

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: Medikamentenbeschichteter Ballondilatationskatheter zur transurethralen Behandlung von Harnröhrenstrikturen

Vom 19. November 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Anlass und Hintergrund der Entscheidung	2
2.2	Beschreibung der Methode	3
2.3	Evidenzlage	3
2.4	Fragestellung der Erprobung und Anforderungen an das Studiendesign	4
2.5	Laufende und geplante Studie zur gegenständlichen Methode	4
2.5.1	Beschreibung der laufenden ROBUST-III Studie.....	5
2.5.2	Abgleich der laufenden ROBUST-III Studie mit der Erprobungsfragestellung .	6
2.5.3	Beschreibung der geplanten ReBUS Studie.....	7
2.5.4	Abgleich der geplanten ReBUS Studie mit der Erprobungsfragestellung	8
2.6	Gesamtbewertung der laufenden und geplanten Studie	8
3.	Stellungnahmeverfahren	9
4.	Bürokratiekostenermittlung	10
5.	Verfahrensablauf	11
6.	Fazit	11

1. Rechtsgrundlage

Stellt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) fest, dass für die zu bewertende Methode weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V), entscheidet er innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach § 137h Absatz 1 Nummer 3 SGB V über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen.

Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

Ist zu erwarten, dass in naher Zukunft Studien vorliegen werden, die geeignet sind, die notwendigen Erkenntnisse für eine abschließende Nutzenbewertung zu liefern, kann der G-BA gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 7 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung im Sinne von 2. Kapitel § 14 Absatz 1 VerfO aussetzen. Für den Aussetzungsbeschluss gilt nach 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 8 VerfO das Stellungnahmerecht nach § 92 Absatz 7d SGB V. Die Beschlussfassung soll mit Anforderungen an die Strukturqualität, Prozessqualität und/oder an die Ergebnisqualität der Leistungserbringung gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation verbunden werden (2. Kapitel § 14 Absatz 1 Satz 3 VerfO).

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Anlass und Hintergrund der Entscheidung

Mit Beschluss vom 1. April 2021 hat der G-BA als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V festgestellt, dass für den medikamentenbeschichteten Ballondilatationskatheter zur transurethralen Behandlung von Harnröhrenstrikturen weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist. Mit dem vorgenannten Beschluss hat der G-BA zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode sowie das Einschätzungsverfahren nach 2. Kapitel § 6 der VerfO eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht¹.

Auf Basis der von einem Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelten Informationen, einer im Verfahren zur Ergänzung von Informationen nach 2. Kapitel § 35 VerfO eingereichten Information und einer im Rahmen der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführten systematischen Überprüfung der Evidenz durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat der G-BA festgestellt, dass eine Erprobungsstudie konzipiert werden kann, die eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt. Zugleich hat der G-BA zur gegenständlichen Methode eine laufende randomisiert kontrollierte Studie (RCT), die ROBUST-III Studie, und eine geplante RCT, identifiziert, zu denen jedoch zunächst keine hinreichenden Informationen vorlagen (siehe

¹<https://www.g-ba.de/beschluesse/4768/>

Kapitel 2.3), um eine Aussetzung des Beratungsverfahrens zur Richtlinie zur Erprobung gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 7 Verfo zu begründen.

Das Stellungnahmeverfahren nach 1. Kapitel § 10 Verfo wurde am 8. Juli 2021 mit dem Entwurf einer Richtlinie zur Erprobung und zugehörigen Tragenden Gründen eingeleitet. Die Beschlussunterlagen, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden, sind in Kapitel B der Zusammenfassenden Dokumentation/ des Abschlussberichts dargestellt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden dem G-BA weitere Informationen zu der laufenden Studie ROBUST-III und zu der geplanten RCT, der sogenannten „ReBUS Studie“ („Adjunctive Local Drug Treatment at the Time Of Endoscopic Surgery for Recurrent Bulbar Urethral Stricture in Men“), vorgelegt (siehe Kapitel 2.3). Der G-BA leitete diese Unterlagen am 26. August 2021 an das IQWiG weiter und erteilte den Auftrag, ein zweites Addendum zur Bewertung nach § 137h SGB V zu erstellen. Das IQWiG hat dem G-BA die entsprechenden Auswertungsergebnisse am 17. September 2021 vorgelegt².

