



IQWiG-Berichte – Nr. 1204

Medikamentenbeschichteter Ballondilatationskatheter zur transurethralen Behandlung von Harnröhrenstrikturen

2. Addendum zum Auftrag H20-02

Addendum

Auftrag: H21-11
Version: 1.0
Stand: 17.09.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Medikamentenbeschichteter Ballondilationskatheter zur transurethralen Behandlung von Harnröhrenstrikturen – 2. Addendum zum Auftrag H20-02

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

26.08.2021

Interne Auftragsnummer

H21-11

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Naomi Fujita-Rohwerder
- Julia Kreis
- Fabian Lotz
- Mattea Patt
- Stefan Sauerland

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
Kurzfassung	v
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Bewertung der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens übermittelten Inhalte zu einer laufenden und einer geplanten Studie.....	3
3.1 Laufende Studie ROBUST-III	3
3.1.1 Darlegung der vorliegenden Informationen zu den Eckpunkten.....	3
3.1.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie.....	5
3.2 Geplante Studie ReBUS.....	8
3.2.1 Darlegung der vorliegenden Informationen zu den Eckpunkten.....	8
3.2.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie.....	9
3.3 Zusammenfassende Darstellung der Konsequenzen	10
4 Fazit.....	11
5 Literatur	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DCB	Drug coated Balloon (medikamentenbeschichteter Ballonkatheter)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NIHR	National Institute for Health Research
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 26.08.2021 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Ergänzung des Auftrags H20-02 beauftragt, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens übermittelten Unterlagen zu einer laufenden und einer geplanten Studie dahin gehend auszuwerten, ob sich neue Erkenntnisse in dem Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der Methode Medikamentenbeschichteter Ballondilatationskatheter (im Folgenden: Harnröhren-DCB) zur transurethralen Behandlung von Harnröhrenstrikturen ergeben.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens übermittelten Unterlagen zu einer laufenden und einer geplanten Studie dahin gehend auszuwerten, ob sich daraus neue Erkenntnisse für das Beratungsverfahren zum Harnröhren-DCB ergeben, insbesondere hinsichtlich der Geeignetheit der beiden Studien, Daten zum Nutzen der Methode zu generieren, wodurch eine Erprobungsstudie obsolet würde.

Fazit

Die geplante Studie ReBUS wäre nach aktuellem Kenntnisstand grundsätzlich geeignet, den Nachweis von Nutzen, Unwirksamkeit oder Schädlichkeit der angefragten Methode zu liefern; jedoch ist die geplante Finanzierung und damit auch die Durchführung dieser Studie fraglich. Die Studie ROBUST-III ist sehr wahrscheinlich nicht geeignet, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung eines Nutzens der angefragten Methode zu gewinnen. Sollte die ReBUS-Studie nicht zustande kommen, ist die Durchführung einer separaten Erprobungsstudie weiterhin erforderlich.

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in einem Beschluss nach § 137h SGB V festgestellt, dass für den medikamentenbeschichteten Ballondilatationskatheter (Harnröhren-DCB) zur transurethralen Behandlung von Harnröhrenstrikturen weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist, und ein Beratungsverfahren zu einer Erprobungs-Richtlinie eingeleitet (Beschluss vom 01.04.2021 [1]). Darüber hinaus hat der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.04.2021 mit der systematischen Erfassung und Bewertung der Evidenz zu dieser Methode im Rahmen eines Addendums beauftragt [2].

In Ergänzung hierzu hat der G-BA mit Schreiben vom 26.08.2021 das IQWiG mit der Erstellung eines weiteren Addendums beauftragt: Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur oben genannten Erprobungs-Richtlinie wurden dem G-BA umfangreiche Unterlagen zu einer laufenden und einer geplanten Studie zu der hier gegenständlichen Methode übermittelt.

Gegenstand der Beauftragung war, die übermittelten Inhalte dahin gehend auszuwerten, ob sich neue Erkenntnisse in dem Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der Methode

- Harnröhren-DCB zur transurethralen Behandlung von Harnröhrenstrikturen

ergeben. Dies sollte insbesondere erfolgen in Hinblick auf die Geeignetheit der Studien, Daten zum Nutzen der Methode zu generieren, wodurch eine Erprobungsstudie obsolet würde.

