

**Telemonitoring mithilfe von
aktiven kardialen
implantierbaren Aggregaten
bei ventrikulärer
Tachyarrhythmie sowie
Herzinsuffizienz**

**Dokumentation und Würdigung der
Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan**

Auftrag: N16-02
Version: 1.0
Stand: 21.02.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Telemonitoring mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten bei ventrikulärer Tachyarrhythmie sowie Herzinsuffizienz

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

23.06.2016

Interne Auftragsnummer:

N16-02

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|------------|
| Abkürzungsverzeichnis..... | iii |
| 1 Dokumentation der Anhörung | 1 |
| 2 Würdigung der Anhörung | 2 |
| 2.1 Anmerkungen zum Kapitel „Methoden“..... | 2 |
| 2.1.1 Ausschließliche Berücksichtigung von Studien mit etablierten Therapien..... | 2 |
| 2.1.2 Koppelung von objektiven Messdaten mit Wahrnehmungen der Patienten | 2 |
| 2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte | 3 |
| 2.1.4 Studientypen | 4 |
| 2.1.5 Dokumente von Herstellerfirmen | 5 |
| 2.1.6 Verblindung in Telemonitoring-Studien | 5 |
| 2.1.7 Subgruppenmerkmal Telemonitoringintensität | 5 |
| 2.2 Literatur..... | 7 |
| 3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte | 8 |
| 3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen | 8 |
| 3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen..... | 8 |
| Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen | 10 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| EKG | Elektrokardiogramm |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| RCT | Randomized controlled Trials (randomisierte kontrollierte Studie) |

1 Dokumentation der Anhörung

Am 16.09.2016 wurde der vorläufige Berichtsplan in der Version Nr. 1.0 vom 09.09.2016 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 14.10.2016 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 4 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

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

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

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

2.1 Anmerkungen zum Kapitel „Methoden“

2.1.1 Ausschließliche Berücksichtigung von Studien mit etablierten Therapien

Eine stellungnehmende Organisation thematisierte einen Aspekt, der dem Abschnitt 4.1.2 „Prüf- und Vergleichsintervention“ zuzuordnen ist. Sie schlug vor, ausschließlich Studien einzuschließen, in denen leitliniengetreue bzw. etablierte klinische Behandlungsmaßnahmen eingesetzt werden. Die IMPACT-Studie, welche ein neues Verfahren für das An- und Absetzen eines nach Angaben der stellungnehmenden Organisation bisher nicht etablierten Antikoagulationverfahrens auf Basis der – durch Telemedizin überwachten – akuten Vorhofflimmerlast überprüft habe, solle demzufolge beispielsweise nicht eingeschlossen werden.

Der Umgang mit Studien, die nicht innerhalb der durch die Zulassung beschriebenen Anwendung eines Arzneimittels durchgeführt werden, ist in den Allgemeinen Methoden des Instituts geregelt [1]. In der Regel werden in Nutzenbewertungen des Instituts nur solche Studien eingeschlossen, in denen für das betreffende Anwendungsgebiet zugelassene Arzneien zum Einsatz kommen, die eine etablierte klinische Behandlung darstellen. Werden in Studien Arzneimittel außerhalb der Zulassung angewendet, können – gemäß der Methodik des Instituts – deren Ergebnisse gegebenenfalls dennoch in die Bewertung einbezogen werden, wenn hinreichend sicher plausibel oder nachgewiesen ist, dass die in diesen Studien gewonnenen Ergebnisse auf Patienten anwendbar sind, die gemäß der Zulassung behandelt werden. Eine Spezifizierung des Berichtsplans bezüglich dieses Aspekts war entsprechend nicht notwendig. Im Rahmen der Studienselektion zur vorliegenden Nutzenbewertung werden die Studien mit Blick auf den Zulassungsstatus der angewendeten Arzneimittel und gegebenenfalls die Anwendbarkeit der Ergebnisse auf zulassungskonform behandelte Patienten standardmäßig geprüft werden – so auch die in der Stellungnahme erwähnte Studie. Sollte sie die Kriterien erfüllen, würde als Nächstes geprüft werden, ob die darin erfolgte medikamentöse Behandlung mit Antikoagulanzen in beiden Behandlungsarmen vergleichbar ist. Sollte dies zutreffen, ließen sich die Effekte rein auf das Telemonitoring zurückführen.

2.1.2 Koppelung von objektiven Messdaten mit Wahrnehmungen der Patienten

Ebenfalls dem Abschnitt 4.1.2 „Prüf- und Vergleichsintervention“ zuzuordnen war die Anmerkung eines Stellungnehmenden zur Prüfintervention des Berichts. Dieser Stellungnehmende merkte an, dass der Patient lediglich als „Objekt mit Messsensoren“ gesehen und nicht mit seiner subjektiven Wahrnehmung einbezogen werde. Er empfahl folglich eine Koppelung von objektiven Messdaten mit den Wahrnehmungen der Patienten selbst.