2.2 Beschreibung der Methode

Der medikamentenbeschichtete Ballondilatationskatheter soll bei erwachsenen Männern zur transurethralen Behandlung symptomatischer Rezidivstrikturen der anterioren Harnröhre zur Anwendung kommen. Die Methode ist in ihrem Kernmerkmal durch ein transurethrales Dilatationsverfahren gekennzeichnet, bei dem mittels eines Führungsdrahts und eines Zystoskops ein flexibler, Zystoskop-kompatibler Katheter mit einem medikamentenbeschichteten Ballon am distalen Katheterende im Bereich der Striktur positioniert wird. Durch Balloninflation wird die Striktur mechanisch dilatiert. Während diese Dilatation mittels des Ballons vorübergehend beibehalten wird, diffundiert das Zytostatikum, mit dem der Ballon beschichtet ist, in das umgebende Urothel und angrenzende Gewebe. Durch die u.a. zellproliferations- und migrationshemmende Wirkung des Wirkstoffs soll in dem dilatierten Bereich der Harnröhre eine Hyperplasie des Urothels und damit eine Entstehung von erneuten Rezidivstrikturen verhindert werden. Bei stark stenotischen und schwierig zu durchdringenden Strikturen kann zunächst ein Prädilatationsverfahren zur Anwendung kommen. Die Behandlung zielt darauf ab, eine verminderte Reinterventionsrate, Symptombefreiheit und in der Folge eine verbesserte krankheitsspezifische Lebensqualität zu erreichen.

2.3 Evidenzlage

Für die Bewertung der angefragten Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V standen insgesamt drei Studien zur Verfügung. Darunter waren die beiden Fallserien ROBUST-I und ROBUST-II (Evidenzstufe IV), zu denen bereits Ergebnisse vorlagen. Da die Studienpopulation der ROBUST-II Studie (Strikturlänge überwiegend > 2 cm bis 3 cm) jedoch nicht der in der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 SGB V angefragten Zielpopulation (Strikturlänge ≤ 2 cm) entsprach und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse zum damaligen Zeitpunkt auf die zu untersuchende Zielpopulation fraglich erschien, wurde diese Studie nicht in der Bewertung berücksichtigt. Für die RCT ROBUST-III (Evidenzstufe I) lagen zum Zeitpunkt der Bewertung lediglich ein Studienregistereintrag, jedoch noch keine Ergebnisse vor. Im Formular zur Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 SGB V wurde darauf hingewiesen, dass der Hersteller des für die Methode maßgeblichen Medizinprodukts

²2. IQWiG Addendum H21-11 zum Auftrag H20-02 Medikamentenbeschichteter Ballondilatationskatheter zur transurethralen Behandlung von Harnröhrenstrikturen, Version 1.0, 17.09.2021

hoher Risikoklasse eine durch das National Institute for Health Research (NIHR) gesponserte RCT plant.

Im Rahmen der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V konnte der G-BA auf Basis der mit der Informationsübermittlung eingereichten Studien einen hinreichenden Nutzen des medikamentenbeschichteten Ballondilatationskatheters zur transurethralen Behandlung von Harnröhrenstrikturen nicht ableiten, da insgesamt keine Ergebnisse aus Studien der Evidenzstufe I vorlagen, die für die Bewertung des Nutzens der Methode hätten herangezogen werden können. Erkenntnisse zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der gegenständlichen Methode ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da insbesondere keine vergleichenden Daten vorlagen. Auch die eingereichte Fallserie ROBUST-I, zu der bereits Ergebnisse vorhanden waren, ließ nicht auf die Schädlichkeit des medikamentenbeschichteten Ballondilatationskatheters schließen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nach 1. Kapitel § 10 Verfo, welches am 8. Juli 2021 zur gegenständlichen Richtlinie zur Erprobung eingeleitet wurde, wurden neue Informationen zur RCT ROBUST-III, unter anderem das Studienprotokoll, der statistische Analyseplan sowie ein Zwischenbericht zur Studie (Berichtszeitraum bis 10. März 2021), an den G-BA übermittelt. Im Weiteren wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur durch das National Institute for Health Research (NIHR) gesponserten „ReBUS Studie“ eine Kurzfassung zum Studienantrag sowie ein Entscheidungsdiagramm zur Bewertung des primären Wirksamkeitsendpunkts übermittelt.