Im Rahmen der §-137h-Bewertung konnten zur Bewertung des Nutzens keine Studien herangezogen werden. Die vorgelegte Fallserie ROBUST-I [3,4] wurde aufgrund ihrer Evidenzstufe für die Bewertung gemäß § 137h zur ergänzenden Sichtung auf Schädlichkeit herangezogen.

Im Übermittlungsformular [5] wurde 1 laufende Studie, die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ROBUST-III [6], genannt (vergleiche Tabelle 1 sowie Abschnitt 2.3 in der §-137h-Bewertung H20-02 [7]).

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens übermittelten Unterlagen zu einer laufenden und einer geplanten Studie dahin gehend auszuwerten, ob sich daraus neue Erkenntnisse für das Beratungsverfahren zum Harnröhren-DCB ergeben, insbesondere hinsichtlich der Geeignetheit der beiden Studien, Daten zum Nutzen der Methode zu generieren, wodurch eine Erprobungsstudie obsolet würde.

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

3 Bewertung der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens übermittelten Inhalte zu einer laufenden und einer geplanten Studie

3.1 Laufende Studie ROBUST-III

Im Stellungnahmeverfahren wurden zur Studie ROBUST-III unter anderem das Studienprotokoll [8], der statistische Analyseplan [9] sowie ein Zwischenbericht zur Studie (Berichtszeitraum bis 10.03.2021) [10] übermittelt. Im Rahmen der §-137h-Bewertung H20-02 konnten einige Aspekte der Studie ROBUST-III nicht im Detail beschrieben und kommentiert werden, da zum damaligen Zeitpunkt lediglich der entsprechende Registereintrag [6] zur Verfügung stand. Daher erfolgt in den folgenden Abschnitten eine Darstellung der für die vorliegende Fragestellung relevanten neuen Erkenntnisse sowie eine Darstellung von damals offenen Punkten und deren Klärung unter Berücksichtigung der nun vorliegenden Unterlagen. Im Anschluss erfolgt eine Kommentierung der daraus resultierenden Konsequenzen hinsichtlich einer möglichen Erprobungsstudie.

3.1.1 Darlegung der vorliegenden Informationen zu den Eckpunkten

Studienpopulation

Laut dem Studienzwischenbericht wurden in der ROBUST-III-Studie insgesamt 127 Patienten rekrutiert. Hiermit hat die Studie die geplante Fallzahl von 126 erreicht, sodass die Rekrutierung Ende 2020 beendet wurde.

Im Rahmen der §-137h-Bewertung wurde eine Diskrepanz zwischen der im Übermittlungsformular definierten Zielpopulation und der Population der Studie ROBUST-III hinsichtlich der betrachteten maximalen Strikturlänge (2 vs. 3 cm) festgestellt. Folglich war unklar, ob ausreichend Patienten mit kurzstreckigen Strikturen bis 2 cm in die Studie ROBUST-III rekrutiert wurden.

Gemäß Stellungnahme [11] des Herstellers des Harnröhren-DCB erfolgte im Februar 2021 eine Erweiterung der Indikation auf eine Strikturlänge von bis zu 3 cm (vgl. Zweckbestimmung der aktuellen Gebrauchsanweisung [12]).

Intervention

Anhand der Angaben im Studienregistereintrag blieb zum Zeitpunkt der §-137h-Bewertung H20-02 unklar, ob – wie vom anfragenden Krankenhaus 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).

Gemäß den Angaben im Zwischenbericht erfolgte bei allen 79 Patienten der Interventionsgruppe eine Vorbereitung der Striktur unmittelbar vor dem DCB-Verfahren. Hierfür wurde bei 72 Patienten (91,1 %) eine Vordilatation mittels unbeschichtetem Ballonkatheter durchgeführt. Bei lediglich 3 Patienten (3,8 %) erfolgte die Vordilatation mittels Urethrotomia interna. Die restlichen 4 Patienten (5,1 %) erhielten sowohl eine Vordilatation mittels unbeschichtetem Ballonkatheter als auch eine Urethrotomia interna.

