichenden Klinik nicht im deutschen Markt verfügbar“. Für sphinkternahe Strikturen erfolge „eine Aufbougieung [...] mit zunehmend größeren Kathetern“. Die Vorbehandlung diene dazu, den „Durchmesser um mindestens 50 % des Ausgangslumens oder auf > 20 F [French¹]“ zu erweitern (Abschnitt II.2.2, S.14f.). Die Behandlung mit dem Harnröhren-DCB könne also einerseits „die alleinige Urethrotomia interna unter Sicht ablösen“ und andererseits „als Ergänzung der [...] Urethrotomia interna interpretiert werden“, wenn die Vorbehandlung mittels Urethrotomia interna erfolge (Abschnitt II.4.1a, S.20).

Laut Übermittlungsformular habe der Harnröhren-DCB bereits 2018 in Kanada eine Zulassung erhalten und 2019 in Israel und Neuseeland. Die beschriebene Indikation des Medizinprodukts ist für Kanada und Neuseeland jedoch breiter als in Deutschland, da sie zusätzlich auch Behandlungen von De-novo-Strikturen sowie von Strikturen mit einer Länge ≤ 3 cm umfasst (Abschnitt IIIA.1.5, S.3f.).

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Als bisherige Versorgung werden im Übermittlungsformular endoskopische (minimalinvasive) und offen chirurgische Verfahren ausführlich beschrieben.

Zu den endoskopischen Verfahren zählen gemäß Übermittlungsformular neben der Urethrotomia interna unter Sicht auch die Urethrotomia interna unter Sicht mit Laser, die Bougieung sowie Harnröhrenstents. Dabei kämen die Urethrotomia interna mit Laser und der

¹ definiert als Außendurchmesser des Katheters, 1 F oder Fr entspricht 1 Charrière = 1/3 mm)

Harnröhrenstent aufgrund erhöhter Komplikationsraten kaum zum Einsatz. Die Aufbougieung sei „nur bei Patienten geeignet, die einen endourologischen oder operativen Eingriff ablehnen oder aus anästhesiologischen Gründen nicht dafür geeignet“ seien.

Unter den offen chirurgischen Verfahren werden „verschiedene Rekonstruktionsverfahren“ wie die „Strikturresektion und End-zu-End-Anastomosierung“, die „Urethroplastik mit Graft“ und die „Perineale Urethrostomie (Boutonnierè)“ beschrieben, wobei letzteres Verfahren für die palliative Behandlung eine Rolle spiele (Abschnitt II.4.2.a, S.21ff.). Die offen chirurgischen Verfahren seien „für den Patienten belastend und stellen hohe Ansprüche an die Erfahrung des behandelnden Operateurs“ (Abschnitt II.1.3, S.13).

Mit Bezug zu den Empfehlungen der Leitlinie der American Urological Association (AUA) [6] und der Internationalen Konsultation zu urologischen Erkrankungen (International Consultation on Urological Disease, ICUD [7]) wird ausgeführt, dass die endoskopischen bzw. minimalinvasiven Behandlungsoptionen „zur Behandlung einer kurzstreckigen Erststriktur angeboten werden“. Dagegen seien die Erfolgsraten der offen chirurgischen Verfahren deutlich höher als bei den minimal invasiven Verfahren und sollten somit unter anderem bei Patienten mit einer Rezidivstriktur zum Einsatz kommen. Außerdem solle „Anstelle von wiederholten Behandlungen mit endourologischen Methoden [...] den Patienten eine Urethroplastik angeboten werden“ (Abschnitt II.1.3, S.13).

Zur Einordnung in den klinischen Versorgungsalltag werden demgegenüber im Übermittlungsformular „Zahlen [...] für einen] Einblick in den klinischen Alltag“ aus dem Jahr 2018 beschrieben, aus denen hervorgeht, dass „Rekonstruktive Verfahren [...] ca. 8,5 % der Patienten angeboten“ wurden (Abschnitt II.1.3, S.13) während an späterer Stelle im Übermittlungsformular beschrieben wird, dass die Urethrotomia interna diejenige Methode sei, „mit der in Deutschland die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit Harnröhrenstriktur behandelt wird“ (Abschnitt II.5, S.26f.).

Als Methode, die durch den Harnröhren-DCB (ggf. mit Vorbehandlung durch Bougieung oder Urethrotomia interna) ersetzt werden könnte, wird im Übermittlungsformular in der Konsequenz die „alleinige Urethrotomia interna unter Sicht“ genannt.

Für „Patienten mit kurzstreckigen radiogen induzierten Harnröhrenstrikturen“ wird die offene Rekonstruktion angegeben (Abschnitt II.4.1.a, S.20), welche an anderer Stelle als „Urethroplastik mit Graft“ konkretisiert wird (Abschnitt II.5, S.26f.).

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Für Patienten mit symptomatischer kurzstreckiger (≤ 2 cm) Rezidivstriktur der anterioren Harnröhre wird als Vorteil der Methode im Vergleich zur Urethrotomia interna in Abschnitt II.5, S.26f. des Übermittlungsformulars die „Dauer der Symptombefreiung“ genannt. Dieser Vorteil zeige sich durch eine „niedrigere Rate an Reinterventionen“ und „eine länger andauernde Verbesserung bezüglich Patientenberichteter Outcomes“ (PROMs [patient reported

outcome measure], zum Beispiel Restharngefühl, Harndrang, Harnstottern) sowie in Skalen zu „Symptome[n] des unteren Harntrakts und allgemeine[r] Lebensqualität“ und „erektile[r] Dysfunktion und Inkontinenz“.

Außerdem wird laut Übermittlungsformular nicht angenommen, dass sich durch die Anwendung des Harnröhren-DCBs die Verweildauer im Krankenhaus verlängere im Vergleich zu einer Behandlung mittels Urethrotomia interna. Aus dem deutschen Versorgungskontext stünden bisher jedoch keine diesbezüglichen Studiendaten zur Verfügung (Abschnitt II.4.1c, S.21).

Weitere Vorteile der Methode ergeben sich laut Übermittlungsformular für Patienten, deren Harnröhrenstriktur durch Bestrahlung verursacht wurde. Im Vergleich zum bisherigen Verfahren „Urethroplastik mit Graft“ wird der Vorteil der Methode als mit „vergleichbarer Erfolgsrate“ bei „deutlich niedrigerer Invasivität der Behandlung“ beschrieben (Abschnitt II.5, S.26f.).

Auch an anderer Stelle im Übermittlungsformular wird als zu erwartender patientenrelevanter Nutzen angeführt, dass Patienten „eine verbesserte Lebensqualität haben und eine invasivere Operation nach der Behandlung mit dem [Harnröhren]-DCB vermeiden“ können (Abschnitt IIIA.4.2, S.8ff.).

Gemäß den Angaben im Übermittlungsformular wurden keine Vorkommnisse oder unerwünschte Ereignisse gemeldet, da das Produkt erst Mitte September seine CE-Kennzeichnung erhalten habe (Abschnitt IIIA.3, S.5). „Die möglicherweise durch das Chemotherapeutikum entstehenden Risiken werden durch das nicht auszuschließende Risiko von Verletzungen sowohl des vernarbten Gewebes der Harnröhrenstriktur als auch im umliegenden gesunden Gewebe ergänzt“ (Abschnitt II.3.2, S.17f.).

Im Zusammenhang mit den eingereichten Studien ROBUST-I und -II werden im Übermittlungsformular unter anderem die folgenden Endpunkte genannt: „Rate an schweren Komplikationen“ (darunter „Fistelbildung durch das Medizinprodukt, eine neue interventionsbedürftige Striktur als Resultat der Behandlung, [...] Ruptur oder Platzen der Urethra“), „Strikturrezidivrate“, „Verbesserung in einem PROM [...], das Symptome des unteren Harntrakts [...] misst“, „Verbesserung des IPSS (International Prostate Symptom Score)“, „Veränderung im IIEF (International Index of Erectile Function)“, „Rate erneuter Strikturbehandlungen“, „Veränderung der Harnflussrate“ und Restharmenge, Schmerzen, „Paclitaxel Gehalt in Blut, Urin und Samen“, „Behandlungsversager“ (Abschnitt IIIA.4.1, S.5ff.).