2.4 Fragestellung der Erprobung und Anforderungen an das Studiendesign

Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei erwachsenen Männern mit symptomatischer kurzstreckiger Redizivstriktur der anterioren Harnröhre die transurethrale Behandlung mittels eines medikamentenbeschichteten Ballondilatationskatheters im Vergleich zur Urethrotomia interna zu Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte führt.

Zur Beantwortung der vorgenannten Fragestellung ist eine randomisierte kontrollierte Studie (Randomized controlled Trial (RCT)) erforderlich, die das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte nach Möglichkeit unter Berücksichtigung definierter klinisch relevanter Veränderungen untersucht, da dieser Studientyp die Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Systementscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt. Geeignete patientenrelevante Endpunkte stellen insbesondere eine klinisch relevante Verbesserung im International Prostate Symptom (IPSS)-Score im Vergleich zum Ausgangswert, die Strikturefreiheit sowie die Erfassung der harnwegsbezogenen Morbidität, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse dar.

Eine Erprobungsstudie sollte multizentrisch durchgeführt werden, da die Aussagekraft multizentrischer Studien im Allgemeinen höher ist als bei monozentrischen Studien. Das liegt vornehmlich daran, dass der Einfluss lokaler Besonderheiten auf das Ergebnis reduziert wird. Zudem können schneller höhere Patientenzahlen rekrutiert werden.

2.5 Laufende und geplante Studie zur gegenständlichen Methode

Auf Basis der von einem Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelten Informationen und einer im Rahmen der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführten systematischen Überprüfung der Evidenz durch das IQWiG konnte der G-BA

die laufende Studie ROBUST-III³ identifizieren. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO wurden dem G-BA umfangreiche Unterlagen zu einer geplanten (ReBUS) Studie übermittelt. Beide RCT sind – wie nachfolgend dargestellt - in der Gesamtschau der zur Verfügung stehenden Informationen, insbesondere aufgrund der zusätzlich im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereichten Informationen, geeignet, in naher Zukunft die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der gegenständlichen Methode zu gewinnen. Die Rekrutierung zur ROBUST-III Studie ist bereits abgeschlossen. Die Durchführung einer weiteren Studie zur Erprobung der beratungsgegenständlichen Methode ist - wie nachfolgend dargestellt – unter der Prämisse der erfolgreichen Durchführung beider Studien nicht erforderlich.

2.5.1 Beschreibung der laufenden ROBUST-III Studie

Die ROBUST-III Studie ist als eine prospektive, multizentrische, RCT mit Verblindung der Patienten und mit adaptiver Fallzahl konzipiert. Die Studie wird an 21 Studienzentren in den USA und einem Studienzentrum in Kanada durchgeführt. Die Randomisierung der Patienten auf die Interventions- und Vergleichsgruppe erfolgte im Verhältnis 2:1. Die Patientenrekrutierung wurde Ende 2020 abgeschlossen. In der Studie wird die transurethrale Behandlung mit einem medikamentenbeschichteten Ballondilatationskatheter mit anderen endourologischen Verfahren bei Patienten mit Rezidivstrikturen der vorderen Harnröhre verglichen. Die Verblindung der Patienten wurde bis sechs Monate nach Intervention aufrechterhalten. Die Nachbeobachtungszeit nach Intervention beträgt insgesamt fünf Jahre.