Kontrollintervention

Abweichend von der im Übermittlungsformular zum Bewertungsverfahren nach § 137h vorgesehenen alleinigen Urethrotomia interna unter Sicht kamen im Rahmen der Studie ROBUST-III 2 weitere Verfahren als Kontrollintervention – die Dilatation mittels unbeschichtetem Ballonkatheter oder die Aufbougieung – infrage. Wie hoch der Anteil an Patienten der Kontrollgruppe war, die sich der für den deutschen Versorgungskontext relevanten Kontrollintervention Urethrotomia interna unterzogen, blieb zum Zeitpunkt der §-137h-Bewertung H20-02 unklar.

Laut Zwischenbericht wurde bei 12 von 48 Patienten (25,0 %) der Kontrollgruppe eine Urethrotomia interna durchgeführt. 27 Patienten (56,3 %) erhielten eine Dilatation mittels unbeschichtetem Ballonkatheter. Bei 8 Patienten (16,7 %) erfolgte eine Aufbougieung und 1 Patient (2,1 %) wurde sowohl einer Aufbougieung als auch einer Dilatation mittels unbeschichtetem Ballonkatheter unterzogen. Es lag im Ermessen des behandelnden Urologen oder der behandelnden Urologin, 1 oder mehrere Methoden zur Behandlung der Striktur durchzuführen. Vordilatationen erfolgten nicht.

Endpunkte

Aus den Angaben im Studienregistereintrag ließen sich für die §-137h-Bewertung H20-02 keine Informationen zur gewählten Operationalisierung des primären Wirksamkeitsendpunkts, der Strikturefreiheit nach 6 Monaten, ableiten. Somit blieb unklar, ob die Strikturefreiheit nach 6 Monaten patientenrelevant operationalisiert wurde oder ob hierfür nicht patienten-relevante Parameter (z. B. die maximale Harnflussrate) verwendet wurden. Des Weiteren blieb unklar, ob eine Erfassung aller unerwünschten Ereignisse (UEs) unabhängig von der Ursache über die gesamte Nachbeobachtungszeit stattfindet.

Gemäß Angaben im Studienprotokoll wird eine Strikturefreiheit dann erreicht, wenn die behandelte Striktur 6 Monate nach der Intervention mit einem 16F flexiblen Zystoskop oder einem 14F Gummi-Katheter passiert werden konnte. Patienten der Kontrollgruppe, die in den Interventionsarm wechselten, sowie Patienten, die sich (unabhängig von ihrer Gruppenzuteilung) einer erneuten Behandlung unterzogen, wurden als Therapieversager gewertet. Es ist laut Studienprotokoll vorgesehen, alle unerwünschten Ereignisse unabhängig von der Ursache über die gesamten Nachbeobachtungszeit zu erfassen.

Studienplanung

Im Studienregistereintrag zur Studie ROBUST-III wurde nicht erwähnt, dass Patienten der Kontrollgruppe unter bestimmten Voraussetzungen die Möglichkeit hatten, sich einer Behandlung mit dem Harnröhren-DCB zu unterziehen.

Gemäß Studienprotokoll bestand für die Patienten der Kontrollgruppe bis zur Nachbeobachtung nach 12 Monaten, sofern bestimmte Kriterien erfüllt waren – insbesondere wiederauftretende Symptomatik und ein Strikturdurchmesser < 12F (gemessen mittels retrogradem Uretrogramm) – die Möglichkeit, in den Interventionsarm zu wechseln und sich einem DCB-Verfahren zu

unterziehen. Patienten, die innerhalb der ersten 6 Monate in die Interventionsgruppe wechselten oder andere Therapien in Anspruch nahmen, wurden in der Analyse des primären Endpunkts als „Therapieversager“ betrachtet.

Von den 48 in den Kontrollarm randomisierten Patienten machten laut Zwischenbericht bis zur Entblindung nach 6 Monaten 12 Patienten von der Möglichkeit Gebrauch, in den Interventionsarm zu wechseln. 12 weitere Patienten wechselten bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach 12 Monaten in den Interventionsarm. Weitere 8 Patienten wechselten nach mehr als 12 Monaten in den Interventionsarm.