In den extrahierten Ergebnissen aus den vorgelegten Studien finden sich darüber hinaus die Endpunkte „anatomischer Erfolg“, definiert als Lumen der Urethra > 14 F und keine Reintervention sowie „funktioneller Behandlungserfolg“, definiert als IPSS-Verbesserung > 50 % und keine Reintervention (Abschnitt IIIA.5.6.4, S.26ff.).

Im Übermittlungsformular wurde auf Angaben zu Eckpunkten einer Erprobungsstudie verzichtet mit der Begründung, dass im Jahr 2021 Ergebnisse der laufenden randomisierten kontrollierten Studie (RCT) ROBUST-III zu erwarten sind und der Hersteller mit dem NIHR (National Institute for Health Research) eine weitere RCT plant (Abschnitt IVA.1, S.49).

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Indikation / Anwendungsgebiet

Aus den Angaben im Übermittlungsformular geht das Anwendungsgebiet einer symptomatischen kurzstreckigen (≤ 2 cm) Rezidivstriktur der anterioren Harnröhre bei erwachsenen Männern klar hervor und ist nachvollziehbar (im Folgenden als Population A bezeichnet). Zusätzlich wird im Zusammenhang mit der Beschreibung der Vergleichsintervention im Übermittlungsformular eine weitere Population benannt, nämlich Patienten mit radiogen induzierten Harnröhrenstrikturen (im Folgenden als Population B bezeichnet). Diese wird dahin gehend interpretiert, dass auch diese Strikturen die oben genannten Merkmale bezüglich Symptomatik, Strikturlänge, -lokalisierung und Rezidivsituation erfüllen und in das Anwendungsgebiet fallen. Auch die Kontraindikationen erscheinen plausibel.

Intervention

Die Angaben zur Intervention wurden dahin gehend interpretiert, dass sie für beide beschriebenen Patientengruppen (A und B) in gleicher Weise zutreffen.

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Intervention sind klar und nachvollziehbar. Die angefragte Methode wird charakterisiert durch eine zugleich erfolgende Dilatation und Abgabe eines zellproliferationshemmenden Wirkstoffs an das von der Striktur betroffene Gewebe mittels Harnröhren-DCB.

Bei stark stenotischen Strikturen erfolgt unmittelbar vor der Behandlung mit dem Harnröhren-DCB eine Vorbehandlung der Striktur, die im Übermittlungsformular auch übergreifend als „Prädilatation“ bezeichnet wird. Diese wird in Deutschland in der Regel mithilfe der Urethrotomia interna oder mittels einer Aufbougieung mit zunehmend größeren Kathetern durchgeführt.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Für die Population A ergibt sich aus den Angaben im Übermittlungsformular als mögliche Vergleichstherapie die Urethrotomia interna.

Anhand der Erläuterungen im Übermittlungsformular zu anderen minimalinvasiven Verfahren (Aufbougieung, Harnröhrenstent, Urethrotomia interna mit Laser) scheint es nachvollziehbar, dass diese nicht als Vergleichsintervention betrachtet werden, da sie in der Versorgung nur selten Anwendung finden oder für die beschriebene Indikation nicht geeignet sind.

Zwar lässt sich aus den Angaben im Übermittlungsformular zu den Leitlinienempfehlungen schließen, dass aufgrund höherer Erfolgsraten insbesondere in der Rezidivsituation eher offen

chirurgische als endourologische Verfahren angeboten werden sollten. Die aus dem Übermittlungsformular zu entnehmenden Versorgungsdaten lassen jedoch den Schluss zu, dass im klinischen Alltag überwiegend die Urethrotomia interna zum Einsatz kommt und daher als aktueller Versorgungsstandard zu betrachten ist. Dies scheint insbesondere vor dem Hintergrund der Invasivität einerseits und der hohen Anforderungen an die Erfahrung des behandelnden Operateurs oder der behandelnden Operateurin andererseits plausibel. Zugleich wird auch deutlich, dass die Patientenpräferenz nachvollziehbarer Weise häufig nicht den allgemeinen Behandlungsempfehlungen entspricht und sich die Patienten gegen ein offenes chirurgisches Verfahren entscheiden [8], sodass folglich eine Rezidivstriktur mehrheitlich mittels Urethrotomia interna behandelt wird.

Für die Population B wird den Angaben zur angemessenen Vergleichsinterventionen im Übermittlungsformular gefolgt. Daraus ergibt sich als mögliche Vergleichstherapie die Urethroplastik mit Graft.

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Die Ausführungen zum patientenrelevanten Nutzen treffen für beide beschriebenen Patientengruppen (A und B) in gleicher Weise zu.

Als zentrales Behandlungsziel ist aus dem Übermittlungsformular die Symptombefreiung bzw. Verbesserung der Symptome zu entnehmen. Den Angaben im Übermittlungsformular folgend sind die patientenberichteten Symptome als patientenrelevant zu betrachten. Dazu gehören Symptome des unteren Harntrakts bzw. Miktionsbeschwerden sowie deren Auswirkung auf die Lebensqualität, das Sexualleben und das Auftreten von Schmerzen.

Bezüglich der genannten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sind nicht nur solche, die durch die Behandlung hervorgerufen werden als patientenrelevant zu berücksichtigen, sondern alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse unabhängig von der Ursache. Gleiches gilt auch für den Endpunkt der erneuten Strikturbehandlung, da jegliche invasive Reintervention als patientenrelevant einzustufen ist. Diagnostische Parameter wie die Harnflussrate und die Restharmenge sind nicht patientenrelevant und somit für die Bewertung nicht geeignet, ebenso wenig wie die Arzneimittelkonzentration in Blut, Urin oder Samen. Auch die Strikturrezidivrate ist, wenn diese z. B. anhand der Harnflussrate erfasst wird, nicht patientenrelevant. Somit sind auch kombinierte Endpunkte wie „anatomischer Erfolg“, die eine nicht patientenrelevante Komponente beinhalten, nicht für die Bewertung geeignet.

2.2 Informationsbeschaffung

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie zur Studienselektion (Abschnitt IIIA.5, S.11ff.) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken

2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Suche in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials gefordert. Diese wurden gemäß den Angaben im Übermittlungsformular durchgeführt.

2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die im Übermittlungsformular dargestellten Recherchen sind geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die bibliografische Recherche sicherzustellen.

2.2.2 Suche in Studienregistern

2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Recherche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov sowie ICTRP Search Portal gefordert. Diese wurde gemäß den Angaben im Übermittlungsformular nicht vollständig durchgeführt. Es wird angegeben, dass das ICTRP Search Portal zum Zeitpunkt seiner Recherchen nicht erreichbar war.

2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die im Übermittlungsformular dargestellte Suche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Suche in Studienregistern sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgenden Grund:

Die Suche im ICTRP Search Portal fehlt. Die Begründung ist nachvollziehbar, da der Zugriff auf das Suchportal, insbesondere seit Frühjahr 2020, nicht durchgehend zuverlässig möglich ist.

2.2.3 Studienselektion

2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Im Abschnitt IIIA5.1, S.11 des Übermittlungsformulars werden keine Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiauswahl angegeben. Die Abschnitte IIIA5.2, S.11ff. und IIIA5.3, S.15f. bieten aber insgesamt ausreichend Informationen, um den Auswahlprozess nachvollziehen zu können. So wurde z. B. der Prozess der Auswahl von relevanten Studienpublikationen aus den Gesamttreffern der bibliografischen Recherche mithilfe eines Flussdiagramms (PRISMA-Statement) dargelegt.