Für die Patienten der Kontrollgruppe besteht bis zur Nachbeobachtung nach zwölf Monaten, sofern bestimmte Kriterien erfüllt waren – insbesondere eine wiederauftretende Symptomatik und ein Strikturdurchmesser von < 12F (gemessen mittels retrogradem Urethrogramm) – die Möglichkeit, in eine Cross-over Kohorte zu wechseln und sich unter Einsatz des medikamentenbeschichteten Ballondilatationskatheters oder einer anderen Therapie behandeln zu lassen. Patienten, die innerhalb der ersten sechs Monate in die Cross-over Kohorte wechselten, wurden in der Analyse des primären Endpunkts als „Therapieversager“ betrachtet. Gemäß dem im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Zwischenbericht wechselten von den 48 in den Kontrollarm randomisierten Patienten bis zur Entblindung nach sechs Monaten zwölf Patienten in die Cross-over Kohorte. Zwölf weitere Patienten wechselten bislang bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach zwölf Monaten in die Cross-over Kohorte. Weitere acht Patienten wechselten bislang nach mehr als zwölf Monaten in die Cross-over Kohorte. Es werden nur die Patienten, die die Intervention erhalten haben (Interventionsgruppe und Teil der Cross-over Kohorte), über den Zeitpunkt von zwölf Monaten weiter nachbeobachtet.

In die ROBUST-III Studie wurden laut Zwischenbericht insgesamt 127 Patienten eingeschlossen und damit die für die Studie geplante Fallzahl von 126 erreicht. Eingeschlossen wurden erwachsene Männer mit einzelner, Tandem- oder diffuser Striktur(en) der vorderen Harnröhre mit einer Länge von ≤ 3 cm. Die Patienten mussten eine erhebliche Symptomatik, wie erhöhte Miktionsfrequenz, Dysurie, verstärkter Harndrang, Hämaturie, abgeschwächter Harnstrahl, Restharngefühl sowie wiederkehrende Harnwegsinfektionen aufweisen und sich außerdem bereits mindestens zweimal einem endourologischen Verfahren derselben Striktur(en) unterzogen haben. Patienten mit vorheriger Urethroplastik der vorderen Harnröhre waren von einer Studienteilnahme ausgeschlossen. Die Auswertung der ROBUST-III Studie sieht laut Zwischenbericht eine Subgruppenanalyse nach Strikturlänge (< und ≥ 2 cm) vor.

³Urotronic. 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>.

Als Prüflintervention kommt der medikamentenbeschichtete Ballondilatationskatheter gemäß der im Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V eingereichten Gebrauchsanweisung für das zur Anwendung kommende Medizinprodukt zum Einsatz. In der Interventionsgruppe erfolgte bei allen 79 Patienten unmittelbar vor der Behandlung mit dem medikamentenbeschichteten Ballondilatationskatheter eine Prädilatation der Striktur. Hierfür wurde bei 72 Patienten (91,1 %) eine Prädilatation mittels eines unbeschichteten Ballondilatationskatheter, bei drei Patienten (3,8 %) eine Prädilatation mittels Urethrotomia interna und bei den restlichen vier Patienten (5,1 %) eine Prädilatation sowohl mittels eines unbeschichteten Ballondilatationskatheter, als auch mittels einer Urethrotomia interna durchgeführt.

Bei einer Prädilatation wird die Striktur bis zu einem Durchmesser $\geq 20F$ aufgeweitet. Danach schließt sich die Behandlung mit der gegenständlichen Methode an.

Als Vergleichsintervention wurde laut Zwischenbericht bei zwölf von 48 Patienten (25 %) eine Urethrotomia interna, bei 27 Patienten (56,3 %) eine Dilatation mittels unbeschichtetem Ballondilatationskatheter und bei acht Patienten (16,7 %) eine Aufbougieung mit Kathetern zunehmender Größe durchgeführt. Ein Patient (2,1 %) wurde sowohl einer Aufbougieung als auch einer Dilatation mittels unbeschichtetem Ballondilatationskatheter unterzogen. Die Patienten der Vergleichsgruppe erhielten keine Prädilatation.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie ist die Strikturfreiheitsrate nach sechs Monaten. Gemäß Angaben im Studienprotokoll galt der Endpunkt Strikturfreiheit dann als erreicht, wenn die behandelte Striktur sechs Monate nach der Intervention mit einem 16F flexiblen Zystoskop oder einem 14F Gummi-Katheter passiert werden konnte. Als primärer Sicherheitsendpunkt wird die Rate an erheblichen produkt- oder prozedurbezogenen Komplikationen nach drei Monaten definiert. Als sekundäre Endpunkte werden u.a. der Anteil an Patienten mit $\geq 50\%$ -iger Verbesserung im IPSS-Score oder mit einem IPSS-Score von ≤ 11 nach zwölf Monaten und falls zutreffend, die Zeit bis zum Therapieversagen über einen Zeitraum von fünf Jahren erhoben.