Gemäß Flussdiagramm im Studienprotokoll (Abbildung 8-2) und Zwischenbericht (Abbildung 7-3) wurden nur die Patienten, die die Intervention erhalten haben (Intervention und Cross-over), über den Zeitpunkt 12 Monate Nachbeobachtung hinaus weiterbeobachtet.

3.1.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Studienpopulation

In der §-137h-Bewertung wurde bei der Definition der Zielpopulation eine Begrenzung der Strikturlänge auf bis zu 2 cm zugrunde gelegt, wie es sich aus dem Übermittlungsformular entnehmen ließ und zu dem damaligen Zeitpunkt dem Zulassungsstatus des maßgeblichen Medizinprodukts in Europa entsprach. Zwischenzeitlich wurde die Indikation auf eine Strikturlänge von bis zu 3 cm erweitert. Sofern diese erweiterte Indikation dem weiteren Beratungsverfahren zugrunde gelegt wird, besteht keine Diskrepanz mehr zwischen einer so definierten Zielpopulation und der Population in der Studie ROBUST-III. Unabhängig davon kann davon ausgegangen werden, dass die Daten aus der ROBUST-III-Studie auf eine Population von Patienten mit einer Strikturlänge bis zu 2 cm übertragen werden können (vgl. u. a. Tabelle 12-8 im Studienbericht).

Intervention

In einer möglichen Erprobungsstudie sollte eine gegebenenfalls erforderliche Vordilatation durch eine Methode erfolgen, die für den deutschen Versorgungskontext infrage kommt (Urethrotomia interna oder Aufbougieung). Dass in der Studie ROBUST-III mehr als 90 % der Patienten in der Interventionsgruppe eine Vordilatation mittels unbeschichtetem Ballonkatheter erhielten, schränkt die Aussagekraft der ROBUST-III-Ergebnisse für die Erprobungsfragestellung nur teilweise ein, da weiterhin von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden kann.

Kontrollintervention

Lediglich 12 Patienten (25,0 %) der Kontrollgruppe haben sich der für den deutschen Versorgungskontext relevanten Kontrollintervention (Urethrotomia interna) unterzogen. Die Mehrheit der Patienten (56,3 %) erhielten eine Dilatation mittels unbeschichtetem Ballonkatheter, bei den übrigen erfolgte eine Aufbougieung (16,7 %) bzw. eine Kombination aus Aufbougieung und Behandlung mittels unbeschichtetem Ballonkatheter (2,1 %).

Dass die ROBUST-III-Studie dennoch aussagekräftige Ergebnisse liefert, wäre dann denkbar, wenn auf Basis hochwertiger Evidenz sicher wäre, dass alle Kontrollinterventionen einen ähnlichen Nutzen aufweisen. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen ist dies jedoch nicht ableitbar. So wird zwar im Studienprotokoll eine Vergleichbarkeit der 3 im Kontrollarm infrage kommenden endourologischen Behandlungsverfahren hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit angenommen. Jedoch können auf Basis der im Studienprotokoll zitierten Literatur zur Urethrotomia interna und Dilatation mittels unbeschichtetem Ballonkatheter [13,14], keine belastbaren Aussagen zur Vergleichbarkeit getroffen werden, unter anderem weil keine direkt vergleichenden Studien vorliegen.

Auch zur Vergleichbarkeit von Aufbougieung und Urethrotomie reicht die zitierte Literatur nicht aus, da die zentrale Studie von Steenkamp et al. 1997 [15,16] mit der „filiformen Dilatation“ zwar eine Form der Aufbougieung prüft, aber keine spezifischen Analysen zu Vergleichbarkeit oder Äquivalenz der beiden Methoden enthält. Vielmehr wurde bereits vom anfragenden Krankenhaus im Übermittlungsformular zur §-137h-Bewertung H20-02 auf den zeitlich sehr begrenzten Effekt einer Aufbougieung hingewiesen (4 bis 6 Wochen). Somit sei diese nur für bestimmte Patienten geeignet (z. B., wenn ein endourologischer oder operativer Eingriff abgelehnt werde; siehe [7] S. 20).