Die im Berichtsplan definierte Prüfindervention schließt subjektive Wahrnehmungen nicht aus. Sie umfasst *jegliche* Managementstrategien unter Zuhilfenahme von Telemonitoring mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten. Studien, in denen zusätzlich zu den durch das Aggregat gemessenen und übertragenen physiologischen Daten auch weitere Patientendaten wie zum Beispiel subjektive Empfindungen des Patienten erhoben, übermittelt und zur Therapiesteuerung verwendet werden, würden die im Berichtsplan definierten Kriterien zur Charakterisierung der Prüfindervention ebenfalls erfüllen. Eine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans ergab sich nicht.

2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

2 stellungnehmende Organisationen machten Änderungsvorschläge zu Abschnitt 4.1.3 „Patientenrelevante Endpunkte“. Zum einen wurden die Empfehlungen ausgesprochen, den Endpunkt „kardiale Dekompensation“ durch den Begriff „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ zu ersetzen und die Hospitalisierungsendpunkte mit dem Endpunkt Mortalität zu kombinieren, da diese kombinierten Endpunkte in klinischen Studien häufig genutzt würden. Zum anderen wurde vorgeschlagen, den Endpunkt „durch das Implantat abgegebene Schocks“ durch „abgegebene adäquate Schocks“ zu ergänzen.

Kardiale Dekompensationen sind per se patientenrelevant – unabhängig davon, ob sie zur Krankenhauseinweisung führen oder nicht. Deshalb wird dieser Endpunkt beibehalten. Der vorgeschlagene alternative Endpunkt „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ wird vom Endpunkt „Hospitalisierungen aus kardiovaskulären Gründen“ umfasst und muss daher nicht zusätzlich aufgeführt werden.

Kombinierte Endpunkte können laut Methodenpapier des IQWiG unter bestimmten Voraussetzungen zur Nutzenbewertung herangezogen werden [1]. Eine Voraussetzung ist, dass die Resultate für jedes der im kombinierten Endpunkt zusammengefassten Ereignisse einzeln berichtet sein müssen. Liegen die Ergebnisse lediglich zusammengefasst vor, können diese nicht berücksichtigt werden. Des Weiteren sollen die Komponenten von ähnlicher „Schwere“ sein, weswegen Mortalität beispielsweise nicht mit dem Endpunkt „stationäre Aufnahme“ kombiniert werden sollte. Generell ergibt sich aus einer eventuell a priori geplanten Darstellung des kombinierten Endpunkts innerhalb einer Studie keine Notwendigkeit, den kombinierten Endpunkt statt der einzelnen Ereignisse heranzuziehen. Sofern in der Nutzenbewertung ein kombinierter Endpunkt herangezogen wird, müssen lediglich seine Einzelkomponenten im Berichtsplan prädefiniert sein. Eine separate Auflistung des kombinierten Endpunkts ist dafür nicht notwendig.

Der im Berichtsplan definierte Endpunkt „durch das Implantat / Aggregat abgegebene Schocks“ deckt sowohl inadäquate als auch adäquate Schocks ab. Beide werden als patientenrelevant angesehen. Die Einschätzung, ob ein Schock als adäquat oder inadäquat einzustufen ist, beruht dabei auf der Beurteilung der vom Aggregat gespeicherten EKG-Veränderungen, die als Surrogatparameter betrachtet werden können. Inwiefern die Schocks adäquat waren, lässt sich zudem an den Daten zur Mortalität und Morbidität (Schmerz)

ablesen, sofern diese in einer Studie ebenfalls erhoben wurden. Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll, allein die Gesamtzahl der Schocks darzustellen. Eine Ergänzung war folglich nicht notwendig.

Insgesamt ergab sich kein Änderungsbedarf am Abschnitt 4.1.3 des Berichtsplans.

2.1.4 Studientypen

2 Organisationen nahmen Stellung zu Abschnitt 4.1.4, demzufolge für den zu erstellenden Bericht ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Eine Stellungnahme empfahl, eine retrospektive, nicht randomisierte Studie zu berücksichtigen, da sie aufgrund der großen Anzahl der eingeschlossenen Patienten einen besonderen Stellenwert habe [2]. Mit Verweis auf eine Publikation [3] wurde in der anderen Stellungnahme darauf hingewiesen, dass eine Einschränkung auf RCTs in der Bewertung von Medizinprodukten derzeit sehr umstritten und ggf. nicht zielführend sei. Zudem treffe den Autoren dieser Stellungnahme zufolge der Hinweis im Berichtsplan nicht zu, dass für die untersuchten Interventionen und Endpunkte eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar sei. Sie argumentieren, dass die Reaktion auf etwaige Alarmer beispielsweise sofort eine Randomisierung aufhebe und den Studienarm für alle Beteiligten erkennen lasse.