Das Studienende ist für Ende 2025 geplant. Frühestens Ende 2021 sind erste Ergebnisse zum primären Endpunkt zu erwarten.

2.5.2 Abgleich der laufenden ROBUST-III Studie mit der Erprobungsfragestellung

Der G-BA hat die ROBUST-III Studie anhand des im Stellungnahmeverfahren übermittelten Studienprotokolls, Analyseplans und Zwischenberichts daraufhin geprüft, ob sie nach derzeitigem Erkenntnisstand geeignet ist, die in Kapitel 2.4 definierte Fragestellung der Erprobung zu beantworten.

Das gewählte Studiendesign einer prospektiv, multizentrischen RCT entspricht den Anforderungen an eine Erprobungsstudie für die gegenständliche Methode.

Im Rahmen der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V wurde bei der Definition der Zielpopulation eine Begrenzung der Strikturlänge auf bis zu 2 cm zugrunde gelegt, wie es zu dem damaligen Zeitpunkt dem Zulassungsstatus des maßgeblichen Medizinprodukts in Europa entsprach. Zwischenzeitlich wurde die Zweckbestimmung der Gebrauchsanweisung auf eine Strikturlänge von bis zu 3 cm erweitert. Auf Basis erster dem G-BA vorliegender Subgruppenanalysen kann davon ausgegangen werden, dass die Daten der ROBUST-III Studie auf eine Population von Patienten mit einer Strikturlänge bis zu 2 cm übertragen werden können.

Die Studienintervention in der ROBUST-III Studie entspricht der Intervention der gegenständlichen Erprobungsfragestellung. In der ROBUST-III Studie erhielten mehr als 90% der Patienten eine Prädilatation mittels unbeschichtetem Ballonkatheter. Für den deutschen Versorgungskontext kommen hingegen in erster Linie die Urethrotomia interna oder die

Aufbougieung infrage. Dies schränkt die Aussagekraft der ROBUST-III Ergebnisse für Erprobungsfragestellung nur teilweise ein, da weiterhin von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse ausgegangen werden kann.

In der Erprobungsfragestellung soll die Urethrotomia interna aufgrund von deren Relevanz im deutschen Versorgungskontext als Vergleichsintervention zur Anwendung kommen. In der Kontrollgruppe der ROBUST-III wurden zwölf Patienten (25 %) dieser Kontrollintervention unterzogen. Die Mehrheit der Patienten (56,3 %) erhielt eine Dilatation mittels unbeschichtetem Ballondilatationskatheter, bei den übrigen erfolgte eine Aufbougieung (16,7 %) bzw. eine Kombination aus Aufbougieung und Behandlung mittels unbeschichtetem Ballondilatationskatheter (2,1 %). Dass die ROBUST-III-Studie dennoch aussagekräftige Ergebnisse liefert, wäre dann denkbar, wenn alle Kontrollinterventionen einen ähnlichen Nutzen aufweisen. Auf Basis der bislang vorliegenden Unterlagen ist dies derzeit noch nicht ableitbar. Im Studienprotokoll wird jedoch eine Vergleichbarkeit der drei im Kontrollarm infrage kommenden endourologischen Behandlungsverfahren hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit angenommen.

Für die patientenrelevanten Endpunkte scheinen die Ergebnisse derzeit in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Dies beruht zum einen auf der Tatsache, dass Patienten aus dem Kontrollarm die Möglichkeit hatten, unter bestimmten Voraussetzungen in die Cross-over Kohorte zu wechseln und dies auch in großer Zahl genutzt haben (s. Kapitel 2.5.1). Zum anderen kann die Entscheidung für einen Therapiewechsel durch eine fehlende Verblindung des Urologen oder der Urologin beziehungsweise des nach sechs Monaten entblindeten Patienten beeinflusst worden sein. Für die klinisch relevante Verbesserung im IPSS-Score war insbesondere der Anteil an Patienten relevant, bei denen bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach zwölf Monaten eine Verbesserung des Scores um mindestens 50 % erfolgte. Laut des Zwischenberichts lagen zum Nachbeobachtungszeitpunkt noch keine vollständigen Daten vor.