Inwiefern sich die 3 Behandlungsverfahren hinsichtlich ihrer Reinterventionsrate in ROBUST-III unterscheiden, wurde im Zwischenbericht nicht berichtet. Allerdings liegt die Reinterventionsrate über alle Kontrollinterventionen (Urethrotomia interna, Dilatation mittels unbeschichtetem Ballonkatheter, Aufbougieung oder eine Kombination) hinweg nach 12 Monaten bei mindestens 66 %. Im Vergleich dazu wird für die Planung der ReBUS-Studie nur eine Rezidivrate von 50 % nach 24 Monaten zugrunde gelegt. Möglicherweise spiegelt die somit vergleichsweise hohe Reinterventionsrate in der ROBUST-III-Studie auch wider, dass einzelne der eingesetzten Kontrollinterventionen weniger effektiv sind.

Eine Auswertung der ROBUST-III-Daten getrennt nach den verschiedenen Kontrollinterventionen wäre jedoch auch kaum aussagekräftig, da die Zuteilung zu diesen im Ermessen der behandelnden Personen lag. Somit können Selektionseffekte von Patienten auf die verschiedenen Kontrollinterventionen auftreten und beim Vergleich zum Harnröhren-DCB kann nicht von einer Strukturgleichheit der Gruppen ausgegangen werden, wie es der Fall wäre bei einer randomisierten Zuteilung auf die verschiedenen Kontrollinterventionen. Selbst wenn es einzelne Zentren gäbe, in denen jeweils nur eine der Kontrollinterventionen zur Verfügung stand und somit keine Selektionseffekte hinsichtlich der Wahl der Kontrollintervention aufgetreten sein können, wären die Daten aufgrund der geringen Teilnehmerzahlen voraussichtlich nicht ausreichend aussagekräftig.

Insgesamt ist deswegen davon auszugehen, dass die ROBUST-III-Studie schon aufgrund der angewendeten Kontrollinterventionen sehr wahrscheinlich nicht geeignet ist, den Nachweis eines Nutzens des Harnröhren-DCBs im Vergleich zur Urethrotomia interna zu liefern.

Endpunkte und Studienplanung

Aus den zusätzlichen Unterlagen geht hervor, dass der primäre Endpunkt der Studie, Strikturfreiheitsrate nach 6 Monaten, nicht patientenrelevant definiert ist und somit für eine Bewertung des Nutzens keine relevanten Erkenntnisse liefert.

Allerdings sind auch die Ergebnisse zu den als patientenrelevant identifizierten Endpunkten in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Dies beruht zum einen auf der Tatsache, dass Patienten aus dem Kontrollarm die Möglichkeit hatten, unter bestimmten Voraussetzungen in den Interventionsarm zu wechseln. Diese Möglichkeit wurde von einem hohen Anteil an Patienten während der Studiendauer wahrgenommen (bis 6 Monate: 12 von 48 Patienten; bis 12 Monate: 24 von 48 Patienten). Zum anderen kann die Entscheidung für einen Therapiewechsel durch eine fehlende Verblindung des Urologen oder der Urologin beziehungsweise des nach 6 Monaten entblindeten Patienten beeinflusst worden sein.

Für den Endpunkt Behandlungsversagen nach 6 Monaten wurde der Behandlungswechsel als Ereignis für das Behandlungsversagen gezählt. Somit schränkt für diesen Endpunkt die Anzahl an Patienten, die während der ersten 6 Monate in den Kontrollarm gewechselt sind, die Verwertbarkeit des Endpunkts nicht ein. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass, wie oben beschrieben, die Kenntnis des Urologen oder der Urologin über die Behandlungszuteilung einen Einfluss auf die Einschätzung hatte, ob bei den Patienten der Kontrollgruppe die Kriterien für einen Wechsel in die Interventionsgruppe erfüllt waren.

Beim IPSS-Score war insbesondere der Anteil an Patienten, bei denen eine Verbesserung des Scores um mindestens 50 % erfolgte, für die Bewertung relevant. Allerdings lagen dafür zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach 12 Monaten in der Interventionsgruppe nur für 50 von 79 Patienten (63,3 %) bzw. in der Kontrollgruppe nur von 14 von 48 Patienten (29,2 %) Daten vor. Selbst unter der Annahme, dass die vorgenommene Ersetzung der fehlenden Werte für diesen Endpunkt adäquat ist, wird es vor dem Hintergrund der mangelnden Verblindung kritisch gesehen, dass alle Behandlungswechsler als Non-Responder eingestuft wurden.