Die Bewertung des Nutzens bzw. Schadens einer Intervention wird in der Regel nur auf Grundlage von Studien mit ausreichender Ergebnissicherheit durchgeführt. Hierfür stellen RCTs die bestverfügbare Evidenz dar. Im hier relevanten Forschungsfeld sind RCTs aus Vorabrecherchen bereits bekannt und ihre Durchführung ist daher offensichtlich möglich. Da andere Studientypen in der Regel mit einer niedrigeren Ergebnissicherheit einhergehen, wird die angeführte retrospektive Studie im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung deshalb nicht herangezogen werden.

Es trifft zwar zu, dass einige RCTs kein Abbild der täglichen Routine liefern. Wie im aktuellen Methodenpapier ausführlich erläutert [1], ist dies jedoch keine Konsequenz der Technik der Randomisierung. Auch in nicht randomisierten Studien ist eine externe Validität ebenso wenig per se gegeben wie bei RCTs.

Die Reaktion auf etwaige Alarmer hebt nicht die Randomisierung auf, wie die stellungnehmende Organisation postuliert. Sie würde lediglich die Verblindung aufheben. Dies stellt aber nicht die Durchführbarkeit von RCTs infrage. Vielmehr würde sich dies im Verzerrungspotenzial der RCTs widerspiegeln.

Es ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung des Berichtsplans.

2.1.5 Dokumente von Herstellerfirmen

In einer Stellungnahme zum Abschnitt 4.2.1.3 „Dokumente von Herstellerfirmen“ wurde darauf hingewiesen, dass die Firma Lepu Medical Technology keine CE-zugelassenen Produkte habe, die in den Bereich der vorliegenden Untersuchung fallen.

Es existiert bislang kein öffentlich zugängliches Register aller in Europa verkehrsfähigen Medizinprodukte, anhand dessen alle für die Bewertung relevanten Medizinprodukte und ihre Hersteller hätten identifiziert werden können. Zur Sicherung der Vollständigkeit erfolgt daher die Anfrage bei der Firma Lepu Medical Technology. Sollte die Firma keine CE-zugelassenen Produkte herstellen, die in den Bereich der vorliegenden Untersuchung fallen, ist dies ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung. Es ergab sich somit kein Änderungsbedarf am Berichtsplan.

2.1.6 Verblindung in Telemonitoring-Studien

Eine Stellungnahme adressierte den in Abschnitt 4.3 „Informationsbewertung“ angeführten Aspekt der Verblindung und empfahl, schon im Berichtsplan darauf hinzuweisen, dass eine Verblindung der behandelnden Person prinzipiell nicht möglich sei. Des Weiteren sei auch eine Verblindung des Patienten weitgehend wirkungslos.

Unabhängig davon, ob eine Verblindung der behandelnden Personen möglich ist oder nicht, kann eine fehlende Verblindung grundsätzlich zu Verzerrungen führen. Daher muss das Verzerrungspotenzial von Studien hinsichtlich der Verblindung grundsätzlich bewertet werden – auch dann, wenn eine Verblindung nicht möglich sein sollte.

Dass eine Verblindung der Patienten bei telemedizinischen Maßnahmen möglich ist, zeigt zum Beispiel eine Studie aus dem Jahr 2011 [4]. Darüber hinaus ist – wie auch die stellungnehmende Organisation anführt – die Verblindung der Datenauswerter grundsätzlich möglich.

Es ergab sich kein Änderungsbedarf am Berichtsplan.

2.1.7 Subgruppenmerkmal Telemonitoringintensität

Eine Organisation befasste sich in ihrer Stellungnahme mit dem in Abschnitt 4.4.5 („Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren“) beschriebenen Faktor „Telemonitoringintensität“. Den Stellungnehmenden zufolge sei eine klare Definition des Terms erforderlich, die insbesondere die Berücksichtigung von Häufigkeit und Vollständigkeit der Datenübertragungen und der Art der übertragenen Parameter beinhalten solle.

Beim Subgruppenmerkmal Telemonitoringintensität können die genannten Aspekte geplante Häufigkeit und Art der übertragenen Parameter je nach Datenlage zur Bildung von Subgruppen berücksichtigt werden. Dazu wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit die von der stellungnehmenden Organisation vorgeschlagenen Einteilungen bei der vorliegenden Evidenz sinnvoll umzusetzen sind.

Die Vollständigkeit der Datenübertragung hängt nicht allein vom verwendeten Gerät, sondern auch von unbekanntem und in ihrem Zusammenwirken unbekanntem Faktoren ab. Daher steht sie – im Unterschied zu den vorgenannten Merkmalen – nicht schon zu Behandlungsbeginn fest, sondern stellt sich erst im Verlauf der Studie heraus. Somit kann zu Behandlungsbeginn für zukünftige Patienten nicht vorausgesagt werden, in welche Subpopulation (z. B. hohe / geringe Vollständigkeit der Datenübertragung) sie fallen würden. Das bedeutet, es kann bei ggf. pro Subgruppe unterschiedlich ausfallendem Nutzen keine Aussage getroffen werden, welche zukünftigen Patienten von Telemonitoring inwieweit profitieren würden (oder nicht profitieren würden). Daher eignet sich das Merkmal „Vollständigkeit der Datenübertragung“ nicht als Effektmodifikator. Solche Charakteristika des Telemonitorings (einschließlich Vollständigkeit der Datenübertragung), deren Ausprägung sich erst im Verlauf der Studie entwickelt, können jedoch zusätzlich beschreibend in den Studiencharakteristika der einzuschließenden Studien dargestellt werden.

Zusammenfassend ergab sich keine Notwendigkeit zur Änderung oder Ergänzung des Berichtsplans.

2.2 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
2. Saxon LA, Hayes DL, Gilliam FR, Heidenreich PA, Day J, Seth M et al. Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTITUDE survival study. *Circulation* 2010; 122(23): 2359-2367.
3. Golfam M, Beall R, Brehaut J, Saeed S, Relton C, Ashbury FD et al. Comparing alternative design options for chronic disease prevention interventions. *Eur J Clin Invest* 2015; 45(1): 87-99.
4. Adamson PB, Gold MR, Bennett T, Bourge RC, Stevenson LW, Trupp R et al. Continuous hemodynamic monitoring in patients with mild to moderate heart failure: results of the Reducing Decompensation Events Utilizing Intracardiac Pressures in Patients With Chronic Heart Failure (REDUCEhf) trial. *Congest Heart Fail* 2011; 17(5): 248-254.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

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

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

| Organisation/ Institution | Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|---|----------------------------------|---|---------|---------|---------|---------|---------|
| BIOTRONIK Vertriebs GmbH & Co. KG | Busse, Luise ¹ | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| | Hauser, Tino ¹ | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| | Schrader, Jürgen ¹ | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Boston Scientific Medizintechnik GmbH | Schwabenland, Ina ¹ | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Medtronic GmbH | Eichenlaub, Manfred ¹ | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| | Frisch, Wolfgang ¹ | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| | Witthohn, Andreas | Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor. | | | | | |

3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|----------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| von Zitzewitz, Falk ¹ | nein | nein | ja | nein | nein | nein |

¹ Version 11/2013

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

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

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

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

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

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|------------|
| A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen | A2 |
| A.1.1 – BIOTRONIK Vertriebs GmbH & Co. KG | A2 |
| A.1.2 – Boston Scientific Medizintechnik GmbH | A7 |
| A.1.3 – Medtronic GmbH | A9 |
| A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen..... | A13 |
| A.2.1 – von Zitzewitz, Falk | A13 |

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – BIOTRONIK Vertriebs GmbH & Co. KG

Autoren:

- Busse, Luise
- Hauser, Tino
- Schrader, Jürgen



**Änderungsvorschläge zum vorläufigen Berichtsplan
„Telemonitoring mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten bei
ventrikulärer Tachyarrhythmie sowie Herzinsuffizienz“ vom 9. September 2016**

Dr. Tino Hauser
Director Clinical Affairs & Reimbursement CENEMEA
BIOTRONIK Vertriebs GmbH & Co. KG
Woermannkehre 1
12359 Berlin

Luise Busse
Marketing Manager e-Health/Home Monitoring CENEMEA
BIOTRONIK Vertriebs GmbH & Co. KG
Woermannkehre 1
12359 Berlin

Dr. Jürgen Schrader
Senior Clinical Scientist
BIOTRONIK SE & Co. KG
Woermannkehre 1
12359 Berlin

Abschnitt 4.1.2 „Prüf- und Vergleichsintervention“

Wir schlagen vor, ausschließlich Studien einzuschließen, bei denen das den Patienten behandelnde medizinische Personal leitliniengetreue bzw. klinisch übliche Behandlungsmaßnahmen umsetzt.

Es sollten keine Studien eingeschlossen werden, bei denen telemedizinische Informationen zur Steuerung einer nicht etablierten klinischen Behandlung genutzt werden. Ein Beispiel ist die IMPACT-Studie, welche ein neues Verfahren für das An- und Absetzen von Antikoagulation auf Basis der – durch Telemedizin überwachten – akuten Vorhofflimmerlast überprüft hat (1,2).

Bei solchen Studien ist prinzipiell nicht unterscheidbar, welcher Faktor (z. B. neuartiges Antikoagulationsverfahren oder Telemonitoring) zu einem potentiellen Patientennutzen führt.

Wir empfehlen daher, den Abschnitt wie folgt zu präzisieren (Änderungen kursiv hervorgehoben):

„Die zu prüfende Intervention ist eine Managementstrategie unter Zuhilfenahme von Telemonitoring mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten (ICD, CRT-P und CRT-D). Nicht relevant ist die alleinige Funktionsanalyse des Implantats im Rahmen der Fernnachsorge (z. B. zur Erkennung von Aggregat- und Elektrodenfehlfunktionen). Nicht relevant ist ferner eine Managementstrategie, bei der die vom Studienprotokoll vorgeschriebene medizinische Behandlung, welche durch telemedizinisch übertragene Informationen gesteuert wird, kein etabliertes medizinisches Verfahren ist.

Als Vergleichsintervention soll eine Managementstrategie ohne Telemonitoring, aber mit Implantation eines aktiven kardialen Aggregats und üblicher Nachsorge betrachtet werden.“

Abschnitt 4.1.3 „Patientenrelevante Endpunkte“

Wir empfehlen, den Endpunkt „kardiale Dekompensation“ durch den Begriff „Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz“ zu ersetzen. Wir schlagen des Weiteren vor, die Hospitalisierungsendpunkte mit dem Studieneindpunkt Mortalität zu kombinieren, weil diese kombinierten Endpunkte in klinischen Studien häufig genutzt werden (3).

Somit wäre die von uns vorgeschlagene Endpunktliste die Folgende:

- Gesamtmortalität,
- kardiovaskuläre Mortalität,
- Schlaganfall,
- Mortalität oder Hospitalisierungen gesamt,
- Mortalität oder Hospitalisierungen aus kardiovaskulären Gründen,
- Mortalität oder Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz,
- therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen,
- venöse und/oder arterielle thromboembolische Ereignisse,
- durch das Implantat/Aggregat abgegebene Schocks,
- unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der zum Einsatz kommenden diagnostisch-therapeutischen Strategie,

- gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens, Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben.

Abschnitt 4.2.1.3 „Dokumente von Herstellerfirmen“

Nach unseren Informationen hat die Firma Lepu Medical Technology keine CE-zugelassenen Produkte, die in den Bereich der vorliegenden Untersuchung fallen.

Abschnitt 4.3 „Informationsbewertung“

Wir empfehlen, schon im Berichtsplan darauf hinzuweisen, dass eine Verblindung der behandelnden Person prinzipiell nicht möglich ist – schließlich muss diese Person die Informationen aus dem telemedizinischen System nutzen und daher wissen, für welche Patienten solche Informationen übertragen werden. Auch eine Verblindung des Patienten wäre weitgehend wirkungslos, denn durch jeden Kontakt infolge einer Auffälligkeit im telemedizinischen System wird er oder sie faktisch entblindet. Unabhängig davon ist eine verblindete Beurteilung der Endpunkte möglich.

Abschnitt 4.4.5 „Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren“

Unserer Meinung nach ist eine klare Definition des Terms „Telemonitoringintensität“ erforderlich. Die Definition sollte die Relevanz der medizinischen Daten beschreiben, die das behandelnde medizinische Personal telemedizinisch zur Verfügung gestellt bekommt. Im vorläufigen Berichtsplan heißt es explizit: „Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein“. Die Datenübertragungsfrequenz und der übermittelte Datensatz stellen Spezifika des Telemonitorings dar, die in der Lage sind, patientenrelevante Effekte zu beeinflussen. Wichtig sind daher aus unserer Sicht die Berücksichtigung von Häufigkeit und Vollständigkeit der Datenübertragungen und der Art der übertragenen Parameter. Denn diese Spezifika unterscheiden sich zwischen verschiedenen Telemonitoring-Systemen.

Wichtig ist daher nach unserer Ansicht zu definieren:

Häufigkeit: Wie häufig finden regelmäßige Datenübertragungen statt:

- Quartalsweise,
- monatlich,
- wöchentlich oder
- täglich

Vollständigkeit:

- Anteil der Alarme und/oder geplanten Datentransfers, die erfolgreich übertragen worden sind
- Möglichkeit, Alarme wiederholt zwischen zwei Präsenznachsorgen zu übertragen
- Warnung des Systems, wenn Datensätze/Alarmmeldungen nicht erfolgreich übertragen werden konnten

Klinische Alarme: Welche medizinischen Ereignisse, die im Zusammenhang mit zu verhindernden klinischen Endpunkten stehen, können Alarme an den behandelnden Arzt auslösen, z.B.:

- Arrhythmien mit Therapie
- Ventrikuläre Arrhythmien ohne Therapie
- Supraventrikuläre Arrhythmien
- Vorhofflimmerlast
- Thoraximpedanz (als Maß für eine Lungenstauung)
- Extrasystolen
- biventrikulärer Stimulationsanteil
- AV-Stimulationsstatistik
- Herzfrequenz im Beobachtungszeitraum
- Patientenaktivität im Beobachtungszeitraum

Administrative Alarme: Alarmmeldung bei nicht erfolgreicher Datenübertragung

Sind Datenübertragungen nicht erfolgreich, ist es von hoher Relevanz, dass der Nutzer des Remote Monitoring Systems durch das System darüber informiert wird. Ein erfolgreiches Telemonitoring ist lediglich möglich, wenn die Alarme zu klinisch relevanten Ereignissen zeitnah zur Detektion des klinischen Ereignisses beim Arzt eingehen und von ihm eingesehen werden können.

Nur dann können unverzüglich erforderliche Interventionen ergriffen werden. Sind die Übertragungen also nicht erfolgreich und der behandelnde Arzt wird darüber durch das System selbst informiert, können sofort Maßnahmen ergriffen werden z. B. ein Telefonanruf beim Patienten, um die Fehlerursache zu identifizieren, zu beseitigen und somit ein erfolgreiches Telemonitoring zu gewährleisten.

Referenzen

1) Ip J, Waldo AL, Lip GY, Rothwell PM, Martin DT, Bersohn MM, Choucair WK, Akar JG, Wathen MS, Rohani P, Halperin JL; IMPACT Investigators. Multicenter randomized study of anticoagulation guided by remote rhythm monitoring in patients with implantable cardioverter-defibrillator and CRT-D devices: Rationale, design, and clinical characteristics of the initially enrolled cohort The IMPACT study. *Am Heart J.* 2009 Sep;158(3):364-370.e1.

2) Martin DT, Bersohn MM, Waldo AL, Wathen MS, Choucair WK, Lip GY, Ip J, Holcomb R, Akar JG, Halperin JL; IMPACT Investigators, Randomized trial of atrial arrhythmia monitoring to guide anticoagulation in patients with implanted defibrillator and cardiac resynchronization devices. *Eur Heart J.* 2015 Jul 7;36(26):1660-8.

3) Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med.* 2010 Dec 16;363(25):2385-95

A.1.2 – Boston Scientific Medizintechnik GmbH

Autoren:

- Schwabenland, Ina

Stellungnahme der Boston Scientific Medizintechnik GmbH zum vorläufigen Berichtsplan
*Telemonitoring mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten bei ventrikulärer
Tachyarrhythmie sowie Herzinsuffizienz*

Auftrag: N16-02

Version: 1.0

Stand: 09.09.2016

Die Boston Scientific Medizintechnik GmbH hat großes Interesse sich an der Erstellung des Berichtsplans *Telemonitoring mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten bei ventrikulärer Tachyarrhythmie sowie Herzinsuffizienz* zu beteiligen aus diesem Grund regen wir an, die folgende klinische Untersuchung im Berichtsplan zur berücksichtigen.

Im Jahr 2010 wurde die ALTITUDE Survival Study (Leslie A. Saxon et al, **Long-Term Outcome After ICD and CRT Implantation and Influence of Remote Device Follow-Up: The ALTITUDE Survival Study, Circulation. 2010;122:2359-2367**) veröffentlicht.

Oben genannte Untersuchung ist eine retrospektive, nicht randomisierte, post Markteinführungs Analyse auf Grundlage von „real world“ Daten/Ereignissen von Patienten, die mit dem LATITUDE™ System für telemedizinisches Aggregatmonitoring von Boston Scientific Herzschrittmachern und Defibrillatoren nachgesorgt wurden. Eingeschlossen wurden insgesamt 194.006 Patienten mit ICD- und CRT-Systemen, 69.556 dieser Patienten erhielten ein telemedizinisches Aggregatmonitoring mit LATITUDE™.

Die ein Jahres und 5 Jahres Überlebensrate aller Patienten mit ICD betrug 92% und 68%,
Die ein Jahres und 5 Jahres Überlebensrate aller CRT-D Patienten betrug 88% und 54%.
Für 69.556 ICD- und CRT-D Patienten, die telemedizinisch nachgesorgt wurden, war die Überlebensrate höher im Vergleich zu den 116.222 ausschließlich in der Klinik nachgesorgten Patienten (50%ige Reduktion, $P < 0,0001$)

Die große Anzahl der eingeschlossen Patienten geben dieser Untersuchung einen besonderen Stellenwert, sie ist zudem ein gutes Abbild der täglichen Routine. Bei einer Beschränkung auf RCTs, wie sie der vorläufige Berichtsplan vorsieht, würde diese Untersuchung nicht berücksichtigt. Wir möchten Sie daher ersuchen, die Ergebnisse dieser Untersuchung in den Berichtsplan einfließen zu lassen. Selbstverständlich stehen wir gern für Rückfragen zur Verfügung.

A.1.3 – Medtronic GmbH

Autoren:

- Eichenlaub, Manfred
- Frisch, Wolfgang
- Witthohn, Andreas

EINGEGANGEN

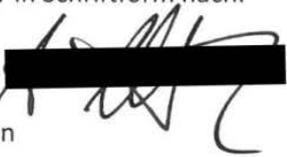
14. Okt. 2016

Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan, Projekt N16-02,
 Telemonitoring mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten bei ventrikulären
 Tachyarrhythmien sowie Herzinsuffizienz

Sehr geehrte Damen und Herren,

wie per eMail vorab angekündigt, sende ich Ihnen hiermit unsere Stellungnahme sowie die
 erforderlichen Formblätter in Schriftform nach.

Mit freundlichen Grüßen
 Dr. med. Andreas Witthohn



Anlagen

| Ressort | Info | Rückspr. | Bearb. | Verbleib | Ressort | Info | Rückspr. | Bearb. | Verbleib |
|------------|------|----------|--------|----------|---------|------|----------|--------|----------|
| IL | ✓ | | | | GI | | | | |
| AM | | | | | Komm | | | | |
| NMV | | | ✓ | ✓ | WW | | | | |
| VuG | | | | | Stb. IB | | | | |
| Biometrie | | | | | Stb. IM | | | | |
| Stb. Recht | | | | | Stb. QS | | | | |



Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan, Projekt N16-02,
Telemonitoring mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten bei ventrikulären
Tachyarrhythmien sowie Herzinsuffizienz

Von

Dr. med. Andreas Witthohn (Reimbursementmanager)
Dr. Manfred Eichenlaub (Principal Clinical Research Specialist)
Dipl.-Ing. Wolfgang Frisch (Geschäftsführer)
alle: Medtronic GmbH, Meerbusch

Sehr geehrte Damen und Herren,

zur Ihrem oben genannten vorläufigen Berichtsplan möchten wir folgende Anmerkungen einreichen und
bitten um Berücksichtigung für Ihre endgültige Beurteilung.

Punkt 4 Methoden

4.1.1 Population:

Richtigerweise wird hier die Aufnahme von Studien ohne Einschränkungen auf bestimmte Studientypen
angekündigt. Das ist in unseren Augen auch vollkommen richtig in dieser Art und Weise. Die
Einschränkung auf randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) ist in der Bewertung von Medizinprodukten
derzeit sehr umstritten und ggf. nicht zielführend (Golfam M, et al., Comparing alternative design
options for chronic disease prevention interventions, 2015, Eur J Clin Invest; 45 (1): 87-99): "Most of the
articles and commentaries discussed the **challenges associated with conducting RCTs**. These included
the **overestimation of intervention effect size, selective reporting (spin), withdrawal bias, cross-over
phenomenon, generalizability (external validity), randomization problems, small RCT issues, recruitment
problems and participant preference**. Moreover, it appears uncertain if RCTs provide a true estimate of
the effectiveness of interventions in the everyday life of people in the target population outside of the
settings of ad hoc trials..."

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

„durch das Implantat abgegebene Schocks“, sollte zusätzlich durch „abgegebene **adäquate** Schocks“
ergänzt werden

4.1.4 Studientypen

Hier erfolgt dann doch die Einschränkung auf die ausschließliche Berücksichtigung von RCT. Hier bleibt
auf die laufenden Diskussionen zu dieser Thematik und unseren Hinweis auf 4.1.1 zu verweisen. Ihr
Hinweis, dass für die untersuchten Interventionen und Endpunkte alle eine Evaluation im Rahmen von

RCT möglich und praktisch durchführbar sein, ist so nicht zutreffend. Die Reaktion auf etwaige Alarme beispielsweise hebt sofort eine Randomisierung auf und ließe den Studienarm für alle Beteiligten erkennen.

Einen Unteraspekt der Qualität dieser Studien (Verzerrungspotenzials der randomisierten Studien) greifen Sie ja selber auch wieder unter Punkt 4.3 Informationsbewertung, Unterpunkt A (Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene) auf in dem Sie richtigerweise darauf hinweisen, dass eine Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person erschwert sein könnte. Soweit uns bekannt, erfolgte bisher keine Shame-Studie.

Weitere Literatur:

Wir möchten hier noch auf den in Ihrer Liste nicht aufgeführten HRS Expert Concensus vom Juli 2015 hinweisen: Slotwiner D et al., HRS Expert Concensus Statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices, 2015, Heart Rhythm, 12 (7)

Zudem wurde jüngst folgende Studie veröffentlicht: Boriani G, Effects of remote monitoring on clinical outcomes and use of healthcare resources in heart failure patients with biventricular defibrillators: results of the MORE-CARE multicentre randomized controlled trial, 2016, European Journal of Heart Failure, doi:10.1002/ejhf.626

A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen

A.2.1 – von Zitzewitz, Falk

EINGEGANGEN

20. Sep. 2016

Dr. med. Falk von Zitzewitz
Neurologe und Psychiater

Tel. [REDACTED]
Direkt [REDACTED]
Fax [REDACTED]
Mobil [REDACTED]
eMail: [REDACTED]

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

17.09.2016

| Ressort | Info | Rückspr. | Bearb. | Verbleib | Ressort | Info | Rückspr. | Bearb. | Verbleib |
|------------|------|----------|--------|----------|---------|------|----------|--------|----------|
| [REDACTED] | | | | | GI | | | | |
| AM | | | | | Komm | | | | |
| NMV | | | | | VW | | | | |
| VuG | | | | | Stb. IB | | | | |
| Biometrie | | | | | Stb. IM | | | | |
| Stb. Recht | | | | | Stb. QS | | | | |

[N16-02] Telemonitoring mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten bei ventrikulären Tachyarrhythmien sowie Herzinsuffizienz

Abgabe der Stellungnahme

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit reiche ich die Stellungnahme, die Sie bereits vorab per eMail erhalten haben, schriftlich nach.

Das Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme und das Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte sind beigelegt.

Mit freundlichen Grüßen

[REDACTED]
Falk von Zitzewitz

Stellungnahme zum Berichtsplan N16-02 Version 1.0 Telemonitoring mithilfe von aktiven kardialen implantierbaren Aggregaten 09.09.2016 vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Die Stellungnahme bezieht sich auf nachfolgenden Text des Berichtsplans N16-02:

„Die **Fernüberwachung** bezeichnet die regelmäßige (z. B. tägliche) und **von der Mitarbeit des Patienten unabhängige** Weiterleitung von klinischen Daten und Daten zur Systemintegrität (z. B. Batteriestatus, Impedanzen) an den Arzt [11]. Ziel ist es, im Falle detektierter Auffälligkeiten die betroffenen Patienten gezielt unabhängig von den geplanten Nachsorgeintervallen einzubestellen, um gegebenenfalls diagnostische und / oder therapeutische Maßnahmen einzuleiten [11]. Zusätzlich können – abhängig vom verwendeten Telemonitoringsystem – bei Überschreiten von präspezifizierten Parametergrenzwerten Warnsignale an den Arzt übermittelt werden [12]. Die **Fernachsorge** soll einen routinemäßigen Nachsorgetermin mit persönlichem Arztkontakt teilweise ersetzen [13,14]. Dazu können die Daten zu definierten Zeitpunkten an den Arzt übertragen werden [11].“

Stellungnahme:

Die Fernüberwachung der kardialen Funktion eines Patienten erhöht die Sicherheit, bei einer wesentlichen Veränderung mit Überschreitung von präspezifischen Parametergrenzwerten, früher als bisher ärztlich einzuschreiten, um eine bedeutende gesundheitliche Verschlechterung zu vermeiden.

Es ist aus psychiatrischer Sicht jedoch nicht verständlich, dass der Patient lediglich als „Objekt mit Messensoren“ gesehen wird und nicht mit seiner subjektiven Wahrnehmung einbezogen wird.

Die Überschreitung von „präspezifischen Parametergrenzwerten“ wird von dem Betroffenen unterschiedlich subjektiv wahrgenommen und auch unterschiedlich psychisch verarbeitet:

- 1) Eine fehlende Wahrnehmung von Herzfunktionsstörungen kann bei körperlicher Tätigkeit oder anderen Stressoren zu einem wesentlich erhöhten Risiko führen, weiter in eine Notsituation oder in einen kritischen Zustand abzurutschen.
- 2) Eine übersensitive Wahrnehmung kann dagegen durch vermehrte Ängstlichkeit und Provokation der adrenergen Reaktion zu Blutdruckanstieg und Tachykardie führen, was ebenfalls zu einer Verschlechterung führen kann.
- 3) Eine Wahrnehmung der kardialen Symptome nach entsprechender Aufklärung kann dazu führen, dass der Betroffene Maßnahmen ergreifen kann, die die Gefährlichkeit entschärfen (z.B. Entspannungsübungen, Einnahme eines Medikamentes).

Die alleinige Auswertung und Besprechung der Untersuchungsergebnisse mit dem Patienten zu einem späteren Termin ist nicht ausreichend geeignet, den Patienten mit den verschiedenen Ereignissen zu konfrontieren.

Besser wäre eine Koppelung von objektiven Messdaten mit Überschreitung der präspezifischen Parametergrenzwerten (als Signal an den Patienten direkt ausgegeben) **und den Wahrnehmungen des Patienten selbst, direkt in dem zeitlichen Zusammenhang für einen bestimmaren Zeitrahmen nach dem Ereignis (1,2).**

Sowohl Messwerte und subjektive Einschätzungen könnten kontinuierlich per telemedizinischer Übertragung an eine Zentrale oder den Arzt gesendet werden. Dadurch erhöht sich die Aussagekraft zu den gemessenen Ereignissen und zusätzlich lernt der Patient, die

Krankheitssymptome richtig einzuschätzen. Durch dieses „*telemedizinisches Biofeedback*“ wird der Patient aktiv in die Therapie seiner Erkrankung mit einbezogen, Verständnis zur Krankheit wächst, Risiken können vom Patienten vorzeitig erkannt und abgestellt werden. So kann die Compliance deutlich gefördert werden. Kosten im Gesundheitswesen können dadurch erheblich verringert werden.

Literatur/ Quellen:

1) A.A. Stone, S. Shiffman, J.E. Schwartz, E. Broderick, M.R. Hufford ;Patient compliance with paper and electronic diaries; Controlled Clinical Trials 24 (2003) 182–199

2) http://telemedizin.fokus.fraunhofer.de/index.php?id=27&pId=392&backPageNum=0&no_cache=1

Dr.med. Falk von Zitzewitz
Nervenarzt