2.5.3 Beschreibung der geplanten ReBUS Studie

Die geplante Studie ReBUS ist als eine dreiarmige, multizentrische RCT konzipiert. Die Studienteilnehmer werden im Verhältnis 1:1:1 auf die drei Studienarme randomisiert und sind hinsichtlich ihrer Behandlungszuteilung verblindet. In der ReBUS Studie sollen bei Patienten mit Rezidivstriktur der bulbären Harnröhre in den drei Studienarmen folgende endourologische Behandlungsverfahren miteinander verglichen werden:

- Studienarm 1: Urethrotomia interna
- Studienarm 2: Urethrotomia interna mit zusätzlicher Mitomycin-C-Injektion
- Studienarm 3: medikamentenbeschichteter Ballondilatationskatheter

Die Nachbeobachtungszeit nach Intervention beträgt 24 Monate.

Die geplante Studienpopulation umfasst männliche Patienten im Alter von ≥ 16 Jahren mit einer kurzstreckigen (< 3 cm) Rezidivstriktur der bulbären Harnröhre. Für die Fallzahlplanung wird eine Rezidivrate von 50 % in der Kontrollgruppe (Studienarm 1) und eine Reduktion der Rezidivrate um 20 Prozentpunkte (auf 30 %) in den Interventionsgruppen angenommen. Nach statistischer Korrektur aufgrund des 3-armigen Studiendesigns (zwei 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.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt ist das Auftreten eines erneuten Rezidivs. Dieser wird durch eine Kombination von patienten-berichteten Symptomen sowie objektiven Komponenten erhoben. 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.

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.

Dem G-BA liegt die Information vor, dass die Beantragung der Finanzierung der ReBUS Studie beim National Institute for Health Research (NIHR), welche aufgrund der SARS-CoV-2-Pandemie in diesem Jahr ausgesetzt wurde, im Jahr 2022 erneut beim NIHR eingereicht werden soll.

2.5.4 Abgleich der geplanten ReBUS Studie mit der Erprobungsfragestellung

Der G-BA hat die ReBUS Studie anhand der im Stellungnahmeverfahren übermittelten Kurzfassung zum Studienantrag sowie des Entscheidungsdiagramms zur Bewertung des primären Wirksamkeitsendpunkts daraufhin geprüft, ob sie nach derzeitigem Erkenntnisstand geeignet ist, die in Kapitel 2.4 definierte Fragestellung der Erprobung zu beantworten.

Das gewählte Studiendesign einer multizentrischen RCT entspricht den Anforderungen an eine Erprobungsstudie für die gegenständliche Methode. Die angegebene Verblindung der Studienteilnehmer ist sinnvoll.

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. Ausführungen zur Strikturlänge in Kapitel 2.5.2).

Die in Abschnitt 2.5.3 benannten Studienarme 1 und 3 entsprechen der Kontrollintervention und der Intervention der Erprobungsfragestellung. Derzeit bleibt unklar, ob bei stark stenotischen Strikturen unmittelbar vor der Intervention mittels eines medikamentenbeschichteten Ballondilatationskatheters eine Prädilatation der Striktur erfolgt.

Der primäre Endpunkt enthält sowohl patientenrelevante als auch nicht patientenrelevante Komponenten. Nach derzeitiger Einschätzung ist es grundsätzlich möglich, für eine Nutzenbewertung einzelne patientenrelevante Komponenten des primären Endpunkts heranzuziehen sowie solche patientenrelevanten Endpunkte, die in der ReBUS Studie als sekundäre Endpunkte erhoben werden.

Die Angaben zur Fallzahlplanung erscheinen plausibel, um eine mögliche Überlegenheit der gegenständlichen Methode im Vergleich zur Urethrotomia interna in Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte nachweisen zu können.