Bei der Betrachtung der UEs liegen bei Patienten aus dem Kontrollarm, die gewechselt sind, nur Daten bis zum Behandlungswechsel vor. Nach dem Wechsel sind die Daten dieser Patienten in der Cross-over-Kohorte zusammengefasst. Dadurch ist eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip und folglich die Vergleichbarkeit der Studienarme nicht gewährleistet, da nicht zu erkennen ist, ob bei einem Patienten, der die Behandlung gewechselt hat, schon zu einem Zeitpunkt vor dem Behandlungswechsel das gleiche UE eingetreten ist. Im Interventionsarm erhalten 10 von 79 Patienten eine andere Therapieform, es lässt sich nicht feststellen, wie mit diesen Patienten bezüglich der Beobachtung der UE verfahren wurde.

Insgesamt schränken der hohe Anteil an Therapiewechseln sowie die fehlende Verblindung im Kontext der Entscheidung für einen Behandlungswechsel die Aussagekraft der Daten erheblich ein, sodass dass auch deshalb die Studie nur eingeschränkt geeignet ist, den Nachweis eines Nutzens des Harnröhren-DCBs im Vergleich zur Urethrotomia interna zu liefern.

3.2 Geplante Studie ReBUS

Bereits im Übermittlungsformular zum §-137h-Bewertungsverfahren wurde darauf verwiesen, dass der Hersteller mit dem National Institute for Health Research (NIHR) im Gespräch sei wegen der Planung einer vom NIHR gesponserten RCT. Vor diesem Hintergrund wies der Hersteller darauf hin, dass eine Dopplung von Studien durch eine zusätzliche Erprobungsstudie zu vermeiden sei. Zum damaligen Zeitpunkt wurden jedoch keine Eckpunkte zu dieser Studie übermittelt. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde zu dieser Studie eine Kurzfassung zum Studienantrag [17] sowie ein Entscheidungsdiagramm zur Bewertung des primären Wirksamkeitsendpunkts [18] übermittelt.

Der Status dieser Studie ist jedoch zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Addendums unklar. In seiner Stellungnahme [11] an den G-BA vom 05.08.2021 hat der Hersteller angekündigt, die Bestätigung der Finanzierung der Studie durch das NIHR in Kürze zur Verfügung zu stellen. Auf der Website des NIHR allerdings findet sich im öffentlichen Protokoll [19] zur Sitzung des „HTA Funding Committee“ vom 06. und 07.07.2021 zu der ReBUS-Studie der Eintrag, dass das NIHR-Gremium die Förderung der Studie abgelehnt habe.

Im Folgenden sind die für die vorliegende Fragestellung relevantesten Informationen zu den Eckpunkten der Studie aus den vom Hersteller vorgelegten Dokumenten [17,18] kurz dargestellt.

3.2.1 Darlegung der vorliegenden Informationen zu den Eckpunkten

Studientyp

Bei der Studie ReBUS handelt sich gemäß den Angaben in der Kurzfassung zum Studienantrag um eine dreiarmige, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie. Patienten werden im Verhältnis 1:1:1 auf die 3 Studienarme randomisiert und sind hinsichtlich ihrer Behandlungszuteilung verblindet.

Studienpopulation

Die geplante Studienpopulation umfasst männliche Patienten im Alter von ≥ 16 Jahren mit einer kurzstreckigen (< 3 cm) Rezidivstriktur der bulbären Harnröhre.

Intervention und Kontrollintervention

In den 3 Studienarmen sollen folgende endourologische Behandlungsverfahren durchgeführt werden: Studienarm 1: Urethrotomia interna, Studienarm 2: Urethrotomia interna mit zusätzlicher Mitomycin-C-Injektion, Studienarm 3: DCB-Verfahren.

Endpunkte

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt laut Kurzfassung zum Studienantrag ist das Auftreten eines erneuten Rezidivs. Dieser wird erhoben durch eine Kombination von patienten-berichteten Symptomen sowie objektiven Komponenten. Zu den sekundären Endpunkten zählen u. a. die Notwendigkeit von Reinterventionen nach 24 Monaten, Komplikationen nach 24 Monaten

($\geq$ Grad 3 nach der Clavien-Dindo-Klassifikation), der Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence Short Form (ICIQ-UI SF) – Male Symptom Score nach 24 Monaten sowie der EQ-5D-5L.

Fallzahlplanung

Gemäß den Angaben in der Kurzfassung zum Studienantrag wird eine Rezidivrate von 50 % in der Kontrollgruppe und eine Reduktion der Rezidivrate um 20 Prozentpunkte (auf 30 %) in den Interventionsgruppen angenommen. Nach statistischer Korrektur aufgrund des 3-armigen Studiendesigns (2 paarweise Vergleiche) und unter der Annahme einer Drop-out-Rate von 20 % ergibt sich als Fallzahl insgesamt 480 Patienten, wobei jeweils 160 Patienten auf einen Studienarm entfallen.

Studiendauer

Die Gesamtdauer der Studie (einschließlich einer 12-monatigen Vorbereitungsphase) wird auf 64 Monate geschätzt. Zwischen Monat 13 und Monat 34 ist die Patientenrekrutierung geplant, in den Monaten 35 bis 58 soll die Nachbeobachtung der Studienteilnehmer erfolgen.

3.2.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Studientyp

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

Studienpopulation

Die Tatsache, dass in die Studie Patienten mit einer Strikturlänge von bis zu 3 cm eingeschlossen werden, stellt die Aussagekraft der Ergebnisse nicht infrage (vgl. Abschnitt 3.1.2). Es wäre im Vorfeld zu klären, ob die Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden, ausschließlich solche mit entsprechender Symptomatik sind, wie es in der §-137h-Bewertung für die Zielpopulation definiert wurde. Hierzu fanden sich in den übermittelten Unterlagen keine Angaben.

Intervention und Kontrollintervention

Die Studienarme 1 und 3 entsprechen der Intervention und der Kontrollintervention der in der §-137h-Bewertung H20-02 skizzierten Erprobungsstudie. Anhand der Angaben in der Kurzfassung des Studienantrags ist unklar, ob – wie vom anfragenden Krankenhaus 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).

Endpunkte

Der primäre Endpunkt enthält sowohl patientenrelevante als auch nicht patientenrelevante Komponenten. Es scheint jedoch grundsätzlich möglich, für eine Nutzenbewertung einzelne patientenrelevante Komponenten heranzuziehen sowie solche patientenrelevanten Endpunkte, die in der Studie als sekundäre Endpunkte erhoben werden.

Fallzahlplanung

Die Angaben zur Fallzahlplanung erscheinen plausibel. Die Größenordnung der geplanten Fallzahl scheint geeignet, um eine mögliche Überlegenheit des Harnröhren-DCBs in patientenrelevanten Endpunkten nachweisen zu können.

Studiendauer

Die Angaben zur Studiendauer sind nachvollziehbar.

3.3 Zusammenfassende Darstellung der Konsequenzen

Die geplante Studie ReBUS wird als grundsätzlich geeignet angesehen, den Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens des Harnröhren-DCB zur transurethralen Behandlung von Harnröhrenstrikturen zu erbringen. Unter der Prämisse, dass die Studie ReBUS wie geplant durchgeführt und abgeschlossen wird, wird eine separate Erprobungsstudie derzeit nicht als erforderlich angesehen. Allerdings ist die Durchführung der Studie derzeit fraglich, da die britische Förderagentur NIHR am 06.07.2021 die Förderung der ReBUS-Studie abgelehnt hat [19].

Auch wenn es sich bei der laufenden Studie ROBUST-III um eine RCT handelt, ist diese aufgrund des geringen Anteils an Patienten der Kontrollgruppe, die eine Urethrotomia interna erhielten, und der fraglichen Vergleichbarkeit der Behandlungsmethoden in der Kontrollgruppe sehr wahrscheinlich nicht geeignet, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung eines Nutzens der angefragten Methode zu gewinnen.