2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die vorgenommene Selektion ist nachvollziehbar. Es ist davon auszugehen, dass aus dem Ergebnis von bibliografischer und Studienregisterrecherche die relevanten Studien vollständig selektiert wurden.

2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung

Die Recherche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

- Die Suche im ICTRP Search Portal fehlt.

2.3 Studien zur angefragten Methode

2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zu den als relevant eingestuften Studien in Abschnitt IIIA und aus dem Ergänzungsverfahren sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studienpool

Im Übermittlungsformular werden 2 Studien benannt, für die bereits Ergebnisse vorliegen (ROBUST-I und ROBUST-II), sowie 1 Studie, für die noch keine Ergebnisse vorliegen (ROBUST-III) (Abschnitt IIIA5.5, S.18). Darüber hinaus wurde im Rahmen des Ergänzungsverfahrens ein narratives Review eingereicht.

Studiencharakteristika

Von den im Übermittlungsformular genannten 3 Studien zur angefragten Methode werden 2 Studien (ROBUST-I und ROBUST-II) als „prospektive nicht vergleichende Studien“ bezeichnet. Bei der dritten Studie (ROBUST-III) handelt es sich gemäß Übermittlungsformular um eine RCT (Abschnitte IIIA5.6.1, S.19ff. und IIIA5.6.2, S.24f.).

Für die Studie **ROBUST-I** wird im Übermittlungsformular angegeben, dass 53 Patienten mit Rezidivstrikturen von bis zu 2 cm Länge eingeschlossen wurden. Die Studie sei in den USA, der Dominikanischen Republik und Panama durchgeführt worden. Vor der Behandlung mit dem Harnröhren-DCB waren alle Patienten gemäß Übermittlungsformular bereits mit „1 bis 3 Dilatationsprozeduren (inklusive Urethrotomia interna)“ behandelt worden. Als primärer Endpunkt wurde die „Rate an durch die Behandlung verursachten schweren unerwünschten Ereignissen bis 90 Tage nach der Behandlung insbesondere Bildung von Fisteln oder schwerer de novo Harnverhalt oder de novo Belastungsinkontinenz > 14 Tage nach der Behandlung oder Ruptur der Harnröhre“ genannt sowie als Wirksamkeitsendpunkt „1 Jahres anatomischer Erfolg ohne erneute Behandlung unabhängig von der Flussrate oder von Symptomen; alle Patienten, die die Studie vor der zystoskopischen Evaluierung mit einem IPSS \geq 11 verließen, würden als Versager betrachtet“. Als sekundäre Endpunkte wurden aufgelistet: „Striktur-Rezidivrate, Verbesserung im IPSS, Sexualfunktion (IIEF), Q_{\max} [Harnflussgeschwindigkeit], Restharnvolumen, Konzentration von Paclitaxel in Blut, Urin und Samen, Schmerz (VAS [Visuelle Analogskala])“. Für diese Studie wurden gemäß Übermittlungsformular durch die bibliografische Recherche 2 Ergebnispublikationen mit 1- und 2-Jahresdaten identifiziert (Abschnitt IIIA5.6.1, S.19ff.). Hinsichtlich der Ergebnissicherheit findet sich im Übermittlungsformular die Einschätzung, dass es sich „gemäß IQWiG-Methodenpapier 5.0 um

eine Studie minimaler qualitativer Ergebnissicherheit“ handele, „da es sich [...] um eine nicht komparative Studie handelt“ (Abschnitt IIIA5.8, S.40ff.).

In die Studie **ROBUST-II** wurden gemäß Übermittlungsformular 16 Patienten mit bis zu 3 cm langen Rezidivstrikturen der Harnröhre eingeschlossen. Die Studie sei in den USA durchgeführt worden. Die im Übermittlungsformular genannten primären und sekundären Endpunkte sind gemäß der dort berichteten Angaben überwiegend identisch mit denen in der Studie ROBUST-I (Abschnitt IIIA5.6.1, S.19ff.).

Gemäß den Angaben im Übermittlungsformular vergleicht die RCT **ROBUST-III** die angefragte Methode mit der Aufbougieung oder der Dilatation mit einem unbeschichteten Ballonkatheter oder der Urethrotomia interna (je nach Standardvorgehen im Studienzentrum) bei Patienten mit Rezidivstrikturen der Harnröhre von bis zu 3 cm Länge. Die Rekrutierung dieser Studie sei im Oktober 2020 abgeschlossen worden (Abschnitt IIIA5.6.2, S.24f.) und Resultate seien im Laufe des Jahres 2021 zu erwarten (Abschnitt IVA1, S.49).

Bei dem im Rahmen des Ergänzungsverfahrens eingereichten Dokuments von **Mundy et al.** [9] handelt es sich laut Hersteller um einen Übersichtsartikel zu Harnröhrenstrikturen.

2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Studienpool

Tabelle 1 liefert einen zusammenfassenden Überblick über die in Abschnitt IIIA genannten Studien und deren Relevanz für die vorliegende Bewertung. Die Angaben zur Evidenzstufe wurden jeweils ergänzt.

Daten aus Fallserien oder anderen nicht vergleichenden Studien zur Intervention können nur dann den Nutzen einer Methode im Vergleich zur Standardbehandlung belegen, wenn i) ein Vergleich mit Daten zur Standardbehandlung vorgelegt wird und ii) dieser Vergleich einen Unterschied zeigt, der so groß ist, dass bei Berücksichtigung von Zufall und Störgrößeneinfluss ein Effekt anzunehmen ist, der einem mindestens vergleichbaren Nutzen entspricht [3,10]. Grundsätzlich sind auch für die Bewertung von Unwirksamkeit oder Schädlichkeit vergleichende Daten erforderlich. Auf Basis von Fallserien kann nur in Einzelfällen die Schädlichkeit als belegt angesehen werden, beispielsweise aufgrund der beobachteten Häufigkeit und Schwere von Komplikationen, die sich eindeutig der Intervention zuordnen lassen. Die Verwendbarkeit von Fallserien ist daher eingeschränkt.

Deskriptive Darstellungen sind der niedrigsten Evidenzstufe zuzuordnen (Evidenzstufe V gemäß Verfahrensordnung des G-BA [1]). Sie sind nicht aussagekräftig und folglich für die Bewertung nicht verwendbar.

Die in Abschnitt IIIA genannten Studien werden im Folgenden kurz dargestellt.

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung

Studie (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / nein / eingeschränkt)	Kommentar
Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen		
2 nicht vergleichende Studien (Evidenzstufe IV)		
ROBUST-I Publikation Mann 2020 [11] Publikation Virasoro 2020 [12] Studienregistereintrag [13] CER [14] ^a	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
ROBUST-II Studienregistereintrag [15] CER [14]	nein	Patientenpopulation entspricht nicht der Indikation gemäß Übermittlungsformular
Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen		
1 RCT (Evidenzstufe Ib)		
ROBUST-III Studienregistereintrag [16]	nein	im Abschnitt IV (Eckpunkte einer Erprobungsstudie) ausführlich dargestellt
Weitere Dokumente		
1 deskriptive Darstellung (Evidenzstufe V)		
Publikation Mundy 2011 [9]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
a. Dokument wurde für die Studie ROBUST-II eingereicht, enthält aber auch Ergebnisse für die Studie ROBUST-I		
CER: klinischer Bewertungsbericht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, ROBUST: Re-establishing Flow Via Drug Coated Balloon For The Treatment Of Urethral Stricture Disease; VerFO: Verfahrensordnung		

Im Rahmen des Ergänzungsverfahrens wurden vom Hersteller in Form eines narrativen Reviews [9] Informationen zum natürlichen Krankheitsverlauf von Harnröhrenstrikturen eingereicht. Darin wurden die Raten für verschiedene Komplikationen von unbehandelten Harnröhrenstrikturen berichtet. Dieses narrative Review ist gemäß Verfahrensordnung des G-BA [1] der Evidenzstufe V zuzuordnen. Aus diesem Grund wird dieses Dokument im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Studiencharakteristika

Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen

Die Studie **ROBUST-I** ist eine 1-armige, prospektive, unverblindete Studie zur Behandlung von Rezidivstrikturen der Harnröhre mittels Harnröhren-DCB. Die Studie wurde im Übermittlungsformular korrekt dargestellt. Sie wurde multizentrisch in Lateinamerika durchgeführt bei 53 erwachsenen Männern (≥ 18 Jahre) mit einer einzelnen bulbären Harnröhrenstriktur mit einem Lumendurchmesser < 12 F und einer Länge von ≤ 2 cm. Voraussetzung für die Studienteilnahme war, dass die Striktur zuvor 1- bis 4-mal endoskopisch behandelt worden war, die Patienten Symptome des unteren Harntrakts aufwiesen (Score von ≥ 13 auf der Skala des IPSS) und eine maximale Harnflussrate von < 10 ml/Sekunde hatten. Ausgeschlossen wurden unter anderem Patienten, bei denen zuvor eine Bestrahlung des

Beckens durchgeführt wurde [11-13]. Das hier eingeschlossene Patientenkollektiv entspricht der Population A.

Alle Patienten erhielten eine Behandlung mittels Harnröhren-DCB. Die Mehrheit (57 %) hatte zuvor 1 endoskopische Behandlung erhalten, während die übrigen Teilnehmer 2 bis 4 Mal endoskopisch behandelt worden waren. Unmittelbar vor der Behandlung mit dem Harnröhren-DCB erfolgte bei 59 % der Patienten eine Vorbehandlung der Strikturen mit einem unbeschichteten Ballonkatheter während 15 % mittels Urethrotomia interna und 26 % mit einer Kombination aus beidem vorbehandelt wurden [12]. Im ersten Jahr erfolgte die Nachbeobachtung in kurzen Abständen, anschließend war ein jährliches Follow-up über insgesamt 5 Jahre geplant [14].

Als primärer Sicherheitsendpunkt wurden urinale behandlungsassoziierte SUEs nach 90 Tagen erhoben. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war ein kombinierter Endpunkt, der in den vorliegenden Dokumenten als anatomischer (nach 1 Jahr) [12] oder funktioneller Behandlungserfolg (nach 2 Jahren) [11] beschrieben war und die Komponenten „normale“ Zystoskopie oder Passierbarkeit der Strikturen, Verbesserung der Symptome und Wiederbehandlung mit Harnröhren-DCB beinhaltete [11,12,14]. Darüber hinaus wurden, wie im Übermittlungsformular dargestellt, zahlreiche sekundäre Endpunkte erfasst, darunter Symptome und Lebensqualität.

Aus dem Studienregistereintrag ist zu entnehmen, dass die Rekrutierung der Studie abgeschlossen und das finale Studienende für Dezember 2022 geplant ist [13]. Es wurden bisher Ergebnisse nach 12 [12] und 24 Monaten [11] veröffentlicht.

Die Studie **ROBUST-II** ist ebenfalls eine 1-armige, prospektive, unverblindete Studie zur Behandlung von Rezidivstrikturen der Harnröhre mittels Harnröhren-DCB. Die Studie wurde im Übermittlungsformular korrekt dargestellt. Sie wird multizentrisch in den USA durchgeführt bei 16 erwachsenen Männern mit einer einzelnen anterioren, symptomatischen Harnröhrenstriktur mit einer Länge von ≤ 3 cm [15]. Da aus den Angaben im vorgelegten klinischen Bewertungsbericht (CER) zu entnehmen ist, dass bei über 80 % der Studienteilnehmer die Harnröhrenstriktur ≥ 2 cm lang war, entspricht die Studienpopulation nicht der Zielpopulation der vorliegenden Bewertung [14]. Eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die zu untersuchende Population ist fraglich, ohnehin sind aus den Ergebnissen der Studie ROBUST-II keine weiteren Erkenntnisse über die angefragte Methode zu erwarten, die relevant über die Ergebnisse der Studie ROBUST-I hinausgehen. Daher wird diese Studie in der vorliegenden Bewertung nicht weiter berücksichtigt.

Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen

Wie im Übermittlungsformular dargestellt ist die Studie **ROBUST-III** eine multizentrische einfach verblindete RCT zum Vergleich des Harnröhren-DCB mit einem anderen endourologischen Verfahren bei Patienten mit Rezidivstrikturen der Harnröhre. Die Aussagen im Übermittlungsformular werden dahin gehend interpretiert, dass diese Studie geeignet

erscheine, die Aufgabe einer Erprobungsstudie zum Nachweis des Nutzens der angefragten Methode zu erfüllen, weshalb im Übermittlungsformular keine Eckpunkte einer Erprobungsstudie vorgeschlagen werden. Aus diesem Grund wird die Studie ROBUST-III in Kapitel 4 dargestellt und kommentiert.

2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien

2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen

In dem einschlägigen Abschnitt IIIA 5.6.4, S.26ff. zur Darstellung der Studienergebnisse wurden nur Ergebnisse für die Studie ROBUST-I eingetragen. Es wurden Ergebnisse zu verschiedenen Zeitpunkten für die folgenden Endpunkte berichtet: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die durch die Prozedur verursacht wurden, unerwünschte Ereignisse, Schmerzen, anatomischer und funktioneller Behandlungserfolg, Symptome, sowie deren Einfluss auf die Lebensqualität, Zufriedenheit mit dem Sexualleben und diagnostische Parameter.

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Wie im Übermittlungsformular dargestellt, wurden in der Studie ROBUST-I patientenrelevante Endpunkte erhoben wie Miktionsbeschwerden (IPSS, USS-PROM [Urethral Stricture Surgery Patient-reported Outcomes Measure]), Auswirkungen der Harnröhrenstriktur auf die Lebensqualität (IPSS-Q) und auf das Sexualleben (IIEF) sowie (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse und Schmerzen. Diese beziehen sich auf die Population A.

Für die Population A ließen sich aus den übermittelten Daten keine Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit des Harnröhren-DCBs ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserie ROBUST-I ließ ebenfalls nicht auf die Schädlichkeit der Methode schließen. Aus medizinischer Sicht scheint es plausibel anzunehmen, dass diese Einschätzung auch auf die Population B übertragen werden kann.

2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen

Im Übermittlungsformular in Abschnitt IIIA 5.7, S.40 wurden keine anderen aussagekräftigen Unterlagen für die Bewertung dargestellt.

2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien

2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Im Abschnitt IIIA.5.8 (S.40ff.) stellt der Hersteller den Kenntnisstand zur Methode zusammenfassend dar:

So wird die gegenständliche Methode mit Verweis auf die ROBUST-I-Ergebnisse als „sicher“ und „wirksam“ bezeichnet. Aus den Resultaten zu unerwünschten Ereignissen „kann weder

abgeleitet werden, noch geben sich Hinweise darauf, dass die Methode unwirksam“ sei. Die Resultate insgesamt zeigten, dass „weder ein Beleg noch ein Hinweis auf Unwirksamkeit der Methode daraus abgeleitet werden“ könne. Die Ergebnisse der Studie ROBUST-II würden dies unterstützen. Die Studie ROBUST-I wird als Studie minimaler qualitativer Ergebnissicherheit beschrieben. Es wird darauf hingewiesen, dass Ergebnisse der RCT ROBUST-III zum primären Endpunkt Strikturefreiheitsrate im 2. Quartal 2021 erwartet würden.

2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Zur Bewertung der Methode bei Patienten der Population A (Patienten mit symptomatischen Rezidivstrikturen der anterioren Harnröhre von ≤ 2 cm Länge, die derzeit primär mittels Urethrotomia interna behandelt werden) lagen insgesamt 3 Studien vor, darunter 2 Fallserien (ROBUST-I und ROBUST-II) mit Ergebnissen und 1 RCT (ROBUST-III), für die bisher noch keine Ergebnisse berichtet wurden. Für die im Übermittlungsformular genannte Population B, Patienten mit radiogen induzierten Harnröhrenstrikturen, die derzeit mittels Urethroplastik behandelt werden, wurden keine Studien vorgelegt.

Der im Übermittlungsformular getroffenen Einschätzung, dass die Studie ROBUST-I eine minimale Ergebnissicherheit aufweist, kann gefolgt werden (Evidenzstufe IV gemäß Verfahrensordnung des G-BA [1]). Selbiges trifft auch auf die Studie ROBUST-II zu, während für die RCT eine mindestens mäßige Ergebnissicherheit erwartet wird (Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Neben diesen Daten wurde darüber hinaus im Rahmen des Ergänzungsverfahrens ein narratives Review [9] eingereicht (Evidenzstufe V gemäß Verfahrensordnung des G-BA [1]) mit Informationen zum natürlichen Krankheitsverlauf von Harnröhrenstrikturen. Diese deskriptive Darstellung war für die Bewertung des Nutzens oder der Schädlichkeit oder der Unwirksamkeit der Methode nicht geeignet.

Wie bereits in Abschnitt 2.3.2 ausgeführt, können Daten aus Fallserien oder anderen nicht vergleichenden Studien zur Intervention nur dann den Nutzen einer Methode im Vergleich zur Standardbehandlung belegen, wenn i) ein Vergleich mit Daten zur Standardbehandlung vorgelegt wird und ii) dieser Vergleich einen Unterschied zeigt, der so groß ist, dass bei Berücksichtigung von Zufall und Störgrößeneinfluss ein Effekt anzunehmen ist, der einem mindestens vergleichbaren Nutzen entspricht [3,10]. Grundsätzlich sind auch für die Bewertung von Unwirksamkeit oder Schädlichkeit vergleichende Daten erforderlich. Auf Basis von Fallserien kann nur in Einzelfällen die Schädlichkeit als belegt angesehen werden, beispielsweise aufgrund der beobachteten Häufigkeit und Schwere von Komplikationen, die sich eindeutig der Intervention zuordnen lassen.

Für die Population A ließen sich aus den übermittelten Daten keine Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit des Harnröhren-DCBs ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf die Schädlichkeit des Harnröhren DCBs schließen. Aus medizinischer Sicht

scheint es plausibel anzunehmen, dass diese Einschätzung auch auf die Population B übertragen werden kann. Die Fallserie ROBUST-II wurde für die vorliegende Bewertung nicht berücksichtigt, da die Studienpopulation nicht der angefragten Population entsprach.

Damit können in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h SGB V die eingereichten Fallserien weder den Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode erkennen lassen.

3 Bewertung gemäß § 137h SGB V

Die vorliegenden Bewertungsunterlagen beziehen sich auf eine Bewertung gemäß § 137h SGB V für die Methode Medikamentenbeschichteter Ballondilatationskatheter (Harnröhren-DCB) zur transurethralen Behandlung von Harnröhrenstrikturen bei Patienten mit symptomatischen Rezidivstrikturen der anterioren Harnröhre von ≤ 2 cm Länge, die derzeit primär mittels Urethrotomia interna behandelt werden (Population A) und Patienten mit radiogen induzierter Harnröhrenstriktur, die derzeit mittels Urethroplastik behandelt werden (Population B).

Zur Bewertung der Methode lagen insgesamt 3 Studien vor, darunter 2 Fallserien (ROBUST-I und ROBUST-II) zur angefragten Methode mit Ergebnissen, wobei die Population von ROBUST-II nicht der angefragten Population entsprach. Für 1 RCT (ROBUST-III) lagen noch keine Ergebnisse vor.

Für die Population A ließen sich aus den übermittelten Daten keine Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit des Harnröhren-DCBs ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserie ROBUST-I ließen ebenfalls nicht auf die Schädlichkeit der Methode schließen. Aus medizinischer Sicht scheint es plausibel anzunehmen, dass diese Einschätzung auch auf die Population B übertragen werden kann.

Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h auf Basis der eingereichten Unterlagen für den Harnröhren-DCB in beiden Indikationen weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit erkennen.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie

Im Übermittlungsformular wurde kein Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie gemacht. Dies wurde damit begründet, dass für die laufende randomisierte Studie ROBUST-III in 2021 Ergebnisse zu erwarten seien. Außerdem befinde sich eine weitere RCT in Planung, die vom National Institute for Health Research (NIHR) gesponsert werde. Aus Sicht des aK sollten erst die genauen Eckpunkte dieser Studie bekannt sein, um Dopplungen zu vermeiden (Abschnitt IVA.1, S.49).

Da zur laufenden Studie ROBUST-III kein Studienprotokoll übermittelt wurde, sind die für eine Erprobungsstudie relevanten Eckpunkte dem entsprechenden Registereintrag [16] entnommen und im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studienpopulation

Laut Studienregistereintrag umfasst die Studienpopulation männliche, erwachsene Patienten mit einzelner, Tandem- oder diffuser Striktur(en) der vorderen Harnröhre mit einer Länge von ≤ 3 cm. Patienten müssen eine erhebliche Symptomatik aufweisen wie erhöhte Miktionsfrequenz, Dysurie, verstärkter Harndrang, Hämaturie, abgeschwächter Harnstrahl, Restharngefühl sowie wiederkehrende Harnwegsinfektionen und sich außerdem bereits mindestens 2 Mal einem endourologischen Verfahren derselben Striktur(en) unterzogen haben. Es werden eine Reihe von weiteren Ein- und Ausschlusskriterien definiert, z. B. IPSS-Score ≥ 11 , Lumen-Durchmesser ≤ 12 F und maximale Harnflussrate $Q_{\max} < 15$ ml/Sekunde. Patienten mit vorheriger Urethroplastik der vorderen Harnröhre sind von einer Studienteilnahme ausgeschlossen [16].

Intervention und Vergleichsintervention

In der Interventionsgruppe erfolgt der Einsatz eines Harnröhren-DCBs zur Behandlung der Harnröhrenstriktur.

In der Vergleichsgruppe wird die Harnröhrenstriktur mit einem anderen endourologischen Verfahren behandelt. Patienten erhalten – je nachdem, welches Verfahren das jeweilige Studienzentrum als den besten Behandlungsstandard für den jeweiligen Patienten erachtet – entweder eine Behandlung mit einem unbeschichteten Ballonkatheter, eine Urethrotomia interna oder eine Aufbougieung [16].

Endpunkte

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie ist gemäß Studienregistereintrag die Strikturfreiheitsrate (nicht näher definiert) nach 6 Monaten. Als primärer Sicherheitsendpunkt wird die Rate an erheblichen produkt- oder prozedurbezogenen Komplikationen nach 3 Monaten definiert. Als sekundäre Endpunkte werden die Änderung der maximalen Harnflussrate Q_{\max} nach 6 Monaten, der prozentuale Anteil an Patienten mit $\geq 50\%$ iger Verbesserung des

IPSS-Scores oder mit einem IPSS-Score von ≤ 11 nach 12 Monaten und, falls zutreffend, die Zeit bis zu einer erneuten Behandlungsnotwendigkeit der Striktur innerhalb von 5 Jahren erhoben [16].

Studientyp

Die Studie ROBUST-III wird im Registereintrag als prospektive, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie mit adaptiver Fallzahl bezeichnet [16]. Patienten werden im Verhältnis 2:1 auf die Interventions- und Vergleichsgruppe randomisiert. Laut Angaben im Registereintrag handelt es sich um eine einfach verblindete Studie, in der die Studienteilnehmer hinsichtlich ihrer Behandlungszuteilung verblindet sind.

Studienplanung

Ziel der Studie ROBUST-III ist es zu untersuchen, ob Patienten mit Harnröhrenstrikturen von einer Behandlung mit dem Harnröhren-DCB im Vergleich zu anderen endourologischen Verfahren hinsichtlich des Endpunkts Strikturefreiheit nach 6 Monaten profitieren. Die Studie wird als multizentrische Studie an 21 Studienzentren in den USA sowie 1 Studienzentrum in Kanada durchgeführt.

Fallzahlabeschätzung

Die Studie besitzt ein adaptives Design mit einer Zwischenauswertung zur erneuten Abschätzung der Fallzahl. Die Zwischenauswertung erfolgt anhand der Daten der ersten 60 eingeschlossenen Patienten zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach 6 Monaten. Basierend auf den Ergebnissen der Zwischenauswertung wird die für diese Studie endgültige Fallzahl erneut abgeschätzt. In Abhängigkeit dieser Abschätzung werden mindestens 140 Patienten und maximal 200 Patienten in die Studie aufgenommen. Laut Studienregistereintrag umfasst die tatsächliche Studienpopulation derzeit 127 Patienten (Stand Juni 2020).

Studiendauer

Gemäß den Angaben im Registereintrag wurde der erste Patient im Juni 2018 eingeschlossen. Die Rekrutierung dieser Studie ist laut den Angaben im Übermittlungsformular im Oktober 2020 abgeschlossen worden (Abschnitt IIIA5.6.2, S.24f.). Die Patienten werden über einen Zeitraum von 5 Jahren nachbeobachtet.

Studienkosten

Zu Studienkosten lagen keine Angaben vor.

4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Im Folgenden wird die im Übermittlungsformular vorgeschlagene Studie in ihren Eckpunkten kommentiert, gefolgt von einer zusammenfassenden Darstellung der Konsequenzen.

Studientyp

Eine RCT durchzuführen, ist nachvollziehbar und sinnvoll. Ebenfalls nachvollziehbar und sinnvoll ist die im Registereintrag angegebene Verblindung der Studienteilnehmer. Zusätzlich sollten die weiterbehandelnden Personen sowie alle Endpunkterheber verblindet sein. Eine Verblindung der bzw. des die Intervention durchführenden Urologin oder Urologen ist aufgrund der Art der Prüfintervention nicht möglich.

Zielpopulation

Gemäß der Beschreibung im Registereintrag unterscheidet sich die Population der Studie ROBUST-III von den im Übermittlungsformular definierten Zielpopulationen A und B dahin gehend, dass in ROBUST-III Rezidivstrikturen mit einer Länge von ≤ 3 cm behandelt werden, im Übermittlungsformular jedoch eine Eingrenzung auf Rezidivstrikturen von maximal 2 cm erfolgt. Im Rahmen der Erprobung sollten die im Übermittlungsformular definierten Zielpopulationen berücksichtigt werden:

- Patientenpopulation A mit symptomatischer kurzstreckiger (≤ 2 cm) Rezidivstriktur der anterioren Harnröhre (mit geplanter Urethrotomia interna)
- Patientenpopulation B mit radiogen induzierter symptomatischer kurzstreckiger (≤ 2 cm) Rezidivstriktur der anterioren Harnröhre (und Indikation zur Urethroplastik)

Intervention und Vergleichsintervention

Anhand der Angaben im Studienregistereintrag ist unklar, ob – wie vom aK für die beantragte Methode vorgesehen – bei stark stenotischen Strikturen unmittelbar vor dem DCB-Verfahren eine Vorbereitung der Striktur erfolgt (entweder mittels Urethrotomia interna oder mittels Aufbougieung).

Abweichend von der im Übermittlungsformular vorgesehenen alleinigen Urethrotomia interna unter Sicht kommen im Rahmen der Studie ROBUST-III 2 weitere Verfahren als Vergleichsintervention – die Dilatation mittels unbeschichtetem Ballonkatheter oder die Aufbougieung – infrage. Laut Übermittlungsformular spiele die Dilatation mittels unbeschichtetem Ballonkatheter im deutschen Versorgungskontext jedoch keine Rolle. Auch die Aufbougieung habe nur einen zeitlich begrenzten Effekt auf die Obstruktion (4-6 Wochen), sodass sie nur bei bestimmten Patienten geeignet sei (z. B., wenn ein endourologischer oder operativer Eingriff abgelehnt werde, Abschnitt II4.2a, S.21ff.). Folglich sollte im Rahmen einer möglichen Erprobungsstudie die Vergleichsintervention für die Population A auf die Urethrotomia interna beschränkt werden. Inwiefern bei stark stenotischen Strikturen eine Vorbereitung der Striktur erfolgen sollte, sollte im Rahmen der Studienplanung unter Einbezug klinischer Expertise konkretisiert werden.

Zur Untersuchung des Nutzens der beantragten Methode in der Population B bedarf es einer weiteren Erprobungsstudie, da für diese Patienten gemäß den Angaben im

Übermittlungsformular eine Urethroplastik mit Graft als Vergleichsintervention vorgesehen ist. Auf diese wird am Ende dieses Kapitels näher eingegangen.

Endpunkte

Aus den Angaben im Studienregistereintrag lassen sich keine Informationen zur gewählten Operationalisierung des primären Wirksamkeitsendpunkts ableiten. Somit bleibt unklar, ob die Strikturefreiheit nach 6 Monaten patientenrelevant operationalisiert wurde oder ob hierfür nicht patienten-relevante Parameter (z. B. die maximale Harnflussrate) verwendet wurden. Die Operationalisierung des primären Sicherheitsendpunkts, Rate an erheblichen produkt- oder prozedurbezogenen Komplikationen nach 3 Monaten, umfasst zum einen nur solche UEs, die durch die Behandlung hervorgerufen werden, und zum anderen nur einen sehr kurzen Zeitraum nach dem Eingriff. Ob eine Erfassung aller UEs unabhängig von der Ursache über die gesamte Nachbeobachtungszeit stattfindet bleibt zwar unklar, allerdings ist bei einer GCP-(Good Clinical Practice-) konformen Studie davon auszugehen. Der sekundäre Endpunkt Symptome, definiert als ≥ 50 %ige Verbesserung des IPSS-Scores bzw. IPSS-Score von ≤ 11 (bei einem Maximalscore von 35 Punkten) nach 12 Monaten, erscheint unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten hinreichend geeignet, um von einer klinischen Relevanz der Veränderung ausgehen zu können. Ebenfalls geeignet für einen Nutznachweis ist der sekundäre Endpunkt Zeit bis zu einer erneuten Behandlungsnotwendigkeit (über 5 Jahre).

Es wird vorgeschlagen, im Rahmen der Erprobung als primären Endpunkt den Anteil an Patienten zu betrachten, deren IPSS-Score eine Verbesserung von mindestens 6 Punkten (>15 % der Skalenspannweite) nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert aufweist und die sich in dieser Zeit keiner klinisch-indizierten Reintervention aufgrund des Wiederauftretens der Strikture einschließlich entsprechender Symptomatik unterziehen müssen (Strikturefreiheit). Anhand der bisher vorliegenden Daten ist erwartbar, dass eine aussagekräftige Anzahl der Patienten eine solchermaßen definierte Strikturefreiheit nach 1 Jahr erzielen kann. Eine Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten nach der Intervention wird als angemessen angesehen, da bei Patienten mit Rezidivstrikturen das Auftreten eines erneuten Rezidivs nach einer Urethrotomie interna oft bereits innerhalb dieses Zeitraums erfolgt [17].

Als sekundäre Endpunkte werden insbesondere vorgeschlagen:

- 1) Endpunkte zur Morbidität (zum Beispiel klinisch-indizierte Reinterventionen, Wiederauftreten der Striktursymptomatik, wiederkehrende Harnwegsinfekte)
- 2) die gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu messen)
- 3) unerwünschte Ereignisse (UEs)

Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.

Studienplanung und Fallzahlabeschätzung

Bei der in Nordamerika laufenden Studie ROBUST-III handelt es sich um eine multizentrisch durchgeführte Studie was sinnvoll erscheint, da dies eine höhere Übertragbarkeit der Ergebnisse erwarten lässt und das Rekrutierungsziel in der Regel in kürzerer Zeit erreicht werden kann. Da das Studienprotokoll zu ROBUST-III nicht übermittelt wurde, werden weitere Details zur Studienplanung und Fallzahlabeschätzung nicht kommentiert. Auch eine mögliche Erprobungsstudie in Deutschland sollte multizentrisch durchgeführt werden. Die Randomisation sollte im Verhältnis 1:1 erfolgen.

Das Studienziel der Erprobungsstudie ist es nachzuweisen, dass bei erwachsenen Männern mit symptomatischer kurzstreckiger (≤ 2 cm) Rezidivstriktur der anterioren Harnröhre die Behandlung mittels eines Harnröhren-DCBs im Vergleich zur Urethrotomia interna bezüglich des IPSS-Scores sowie der Strikturefreiheit nach 1 Jahr überlegen ist.

Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlabeschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahlen zu verstehen. Unter Annahme einer Effektstärke von beispielsweise 15% (80% der Teilnehmer erreichen den primären Endpunkt in der Interventionsgruppe, 65% in der Kontrollgruppe), abgeleitet aus den Ergebnissen der Vorläuferstudien ROBUST-I und -II sowie aus Daten zur Strikturefreiheit nach 12 Monaten in Abhängigkeit der Anzahl vorheriger Interventionen [18], ergibt sich als grobe Approximation einer Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie (100 bis < 500). Eine exakte Fallzahlkalkulation muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.

Studiendauer

Die ROBUST-III-Studie soll 2025 nach der Erhebung von 5-Jahres-Ergebnissen abgeschlossen werden. Obwohl damit eine Gesamtstudiendauer von 7 Jahren zu erwarten ist, kann davon ausgegangen werden, dass bereits Mitte 2021 Ergebnisse zum primären Endpunkt vorliegen werden. Dies zeigt, dass für die Analyse von 1-Jahres-Ergebnissen eine etwa 3- oder 4-jährige Studiendauer ausreicht.

Da es möglich erscheint, für eine Erprobungsstudie in Deutschland – ähnlich wie für ROBUST-III in Nordamerika – mindestens 20 Studienzentren zu gewinnen, könnte die Erprobungsstudie ebenfalls binnen 4 Jahren aussagekräftige Ergebnisse erbringen.

Die Studie ist unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice (GCP) durchzuführen.

Studienkosten

Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier 400 Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5500 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 2,2 Millionen € berechnen.

Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.

Zusammenfassende Darstellung der Konsequenzen

Aus 2 Gründen ist nicht sicher, ob die Studie ROBUST-III geeignet ist, einen Nutznachweis der angefragten Methode in der oben beschriebenen Zielpopulation zu erbringen. Zum einen unterscheidet sich die Zielpopulation von der Studienpopulation hinsichtlich der betrachteten maximalen Strikturlänge (2 vs. 3 cm). Zum anderen sind in ROBUST-III 3 verschiedene endourologische Behandlungsverfahren als mögliche Kontrollintervention erlaubt, wohingegen im deutschen Versorgungskontext lediglich eines dieser Verfahren für die Zielpopulation infrage kommt.

Grundsätzlich ist denkbar, dass in der ROBUST-III-Studie ein großer Teil der Population an kurzstreckigen Strikturen (bis 2 cm) litt und bei einem großen Teil als Vergleichsbehandlung die Urethrotomia interna gewählt wurde. Folglich ist es möglich, dass die Studienfragestellung der Teilfragestellung A der vorliegenden Bewertung durch die Studie ROBUST-III beantwortet werden kann. Da die Studienrekrutierung im Oktober 2020 abgeschlossen wurde, sollte bereits feststehen, wie viele Studienteilnehmer der Population A entsprechen und mit der für diese Bewertung relevanten Vergleichsintervention behandelt wurden. Sollte sich zeigen, dass die Studie ROBUST-III grundsätzlich geeignet ist, den Nutznachweis des Harnröhren-DCBs für die Population A zu erbringen, könnte auf eine Erprobungsstudie in Deutschland verzichtet werden. Andernfalls sollten bei der Konzeptionierung der Erprobungsstudie die vorgenannten Aspekte berücksichtigt werden. Die Studie ROBUST-III ist darüber hinaus nicht geeignet, einen Nutznachweis der angefragten Methode in der Population B zu erbringen.

Anmerkungen zur möglichen Notwendigkeit einer weiteren Erprobungsstudie

Gemäß Angaben im Übermittlungsformular soll die Behandlung der Harnröhrenstriktur mit Harnröhren-DCB – je nach Stenosegrad – die alleinige Urethrotomia interna unter Sicht ersetzen bzw. ergänzen. In diesem Zusammenhang verweist das aK außerdem noch auf eine weitere Population, die von einem Einsatz des Harnröhren-DCBs profitieren könnte: Das aK gibt an, dass bei Patienten mit kurzstreckigen radiogen induzierten Harnröhrenstrikturen die offene Rekonstruktion deutlich schlechtere Resultate als bei Patienten ohne Bestrahlung erziele und folgert daraus, dass bei diesen Patienten (Population B) eine Intervention mit Harnröhren-DCB die offene Rekonstruktion ersetzen könne. Darüber hinaus finden sich im Übermittlungsformular keine weiteren Informationen zum Einsatz der angefragten Methode in der Population B.

Im Falle einer Erprobungsstudie zu Population B sollten abweichend von den oben erfolgten Ausführungen zu möglichen Eckpunkten folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- Das Studienziel ist es nachzuweisen, dass bei erwachsenen Männern mit radiogen induzierten Harnröhrenstrikturen die Behandlung mittels Harnröhren-DCB im Vergleich zur Urethroplastik mit Graft bezüglich des IPSS-Scores (Verbesserung um mindestens 6

Punkte [>15 % der Skalenspannweite] im Vergleich zum Ausgangswert) und der Strikturfreiheitsrate (definiert als Anteil der Patienten ohne klinisch-indizierte Reintervention aufgrund des Wiederauftretens der Striktur einschließlich entsprechender Symptomatik) nach 12 Monaten nicht unterlegen ist. Ein Vorteil des Harnröhren-DCBs ergäbe sich bereits aus seiner deutlich geringeren Invasivität im Vergleich zum bisherigen Behandlungsstandard, der Urethroplastik mit Graft. Daher wird eine Nichtunterlegenheitsfragestellung als angemessen erachtet, d. h. es ist ausreichend, in der Erprobungsstudie die Nichtunterlegenheit des Harnröhren-DCBs hinsichtlich der betrachteten Endpunkte sicherzustellen.

- Nach aktuellem Kenntnisstand wurde der Harnröhren-DCB in der Population B bisher nicht im Rahmen von klinischen Studien untersucht.
- Unter der Annahme einer Strikturfreiheitsrate von 80% nach 12 Monaten in beiden Studienarmen, basierend auf den Daten aus der 1-armigen Studie zur offenen Rekonstruktion bei Patienten mit radiogen induzierten Harnröhrenstrikturen von Vetterlein et al. [19], und einer Nichtunterlegenheitsschwelle von 20 Prozentpunkten ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer mittleren Studie (100 bis < 500), wobei die geschätzte Fallzahl eher am unteren Ende dieser Kategorie liegt. Eine exakte Fallzahlkalkulation muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.
- Insgesamt ergibt sich, dass eine Erprobungsstudie nach etwa 8 Jahren aussagekräftige Ergebnisse erbringen kann. Hierbei hat die vergleichsweise lang geschätzte Rekrutierungsphase von 5 Jahren einen maßgeblichen Einfluss auf die Studiendauer.
- Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier 150 Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5500 €/je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 0,825 Millionen € berechnen. Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode für Patienten mit symptomatischer kurzstreckiger (≤ 2 cm) Rezidivstriktur der anterioren Harnröhre zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich. Die Erfolgsaussichten der Erprobung werden dabei von den folgenden Rahmenbedingungen beeinflusst:

Die grundsätzliche Machbarkeit einer randomisierten kontrollierten Studie zur untersuchten Fragestellung wird durch die derzeit laufende Studie ROBUST-III gezeigt, bei der die Patientenrekrutierung bereits erfolgreich abgeschlossen werden konnte.

Der Erfolg der Erprobungsstudie für die Population A wird vor allem durch die Bereitschaft zur Studienteilnahme bestimmt. Gemäß Angaben des aK wurde die Urethrotomia interna im Jahr 2018 etwa 17 000-mal in Deutschland abgerechnet. Im Vergleich hierzu wurde die offene Rekonstruktion im Jahr 2018 lediglich etwa 2000-mal abgerechnet. Diese Zahlen weisen auf eine deutliche Präferenz hinsichtlich eines endourologischen Behandlungsverfahren in der Praxis hin. Folglich könnte sich eine Behandlung mittels Harnröhren-DCB als eine potenzielle Behandlungsalternative für Patienten mit Rezidivstrikturen der Harnröhre herausstellen. Weder an die Anwendung des Harnröhren-DCBs noch an die Durchführung der Urethrotomia interna werden spezielle Anforderungen gestellt, von daher könnte der Harnröhren-DCB bei vielen Urologinnen und Urologen auf ein hohes Interesse stoßen.

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der beantragten Methode für Population B zu gewinnen, scheint grundsätzlich machbar zu sein, jedoch unter Berücksichtigung der folgenden Herausforderungen. Die Erfolgsaussichten einer Erprobungsstudie hängen maßgeblich von der Prävalenz des Krankheitsbilds, der Bereitschaft der Patienten zur Studienteilnahme und der Verfügbarkeit geeigneter Studienzentren ab. Nach aktuellem Kenntnisstand wurden bisher keine klinischen Studien durchgeführt, die den Harnröhren-DCB bei Patienten mit radiogen induzierten Harnröhrenstrikturen untersuchen. Die offene Rekonstruktion als Vergleichsintervention bedarf einer entsprechenden Qualifikation und wird nur an einigen wenigen Zentren in Deutschland durchgeführt. Der Anteil der Patienten mit radiogen induzierter Harnröhrenstrikturen, die sich einem offenen chirurgischen Eingriff unterziehen, kann auf etwa 5 % geschätzt werden [20], was in 2018 etwa 100 Patienten entsprochen hätte. Da viele Patienten eine ablehnende Haltung gegenüber einem offenen chirurgischen Eingriff haben, sollte der Harnröhren-DCB als minimalinvasive Behandlungsalternative jedoch auf ein hohes Interesse bei dieser Patientengruppe stoßen.

Deutlich beschleunigen ließe sich die Erprobungsstudie zu Population B, indem nicht allein radiogen induzierte Harnröhrenstrikturen, sondern auch einzelne weitere (oder sogar alle) Formen von Harnröhrenstrikturen mituntersucht werden, bei denen eine Indikation für eine Urethroplastik vorliegt. Selbst wenn durch eine solche Erweiterung der Patientenpopulation der Anteil von radiogen induzierten Harnröhrenstrikturen am Gesamtstudienkollektiv stark reduziert würde, wären die Studienergebnisse bei geeigneten Einschlusskriterien immer noch hinreichend übertragbar auf die Zielpopulation der radiogen induzierten Harnröhrenstrikturen.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) [unveröffentlicht]. 2020.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
4. Optilume. Urethral Drug Coated Balloon Dilation Catheter [unveröffentlicht].
5. Polish Centre for Testing and Certification. EC Certificate No. 1434-MDD-333/2020 [unveröffentlicht]. 2020.
6. Wessells H, Angermeier KW, Elliott S et al. Male Urethral Stricture: American Urological Association Guideline. J Urol 2017; 197(1): 182-190. <https://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2016.07.087>.
7. Chapple C, Andrich D, Atala A et al. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: The management of anterior urethral stricture disease using substitution urethroplasty. Urology 2014; 83(3 Suppl): S31-47. <https://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2013.09.012>.
8. Pickard R, Goulao B, Carnell S et al. Open urethroplasty versus endoscopic urethrotomy for recurrent urethral stricture in men: the OPEN RCT. Health Technol Assess 2020; 24(61): 1-110. <https://dx.doi.org/10.3310/hta24610>.
9. Mundy AR, Andrich DE. Urethral strictures. BJU Int 2011; 107(1): 6-26. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09800.x>.
10. Glasziou PP, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. BMJ 2007; 334(7589): 349-351. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
11. Mann RA, Virasoro R, DeLong JM et al. A drug-coated balloon treatment for urethral stricture disease: Two-year results from the ROBUST I study. Can Urol Assoc J 2020. <https://dx.doi.org/10.5489/cuaj.6661>.
12. Virasoro R, DeLong JM, Mann RA et al. A drug-coated balloon treatment for urethral stricture disease: Interim results from the ROBUST I study. Can Urol Assoc J 2020; 14(6): 187-191. <https://dx.doi.org/10.5489/cuaj.6323>.
13. Urotronic. ROBUST I Pilot Study (ROBUST) [online]. 2020 [Zugriff: 17.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03014726>.

14. Urotronic. A Clinical Evaluation of the Optilume Urethral Drug Coated Balloon Catheter for the Treatment of Urethral Stricture [unveröffentlicht]. 2020.
15. Urotronic. Re-establishing Flow Via Drug Coated Balloon For The Treatment Of Urethral Stricture Disease (ROBUST-II) [online]. 2019 [Zugriff: 17.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03270384>.
16. Urotronic. ROBUST III- Re-Establishing Flow Via Drug Coated Balloon For The Treatment Of Urethral Stricture Disease (ROBUST-III) [online]. 2020 [Zugriff: 17.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03499964>.
17. Santucci R, Eisenberg L. Urethrotomy has a much lower success rate than previously reported. J Urol 2010; 183(5): 1859-1862. <https://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2010.01.020>.
18. Heyns CF, Steenkamp JW, De Kock ML et al. Treatment of male urethral strictures: is repeated dilation or internal urethrotomy useful? J Urol 1998; 160(2): 356-358. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)62894-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(01)62894-5).
19. Vetterlein MW, Kluth LA, Zumstein V et al. Buccal mucosal graft urethroplasty for radiation-induced urethral strictures: an evaluation using the extended Urethral Stricture Surgery Patient-Reported Outcome Measure (USS PROM). World J Urol 2020; 38(11): 2863-2872. <https://dx.doi.org/10.1007/s00345-020-03102-5>.
20. Moynihan MJ, Voelzke B, Myers J et al. Endoscopic treatments prior to urethroplasty: trends in management of urethral stricture disease. BMC Urol 2020; 20(1): 68. <https://dx.doi.org/10.1186/s12894-020-00638-x>.

Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Diese Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020 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. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Pannek, Jürgen	ja	ja	nein	ja	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?