2.6 Gesamtbewertung der laufenden und geplanten Studie

Die geplante ReBUS Studie wird als geeignet angesehen, den Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens des medikamentenbeschichteten Ballondilatationskatheters zur transurethralen Behandlung von Harnröhrenstrikturen zu erbringen. Es ist zu erwarten, dass aus der ReBUS Studie in naher Zukunft Studienergebnisse vorliegen werden, die geeignet sind, die notwendigen Erkenntnisse für eine abschließende Nutzenbewertung der gegenständlichen Methode zu liefern.

Mit der Studie ROBUST-III liegen dem G-BA erste Zwischenergebnisse einer laufenden, multizentrischen RCT zur gegenständlichen Methode vor. Derzeit ist es noch unklar, wie sehr

der Anteil an Therapiewechslern sowie die fehlende Verblindung im Kontext der Entscheidung für einen Behandlungswechsel, aber auch die zu einem großen Anteil abweichenden Vergleichsinterventionen die Aussagekraft der Daten hinsichtlich des Nachweises eines Nutzens des medikamentenbeschichteten Ballondilatationskatheters im Vergleich zur Urethrotomia interna bei Rezidivstrikturen der anterioren Harnröhre einschränkt.

Unter der Prämisse, dass die ReBUS Studie und die ROBUST-III Studie wie geplant durchgeführt und abgeschlossen werden, ist das Vorliegen der erforderlichen Erkenntnisse für die Nutzenbewertung der gegenständlichen Methode zu erwarten. Daher wird eine separate Erprobungsstudie derzeit nicht als erforderlich angesehen.

Der G-BA setzt das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der gegenständlichen Methode im Hinblick auf die vorgenannten geplanten bzw. laufenden Studien zunächst bis zum 31. Dezember 2022 aus. Dieser Aussetzungszeitraum wurde gewählt, um einem gegenüber der üblichen jährlichen Überprüfung der weiteren Rechtfertigung des verbliebenen Aussetzungszeitraumes intensivierten Prüfschritt Raum zu geben. In diesem soll nicht nur der Sachstand zum Beginn der ReBUS-Studie und der Fortführung der ROBUST-III erhoben werden, sondern dieser zusammen mit den bis dahin vorliegenden Zwischenergebnissen der ROBUST-III-Studie in die Beratung eines der entsprechend gesicherten Sachlage angemessenen weiteren Vorgehens eingehen. Damit wird nicht zuletzt den besonderen Herausforderungen der Studienplanung und -durchführung unter den Bedingungen der aktuellen Pandemielage Rechnung getragen.

Gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 5 Verfo kann der G-BA die Beratungen auch vor Ablauf dieser Frist wiederaufnehmen; dies gilt insbesondere, wenn der G-BA im Rahmen seiner jährlichen Überprüfungspflicht zu ausgesetzten Beschlüssen feststellen sollte, dass die für die Entscheidung erforderlichen Erkenntnisse bereits zu einem früheren Zeitpunkt vorliegen oder wenn erkennbar ist, dass auch bis zum Ablauf der Frist keine erhebliche Änderung des Kenntnisstandes erreicht werden wird. Im gegenständlichen Fall wird der G-BA im Rahmen seiner jährlichen Überprüfungspflicht zunächst überprüfen, ob zeitnah neue Erkenntnisse zur Finanzierung der Studie ReBUS sowie zur Aussagekraft der Ergebnisse der Studie ROBUST-III aufgrund des zu erwartenden vollständigen Studienberichts und der zu erwartenden Volltextpublikation vorliegen, die eine Aussetzung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie weiterhin begründen.

Nach Einschätzung des G-BA besteht aus medizinischer Sicht kein Erfordernis für die Formulierung von aussetzungsbegleitenden Qualitätssicherungsmaßnahmen.

3. Stellungnahmeverfahren

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt Verfo wurden dem G-BA umfangreiche Unterlagen zu einer laufenden (ROBUST-III) und einer geplanten (ReBUS) Studie zu der hier gegenständlichen Methode übermittelt. Der UA MB hat in seiner Sitzung am 26. August 2021 das IQWiG beauftragt, die vorliegenden Unterlagen dahingehend auszuwerten, ob sich - insbesondere im Hinblick auf die Geeignetheit der vorgenannten Studien, Daten zum Nutzen der Methode zu generieren - neue Erkenntnisse ergeben, wodurch eine Erprobungsstudie obsolet würde.