4 Fazit

Die geplante Studie ReBUS wäre nach aktuellem Kenntnisstand grundsätzlich geeignet, den Nachweis von Nutzen, Unwirksamkeit oder Schädlichkeit der angefragten Methode zu liefern; jedoch ist die geplante Finanzierung und damit auch die Durchführung dieser Studie fraglich. Die Studie ROBUST-III ist sehr wahrscheinlich nicht geeignet, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung eines Nutzens der angefragten Methode zu gewinnen. Sollte die ReBUS-Studie nicht zustande kommen, ist die Durchführung einer separaten Erprobungsstudie weiterhin erforderlich.

5 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über das Bewertungsergebnis nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V: Medikamentenbeschichteter Ballondilatationskatheter zur transurethralen Behandlung von Harnröhrenstrikturen [online]. 2021 [Zugriff: 06.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4768/2021-04-01_137h_BVh-20-002_Ballonkatheter-Harnroehrenstriktur_Bewertungsergebnis.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Medikamentenbeschichteter Ballondilatationskatheter zur transurethralen Behandlung von Harnröhrenstrikturen; Addendum zum Auftrag H20-02 [online]. 2021 [Zugriff: 05.06.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/h21-03_medikamentenbeschichteter-ballonkatheter-bei-harnroehrenstrikturen_addendum-zum-auftrag-h20-02_v1-0.pdf.
3. 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>.
4. 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>.
5. 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.
6. Urotronic. ROBUST III- Re-Establishing Flow Via Drug Coated Balloon For The Treatment Of Urethral Stricture Disease (ROBUST-III) [online]. 2020 [Zugriff: 12.04.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03499964>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Medikamentenbeschichteter Ballondilatationskatheter zur transurethralen Behandlung von Harnröhrenstrikturen; Bewertung gemäß § 137h SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 05.06.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/h20-02_medikamentenbeschichteter-ballonkatheter-bei-harnroehrenstrikturen_bewertung-137h-sgb-v_v1-1.pdf.
8. Urotronic. ROBUST III Clinical Study; Re-Establishing Flow Via Drug Coated Balloon For The Treatment Of Urethral Stricture Disease – A Randomized Control Trial; PROTOCOL No. PR1076-001 Rev H [unveröffentlicht]. 2019.
9. Mullin C. Robust III; Statistical Analysis Plan; 1076-002 Rev E [unveröffentlicht]. 2020.
10. Urotronic. ROBUST III Interim Clinical Study Report; Re-Establishing Flow Via Drug Coated Balloon For The Treatment Of Urethral Stricture Disease – A Randomized Controlled Trial; RP1076 – 001 Rev A [unveröffentlicht]. 2021.

11. Urotronic. Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Medikamentenbeschichteter Ballondilatationskatheter zur transurethralen Behandlung von Harnröhrenstrikturen [unveröffentlicht]. 2021.
12. Optilume. Urethral Drug Coated Balloon Dilation Catheter; Instructions for use [unveröffentlicht].
13. MacDiarmid SA, Harrigan CT, Cottone JL et al. Assessment of a new transurethral balloon dilation catheter in the treatment of urethral stricture disease. *Urology* 2000; 55(3): 408-413. [https://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295\(99\)00541-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0090-4295(99)00541-5).
14. Mundy AR. Management of urethral strictures. *Postgrad Med J* 2006; 82(970): 489-493. <https://dx.doi.org/10.1136/pgmj.2005.042945>.
15. Steenkamp JW, Heyns CF, de Kock ML. Internal urethrotomy versus dilation as treatment for male urethral strictures: a prospective, randomized comparison. *J Urol* 1997; 157(1): 98-101.
16. 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).
17. Adjunctive Local Drug Treatment at the Time Of Endoscopic Surgery for Recurrent Bulbar Urethral Stricture in Men (ReBUS); application summary information [unveröffentlicht].
18. ReBus outcome assessment flow chart [unveröffentlicht].
19. National Institute for Health Research. HTA Funding Committee Public Minutes 6-7 July 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 13.09.2021]. URL: <https://www.nihr.ac.uk/documents/hta-funding-committee-public-minutes-6-7-july-2021/28520>.