



IQWiG-Berichte – Nr. 1066

Koronare Lithoplastie bei koronarer Herzkrankheit

Bewertung gemäß § 137h SGB V

Auftrag: H20-07
Version: 1.0
Stand: 25.02.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Koronare Lithoplastie bei koronarer Herzkrankheit

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

14.01.2021

Interne Auftragsnummer

H20-07

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

- Prof. Dr. med. Ulrich Tebbe, Institut Klinische Forschung GmbH, Detmold

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

- Markus von Pluto Prondzinski
- Thorsten Busan
- Sebastian Grümer
- Julia Kreis
- Inga Overesch
- Anke Schulz
- Siw Waffenschmidt

Schlagwörter: Koronararterienerkrankung, Lithotripsie, Gerätezulassung, Risikoabschätzung, Nutzenbewertung

Keywords: Coronary Artery Disease, Lithotripsy, 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	1
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	6
2.2 Informationsbeschaffung	9
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	10
2.2.3 Studienselektion	10
2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	10
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	10
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	11
2.3 Studien zur angefragten Methode	11
2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	11
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	12
2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien	19
2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen	19
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	19
2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen	19
2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	19
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	19

2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien.....	19
2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	19
2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	20
3 Bewertung gemäß § 137h SGB V	22
4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie	23
4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie.....	23
4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie	23
5 Erfolgsaussichten einer Erprobung	27
6 Literatur	28
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung.....	14
Tabelle 2: Überblick über benannte laufende RCTs	18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACB	Aorto-coronary Bypass (aortokoronarer Bypass)
aK	anfragendes Krankenhaus
atm	physikalische Atmosphäre
CCS	Coronary Calcification Study
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVL	intravaskuläre Lithotripsie
OP	Operation
PCI	Percutaneous coronary Intervention (perkutane Koronarintervention)
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode Koronare Lithoplastie bei koronarer Herzkrankheit gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertungsunterlagen wurden dem IQWiG am 14.01.2021 übermittelt.

Die koronare intravaskuläre Lithoplastie dient laut den Angaben im Übermittlungsformular der Präparation kalzifizierter Läsionen in Koronararterien für die Dilatation einer Koronararterienstenose mit niedrigem Ballondruck und die anschließende Implantation eines Stents.

Für die Bewertung standen 10 Studien mit Ergebnissen zur Verfügung, darunter 8 Fallserien, 1 systematische Übersicht, die Fallserien und 1 Einzelfallbericht einschloss, sowie 1 Analyse gepoolter Daten aus 2 der Fallserien. Darüber hinaus wurde auf 11 Studien verwiesen, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen.

Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der koronaren intravaskulären Lithoplastie ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf Schädlichkeit der koronaren intravaskulären Lithoplastie schließen.

Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h auf Basis der eingereichten Unterlagen weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der koronaren intravaskulären Lithoplastie bei Patientinnen und Patienten mit kalzifizierten, nicht vorbehandelten Koronarstenosen erkennen.

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich. Erforderlich ist eine große randomisierte kontrollierte Studie an Patientinnen und Patienten mit kalzifizierten, nicht vorbehandelten Koronarstenosen und Indikation zur perkutanen Koronarintervention. Das Studienziel bestünde darin, die koronare intravaskuläre Lithoplastie mit alternativen Präparationsverfahren hinsichtlich der Vermeidung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse zu vergleichen.

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 Koronare Lithoplastie bei koronarer Herzkrankheit 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 14.01.2021 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.

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.

Im Ergänzungsverfahren sind zudem ergänzende Informationen zur gegenständlichen Methode eingegangen.

Die vorliegende Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [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 werden als Indikation beziehungsweise Anwendungsgebiet der koronaren intravaskulären Lithoplastie „kalzifizierte, De-Novo-Stenosen von Koronararterien vor der Stentplatzierung“ benannt (u. a. Titelblatt; Abschnitt I.4.2b, S. 9). Dies entspricht den Ausführungen zur Indikation in der Gebrauchsanweisung [4]. Anstelle von „De-Novo-Stenosen“ wird im Übermittlungsformular auch auf *diagnostizierte, nicht vorbehandelte* Koronarstenosen (Abschnitt II.2.3, S. 18) sowie *neu diagnostizierte, nicht vorbehandelte* Koronarstenosen Bezug genommen (Abschnitt II.2.1, S. 16). Zudem wird anstelle des Kriteriums „kalzifizierte“ (bzw. „verkalkte“) Koronarstenosen (z. B. Abschnitt I.4.2b, S. 9) im Übermittlungsformular auch auf „stark“ (z. B. Abschnitt II.2.1a, S. 16), „schwer“ (z. B. Abschnitt II.6.a, S. 24), „hochgradig“ (z. B. Abschnitt II.1.1, S. 11) oder „komplex“ (z. B. Abschnitt II.1.3, S. 15) kalzifizierte (bzw. verkalkte) Koronarstenosen Bezug genommen. Die Ausführungen zur Indikation im Übermittlungsformular beziehen sich einheitlich auf „Koronarstenosen vor Implantation eines koronaren Stents“ (Abschnitt II.2.1a, S. 16; Abschnitt II.2.3, S. 18; Abschnitt IIIA.1.4c, S. 32).

Im Übermittlungsformular wird beschrieben, dass das Produkt nicht zur „Einbringung eines Stents“ sowie nicht zur „Verwendung in Karotiden oder zerebrovaskulären Arterien“ vorgesehen ist (Abschnitt II.2.3, S. 18); dies entspricht den Ausführungen in der Gebrauchsanweisung [4].

In Abschnitt II.2.1a (S. 16) wird festgestellt, die koronare intravaskuläre Lithoplastie sei „insbesondere für ansonsten schwierig zu behandelnde, verkalkte Stenosen entwickelt worden, einschließlich verkalkter Stenosen, bei denen erwartet wird, dass sie Widerstand gegen eine Ballondilatation aufweisen oder gegen die nachfolgende, koronare Implantation eines Stents“. In Abschnitt II.5 (S. 24) werden zudem die folgenden Beispiele für mögliche Anwendungssituationen der Methode genannt: Situationen, in denen „eine adäquate Dilatation

ohne verbliebene Reststenosen nicht erreicht werden kann“, „die Gefäßgröße oder Stenose-/Kalkmorphologie eine suffiziente Rotationsatherektomie erschwert“, „aufgrund anatomischer Aspekte ein hohes prozedurales Risiko angenommen werden muss“, „andere Werkzeuge zur Präparation kalzifizierter Stenosen kein adäquates Ergebnis erzielen“. Der zweite der zuvor genannten Aufzählungspunkte wird in Abschnitt II.1.3 (S. 15) konkreter beschrieben: Die koronare intravaskuläre Lithoplastie eigne sich „insbesondere auch zur Behandlung tiefer Kalkplaques sowie in großen Gefäßen (z. B. linkskoronarer Hauptstamm), bei denen der Einsatz der Rotationsatherektomie z. T. limitiert ist“. In Abschnitt IIIA.5.8 (S. 79) wird ergänzt, die koronare intravaskuläre Lithoplastie könne „in Bereichen eingesetzt werden, die für die Atherektomie nicht geeignet sind, wie Tortuosität, Bifurkation und ostiale Erkrankungen“.

In der Konformitätserklärung zum Medizinprodukt [5,6] werden als Indikation kalzifizierte Koronarstenosen vor der Stentplatzierung benannt.

In Abschnitt II.6.a (S. 25) wird darauf hingewiesen, dass „der IVL-Ballonkatheter hinsichtlich des Profildiameters etwas größer ist als die üblichen PTCA-Ballons“ und daher „ein etwas größeres Restlumen zum adäquaten Vorbringen des IVL-Ballons zur Stenose notwendig“ sei.

Im Rahmen des Informationsergänzungsverfahrens wurde darauf hingewiesen, dass die koronare intravaskuläre Lithoplastie „aktuell häufig auch zur Behandlung von In-Stent-Restenosen bei aufgrund von ausgeprägten Kalzifikationen unterexpandierten Stents angewandt“ wird.

Intervention

Als Intervention wird im Übermittlungsformular die koronare intravaskuläre Lithoplastie benannt. Eine alternative Methodenbezeichnung sei die koronare intravaskuläre Lithotripsie (Abschnitt II.2.1a, S. 16) oder auch die „Lithoplastie-gestützte Niederdruck-Balldilatation kalzifizierter, De-Novo-Stenosen in Koronararterien“ (Abschnitt I.4.2b, S. 9). Es handelt sich laut Übermittlungsformular um eine Methode zur Präparation verkalkter Läsionen in Koronararterien mittels intermittierender Schallwellentherapie für die Dilatation einer Koronararterienstenose mit niedrigem Ballondruck und die anschließende Implantation eines Stents (Abschnitt II.2.1a, S. 16, Abschnitt II.2.2, S. 17, und Abschnitt II.5, S. 24). Gemäß Angaben im Übermittlungsformular werden durch die Aktivierung der Lithotripsie-Vorrichtung „gepulste Schalldruckwellen innerhalb der Zielbehandlungsstelle“ erzeugt, was „Kalzium in der Läsion“ zerbreche und so eine anschließende Dilatation mit niedrigem Ballondruck ermögliche (Abschnitt II.2.2, S. 17). Die Methode beruht laut Übermittlungsformular auf dem Einsatz eines Balldilatations-Katheters mit integrierten Lithotripsie-Emittern (Abschnitt II.2.2, S. 17 und Abschnitt II.3.1, S. 18). Es wird erwähnt, dass „auch ein komplementärer Einsatz mehrerer Verfahren möglich“ sei (Abschnitt II.5, S. 24). Die koronare intravaskuläre Lithoplastie gleiche in den meisten Schritten „der Durchführung einer standardisierten perkutanen transluminalen Koronarangioplastie“ (Abschnitt II.6a, S. 24) und solle „von in der Koronarintervention erfahrenen Kardiologinnen bzw. Kardiologen eingesetzt

werden“ (Abschnitt II.6b, S. 25). Die Methode wurde laut Übermittlungsformular im Jahr 2018 in Deutschland eingeführt (Abschnitt II.4.1d, S. 22).

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

In Abschnitt II.4.1a (S. 22) wird konstatiert, dass die koronare intravaskuläre Lithoplastie Verfahren ergänze, „die zur Beseitigung einer koronarvaskulären Stenose mit anschließender Stentimplantation verwendet werden“. Als Beispiel wird dort die „Ballondilatation mit hohem Ballondruck“ genannt. In Abschnitt II.1.3 (S. 14) wird ausgeführt, dass in Deutschland im Wesentlichen die folgenden Verfahren zur Präparation kalzifizierter Koronarstenosen vor Stentimplantation zur Verfügung stehen: „1. Ballondilatation der Engstelle (‘Ballonangioplastie’) mit Ballons (bis 18 atm) 2. Ballonangioplastie mit Hochdruckballons (bis 28 atm) oder Super-Hochdruck Ballons (bis 45 atm) 3. Schneidende Ballonangioplastie (‘Cutting-Ballon’ oder ‘Scoring-Ballon’) 4. Rotationsartherektomie mit Hilfe eines Diamantbohrers“. Einzelne dieser Verfahren werden auch in den Abschnitten II.4.1a und II.5 erwähnt. Darüber hinaus wird in Abschnitt II 6.a, S. 24, die Behandlung mit einem Excimer-Laser genannt.

Im Übermittlungsformular werden zudem neben der perkutanen Koronarintervention als Behandlungsmöglichkeiten bei koronarer Herzkrankheit die medikamentös-konservative Therapie sowie die aortokoronare Bypassoperation erwähnt (Abschnitt II.1.3, S. 13). Die medikamentös-konservative Therapie wird dabei als „Basis der medizinischen Maßnahmen“ bei koronarer Herzkrankheit beschrieben. Hingegen komme eine Bypassoperation oder eine perkutane Koronarintervention nur dann zum Einsatz, wenn eine hochgradige Stenosierung mit einer Herzmuskelischämie nachgewiesen sei und zugleich „von einer prognostischen Relevanz für die Patienten oder einer deutlichen Symptomlinderung ausgegangen werden muss“. Es wird zudem darauf hingewiesen, dass bei vielen Patientinnen und Patienten, bei denen „anatomische und technische Aspekte, auch schwer kalzifizierte Koronarstenosen, [...] eher gegen eine PCI und für eine ACB-OP sprechen“, ein „aufgrund zahlreicher Komorbiditäten [...] relevant erhöhtes perioperatives Risiko“ vorliege, das eine Bypassoperation ausschließe.

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Laut Übermittlungsformular soll die angefragte Methode „den akuten prozeduralen Erfolg“ verbessern, der definiert wird als eine Reduktion der Residualstenose und Reduktion von schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignissen innerhalb von 30 Tagen (Abschnitt II.2.1a, S. 16). An anderer Stelle wird beschrieben, die koronare intravaskuläre Lithoplastie zeige eine „anhaltende Verringerung des Stenosendurchmessers, was eine erfolgreiche Stentimplantation bei gleichzeitiger Limitierung von schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignissen und angiographischen Komplikationen, ermöglichte“ (Abschnitt IIIA.5.8, S. 79).

Als weitere Vorteile der Methode im Vergleich zu bereits eingeführten Verfahren werden eine „einfache Anwendung“, die Herbeiführung „ausreichender Lumenzuwächse“, „verbesserte Langzeitergebnisse“ und eine „geringe Komplikationsrate“ in Abschnitt II.5 (S. 24) benannt.

Eine geringe Komplikationsrate wird „insbesondere hinsichtlich Koronarperforation, -dissektion, Slow-/No-Reflow Phänomen und Target Lesion Failure“ postuliert (Abschnitt II.6.a, S. 25). Als weiterer Vorteil der Methode wird hervorgehoben, dass sie in Situationen zum Einsatz kommen könne, in denen Alternativverfahren kein adäquates Ergebnis lieferten (u. a. gemessen am Grad der Residualstenose), diese nur erschwert durchführbar oder mit einem hohen prozeduralen Risiko verbunden seien (Abschnitt II.5, S. 24).

Weder für die in Abschnitt II.2.1a (S. 16) noch die in Abschnitt II.5 (S. 24) benannten Vorteile wird spezifiziert, auf welchen Vergleich sich die Aussagen beziehen.

Bezogen auf den Vergleich mit Behandlungsalternativen wird ausgesagt, die potenziellen Vorteile der Methode „ähneln auch denen von Koronarbehandlungen, wobei andere potenzielle Vorteile mit dem niedrigen Druck zusammenhängen, der zum Aufblasen des Ballons verwendet wird und zu einer geringeren Gefäßschädigung der Arterie führen könnte“ und die möglichen Risiken seien „mit anderen aktuellen Koronarbehandlungen vergleichbar oder geringer“ (Abschnitt IIIA.4.2, S. 39). In Abschnitt IIIA.5.8 (S. 79) wird konstatiert, dass die Reststenose vergleichbar sei „mit der, die mittels der besten verfügbaren Therapien erreicht wird, ohne dass dabei angiographische Komplikationen auftreten“ und „dass die IVL ein sehr sicheres Verfahren ist, das im Vergleich zu alternativen Therapien bei stark verkalkten, stenotischen Koronararterienläsionen eine ähnliche oder bessere Sicherheitsbilanz aufweist“. In Abschnitt II.1.3 (S. 15) wird auf die im Vergleich zu „anderen Maßnahmen zur Plaquemodifikation [...] einfache und sichere Nutzung“ der Methode hingewiesen.

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Indikation / Anwendungsgebiet

Im Übermittlungsformular werden zur Charakterisierung der Koronarstenosen die Bezeichnungen „De-Novo-Stenosen“, „neu diagnostizierte Stenosen“ und „nicht vorbehandelte Stenosen“ gebraucht. Diese Bezeichnungen werden als Synonyme aufgefasst – vor dem Hintergrund der Definition des Begriffs „de-novo“ in 3 der übermittelten Studien (Disrupt CAD I–III [7-9]), in der ein Arteriensegment beschrieben wird, das zuvor weder mittels Angioplastie noch Stenteinsetzung behandelt wurde. In der vorliegenden Bewertung wird nur der Begriff „nicht vorbehandelt“ verwendet.

In der Beschreibung der Indikation im Übermittlungsformular bestehen hinsichtlich mehrerer Aspekte Unklarheiten. So bleibt unklar, ob die koronare intravaskuläre Lithoplastie bei sämtlichen Kalzifizierungsgraden zur Anwendung kommen kann oder nur bei starker Kalzifizierung. Darüber hinaus bleibt in der Beschreibung in Abschnitt II.2.1a (S. 16) – die koronare intravaskuläre Lithoplastie sei „insbesondere für ansonsten schwierig zu behandelnde, verkalkte Stenosen entwickelt worden, einschließlich verkalkter Stenosen, bei denen erwartet wird, dass sie Widerstand gegen eine Ballondilatation aufweisen oder gegen die nachfolgende, koronare Implantation eines Stents“ – unklar, wie das Kriterium „schwierig zu behandeln“ zu

verstehen ist und auf welche alternative Behandlungssituation mit dem Begriff „ansonsten“ verwiesen wird.

In der vorliegenden Bewertung wird das folgende Verständnis bezüglich der unklaren Aspekte zugrunde gelegt: Die koronare intravaskuläre Lithoplastie kommt nicht nur, aber insbesondere bei *starker* Kalzifizierung zur Anwendung [10]. Zudem wird angenommen, dass auf Schwierigkeiten im Rahmen einer Ballonangioplastie unter Verwendung von Standard-Ballons verwiesen wird (also im Rahmen einer Ballonangioplastie ohne Verwendung von Hochdruck-, Cutting- oder Scoring-Ballons und ohne eine Kombination mit alternativen nicht ballonbasierten Präparationsverfahren; im Folgenden „Standard-Ballonangioplastie“ genannt). Es werden demnach solche kalzifizierten Stenosen betrachtet, die eine über eine Standard-Ballonangioplastie hinausgehende Läsionspräparation benötigen [10]. Als Schwierigkeiten im Rahmen einer Standard-Ballonangioplastie sind eine nicht ausreichende Dilatation der Koronarstenose sowie eine unvollständige oder asymmetrische Stentexpansion zu nennen [10-12]. Da die im Rahmen einer Standard-Ballonangioplastie schwere Dilatierbarkeit von Koronarstenosen häufig nicht vor Beginn der Prozedur vorhersehbar ist, sondern sich erst im Laufe der Angioplastie zeigt [11], wird davon ausgegangen, dass auch solche kalzifizierten Koronarstenosen von der Indikation umfasst sind, bei denen eine Standard-Ballonangioplastie erfolglos ist.

Vor diesem Hintergrund wird für die vorliegende Bewertung folgendes Verständnis der Indikation zugrunde gelegt: Die koronare intravaskuläre Lithoplastie soll bei Patientinnen und Patienten mit kalzifizierten, nicht vorbehandelten Koronarstenosen angewendet werden, bei denen eine perkutane Koronarintervention durchgeführt werden soll und der koronarangiografische Befund erwarten lässt oder ein erster Behandlungsversuch zeigt, dass eine Standard-Ballonangioplastie zu keiner ausreichenden Dilatation oder einer asymmetrischen oder nur unvollständigen Stentexpansion führt.

Zu dem im Rahmen des Informationsergänzungsverfahrens eingegangenen Hinweis zu In-Stent-Restenosen ist anzumerken, dass diese nicht von der Indikation der koronaren intravaskulären Lithoplastie umfasst sind, da es sich bei In-Stent-Restenosen um Rezidive und demnach vorbehandelte Koronarstenosen handelt. Gemäß Übermittlungsformular ist die koronare intravaskuläre Lithoplastie jedoch nur für nicht vorbehandelte Koronarstenosen vorgesehen.

Intervention

Dem Übermittlungsformular ist zu entnehmen, dass die koronare intravaskuläre Lithoplastie im Rahmen einer perkutanen Koronarintervention mit Niederdruck-Balldilatation und Stentimplantation erfolgt (Abschnitt II.2.1a, S.16). Die Ausführungen im Übermittlungsformular werden dabei so interpretiert, dass die koronare intravaskuläre Lithoplastie nur im Rahmen einer Niederdruck-Balldilatation (keine anderen Angioplastieverfahren) mit anschließender Stentimplantation erfolgen soll.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Aus dem Wirkprinzip der koronaren intravaskulären Lithoplastie (Abschnitt II.2.1a, S. 16) ist abzuleiten, dass alle derzeit angewendeten Verfahren zur Präparation kalzifizierter Koronarläsionen vor einer Stentimplantation mögliche Vergleichsinterventionen darstellen. Im Übermittlungsformular wird kein bestimmtes Verfahren als Vergleichsintervention vorgeschlagen. Es werden in den Abschnitten II.1.3 (S. 14), II.4.1a (S. 22) und II.5 (S. 24) mehrere Verfahren zur Präparation kalzifizierter Koronarläsionen angeführt, von denen mit Ausnahme der Standard-Ballonangioplastie alle als mögliche Vergleichsinterventionen zur koronaren intravaskulären Lithoplastie in der betrachteten Indikation zu betrachten sind:

- Ballonangioplastie mit Hochdruck-Ballons,
- Blade-Angioplastie (Alternativbezeichnungen: schneidende Ballonangioplastie; Angioplastie mit Cutting- oder Scoring-Ballons),
- Laserangioplastie,
- orbitale Atherektomie (nicht im Übermittlungsformular genannt)
- Rotationsatherektomie [11,13].

Der Aussage in Abschnitt IIIA.5.8 (S. 79) des Übermittlungsformulars, die Rotationsatherektomie sei bei Tortuosität, Bifurkationsstenosen und Ostiumstenosen nicht geeignet, kann nicht zugestimmt werden. Die Rotationsatherektomie ist laut Fachliteratur auch bei Koronarstenosen „im angulierten Segment“ sowie bei Bifurkationsstenosen und Ostiumstenosen indiziert [11]. Es sind zudem keine Läsionsmerkmale bekannt, bei denen keines der alternativen Präparationsverfahren angewendet werden kann [11]. Es ist daher davon auszugehen, dass auch bei Patientinnen und Patienten, bei denen laut Übermittlungsformular die Rotationsatherektomie nur begrenzt einsetzbar ist (genannt werden in Abschnitt II.1.3, S. 15, tiefe Kalkplaques und Plaques in großen Gefäßen) oder alternative Verfahren mit einem hohen prozeduralen Risiko oder nicht optimalen Behandlungsergebnissen verbunden sind (Abschnitt II.5, S. 24), mindestens eines der alternativen Präparationsverfahren durchführbar ist. Als mögliche Vergleichsinterventionen sind daher nur alternative Verfahren zur Läsionspräparation anzusehen.

Vor dem Hintergrund des Verständnisses, dass die koronare intravaskuläre Lithoplastie bei Koronarstenosen zur Anwendung kommen soll, die eine über eine Standard-Ballonangioplastie hinausgehende Läsionspräparation benötigen (siehe Abschnitt 2.1.2 „Indikation“), wird die Standard-Ballonangioplastie nicht als Vergleichsintervention betrachtet.

In Bezug auf die im Übermittlungsformular angeführten Behandlungsoptionen medikamentös-konservative Behandlung und Bypassoperation ist Folgendes festzustellen: Laut Übermittlungsformular erfolgt die koronare intravaskuläre Lithoplastie nur bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention mit Stentimplantation

durchgeführt werden soll (Abschnitt II.2.3, S. 18). Damit werden weder die medikamentös-konservative Behandlung noch eine Bypassoperation als Vergleichsintervention betrachtet.

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Nicht als patientenrelevant zu werten sind unter anderem angiografische Erfolgskriterien wie die Reststenose (Abschnitt IIIA.4.1, S. 34), der Stenosendurchmesser (Abschnitt IIIA.5.8, S. 79) oder der akute Lumenzuwachs (Abschnitt IIIA.5.8, S. 80). Mit der in Abschnitt IIIA.5.8 (S. 79) erwähnten „Verringerung des Stenosendurchmessers“ ist dabei vermutlich eine Vergrößerung des Stenosendurchmessers (bzw. Verringerung des Stenosierungsgrads) gemeint. Von den in den Abschnitten II.2.1a (S. 16), II.5 (S. 24) sowie II.6.a (S. 24–25) genannten Endpunkten ist der Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse“ als patientenrelevant zu werten sowie die im Übermittlungsformular allgemein als „Langzeitergebnisse“ und „Komplikationsrate“ (bzw. „prozedurales Risiko“) bezeichneten Endpunkte, soweit sie im Einzelnen auf patientenrelevante Endpunkte verweisen.

Als weitere in der betrachteten Indikation patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Symptome der koronaren Herzkrankheit, Hospitalisierungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie den Funktionsstatus betreffende Endpunkte wie Bewältigung von Alltagsaktivitäten oder Arbeitsfähigkeit zu nennen.

2.2 Informationsbeschaffung

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie zur Studienselektion (Abschnitt IIIA.5, S. 41ff.) 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 (CENTRAL) gefordert. Diese wurde gemäß den Angaben im Übermittlungsformular durchgeführt. Darüber hinaus wurde in der Datenbank Cochrane Database of Systematic Reviews recherchiert.

2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die im Übermittlungsformular dargestellte Suche ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Recherche in bibliografischen Datenbanken 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 durchgeführt. Darüber hinaus wurde in keinem weiteren Studienregister recherchiert.

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 Suchstrategie in ClinicalTrials.gov wurde nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt. So wurde keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Indikation berücksichtigt [14]. Im Indikationsfeld wurde lediglich der Begriff „*coronary artery disease*“ verwendet und auf Suchbegriffe wie etwa „*coronary lesions*“ verzichtet. Auch die zusätzliche Suchkombination „*shockwave AND coronar*“, die ohne Feldbezug gesucht wurde, kann dies nicht ausgleichen, da „*coronar*“ kein sinnvolles Synonym ist. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die §-137-Bewertung sind. Beispielsweise konnten die im Antrag eingeschlossenen Registereinträge NCT04428177 [15] und NCT04556682 [16] zwar über die Suche im ICTRP Search Portal, aber nicht über die Suche in ClinicalTrials.gov gefunden werden.

2.2.3 Studienselektion

2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

In Abschnitt IIIA.5.2 (S. 44) werden Ausschlusskriterien angegeben, die sich offenbar auf die in Abschnitt IIIA.5.2 (S. 42) berichteten PICO-Kriterien beziehen. Die Angaben zu den PICO-Kriterien „Population“ und „Intervention“ stimmen mit den entsprechenden Angaben in Abschnitt II des Übermittlungsformulars überein. Die PICO-Kriterien „Kontrollintervention“ und „Endpunkte“ sahen keine Einschränkung vor. Das PICO-Kriterium „Studientyp“ beinhaltete eine Einschränkung auf Studien des „Evidenzlevels“ I bis IV. Offenbar wurde auf die Evidenzstufen I bis IV gemäß VerFO des G-BA Bezug genommen [1].

Der Prozess der Studienselektion wird in den Abschnitten IIIA.5.1 bis IIIA.5.3 (S. 41ff.) über die Angabe von Trefferzahlen und von über die Ausschlusskriterien jeweils ausgeschlossenen Referenzen für die Suche in bibliografischen Datenbanken und in Studienregistern beschrieben.

Die resultierenden Gesamttreffer aus der bibliografischen Recherche wurden übermittelt. Die resultierenden Gesamttreffer aus der Suche in Studienregistern wurden nicht übermittelt, wodurch eine Überprüfung der ausgeschlossenen Treffer hier nicht möglich war.

2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Das in den Abschnitten IIIA.5.1 bis IIIA.5.3 (S. 41ff.) beschriebene Vorgehen bei der Studienselektion ist insgesamt nachvollziehbar. Die bei der Studienselektion verwendeten Ausschlusskriterien waren adäquat. 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 Studienregister ClinicalTrials.gov verwendet keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Indikation.

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 10 Studien benannt, zu denen Ergebnisse vorliegen (Tabelle 3 in Abschnitt IIIA.5.6.1, S. 53–61), sowie 11 Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen (Tabelle 4 in Abschnitt IIIA.5.6.2, S. 62–69).

Studiencharakteristika

Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen

Von den 10 Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen, werden im Übermittlungsformular in Tabelle 3 (Abschnitt IIIA.5.6.1, S. 53–61) 3 Studien als 1-armige Studie („single-arm study“) beschrieben, 2 Studien als Beobachtungs- bzw. Registerstudie („observational“ und „registry“), 1 Studie als 1-armige Registerstudie („single-arm registry“), 1 Studie als nicht randomisierte Studie („nonrandomized trial“) und 1 Studie als randomisierte Studie („randomized trial“). Darüber hinaus wird 1 Studie als systematische Übersicht von Fallserien („systematic review of case series“) und 1 Studie als Analyse der gepoolten Daten zweier der zuvor genannten 1-armigen Studien beschrieben. 6 der Primärstudien mit Ergebnissen werden als multizentrisch beschrieben, 7 als prospektiv und 3 als registerbasiert. Laut Tabelle 3 beziehen sich von den Primärstudien mit Ergebnissen 4 auf kalzifizierte Stenosen und 3 auf schwer kalzifizierte Stenosen; für eine der Primärstudien wird die Studienpopulation nicht angegeben. Die in Tabelle 3 angegebenen Stichprobengrößen reichen von N = 12 bis N = 431.

In Bezug auf die Studien DISRUPT CAD I, DISRUPT CAD II und DISRUPT CAD III wird in Abschnitt IIIA.5.8 (S. 80) allgemein ausgesagt, die Merkmale des Studiendesigns zeigten „Ergebnissicherheit“. Im gleichen Abschnitt findet sich die Aussage, dass „nahezu 50 unabhängige Fallberichte und Kohortenstudien“ die Ergebnisse dieser Studien bestätigten.

Ebenfalls in Abschnitt IIIA.5.8 (S. 80) wird darauf hingewiesen, dass es gegenwärtig keine Evidenz gebe, „die einen direkten Vergleich der IVL mit einer alternativen Therapie bei stark verkalkten koronaren atherosklerotischen Plaques zulässt“.

Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen

Von den 11 Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen, werden im Übermittlungsformular in Tabelle 4 (Abschnitt IIIA.5.6.2, S. 62–69) 6 Studien als randomisierte Studien beschrieben, 2 Studien als 1-armige Studien und 1 Studie als Kohortenstudie; für 1 Studie wurde nur die Angabe gemacht, dass keine Randomisierung erfolgte; für 1 Studie wurden keine Angaben zum Studientyp gemacht. In allen Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen, wird laut Tabelle 4 in einem Studienarm die koronare intravaskuläre Lithoplastie durchgeführt. Von den als randomisiert beschriebenen Studien wird nur für 1 Studie (BASIL) explizit die Vergleichsintervention angegeben (Vergleich mit „Ballon-Angioplastie“). Von den 5 restlichen als randomisiert beschriebenen Studien lassen sich für 3 Studien Informationen zur Vergleichsintervention den angegebenen Studiennamen entnehmen: Für 1 dieser Studien wird in Tabelle 4 ein Vergleich mit „Rotationsatherektomie“ und „Laser“ beschrieben (ROLLERCOASTR), für 1 Studie ein Vergleich mit „Rotablation“ (NCT04047368) und für 1 Studie ein Vergleich mit „Atherektomie“ (RAINBOW); für 2 der als randomisiert beschriebenen Studien lassen sich in Tabelle 4 keine Angaben zum Vergleich finden. Von den nicht als randomisiert beschriebenen Studien, für die sich Angaben zu einem Vergleich finden lassen, wird für 1 Studie ein Vergleich mit „konventioneller Prädilatation“ beschrieben (EXIT-CALC [NL8683]) und für 1 Studie ein Vergleich mit „Rotationsatherektomie“ (NCT04556682). Laut Tabelle 4 beziehen sich 6 der Studien auf kalzifizierte Koronarläsionen, 2 Studien auf schwer kalzifizierte Koronarläsionen und 2 Studien unter anderem auf die koronare Herzkrankheit („coronary artery disease“; keine Bezugnahme auf kalzifizierte Koronarläsionen); für 1 Studie werden keine Angaben zur Studienpopulation gemacht. Die in Tabelle 4 angegebenen Stichprobengrößen reichen von N = 40 bis N = 400.

In Abschnitt IIIA.5.8 (S. 80) findet sich die folgende Aussage zu (weiteren) laufenden Studien: „5 Investigator-gesponserte Studien wurden genehmigt, die sich mit der Frage befassen, wie die IVL im Vergleich zur Rotations-Atherektomie und im Vergleich zum derzeitigen Behandlungsstandard abschneidet.“

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.

Bei 2 Studien handelt es sich nicht um Primärstudien, sondern um eine systematische Übersicht, die neben Fallserien, die sich nicht auf die Zielpopulation des vorliegenden Berichts beziehen (sondern auf Stenosen der Beinarterien), nur einen Einzelfallbericht sowie die Studie DISRUPT

CAD I einschloss, sowie um eine Analyse der gepoolten Daten aus 2 der eingereichten Studien (DISRUPT CAD I und DISRUPT CAD II). Bei den restlichen 8 Studien handelt es sich um Fallserien.

Entgegen der Einstufung im Übermittlungsformular ist auch die dort als randomisierte Studie („randomized trial“) beschriebene Studie Ali 2017 eine Fallserie.

Im Übermittlungsformular werden in Abschnitt III.A.4.1 (S. 33–34) unter einer Studienregisternummer (NCT02758379) 2 separate Studien aufgeführt (mit einer Stichprobengröße von N = 5 und N = 7). Beide Studien sind der in Tabelle 3 in Abschnitt III.A5.6.1 (S. 57) als „Prospective, non-randomized, single center First In Human (FIH) trial“ bezeichneten Studie mit der Studienregisternummer NCT02758379 und der Stichprobengröße von N = 12 zuzuordnen. Als Studienbezeichnung wurde für die vorliegende Bewertung die Studienregisternummer gewählt. Die Zuordnung erfolgte anhand von Studienregisternummer sowie Angaben im Studienprotokoll und in den Studienberichten.

Daten aus Fallserien oder anderen nicht vergleichenden Studien zur Intervention können nur dann den Nutzen einer Methode im Vergleich zur Standardbehandlung (hier: alternative Präparationsverfahren) 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 [3,17]. 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.

Für die in Abschnitt IIIA.5.8 (S. 80) erwähnten und auf eine Anzahl von „nahezu 50“ bezifferten „Fallberichte und Kohortenstudien“, die die Ergebnisse der DISRUPT CAD-Studien bestätigten, wurden keine Literaturstellen angegeben, sodass unklar bleibt, auf welche Studien hier Bezug genommen wurde.

Auch hinsichtlich der in Abschnitt IIIA.5.8 (S. 80) erwähnten 5 „Investigator-gesponserte[n]“ Studien, die die koronare intravaskuläre Lithoplastie mit der Rotationsatherektomie oder dem „derzeitigen Behandlungsstandard“ vergleichen sollen, ist unklar, auf welche Studien Bezug genommen wurde.

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung (mehrseitige Tabelle)

Studie (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / nein / eingeschränkt)	Kommentar
Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen		
1 systematische Übersichtsarbeit von Studien der Evidenzstufe IV und V		
Khan 2019 [18]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
9 nicht vergleichende Studien (Evidenzstufe IV)		
Aksoy 2019 [19]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit; cIVL wurde teilweise mit einer Angioplastie mit hohem Ballondruck vor Stentimplantation kombiniert ^a
Ali 2017 [20,21]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
Blachutzik 2020 [22]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
Cubero-Gallego 2020 [23]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit; cIVL wurde mit alternativen Präparationsverfahren wie der Rotationsatherektomie, der Blade-Angioplastie oder der Hochdruck-Ballonangioplastie kombiniert ^b
DISRUPT CAD I [7,24-27]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit ^a
DISRUPT CAD II [8,26,28-30]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit; Kombination der cIVL mit einer Angioplastie mit hohem Ballondruck vor Stentimplantation war möglich ^a
DISRUPT CAD III [9,26,31-34]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit; cIVL wurde teilweise mit einer Angioplastie mit hohem Ballondruck vor Stentimplantation kombiniert ^a
NCT02758379 [26,35-38]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
Salazar 2020 [39]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit; vor Durchführung der cIVL wurde teilweise eine Angioplastie mit hohem Ballondruck durchgeführt ^b
Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen		
7 RCTs (Evidenzstufe Ib)		
ACTRN12620000086965 (BASIL) [40,41]	nein	keine Ergebnisse verfügbar
NCT04013906 (RAINBOW) [42]	nein	keine Ergebnisse verfügbar
NCT04047368 [43]	nein	keine Ergebnisse verfügbar

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung (mehrsseitige Tabelle)

Studie (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / nein / eingeschränkt)	Kommentar
NCT04181268 (ROLLERCOASTR) [44]	nein	keine Ergebnisse verfügbar
NCT04253171 (BALI) [45]	nein	keine Ergebnisse verfügbar
NCT04428177 (CCS) [15]	nein	keine Ergebnisse verfügbar
NL8683 (EXIT-CALC) [46]	nein	keine Ergebnisse verfügbar
1 retrospektive vergleichende Studie (Evidenzstufe III)		
NCT04556682 [16]	nein	keine Ergebnisse verfügbar
3 nicht vergleichende Studien (Evidenzstufe IV)		
NCT04151628 (CAD IV) [26,47]	nein	keine Ergebnisse verfügbar
NCT04298307 (REPLICA) [48]	nein	keine Ergebnisse verfügbar
NCT04319666 [49]	nein	keine Ergebnisse verfügbar
a: cIVL wurde zudem teilweise mit einer Angioplastie mit hohem Ballondruck nach Stentimplantation kombiniert (Hochdruckimplantation). b: Es fehlt zudem die Angabe, dass Koronarstenosen nicht vorbehandelt waren. cIVL: koronare intravaskuläre Lithoplastie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VerFO: Verfahrensordnung		

Studiencharakteristika

Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen

8 der 10 eingereichten Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen, sind Primärstudien. Bei diesen Primärstudien handelt es sich ausschließlich um Fallserien. Die Ergebnissicherheit aller 10 Studien ist als minimal einzustufen.

Die 8 Fallserien wiesen Stichprobengrößen von N = 12 bis N = 431 auf. Hinsichtlich der Studienpopulation waren bei keiner Studie bedeutsame Abweichungen festzustellen von der Populationsbeschreibung, die der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt wurde. In den Studien wurden Patientinnen und Patienten mit kalzifizierten oder schwer kalzifizierten Koronarläsionen eingeschlossen. Auch wenn es für 2 der Studien keine expliziten Angaben dazu gab, dass die mit der koronaren intravaskulären Lithoplastie behandelten Koronarläsionen nicht vorbehandelt waren (Cubero-Gallego 2020 und Salazar 2020), wird es als wahrscheinlich angesehen, dass es sich auch hier jeweils um nicht vorbehandelte Stenosen handelte.

In allen Fallserien wurde die koronare intravaskuläre Lithoplastie mit anderen Verfahren zur Prä- oder Postdilatation kombiniert (Dilatation vor der koronaren intravaskulären Lithoplastie; Dilatation nach der koronaren intravaskulären Lithoplastie, aber vor Stentimplantation; Dilatation nach Stentimplantation). In 5 Fallserien wurde die koronare intravaskuläre Lithoplastie mit einer Angioplastie mit hohem Ballondruck oder anderen alternativen

Präparationsverfahren (wie der Rotationsatherektomie oder der Blade-Angioplastie) vor der Stentimplantation kombiniert. Nur 3 Fallserien berichteten keine Anwendung alternativer Präparationsverfahren vor der Stentimplantation (Ali 2017, DISRUPT CAD I und NCT02758379).

Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen

Von den 11 Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen, sind 7 Studien als randomisierte kontrollierte Studien einzustufen. In allen Studien ist die Anwendung der koronaren intravaskulären Lithoplastie im Prüfstudienarm vorgesehen. Tabelle 2 zeigt eine Auswahl wesentlicher Charakteristika für diese Studien.

Soweit dies auf Basis der zur Verfügung stehenden Informationen beurteilbar ist, untersuchen 2 der 7 Studien die Fragestellung der vorliegenden Bewertung (RAINBOW [NCT04013906] und die Coronary Calcification Study [CCS; NCT04428177]): In der Studie RAINBOW wird bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelten schwer kalzifizierten Koronarstenosen eine koronare intravaskuläre Lithoplastie mit einer Rotationsatherektomie unter anderem hinsichtlich des kombinierten Endpunkts schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse nach 30 Tagen verglichen. In der Studie CCS wird bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelten schwer kalzifizierten Koronarstenosen eine koronare intravaskuläre Lithoplastie mit alternativen Präparationsverfahren (Blade-Angioplastie und Rotationsatherektomie) unter anderem hinsichtlich des kombinierten Endpunkts schwerwiegende kardiale Ereignisse nach 1 Jahr verglichen.

Keine dieser beiden Studien ist geeignet, einen Beleg für den Nutzen der koronaren intravaskulären Lithoplastie zu liefern: So ist der in der Studie RAINBOW vorgesehene Nachbeobachtungszeitraum mit 30 Tagen zu kurz bemessen. In der Studie CCS ist die geplante Stichprobengröße von N = 40 erwartbar zu klein für aussagekräftige Ergebnisse (vgl. auch Ausführungen zur Fallzahl in Abschnitt 4.2). Zur Studie CCS ist zudem einschränkend anzumerken, dass der zum kombinierten Endpunkt „schwerwiegende kardiale Ereignisse“ gehörende Teilendpunkt „Target Lesion Revascularisation“ nicht sämtliche Revaskularisationen umfasst.

Für 3 der 7 Studien ist aufgrund fehlender oder vager Angaben im Studienregistereintrag unklar, ob sie die Fragestellung des vorliegenden Berichts untersuchen: So bleibt unklar, ob es sich um Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelten kalzifizierten Koronarstenosen handelt (ROLLERCOASTR und NCT04047368) bzw. ob es sich um Patientinnen und Patienten mit kalzifizierten Koronarstenosen handelt, bei denen Schwierigkeiten bei Ballondilatation oder Stentimplantation zu erwarten sind (EXIT-CALC). Bei der Studie ROLLERCOASTR ist zudem fraglich, ob patientenrelevante Endpunkte erhoben werden (lediglich vager Hinweis auf die Erfassung unerwünschter Ereignisse). Bei der Studie EXIT-CALC bleibt unklar, ob die koronare intravaskuläre Lithoplastie mit anderen Präparationsverfahren als der Standard-Ballondilatation verglichen wird. Selbst wenn sich die geäußerten Zweifel als unbegründet erweisen sollten, wäre aufgrund der zu kleinen Stichprobengrößen (N = 40 bis N = 150) keine

dieser 3 Studien für sich genommen erwartbar geeignet, einen Beleg für den Nutzen der koronaren intravaskulären Lithoplastie zu liefern.

In der Studie BASIL (ACTRN12620000086965) wird als Vergleichsintervention eine Standard-Ballondilatation durchgeführt, die in der betrachteten Indikation nicht als Vergleichsintervention betrachtet wird (siehe Abschnitt 2.1.2 „Indikation“). Bei ausbleibendem Behandlungserfolg ist ein Wechsel zu einem alternativen Präparationsverfahren möglich, im Kontrollarm dabei vorrangig zur koronaren intravaskulären Lithoplastie. Damit ist diese Studie erwartbar nicht geeignet, Erkenntnisse über den Nutzen der koronaren intravaskulären Lithoplastie zu liefern. Für diese Studie bleibt darüber hinaus unklar, ob es sich um Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelten kalzifizierten Koronarstenosen handelt. In der Studie BALI (NCT04253171) ist eine Kombination der koronaren intravaskulären Lithoplastie mit alternativen Präparationsverfahren wie der Rotationsatherektomie zugelassen, sodass die Studie allenfalls Erkenntnisse über den Nutzen einer solchen Methodenkombination liefern kann. Auch die Studien BASIL und BALI weisen (mit $N = 60$ und $N = 200$) für einen Nutzenbeleg erwartbar zu kleine Stichprobengrößen auf.

Tabelle 2: Überblick über benannte laufende RCTs

Studienregister-ID	Geplante Fallzahl	Studienpopulation	Vergleich	Geplantes Studienende (Monat / Jahr)	Kommentar
ACTRN12620000086965 (BASIL) [40,41]	60	schwer kalzifizierte Koronarstenosen	Standard-Balldilatation; ggf. Wechsel zu cIVL (oder Rotationsatherektomie oder Blade-Angioplastie)	08/2021 ^a	Vergleich erwartbar nicht relevant (Vergleichsintervention Standard-Balldilatation; ggf. cIVL); zu kleine Fallzahl
NCT04013906 (RAINBOW) [42]	100	nicht vorbehandelte schwer kalzifizierte Koronarstenosen	Rotationsatherektomie	12/2021	zu kurze Nachbeobachtung; zu kleine Fallzahl
NCT04047368 [43]	70	schwer kalzifizierte Koronarstenosen	Rotationsatherektomie	06/2022	unklar, ob Koronarstenosen nicht vorbehandelt sind; zu kleine Fallzahl
NCT04181268 (ROLLERCOASTR) [44]	150	moderat bis schwer kalzifizierte Koronarstenosen	Kontrollarm 1: Rotationsatherektomie; Kontrollarm 2: Laserangioplastie	05/2021	unklar, ob Koronarstenosen nicht vorbehandelt sind; unklar, ob patientenrelevante Endpunkte erhoben werden; zu kleine Fallzahl
NCT04253171 (BALI) [45]	200	nicht vorbehandelte schwer kalzifizierte Koronarstenosen	Standard-Balldilatation; ggf. kombiniert mit Hochdruck-, oder Blade-Angioplastie oder Rotationsatherektomie	01/2025	cIVL ggf. kombiniert mit Hochdruck-, oder Blade-Angioplastie oder Rotationsatherektomie; zu kleine Fallzahl
NCT04428177 (CCS) [15]	40	nicht vorbehandelte schwer kalzifizierte Koronarstenosen	Blade-Angioplastie; Rotationsatherektomie; Hochdruckballon	12/2023	zu kleine Fallzahl
NL8683 (EXIT-CALC) [46]	40	nicht vorbehandelte kalzifizierte Koronarstenosen	Angioplastie mit „konventionellen“ oder „speziellen“ Ballons	06/2023 ^b	unklar, ob Vergleichsintervention relevant ist (evtl. nur Vergleich mit Standard-Balldilatation); zu kleine Fallzahl
a: „Date of last data collection Anticipated“ b: „Stop date“ cIVL: koronare intravaskuläre Lithoplastie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien

2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen

In Abschnitt IIIA.5.6.4 (S. 70–77) wurden Ergebnisse für folgende Endpunkte berichtet: unerwünschte kardiale Ereignisse (MACE) nach 30 Tagen, nach 6 Monaten und während des Krankenhausaufenthalts, klinischer Erfolg (kombinierter Endpunkt, der je nach Studie unterschiedlich definiert wurde; in allen Definitionen Bezugnahme auf einen bestimmten residualen Stenosegrad) sowie als „Sicherheitsendpunkte“ bezeichnete Endpunkte (unter anderem Dissektionen und Perforationen der Koronararterien).

Die Ergebnisse der zuvor genannten Endpunkte entstammen ausschließlich Fallserien.

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der koronaren intravaskulären Lithoplastie ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf Schädlichkeit der koronaren intravaskulären Lithoplastie schließen.

2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen

2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Im Übermittlungsformular wurden in Abschnitt IIIA.5.7 (S. 79) keine anderen aussagekräftigen Unterlagen für die Bewertung jenseits der systematisch ermittelten Literatur dargestellt. Es wurde in diesem Abschnitt auf in den Abschnitten II.1.1 und II.1.2 enthaltene Ausführungen und zitierte Publikationen verwiesen.

2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Bei den in den Abschnitten II.1.1, II.1.2 und II.1.3 zitierten Publikationen [10,50-61] handelt es sich nicht um Studien zur Methode. Die in diesen Abschnitten zitierten Publikationen zu einzelnen Alternativverfahren enthalten keine Daten zu einem Vergleich mit der koronaren intravaskulären Lithoplastie.

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

In Abschnitt IIIA.5.8 (S. 79–80) des Übermittlungsformulars wird für die koronare intravaskuläre Lithoplastie ausgeführt, dass die „Sicherheit und Wirksamkeit der IVL im Zusammenhang mit schwer verkalkter Koronararterienerkrankung [...] in mehreren klinischen Studien untersucht“ wurde. Es wird ausgesagt, die koronare intravaskuläre Lithoplastie führe zu „signifikanten Verbesserungen des Stenosendurchmessers“ bzw. zu einer „anhaltende[n] Verringerung des Stenosendurchmessers, was eine erfolgreiche Stentimplantation bei gleichzeitiger Limitierung von schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignissen und

angiographischen Komplikationen“ ermögliche (gemeint ist vermutlich eine Vergrößerung des Stenosedurchmessers). Es werde bei „hoher Stentimplantationsrate [...] die Verbesserung der Behandlung der kalzifizierten koronaren Herzkrankheit in einer einzigen Intervention ohne signifikante Änderung des Patientenverhaltens beobachtet.“ Bezogen auf die Endpunkte „erfolgreiche Stentimplantation“ und akuter „Lumenzuwachs“ wird auf die Ergebnisse der DISRUPT-CAD-Studien I, II und III verwiesen. Für die DISRUPT-CAD-Studien wird dabei „Ergebnissicherheit“ postuliert; dies wird unter anderem begründet mit der Aussage, dass „nahezu 50 unabhängige Fallberichte und Kohortenstudien“ die Ergebnisse dieser Studien bestätigten.

Als weitere Vorteile der koronaren intravaskulären Lithoplastie werden „longitudinale und zirkumferenzielle Kalziumfrakturen in den oberflächlichen und tiefen Gefäßschichten“, eine erhöhte „vessel compliance“, „eine große minimale Stentfläche“ sowie eine „sehr gute[n] Stentexpansion“ erwähnt. Die Reststenose sei „vergleichbar mit der, die mittels der besten verfügbaren Therapien erreicht wird, ohne dass dabei angiographische Komplikationen auftreten.“

Die koronare intravaskuläre Lithoplastie habe ein „ausgezeichnetes Sicherheitsprofil“ und wird als „sehr sicheres Verfahren“ bezeichnet, „das im Vergleich zu alternativen Therapien bei stark verkalkten, stenotischen Koronararterienläsionen eine ähnliche oder bessere Sicherheitsbilanz aufweist.“ Durch den niedrigeren Ballondruck als bei der „traditionelle[n] Ballonangioplastie“ seien „niedrige Raten schwerer angiographischer Komplikationen“ zu beobachten, wozu im Einzelnen „flussbegrenzende Dissektionen, Perforationen, abrupte Verschlüsse und Ereignisse mit langsamem Fluss oder ohne Rückfluss“ gezählt werden. Es wird auf die Ergebnisse aus den DISRUPT-CAD-Studien I, II und III zu den Endpunkten „schwere[n] angiographische[n] Komplikationen“, „schwerwiegende[n] unerwünschte[n] kardiovaskuläre[n] Ereignisse[n]“ und „Freiheit von Zielgefäß-Revaskularisation“ verwiesen.

Darüber hinaus wird ausgesagt, die koronare intravaskuläre Lithoplastie könne „in Bereichen eingesetzt werden, die für die Atherektomie nicht geeignet sind, wie Tortuosität, Bifurkation und ostiale Erkrankungen.“

Gegenwärtig gebe „es keine Evidenz, die einen direkten Vergleich der IVL mit einer alternativen Therapie bei stark verkalkten koronaren atherosklerotischen Plaques zulässt.“

2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Zur Bewertung der koronaren intravaskulären Lithoplastie lagen insgesamt 10 Studien vor, darunter 8 Fallserien, 1 systematische Übersicht mit Ergebnissen zu Fallserien und einem Einzelfallbericht sowie 1 Analyse gepoolter Daten aus 2 der 8 Fallserien.

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 (hier: alternative Präparationsverfahren) 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 [3,17]. 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.

Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der koronaren intravaskulären Lithoplastie ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf Schädlichkeit der koronaren intravaskulären Lithoplastie schließen.

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 koronare intravaskuläre Lithoplastie bei Patientinnen und Patienten mit kalzifizierten, nicht vorbehandelten Koronarstenosen, bei denen eine perkutane Koronarintervention durchgeführt werden soll und der koronarangiografische Befund erwarten lässt oder ein erster Behandlungsversuch zeigt, dass eine Standard-Ballonangioplastie zu keiner ausreichenden Dilatation oder einer asymmetrischen oder nur unvollständigen Stentexpansion führt.

Zur Bewertung der koronaren intravaskulären Lithoplastie lagen insgesamt 10 Studien mit Ergebnissen vor, darunter 8 Fallserien, 1 systematische Übersicht, die nur Fallserien und 1 Einzelfallbericht einschloss, sowie 1 Analyse gepoolter Daten aus 2 der Fallserien. Darüber hinaus wurde auf 11 Studien verwiesen, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen.

Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der koronaren intravaskulären Lithoplastie ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf Schädlichkeit der koronaren intravaskulären Lithoplastie schließen.

Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h auf Basis der eingereichten Unterlagen weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der koronaren intravaskulären Lithoplastie bei Patientinnen und Patienten mit kalzifizierten, nicht vorbehandelten Koronarstenosen erkennen.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie

Das Übermittlungsformular enthält keine Angaben zu einer möglichen Erprobungsstudie.

4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Da sich in der Informationsübermittlung keine Angaben zu einer möglichen Erprobungsstudie finden, das Bewertungsergebnis aber eine solche verlangt, werden im Folgenden Eckpunkte einer denkbaren Erprobungsstudie skizziert.

Studientyp

Es sollte eine randomisierte kontrollierte Studie mit verblindeter Endpunkterhebung durchgeführt werden. Diese Studie erreicht aufgrund ihres randomisierten Designs das ausreichend sichere Erkenntnisniveau, das als Ziel der Erprobung anzustreben ist.

Die letztgültige Entscheidung über den Einschluss der Patientinnen und Patienten in die Studie – und damit auch die Randomisierung – ist erst nach Stellung des koronarangiografischen Befunds und ggf. nach erfolglosem Behandlungsversuch mittels Standard-Ballonangioplastie möglich.

Eine Verblindung des behandelnden medizinischen Fachpersonals ist zwar aufgrund des Charakters der Intervention nicht möglich, jedoch sollte eine Verblindung der Patientinnen und Patienten sowie der Endpunkterhebenden möglich sein.

Zielpopulation

Entsprechend den Erläuterungen in Abschnitt 2.1.2 zum Anwendungsgebiet der koronaren intravaskulären Lithoplastie sollten in der Erprobungsstudie Patientinnen und Patienten mit kalzifizierten, nicht vorbehandelten Koronarstenosen eingeschlossen werden, bei denen die Indikation für eine perkutane Koronarintervention besteht und bei denen der koronarangiografische Befund erwarten lässt oder ein erster Behandlungsversuch zeigt, dass eine Standard-Ballonangioplastie zu keiner ausreichenden Dilatation oder einer asymmetrischen oder nur unvollständigen Stentexpansion führt.

Ausschlusskriterien sollten unter anderem Kontraindikationen gegen eine perkutane Koronarintervention (oder gegen im Rahmen einer perkutanen Koronarintervention durchgeführte Maßnahmen) sowie Stenosen sein, die mit einem Ballon (Lithoplastie-Ballonkatheter oder anderer zur Prädilatation verwendeter Ballonkatheter) nicht passierbar sind. Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien sind im Rahmen der konkreten Studienplanung festzulegen.

Prüfintervention

In der Interventionsgruppe sollte eine koronare intravaskuläre Lithoplastie im Rahmen einer perkutanen Koronarintervention mit einem Niederdruck-Ballon und anschließender Stentimplantation erfolgen. Zum Zwecke der Läsionspräparation vor einer Stentimplantation darf die koronare intravaskuläre Lithoplastie lediglich mit einer Standard-Ballonangioplastie, aber nicht mit alternativen Präparationsverfahren (wie der Rotationsatherektomie) kombiniert werden.

Angemessene Vergleichsintervention(en)

Als angemessene Vergleichsintervention kommen alternative Verfahren zur Präparation kalzifizierter Koronarläsionen im Rahmen einer perkutanen Koronarintervention mit Stentimplantation infrage. Hierzu zählen insbesondere die schneidende Ballonangioplastie mit Cutting- / Scoring-Ballon und die Rotationsatherektomie. Beide Verfahren werden in der Leitlinie zur myokardialen Revaskularisation der European Society of Cardiology und European Association for Cardio-Thoracic Surgery zur myokardialen Revaskularisation insbesondere zur Vorbereitung der Läsion bei stark kalzifizierten Stenosen empfohlen [10] und werden im deutschen Versorgungskontext häufig angewendet [62,63].

Im Rahmen der Studie können verschiedene Komparatoren im Kontroll-Studienarm zur Anwendung kommen, sofern die Verfahren ein ähnliches Nutzen- und Risikoprofil aufweisen. Die Berücksichtigung mehrerer Therapievarianten würde zudem den Kreis möglicher Studienzentren deutlich erweitern.

Sofern zum Zeitpunkt der konkreten Studienplanung in dieser Indikation ein spezifisches Verfahren als Standardverfahren gesehen wird, sollte dieses angewendet werden. Die alleinige Standard-Ballonangioplastie, eine rein medikamentöse Behandlung, oder eine Bypassoperation sind nicht als Vergleichsintervention geeignet.

Studienziel und Endpunkte

Das Ziel der Erprobungsstudie besteht darin, einen patientenrelevanten Nutzen der neuen Intervention nachzuweisen.

Als primärer Endpunkt wird die Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 12 Monaten vorgeschlagen. Dies ist ein in kardiologischen Studien regelhaft erfasster Endpunkt. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der die Komponenten Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall umfassen sollte. Die genaue Definition des Endpunkts muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen. Sofern weitere Einzelkomponenten aufgenommen werden, sollten nur patientenrelevante Einzelkomponenten gleicher Schwere berücksichtigt werden. Revaskularisationen sind nicht als Endpunkte von vergleichbarer Schwere anzusehen und sollten daher nicht Bestandteil des kombinierten Endpunkts sein.

Als kombinierter Endpunkt hat der Endpunkt schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse den Vorteil höherer Ereignisraten als Einzelkomponenten. Neben der kombinierten Ergebnisdarstellung sollten auch die Ergebnisse der Komponenten einzeln dargestellt werden.

Für die Abschätzung des Nutzens der koronaren intravaskulären Lithoplastie erscheinen 12 Monate als angebrachter Erhebungszeitpunkt für den primären Endpunkt, dieser wird häufig in klinischen Studien zu Koronarläsionen verwendet (siehe bspw. [64]).

Als sekundäre Endpunkte sollten insbesondere berücksichtigt werden:

- 1) Symptome der koronaren Herzkrankheit (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu erfassen)
- 2) Hospitalisierungen
- 3) gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu erfassen)
- 4) Funktionsstatus, wie die Bewältigung von Alltagsaktivitäten
- 5) weitere (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, wie bspw. akutes Koronarsyndrom oder behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen

Fallzahl- und Studienplanung

Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahlen zu verstehen und beruhen beispielhaft auf dem Vergleich der koronaren intravaskulären Lithoplastie mit der Rotationsatherektomie.

Für die Fallzahl sind die Ereignisraten schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse in der Interventions- und Kontrollgruppe bzw. der Unterschied zwischen den Studiengruppen maßgeblich. Basierend auf klinischen Studien [50,65] zur Rotationsatherektomie wird für die Fallzahlplanung eine Ereignisrate in der Größenordnung von ca. 15 % nach 12 Monaten bei Behandlung mit Rotationsatherektomie angenommen. Unter Annahme, dass nach einer koronaren intravaskulären Lithoplastie die Rate an Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen nach 12 Monaten mindestens um 5 Prozentpunkte geringer sein könnte, ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (> 500). Diese Fallzahl liegt über den geplanten Stichprobengrößen der laufenden RCTs (siehe Tabelle 2), jedoch handelt es sich bei den primären Endpunkten in diesen Studien – mit Ausnahme der Studie RAINBOW – nur um eingeschränkt relevante oder nicht patientenrelevante Endpunkte. Für den Fall, dass die Erprobungsstudie keine Überlegenheit der koronaren intravaskulären Lithoplastie zeigen kann, erscheint die Studiengröße geeignet, eine hinreichend sichere Aussage zur Vergleichbarkeit des Nutzens der Methode mit den Vergleichsinterventionen zu treffen.

Die Studie sollte multizentrisch durchgeführt werden. Inklusive Studienvorbereitung, Rekrutierung, Nachbeobachtung und Auswertung erscheint eine Studiendauer von 5 Jahren realistisch. Die Studie ist unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice durchzuführen und erfordert eine Genehmigung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte.

Für Studien mit dieser Fallzahl (hier 1500 Teilnehmerinnen und Teilnehmer) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer veranschlagen. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von ca. 4 500 000 € 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 zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich. Die Erfolgsaussichten der Erprobung werden dabei von den folgenden Rahmenbedingungen beeinflusst:

Die grundsätzliche Machbarkeit einer randomisierten kontrollierten Studie zur koronaren intravaskulären Lithoplastie wird durch die im Übermittlungsformular angeführten laufenden Studien gezeigt.

Der Erfolg der Erprobungsstudie wird vor allem durch die Anzahl geeigneter Patientinnen und Patienten sowie geeigneter Studienzentren bestimmt. Angaben der Diagnosis-Related-Groups-Statistik zur Rotationsatherektomie und schneidenden Ballonangioplastie mittels Cutting- / Scoring-Ballon lassen erwarten, dass in Deutschland eine genügend große Zahl von Patientinnen und Patienten für eine Erprobungsstudie rekrutiert werden kann [62,63]. In Deutschland bereits durchgeführte Studien zeigen, dass es möglich ist, an einem kardiologischen Zentrum jährlich etwa 30 Patienten und Patientinnen mit kalzifizierten Koronarstenosen und Indikation zur perkutanen Koronarintervention zu rekrutieren, um 2 Verfahren zur Läsionspräparation zu vergleichen [51].

Ebenso wichtig für den Erfolg der Erprobungsstudie wird die Anzahl von Studienzentren gesehen, die die koronare intravaskuläre Lithoplastie und die Vergleichsinterventionen anbieten. Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll und angemessen, den Kreis potenzieller Studienzentren dadurch zu erweitern, dass teilnehmende Kliniken nur 1 der beiden Vergleichsinterventionen anzubieten brauchen, wodurch insgesamt die Erfolgsaussichten der Erprobungsstudie erhöht werden. Voraussetzung hierfür wäre jedoch, dass die eingesetzten Vergleichsinterventionen einen hinreichend vergleichbaren Nutzen und Schaden aufweisen.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Universitäres Herz- und Gefäßzentrum UKE Hamburg. 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): Koronare intravaskuläre Lithoplastie kalzifizierter, De-Novo-Stenosen in Koronararterien [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. Shockwave Medical. Coronary Intravascular Lithotripsy (IVL) System; Instructions for Use (IFU) [unveröffentlicht].
5. Shockwave Medical. Shockwave Medical Lithoplasty Coronary Balloon Dilatation Catheter: Declaration of Conformity - Medical Device Directive [unveröffentlicht]. 2017.
6. Shockwave Medical. Shockwave Medical Lithoplasty Generator and Connector Cable; Declaration of Conformity - Medical Device Directive [unveröffentlicht]. 2017.
7. Shockwave Medical. Prospective Multi-Center, Single Arm Study of the Shockwave Medical Coronary Rx Lithoplasty System in Coronary Arteries; CR 61060, Rev. A, 30 Day Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2016.
8. Shockwave Medical. Prospective Multi-Center, Single Arm Post-Market Study (PMS) of the Shockwave Medical, Inc. Coronary Lithoplasty System in Coronary Arteries; Clinical Study Report for Protocol CP 61774; CR 63193 Rev B [unveröffentlicht]. 2019.
9. Shockwave Medical. Prospective, Multicenter, Single-Arm, Global IDE Study of the Shockwave Coronary Intravascular Lithotripsy (IVL) System with the Shockwave C2 Coronary IVL Catheter in Calcified Coronary Arteries (Disrupt CAD III Study); Clinical Study Report; CR 63837 Rev B [unveröffentlicht]. 2020.
10. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J 2019; 40(2): 87-165. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>.
11. Lapp H. Das Herzkatheterbuch; diagnostische und interventionelle Kathetertechniken. Stuttgart: Thieme; 2019.
12. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC 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): e574-651. <https://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823ba622>.

13. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Operationen- und Prozedurenschlüssel Version 2021; Kapitel 8; Nicht operative therapeutische Maßnahmen; 8-837 Perkutan-transluminale Gefäßintervention an Herz und Koronargefäßen [online]. 2020 [Zugriff: 28.01.2021]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2021/block-8-80...8-85.htm#code8-837>.
14. Knelangen M, Hausner E, Metzendorf MI et al. Trial registry searches for randomized controlled trials of new drugs required registry-specific adaptation to achieve adequate sensitivity. *J Clin Epidemiol* 2018; 94: 69-75.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.003>.
15. University Hospital Ostrava. Coronary Calcification Study - Intravascular Lithotripsy for Calcified Lesions (CCS) [online]. 2020 [Zugriff: 10.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04428177>.
16. Assiut University. Intravascular Lithotripsy and Rotational Atherectomy in Treatment of Severely Calcified Coronary Lesions [online]. 2020 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04556682>.
17. Glasziou P, 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>.
18. Khan S, Li B, Salata K et al. The Current Status of Lithoplasty in Vascular Calcifications: A Systematic Review. *Surg Innov* 2019; 26(5): 588-598.
<https://dx.doi.org/10.1177/1553350619848557>.
19. Aksoy A, Salazar C, Becher MU et al. Intravascular Lithotripsy in Calcified Coronary Lesions: A Prospective, Observational, Multicenter Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2019; 12(11): e008154. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008154>.
20. Ali ZA, Brinton TJ, Hill JM et al. Optical Coherence Tomography Characterization of Coronary Lithoplasty for Treatment of Calcified Lesions: First Description. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10(8): 897-906. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.05.012>.
21. Abbott Medical Devices. Ilumien III: Optimize PCI [online]. 2017 [Zugriff: 10.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02471586>.
22. Blachutzik F, Honton B, Escaned J et al. Safety and effectiveness of coronary intravascular lithotripsy in eccentric calcified coronary lesions: a patient-level pooled analysis from the Disrupt CAD I and CAD II Studies. *Clin Res Cardiol* 2020.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00392-020-01737-3>.
23. Cubero-Gallego H, Millan R, Fuertes M et al. Coronary lithoplasty for calcified lesions: real-world multicenter registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2020; 73(12): 1003-1010.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2020.02.010>.

24. Brinton TJ, Ali ZA, Hill JM et al. Feasibility of Shockwave Coronary Intravascular Lithotripsy for the Treatment of Calcified Coronary Stenoses. *Circulation* 2019; 139(6): 834-836. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036531>.
25. Shockwave Medical. Prospective Multi-Center, Single Arm Study of the Shockwave Coronary Rx Lithoplasty System in Coronary Arteries; Shockwave Study Protocol, TD 0257 Revision F [unveröffentlicht]. 2016.
26. Shockwave Medical. Clinical Evaluation Report (CER) for the Shockwave Coronary Intravascular Lithotripsy (IVL) System; CER 63737 [unveröffentlicht]. 2020.
27. Shockwave Medical. Shockwave Coronary Rx Lithoplasty Study (Disrupt CAD I) [online]. 2018 [Zugriff: 28.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02650128>.
28. Ali ZA, Nef H, Escaned J et al. Safety and Effectiveness of Coronary Intravascular Lithotripsy for Treatment of Severely Calcified Coronary Stenoses: The Disrupt CAD II Study. *Circ Cardiovasc Interv* 2019; 12(10): e008434. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008434>.
29. Shockwave Medical. Prospective Multi-Center, Single Arm Post-Market Study (PMS) of the Shockwave Medical, Inc. Coronary Lithoplasty System in Coronary Arteries; Disrupt CAD II Post-Market Study; Clinical Protocol; Protocol Number: CP 61774 [unveröffentlicht]. 2018.
30. Shockwave Medical. Shockwave Coronary Lithoplasty Study (Disrupt CAD II) [online]. 2019 [Zugriff: 10.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03328949>.
31. Hill JM, Kereiakes DJ, Shlofmitz RA et al. Intravascular Lithotripsy for Treatment of Severely Calcified Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(22): 2635-2646. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.603>.
32. Kereiakes DJ, Hill JM, Ben-Yehuda O et al. Evaluation of safety and efficacy of coronary intravascular lithotripsy for treatment of severely calcified coronary stenoses: Design and rationale for the Disrupt CAD III trial. *Am Heart J* 2020; 225: 10-18. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2020.04.005>.
33. Shockwave Medical. Prospective, Multicenter, Single-Arm, Global IDE Study of the Shockwave Coronary Intravascular Lithotripsy (IVL) System with the Shockwave C2 Coronary IVL Catheter in Calcified; Coronary Arteries (Disrupt CAD III Study); Clinical Protocol; CP 61982 [unveröffentlicht]. 2020.
34. Shockwave Medical. Disrupt CAD III With the Shockwave Coronary IVL System [online]. 2020 [Zugriff: 10.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03595176>.
35. Shockwave Medical. Early Safety and Feasibility Study of the Shockwave Coronary Rx Lithoplasty System in Coronary Arteries; Shockwave Study Protocol, TD 0200 Revision E [unveröffentlicht]. 2015.

36. Shockwave Medical. Early Safety and Feasibility Study of the Shockwave Medical Coronary Rx Lithoplasty System in Coronary Arteries; Final Clinical Report for Protocol TD 0200 [unveröffentlicht]. 2015.
37. Shockwave Medical. Early Safety and Feasibility Study of the Shockwave Medical Coronary Lithoplasty System in Coronary Arteries – FIM Over-the-Wire; Final Clinical Report (Protocol TD 0200); Document # TD 0256 revision A [unveröffentlicht]. 2016.
38. Shockwave Medical. Shockwave Coronary Lithoplasty Study [online]. 2017 [Zugriff: 10.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02758379>.
39. Salazar CH, Gonzalo N, Aksoy A et al. Feasibility, Safety, and Efficacy of Intravascular Lithotripsy in Severely Calcified Left Main Coronary Stenosis. JACC Cardiovasc Interv 2020; 13(14): 1727-1729. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2020.04.022>.
40. Shockwave Medical. BASIL Study: Balloon Angioplasty versus Shockwave Intravascular Lithotripsy for calcified coronary stenosis; Schedule A; Research Activity details and funding [unveröffentlicht]. 2020.
41. Shockwave Medical. BASIL Study: A randomised comparison study on the treatment of calcified (hard and concrete-like) coronary artery using the conventional balloon angioplasty prior stenting versus the use of Shockwave Intravascular Lithotripsy (S-IVL) prior to stenting [online]. 2020 [Zugriff: 16.12.2020]. URL: <https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12620000086965>.
42. University of Roma La Sapienza. Atherectomy vs Intravascular Lithotripsy (RAINBOW) [online]. 2019 [Zugriff: 10.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04013906>.
43. University of Giessen. Comparison of Coronary Lithoplasty and Rotablation [online]. 2020 [Zugriff: 10.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04047368>.
44. Hospital Universitario La Paz. ROTational Atherectomy, Lithotripsy or LasER for the Treatment of CALcified STEnosis (ROLLERCOASTR) [online]. 2019 [Zugriff: 10.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04181268>.
45. Herlev and Gentofte Hospital. Balloon Lithoplasty for Preparation of Severely Calcified Coronary Lesions (BALI) [online]. 2020 [Zugriff: 10.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04253171>.
46. EXpansion of stents after Intravascular lithoTripsy versus conventional predilatation in CALCified coronary arteries [online]. [Zugriff: 15.12.2020]. URL: <https://www.trialregister.nl/trial/8683>.
47. Shockwave Medical. Disrupt CAD IV With the Shockwave Coronary IVL System [online]. 2020 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04151628>.
48. Fundación EPIC. Registry of Coronary Lithotripsy in Spain. (REPLICA) [online]. 2020 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04298307>.

49. St George's, University of London. Intravascular Balloon Lithotripsy in Left Main Stem Percutaneous Coronary Intervention [online]. 2020 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04319666>.
50. Abdel-Wahab M, Richardt G, Joachim Buttner H et al. High-speed rotational atherectomy before paclitaxel-eluting stent implantation in complex calcified coronary lesions: the randomized ROTAXUS (Rotational Atherectomy Prior to Taxus Stent Treatment for Complex Native Coronary Artery Disease) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6(1): 10-19. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2012.07.017>.
51. Abdel-Wahab M, Toelg R, Byrne RA et al. High-Speed Rotational Atherectomy Versus Modified Balloons Prior to Drug-Eluting Stent Implantation in Severely Calcified Coronary Lesions. *Circ Cardiovasc Interv* 2018; 11(10): e007415. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007415>.
52. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK; Langfassung [online]. 2019 [Zugriff: 25.01.2021]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-lang.pdf>.
53. Barbato E, Carrie D, Dardas P et al. European expert consensus on rotational atherectomy. *EuroIntervention* 2015; 11(1): 30-36. <https://dx.doi.org/10.4244/EIJV11I1A6>.
54. Bourantas CV, Zhang YJ, Garg S et al. Prognostic implications of coronary calcification in patients with obstructive coronary artery disease treated by percutaneous coronary intervention: a patient-level pooled analysis of 7 contemporary stent trials. *Heart* 2014; 100(15): 1158-1164. <https://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2013-305180>.
55. Collet JP, Thiele H, Barbato E et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2020. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
56. De Maria GL, Scarsini R, Banning AP. Management of Calcific Coronary Artery Lesions: Is it Time to Change Our Interventional Therapeutic Approach? *JACC Cardiovasc Interv* 2019; 12(15): 1465-1478. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2019.03.038>.
57. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41(3): 407-477. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
58. Lee MS, Yang T, Lasala J et al. Impact of coronary artery calcification in percutaneous coronary intervention with paclitaxel-eluting stents: Two-year clinical outcomes of paclitaxel-eluting stents in patients from the ARRIVE program. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 88(6): 891-897. <https://dx.doi.org/10.1002/ccd.26395>.
59. Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS et al. Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(17): 1703-1714. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.017>.

60. Robert Koch-Institut. Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes [online]. 2015 [Zugriff: 26.01.2021]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf.
61. Sorini Dini C, Nardi G, Ristalli F et al. Contemporary Approach to Heavily Calcified Coronary Lesions. *Interv Cardiol* 2019; 14(3): 154-163.
<https://dx.doi.org/10.15420/icr.2019.19.R1>.
62. Reimbursement Institute. 8-837.5 - Rotablation [online]. 2020 [Zugriff: 04.01.2021]. URL: <https://app.reimbursement.info/ops/8-837.5>.
63. Reimbursement Institute. 8-837.q - Blade-Angioplastie (Scoring- oder Cutting-balloon) [online]. 2020 [Zugriff: 04.01.2021]. URL: <https://app.reimbursement.info/ops/8-837.q>.
64. Danek BA, Karatasakis A, Karacsonyi J et al. A Meta-Analysis of Contemporary Lesion Modification Strategies During Percutaneous Coronary Intervention in 244,795 Patients From 22 Studies. *J Invasive Cardiol* 2017; 29(12): E167-E176.
65. Okamoto N, Ueda H, Bhatheja S et al. Procedural and one-year outcomes of patients treated with orbital and rotational atherectomy with mechanistic insights from optical coherence tomography. *EuroIntervention* 2019; 14(17): 1760-1767.
<https://dx.doi.org/10.4244/EIJ-D-17-01060>.

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
Tebbe, Ulrich	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein

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?