Der UA MB hat sich in seiner Sitzung am 14. Oktober 2021 mit dem Bericht des IQWiG zusammen mit den im Stellungnahmeverfahren vorgetragenen Inhalten befasst und ist zu der Einschätzung gelangt, dass es hinreichende Gründe gibt, die Beratung zur Erprobungs-RL aufgrund der beiden o. g. Studien auszusetzen.

Dem UA MB wurde durch die DGU in der schriftlichen Stellungnahme mitgeteilt, dass *„unbedingt zu überlegen [ist], ob solch eine randomisierte Studie vor dem Hintergrund mittlerweile existierender wissenschaftlicher Daten überhaupt notwendig ist“* (vgl. Auswertung der schriftlichen Stellungnahme S. 16). In der mündlichen Stellungnahme wurde in der Sitzung des UA MB am 23. September 2021 darauf hingewiesen, dass *„der G-BA mit der Erprobungsstudie ja eine Erkenntnislücke schließen möchte, und Urotronic der Auffassung ist, dass mit der ROBUST-III-Studie auch aufgrund ihres Studiendesigns bereits eine Studie nicht nur durchgeführt wird, sondern sogar bereits deren Resultate vorliegen, um diese Erkenntnislücke zu schließen.“* (vgl. Wortprotokoll Seite 2).

Mit der Studie ROBUST-III liegen erste Zwischenergebnisse einer laufenden, multizentrischen RCT vor. Es ist zeitnah die Volltextpublikation sowie der vollständige Studienbericht zu erwarten. Die geplante Studie ReBUS wird grundsätzlich als geeignet angesehen, den Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens des medikamentenbeschichteten Ballondilatationskatheters zur transurethralen Behandlung von Harnröhrenstrikturen zu erbringen. Der Leiter dieser Studie, deren Finanzierungsentscheidung aufgrund der Corona-Situation in diesem Jahr ausgesetzt wurde, plant im nächsten Jahr eine erneute Einreichung beim National Institute for Health Research (NIHR).

Aufgrund der im Stimmungsnahmeverfahren eingebrachten neuen Erkenntnisse und das sich daraus ableitende Ergebnis, die Beratungen auszusetzen, entfällt das Erfordernis eines erneuten Stimmungsnahmeverfahrens.

Zusammengefasst stellen die von den Stimmungsnehmern eingebrachten Aspekte eine Grundlage für die Bewertung der Studienlage und die damit zusammenhängende Beschlussfassung dar.

4. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
01.04.2021	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
06.04.2021		Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen (gemäß 2. Kapitel § 6 VerFO) sowie zur Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller
08.07.2021	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
23.09.2021	UA MB	Mündliche Anhörung
11.11.2021	UA MB	Würdigung der Stellungnahmen und abschließende Beratung der Beschlussempfehlung
19.11.2021	Plenum	Abschließende Beratung und Beschlussfassung
		<i>Nichtbeanstandung i.R. d. Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V des Bundesministeriums für Gesundheit</i>
		<i>Veröffentlichung im Bundesanzeiger</i>
		<i>Inkrafttreten</i>

6. Fazit

Der G-BA setzt die Beratungen über eine Erprobungs-Richtlinie für den medikamentenbeschichteten Ballondilatationskatheter zur transurethralen Behandlung von Harnröhrenstrikturen aufgrund der laufenden Studie ROBUST-III und der geplanten Studie ReBUS bis zum 31. Dezember 2022 aus, da deren Ergebnisse geeignet sind, den Nutzen der Methode in naher Zukunft zu bewerten.

Der G-BA sieht aus medizinischer Sicht kein Erfordernis für die Formulierung von aussetzungsbegleitenden Qualitätssicherungsmaßnahmen nach 2. Kapitel § 14 Absatz 1 Satz 3 VerFO. Der G-BA verzichtet daher darauf, die Beschlussfassung mit Anforderungen an die Strukturqualität, Prozessqualität und/oder an die Ergebnisqualität der Leistungserbringung gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V zu verbinden.

Berlin, den 19. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken