

## **Phonokardiografie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit**



**POTENZIALBEWERTUNG**

Projekt: E19-09

Version: 1.0

Stand: 18.12.2019

IQWiG-Berichte – Nr. 1958

DOI: 10.60584/E19-09

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Phonokardiografie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

07.11.2019

## **Interne Projektnummer**

E19-09

## **DOI-URL**

<https://doi.org/10.60584/E19-09>

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Phonokardiografie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit; Potenzialbewertung [online]. 2019 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/E19-09>.

**Schlagwörter**

Herzfunktionsprüfungen, Phonokardiographie, Herztöne, Koronararterienerkrankung, Potenzialbewertung

**Keywords**

Heart Function Tests, Phonocardiography, Heart Sounds, Coronary Artery Disease, Assessment of Potential

**An der Potenzialbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Yvonne Zens
- Julia Kreis
- Ulrike Lampert
- Stefan Sauerland
- Wiebke Sieben
- Vera Weingärtner

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Bewertung der Antragsunterlagen</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1 Fragestellung</b> .....	<b>2</b>
2.1.1 Darlegung des Antragstellers .....	2
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	5
<b>2.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>9</b>
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken .....	9
2.2.1.1 Darlegung des Antragstellers .....	9
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung .....	9
2.2.2 Suche in Studienregistern .....	10
2.2.2.1 Darlegung des Antragstellers .....	10
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung .....	10
2.2.3 Studienselektion .....	10
2.2.3.1 Darlegung des Antragstellers .....	10
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung .....	10
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	11
<b>2.3 Studienliste</b> .....	<b>11</b>
2.3.1 Darlegung des Antragstellers .....	11
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	14
<b>2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien</b> .....	<b>22</b>
2.4.1 Darlegung des Antragstellers .....	22
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	23
<b>2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials</b> .....	<b>26</b>
2.5.1 Darlegung des Antragstellers .....	26
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	27
<b>2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zum Potenzial der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien</b> .....	<b>29</b>
2.6.1 Darlegung des Antragstellers .....	29

2.6.2	Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	29
<b>2.7</b>	<b>Weitere übergreifende Kommentare .....</b>	<b>31</b>
<b>3</b>	<b>Potenzialbewertung .....</b>	<b>33</b>
<b>4</b>	<b>Eckpunkte einer Erprobungsstudie .....</b>	<b>34</b>
4.1	Darlegung des Antragstellers.....	34
4.2	Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie .....	36
<b>5</b>	<b>Erfolgsaussichten einer Erprobung .....</b>	<b>40</b>
<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>41</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Übersicht über die vom Antragsteller eingereichten Studien beziehungsweise Publikationen .....	15

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AD	Acoustic Detection
AS	Antragsteller
CT	Computertomografie
DF	Diamond-Forrester
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IC4-L	4. Intercostalraum links
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	koronare Herzkrankheit
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung



## Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode Phonokardiografie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit (KHK) gemäß § 137e Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Der Antrag wurde dem IQWiG am 07.11.2019 übermittelt.

Die Bewertung des Potenzials erfolgte für den Einsatz der Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK für die Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit Brustschmerzen, ab einem Alter von 40 Jahren und ohne Vorgeschichte einer KHK, bei denen nach Anamnese, körperlicher Untersuchung und Durchführung der Basisdiagnostik die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer stenosierenden KHK gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) 2019 zwischen 15 % und 85 % beträgt und eine behandlungsbedürftige KHK ausgeschlossen werden soll. Die Phonokardiografie soll dabei als Triage-Test eingesetzt werden, um durch den Ausschluss einer stenosierenden KHK weiterführende Diagnostik und damit einhergehende mögliche Nebenwirkungen zu vermeiden.

Für die Bewertung wurden vom AS 7 Studien identifiziert. 3 laufende und 1 abgeschlossene Studie gingen nicht in die Bewertung ein, da für diese Studien keine Ergebnisse vorliegen. Weiterhin wurde 1 abgeschlossene Studie mit Ergebnissen nicht für die Potenzialbewertung herangezogen, da wenigstens die Studienpopulation nicht mit der Fragestellung des Antrags übereinstimmt.

Zur Bewertung der Methode lagen Daten aus retrospektiven Auswertungen der Ergebnisse von 2 prospektiven Studien zur diagnostischen Güte vor. Es handelt sich um Daten zur Optimierung der Testgüte bei bekanntem Krankheitsstatus mit einer sehr geringen Ergebnissicherheit. Die Testgüteregebnisse dieser Studien deuten insgesamt aber darauf hin, dass die Phonokardiografie als Triage-Test eine stenosierende KHK ausschließen und damit weiterführende Diagnostik und damit einhergehende mögliche Nebenwirkungen vermeiden könnte. Während die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der direkten Anwendung der Phonokardiografie keinen Schaden durch die Methode andeuten, ist die Häufigkeit falsch-negativer Testergebnisse, die für absehbare schädliche Konsequenzen auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wesentlich sind, auf Basis der vorgelegten Daten nicht abschließend beurteilbar.

Insgesamt lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen für die Phonokardiografie ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten.

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

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode Phonokardiografie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit (KHK) gemäß § 137e Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis des Antrags, der dem IQWiG am 07.11.2019 übermittelt wurde.

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

Die Potenzialbewertung erfolgte unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [1]. Weitere Informationen zur Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### **1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments**

Die Potenzialbewertung gliedert sich in 6 Kapitel. Angelehnt an die Struktur der Antragsunterlagen werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.6 jeweils zunächst die Angaben des Antragstellers (AS) zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Potenzialbewertung dargestellt. Abschnitt 2.7 enthält übergreifende Kommentare zum Antrag. In Kapitel 3 wird die Schlussfolgerung hinsichtlich des Vorliegens eines Potenzials dargelegt / gezogen. Im Falle einer Erprobungskonzipierung werden in Kapitel 4 die Eckpunkte einer Erprobungsstudie und in Kapitel 5 die Erfolgsaussichten einer Erprobung adressiert.

Bei Verweisen, die sich auf den Antrag beziehen, ist der betroffene Abschnitt des Antrags (I bis V) angegeben. Verweise ohne Angabe eines Abschnitts I bis V beziehen sich auf die vorliegende Potenzialbewertung.

## 2 Bewertung der Antragsunterlagen

### 2.1 Fragestellung

#### 2.1.1 Darlegung des Antragstellers

Die Angaben des AS zur Fragestellung sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

#### **Indikation / Anwendungsgebiet**

Im einschlägigen Abschnitt IV.1.1a definiert der AS als Indikation bzw. Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten mit Symptomen, „die sich mit spezifischen oder unspezifischen Brustschmerzen vorstellen und bei denen eine koronare Herzkrankheit ausgeschlossen werden soll“. Als Anwendungsgebiet definiert der AS ebenda die Phonokardiografie „als Triage-Test in der kardiologisch-fachärztlichen Versorgung nach Anamnese, klinischer Untersuchung und Durchführung der Basisdiagnostik sowie der Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit gemäß der Nationalen Versorgungs-Leitlinie (Chronische KHK; 5. Auflage, 2019, Version 1) bei Patientinnen und Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit zwischen 15 % und 85 % und vor Durchführung eines morphologischen oder funktionellen Verfahrens“.

An anderer Stelle im Antrag (Abschnitt II.1) führt der AS aus, dass die antragsgegenständliche Methode geeignet sei für Patientinnen und Patienten „mit unklarem Brustschmerz“ bzw. „symptomatische Patienten mit einer schwachen bis mittleren Vortest-Wahrscheinlichkeit von bis zu 85 % gemäß ESC[European Society of Cardiology]-Richtlinie für das Management der stabilen koronaren Herzkrankheit von 2013“ (im Folgenden ESC 2013). Diese ist inhaltlich deckungsgleich mit dem im vom AS zur Verfügung gestellten Benutzerhandbuch [2] genannten Verwendungszweck. In Abschnitt II.4 benennt der AS Patientinnen und Patienten, „die sich mit Brustschmerzen zur Diagnostik vorstellen und bei denen eine koronare Herzkrankheit ausgeschlossen oder weitere invasivere Diagnostik veranlasst werden soll“.

Abweichend von den Angaben in Abschnitt IV.1.1a bezieht sich der AS in Abschnitt V zur Erprobungsstudie auf die ESC-Leitlinie in der Version von 2019 (im Folgenden ESC 2019) [3] und skizziert dort den Einsatz der Methode bei Patientinnen und Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit zwischen 5 % und 15 %.

Die Bescheinigung der Benannten Stelle ordnet das Medizinprodukt für die Erbringung der Phonokardiografie der Kategorie „Acoustic decision support tool for diagnosing the presence of Coronary Stenosis“ zu und die Konformitätserklärung weist das Anwendungsgebiet wie folgt aus: „to record heart sound, murmurs and vibration for calculation of a patient specific score, indicating the risk of presence of coronary stenosis, as an aid in cardiac analysis and diagnosis“. Laut AS ist sein Medizinprodukt zur Erbringung der Phonokardiografie „für die Anwendung an über 40-jährigen Männern und Frauen zugelassen“.

Unter den Kontraindikationen nennt der AS insbesondere (siehe Abschnitt II.4) bereits bekannte KHK, Zustand, der Luftanhalten für wenigstens 8 Sekunden nicht ermöglicht, „komplexe Herzrhythmusstörungen“, „akustisch wirksame Defekte an den Herzklappen“,

Zustand nach bereits erfolgter kardiologischer Intervention, darunter bspw. „implantierte elektronische Geräte“, „signifikante OP-Narben im Bereich des Herzens“ sowie „abnorme Körperform im Aufzeichnungsgebiet des vierten Interkostalraums links“ (IC4-L).

Hinsichtlich des Settings benennt der AS im einschlägigen Abschnitt IV.1.1a die „kardiologisch-fachärztliche Versorgung“ (s. o.). Darüber hinaus führt der AS in Abschnitt II.5 aus, dass das der Phonokardiografie zugrundeliegende Medizinprodukt „in verschiedenen kardiologischen und hausärztlichen Praxen in Deutschland bereits im Einsatz“ ist und ergänzt, dass es ebenfalls „in verschiedenen Notaufnahmen von Krankenhäusern verwendet“ wird. Laut AS ist der Einsatz der Phonokardiografie „überall dort vorstellbar, wo bislang der diagnostische Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit klinisch geboten ist und dieser bislang gar nicht erfolgt oder z. B. durch eine Ergometrie oder bildgebende Diagnostik angestrebt wird“.

### **Intervention**

Bei der antragsgegenständlichen Methode werden laut AS „sehr niedrigfrequente“ „Koronargeräusche (murmurs) sowie Vibrationen“ – verursacht durch „akustische Aussendungen der Verwirbelungen und Turbulenzen in stenosierten Herzkranzgefäßen“ aufgezeichnet und diese bewertet, „um dann einen patientenspezifischen Wert [...] zu berechnen“ (Abschnitt II.1). Dabei fließen laut AS auch „bestimmte Patientendaten“ ein, „da sich im Verlauf der Forschung gezeigt hat, dass bestimmte akustische Phänomene der Koronarien u. a. auch einer Altersabhängigkeit unterworfen sind“ (Abschnitt II.1). Der ermittelte Wert soll der „Risikostratifikation einer“ KHK dienen, „bevor potenziell weitere Untersuchungen vorgenommen werden“ und „unterstützt damit den Arzt bei seiner Entscheidung, ob für den Patienten weitere Untersuchungen zu empfehlen sind, bzw. ob der Patient an einen anderen Facharzt oder eine andere Einrichtung überwiesen werden soll“ (Abschnitt II.1). Auf diese Weise soll der „Einsatz weiterer nicht invasiver und invasiver Diagnostik“ verhindert und „die Untersuchungsschritte in Richtung nicht-kardialer Ursachen frühzeitiger“ eingeleitet werden (Abschnitt II.1).

Der AS beschreibt folgende Bestandteile des Systems (Abschnitt III.1e):

- ein Aufnahmegerät mit flexibel schwenkbarem Mikrofon (Sensorkopf), Drucktaste und Touch-Display mit „Bedienoberfläche, welche durch eine Aufzeichnungssession führt“ und über den Patientendaten eingegeben werden
- eine „Docking Station mit einem Netzteil zum Laden und täglichen Kalibrieren des Sensors“
- „vorgeformte, einmal verwendbare Pflaster (Patches) die das Gerät zur Vermeidung von Bewegungsgeräuschen auf der Brust des Patienten“ fixieren, als notwendiges Zubehör für die korrekte Funktion des Systems

Darüber hinaus sind nach Angaben des AS für die Erbringung keine weiteren Medizinprodukte erforderlich (Abschnitt II.3b). Das Medizinprodukt ist nach Angaben des AS der Produktklasse IIa zuzuordnen (Abschnitt III.1b).

Die Durchführung der Untersuchung erfolgt in Rückenlage. „Das Aufnahmegerät wird in das vorgeformte Pflaster platziert“ und so auf der um Körperbehaarung bereinigten Brust platziert, dass der Sensorkopf parasternal im vierten Intercostalraum links aufliegt (Abschnitt II.1). Es erfolgt die Eingabe von 4 patientenspezifischen Daten: „Geschlecht, Altersgruppe, Art der Symptome und Vorhandensein von Hypertonie“ (Abschnitt II.1 sowie Abschnitt III.1e). „Dann werden vier Aufzeichnungen für jeweils acht Sekunden durchgeführt, in welchen der Patient möglichst den Atem anhält“ (Abschnitt II.1). „Danach wird die Aufzeichnung überprüft und ausgewertet. [...] Das Ergebnis ist ein Score-Wert zwischen 0 und 99 [...]“ (Abschnitt II.1). Im Benutzerhandbuch heißt es: „Der [Scorewert] zeigt das Risiko für eine Koronararterien-Erkrankung (definiert als > 50%ige Verengung des Koronardurchmessers) an.“ [2]. Dabei wird einem Scorewert  $\leq 20$  ein geringes Risiko zugewiesen.

Laut AS ist das Medizinprodukt für die „Bedienung durch ärztliches Hilfspersonal, Pflegepersonal und Ärzte vorgesehen, die in der korrekten Bedienung [...] unterwiesen bzw. geschult wurden“ (Abschnitt III.5). Hinsichtlich erforderlicher Rahmenbedingungen dokumentiert der AS, dass für die Durchführung der Untersuchung „eine gewisse Ruhe im Raum [...] erforderlich“ ist (Abschnitt III.5).

Der AS gibt an, dass ihm vergleichbare Produkte mit CE-Kennzeichnung nicht bekannt sind und ergänzt, „dass es in ähnliche Richtung gehende Entwicklungsansätze im weitesten Sinne gibt“ (Abschnitt III.1f).

### **Vergleichsintervention / bisherige Versorgung**

Der AS macht keine Angaben zur bisherigen Versorgung in Deutschland.

Der AS benennt als angemessene Vergleichsintervention die „morphologischen oder funktionellen Verfahren, die in der Nationalen Versorgungs-Leitlinie (s.o.) bei Patientinnen und Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit zwischen 15 % und 85 % angegeben sind und von der GKV [gesetzliche Krankenversicherung] erstattet werden“ (Abschnitt IV.1.1b).

In Abschnitt II.1 finden sich zudem vergleichende Aussagen zur „Ergometrie (Belastungs-EKG)“, „Echokardiografie“, „Koronar-CT“ und „Herzkatheteruntersuchung“ (Abschnitt II.1, S. 8). Die beiden letztgenannten Diagnosemethoden benennt der AS mehrheitlich für die von ihm präsentierten Testgütestudien in Abschnitt III.4a bzw. IV.1.4.

### **Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen**

In Abschnitt II.1 führt der AS aus, dass mit der Phonokardiografie „bei sehr hoher Sicherheit das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit ausgeschlossen werden“ kann und sie „geeignet [ist] in der frühen Phase kardialer Diagnostik“ „den Einsatz weiterer nicht invasiver und

invasiver Verfahren zu verhindern und die Untersuchungsschritte in Richtung nicht-kardialer Ursachen frühzeitiger einzuleiten“. Ähnlich formuliert der AS den zu erwartenden, insbesondere patientenrelevanten Nutzen der Diagnosemethode in Abschnitt II.2: „Durch den sehr raschen und belastungsfreien Ausschluss einer KHK können für die Patienten belastende, invasive und mit Strahlung verbundene Methoden zur weiteren Diagnostik vermieden werden.“. An anderer Stelle in diesem Abschnitt ergänzt der AS auch die Vermeidung von Risiken, die durch Kontrastmittel bei Patientinnen und Patienten verursacht werden können. In Abschnitt IV.1.1c führt der AS die „Verminderung der Notwendigkeit aufwändiger invasiver und/oder radiologischer Diagnostik“ an und „dadurch Reduktion der Gefährdung durch Strahlung und durch bestimmte funktionelle Diagnostik. Die Patienten sparen Strahlung, Risiken durch invasive Techniken und ggf. Narkose, ungewohnte Belastung, Angst, Zeit und Reiseaufwand“. In Abgrenzung dazu führt der AS in Abschnitt II.1 aus, dass sich „außer in seltenen Fällen, wo ggf. eine leichte temporäre Hautreaktion auf das Haftmittel beobachtet werden kann“ „keine Risiken direkt aus der Anwendung“ der Phonokardiografie ergeben. Weiter führt der AS in Abschnitt II.2 aus: Bei etwa 50 % „der Patienten der beschriebenen Indikationsgruppe [kann mit der Phonokardiografie] eine KHK in kurzer Zeit und mit geringem Aufwand ausgeschlossen werden, ohne relevanten Verlust an diagnostischer Güte“. Zusätzlich gibt der AS an, dass durch die Anwendung der Phonokardiografie eine Ausgabenreduktion erzielt werden kann (Abschnitt II.2).

## 2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

### Indikation / Anwendungsgebiet

Aus dem Antrag geht nicht eindeutig hervor, welche genaue Zielpopulation der AS für die Methode sieht. An den einschlägigen Stellen im Antrag zur Zielpopulation (Abschnitt II.4 und IV.1.1.a) nennt der AS jeweils symptomatische Patientinnen und Patienten, die sich mit Brustschmerzen vorstellen und bei denen eine koronare Herzkrankheit ausgeschlossen werden soll. Allerdings beschreibt er diese Symptomatik unterschiedlich (bspw. „Brustschmerzen“ [Abschnitt II.4], „mit unklaren Brustschmerzen“ [Abschnitt II.1] oder „mit spezifischen oder unspezifischen Brustschmerzen“ [Abschnitt IV.1.1a]). Auch hinsichtlich des Anwendungsgebietes im Sinne eines konkreten Settings macht der AS abweichende Angaben (bspw. „kardiologische und hausärztliche Praxen“ sowie „Notaufnahmen von Krankenhäusern“ [Abschnitt II.5], „Einsatz bei einem Hausarzt, ambulant tätigem Kardiologen oder in einer Krankenhausambulanz“ [Abschnitt II.2] oder „kardiologisch-fachärztliche Versorgung“ [Abschnitt IV.1.1a]).

Insbesondere sind allerdings die vom AS dokumentierten Angaben zur mittels Diamond-Forrester-Score (DF-Score) ermittelten Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK nicht einheitlich („schwachen bis mittleren Vortestwahrscheinlichkeit von bis zu 85 %“ [Abschnitt II.1], „mit einer geringen bis mittleren Vortest-Wahrscheinlichkeit von bis zu 85 %“ [Benutzerhandbuch [2]] oder „zwischen 15 % und 85 %“ [Abschnitt IV.1.1a] und „zwischen 5 % und 15 %“ [Abschnitt V] – wobei letzterer Angabe gegenüber den vorangegangenen

Angaben eine aktualisierte Version zur Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit zugrunde liegt; siehe Abschnitt 2.7).

Ausgehend von den Angaben des AS in Abschnitt IV.1.1a und b wurde für die Bewertung des Potenzials der Phonokardiografie das Anwendungsgebiet folgendermaßen eingegrenzt.

Die Bewertung bezieht sich nachfolgend auf Patientinnen und Patienten mit Brustschmerzen, die nach Anamnese, klinischer Untersuchung und Durchführung einer Basisdiagnostik gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie 2019 (im Folgenden NVL 2019) [4] eine Vortestwahrscheinlichkeit zwischen 15 % und 85 % und damit eine Indikationsstellung zu nicht invasiven Verfahren zum Nachweis bzw. Ausschluss einer stenosierenden KHK aufweisen.

Dieses Anwendungsgebiet ergibt sich daraus, dass gemäß NVL 2019 für Patientinnen und Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit < 15 % keine weiterführende Diagnostik „angewendet werden, sondern eine andere Ursache der Beschwerden in Betracht gezogen werden“ soll [4]. Hingegen sollte für Patientinnen und Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit > 85 % „ohne weitere Diagnostik eine stenosierende KHK als Ursache der Beschwerden angenommen werden und mit der Therapieplanung [...] begonnen werden“ [4]. Die Verfasser der NVL 2019 weisen zudem darauf hin, dass die Anwendung des Modells von Diamond-Forrester aufgrund der für seine Aktualisierung verwendeten Daten „nicht direkt in den hausärztlichen Versorgungsbereich übertragen werden“ können [4]. Der NVL 2019 ist zu entnehmen, dass die Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit nach Anamnese und körperlicher Untersuchung sowie Basisdiagnostik erfolgt. Der NVL 2019 sind keine Schwellenwerte zum Vorliegen einer stenosierenden KHK ja / nein zu entnehmen (siehe unten: Kommentierung Vergleichsintervention). In der vorliegenden Bewertung wird die Population daher weiterhin auf solche Patientinnen und Patienten eingegrenzt, bei denen eine behandlungsbedürftige stenosierende KHK auszuschließen ist.

Die Bedeutung der aktuellen Weiterentwicklungen in der kardiologischen Diagnostik im Rahmen der 2019 erschienen, neuen ESC-Leitlinie werden in Abschnitt 2.7 dargestellt.

Zusammenfassend werden unter Hinzuziehung der vom AS genannten Altersbeschränkung sowie Gegenanzeigen, für die Bewertung des Potenzials Patientinnen und Patienten mit Brustschmerzen, ab einem Alter von 40 Jahren und ohne Vorgeschichte einer KHK als Zielpopulation betrachtet, bei denen nach Anamnese, körperlicher Untersuchung und Durchführung der Basisdiagnostik die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer stenosierenden KHK gemäß der NVL 2019 zwischen 15 % und 85 % beträgt und eine behandlungsbedürftige KHK ausgeschlossen werden soll.

### **Intervention**

Als Kernmerkmale der Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK können die nicht invasive und röntgenstrahlungsfreie Untersuchungsdurchführung in Ruhe zur Erfassung und Quantifizierung niedrigfrequenter Koronargeräusche mit Bestimmung eines Scorewertes

ermittelt aus der Zusammenführung einer vollautomatischen Analyse der akustischen Signale und ggf. personenspezifischer Daten, angesehen werden.

In den im Antrag eingereichten Studien wurden verschiedene Entwicklungsstufen einer Auswertungssoftware zur Bestimmung des Scorewertes entwickelt bzw. eingesetzt. Diese unterscheiden sich im Wesentlichen hinsichtlich der berücksichtigten akustischen Parameter sowie der Hinzuziehung von personenspezifischen Daten. Während sich zu letztgenannten in den vom AS zur Verfügung gestellten Publikationen uneinheitliche Informationen finden, ist dem Antrag (Abschnitt II.1 und Abschnitt III.1e) sowie dem Benutzerhandbuch [2] zu entnehmen, dass es sich hierbei um Angaben zum „Geschlecht, Altersgruppe, Art der Symptome [Benutzerhandbuch: typische Angina, atypische Angina bzw. nicht angiöse Brustschmerzen [2]] und Vorhandensein von Hypertonie“ [Benutzerhandbuch: keine Hypertonie bzw. Hypertonie, definiert als Patient weist systolischen Blutdruck von > 140 mmHG auf oder ist in medikamentöser Behandlung für systolischen Bluthochdruck [2]] handelt. Losgelöst von den infrage kommenden Kernmerkmalen der Methode bedarf es für eine Berücksichtigung in der vorliegenden Potenzialbewertung einer Erfüllung der Voraussetzungen für das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme gemäß § 6 MPG. Der AS stellt eine Konformitätserklärung für die aktuell in Verkehr befindliche Version 3 (Version 3.1, siehe Benutzerhandbuch [2]) zur Verfügung. Nach Kenntnis des AS handelt es sich bei seinem Angebot um das bisher einzige Produkt dieser Art, für das diese Bedingung erfüllt ist (Abschnitt III.1f). Mangels ausreichend zur Verfügung gestellter Informationen durch den AS, kann im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht beurteilt werden, ob die vom AS ebenda erwähnten „in ähnliche Richtung gehende Entwicklungsansätze im weitesten Sinne“ den hier beschriebenen Kernmerkmalen entsprechen. Sofern erforderlich, wird dieser Aspekt im Lichte der für die Bewertung des Potenzials heranzuziehenden Studien beleuchtet.

In Abschnitt IV.1.1a sowie den vom AS formulierten Eckpunkten einer Erprobungsstudie (Abschnitt V) finden sich explizite Angaben des AS, dass die Diagnosemethode als Triage-Test zum Einsatz kommen soll. Die vorliegende Bewertung der Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK bezieht sich daher nachfolgend ausschließlich auf eine solche Triage-Konstellation, das heißt, dass bei der zuvor eingegrenzten Gruppe von Patientinnen und Patienten (siehe oben) bei einem niedrigen Scorewert keine weiterführende Diagnostik bezüglich der Abklärung des Vorliegens einer KHK erfolgt und Patientinnen und Patienten mit einem hohen Scorewert dieser zugeführt werden.

Der im Benutzerhandbuch [2] genannte Trennwert von 20 ( $\leq 20$  bzw.  $> 20$ ) ist anhand der vom AS zur Verfügung gestellten Literatur zur Entwicklung der gegenständlichen Methode nachvollziehbar.

### **Vergleichsintervention / bisherige Versorgung**

Die Angaben des AS zur Vergleichsintervention in Abschnitt IV.1.1b sind im Wesentlichen nachvollziehbar. Das derzeitige diagnostische Vorgehen zum Nachweis einer behandlungsbedürftigen KHK bzw. deren Ausschluss bei Patientinnen und Patienten mit



Brustschmerzen, bei denen nach Anamnese, körperlicher Untersuchung und Durchführung der Basisdiagnostik die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer stenosierenden KHK zwischen 15 % und 85 % beträgt, sieht gemäß NVL [4] die Durchführung von weiterführender nicht invasiver Diagnostik vor.

Hierbei sind sogenannte funktionelle und morphologische Verfahren zu unterscheiden, deren Wahl u. a. in Abhängigkeit von dem zuvor ermittelten DF-Score getroffen werden soll. Als mögliche funktionelle Verfahren, die jeweils unter körperlicher oder pharmakologischer Belastung durchgeführt werden, benennt die NVL das Belastungs-EKG [Elektrokardiogramm], die Stress-Echokardiografie, die Myokard-Perfusions-SPECT [Single-Photonen-Emissionstomografie], die Myokard-Perfusions-PET [Positronen-Emissionstomografie], das Stress-Perfusions-MRT [Magnetresonanztomografie] und das Dobutamin-Stress-MRT, wobei die beiden letztgenannten derzeit nicht im Leistungsumfang der GKV abgebildet sind, wohl aber im Rahmen von IV[integrierte Versorgung]-Verträgen erstattet werden können. Zu berücksichtigen ist, dass das Belastungs-EKG lediglich für Patientinnen und Patienten mit einem DF-Score zwischen 15 % und 30 % zum Ausschluss einer KHK empfohlen wird. Auch das morphologische Verfahren der CT[Computertomografie]-Koronarangiografie wird ebenfalls nur für eine eingegrenzte Gruppe von Patientinnen und Patienten (DF-Score zwischen 15 % und 50 %) zum Ausschluss einer KHK empfohlen und ist nicht im Leistungsumfang der GKV abgebildet, soll aber im Rahmen von IV-Verträgen erstattet werden können [4].

Für die in der NVL empfohlenen nicht invasiven Verfahren kam in den u. a. zugrundeliegenden Testgütestudien in den allermeisten Fällen als Referenzstandard die invasive Koronarangiografie zum Einsatz und wurde eine stenosierende KHK mit einem koronarangiografisch nachgewiesenen Stenosegrad  $> 50\%$  des Gefäßdurchmessers definiert. Die invasive Koronarangiografie selbst ist nach den Ausführungen der NVL jedoch nicht regelhafter Bestandteil des Diagnosealgorithmus zum Ausschluss bzw. Nachweis einer KHK [4]. Vielmehr soll sie in ausgewählten Fällen im Rahmen der Therapieplanung angeboten werden und zwar nur dann, „wenn eine therapeutische Konsequenz im Sinne einer Revaskularisation zu erwarten ist“ (siehe S. 29 in [4]). Explizit benannt werden in diesem Zusammenhang Patientinnen und Patienten mit Bereitschaft zu einer Bypassoperation sowie Patientinnen und Patienten mit „persistierender Symptomatik bei optimaler konservativer Therapie und der Bereitschaft für eine Revaskularisationstherapie“ [4]. Insofern ist nicht davon auszugehen, dass die im Rahmen dieser Bewertung zu betrachtende Population (insbesondere mit Blick auf die Kriterien DF-Score und ohne Vorgeschichte einer KHK) in einem relevanten Ausmaß hierunter fallen würde.

### **Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen**

Das Ziel des Einsatzes der zur Bewertung vorgelegten Methode der Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK im oben konkretisierten Anwendungsgebiet ist insbesondere die Vermeidung von aufwändigerer nicht invasiver weiterführender Diagnostik, indem bereits durch Anwendung der Phonokardiografie eine stenosierende KHK hinreichend sicher ausgeschlossen werden soll. Der Nutzen für die Patientinnen und Patienten ergäbe sich durch die Vermeidung der andernfalls durchzuführenden nicht invasiven Verfahren. Hieraus ergäbe

sich eine Vermeidung der damit möglicherweise einhergehenden unerwünschten Ereignisse, die insbesondere im Kontext von Strahlenbelastung, Kontrastmittelverabreichung und körperlicher bzw. pharmakologischer Belastung auftreten können. Vor dem Hintergrund der in Deutschland noch vergleichsweise häufig durchgeführten invasiven Koronarangiografie wäre der Einsatz zudem mit der Erwartung verbunden, dass die Phonokardiografie auch einen Beitrag zu deren gezielterem Einsatz leisten könnte. Zudem ist als möglicher Vorteil zu bewerten, dass durch einen raschen Ausschluss einer stenosierenden KHK eine frühere Diagnose, Behandlung und Symptomlinderung von anderen, dem Brustschmerz zugrundeliegenden Krankheiten ermöglicht würde.

Die Einsparung von Untersuchungen ist aber nur dann als Vorteil anzusehen, wenn sich die Mortalität und / oder Morbidität gleichzeitig nicht relevant verschlechtern. Wesentlich hierfür ist eine sehr hohe Sensitivität der Phonokardiografie in der interessierenden Situation, damit durch ihren Einsatz möglichst wenige Fälle von KHK – mit absehbaren Folgen – übersehen werden.

Daher werden für die Bewertung des Potenzials betrachtet:

- diagnostische Güte (insbesondere Sensitivität bzw. negativer prädiktiver Wert [NPV] und Spezifität bzw. positiver prädiktiver Wert [PPV])
- Änderungen des diagnostischen Managements

Gesundheitsökonomische Evaluationen, wie bspw. Kosten, sind grundsätzlich nicht geeignet, das Potenzial der Methode zu bewerten.

## **2.2 Informationsbeschaffung**

Die Angaben zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie zur Studienselektion (Abschnitte IV.1.2 und IV.1.3) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

### **2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken**

#### **2.2.1.1 Darlegung des Antragstellers**

Zur Identifizierung von relevanten Studien war eine Suche in bibliografischen Datenbanken gefordert. Diese wurde vom AS durchgeführt.

#### **2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

Die Suchen des AS enthalten mehrere gravierende Mängel, darunter insbesondere:

- Der AS gibt an, Suchphrasen, wie z. B. „Acoustic detection of coronary artery disease“, für seine Suche verwendet zu haben. Um jedoch die Suche in ausreichender Sensitivität umzusetzen, sind üblicherweise eine Variation an einzelnen Freitextbegriffen bzw. zum

Teil auch gebräuchliche Phrasen (z. B. coronary heart disease) angemessen, nicht aber Phrasen bestehend aus 6 Wörtern zu verwenden.

- Zudem verwendet der AS keine ausreichende Variation von Suchbegriffen. So verwendet der AS z. B. für seine Recherchen den Suchbegriff „acoustic detection“, nicht aber den Begriff „acoustic device“. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Bewertung sind. Beispielsweise konnte die im Antrag beigefügte Publikation Schmidt 2019 [5] nicht über die Recherche des AS gefunden werden, dennoch wird sie beim Suchergebnis für die PubMed-Suche als eingeschlossen angegeben (Abschnitt IV.1.2, S. 35).

Darüber hinaus gibt der AS nicht die Suchstrategien sowie die erzielten Treffer für die Datenbanken an, die er neben PubMed und der Cochrane Library durchsucht hat. Eine Überprüfung dieser Suchen war daher nicht möglich.

## **2.2.2 Suche in Studienregistern**

### **2.2.2.1 Darlegung des Antragstellers**

Zur Identifizierung von relevanten Studien war eine Suche in Studienregistern gefordert. Diese wurde vom AS durchgeführt.

### **2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

Die Suchen in ClinicalTrials.gov und ICTRP Search Portal sind aufgrund der Dokumentation der Suchstrategien nicht nachvollziehbar. Nach der Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Gesamttrefferzahlen und der Feststellung erheblicher Abweichungen zu den dokumentierten Suchstrategien ist unklar, ob der AS in der Basic oder Advanced Search bzw. in welchen Suchfeldern und mit welchen Verknüpfungen der Suchbegriffe der AS seine Suche durchgeführt hat.

Zusätzlich wird aber deutlich, dass die Suche des AS nicht adäquat gewesen sein kann, da die vom AS eingeschlossenen Studien NCT02264717, NCT02913144, DRKS00016986 und DRKS000010492 laut der Auflistung der Treffer in den einzelnen Studienregistern (Abschnitt IV.1.3, S. 38 bis 60) nicht über die Recherche des AS gefunden werden, dennoch werden sie als eingeschlossen angegeben (S. 60 bis 62).

## **2.2.3 Studienselektion**

### **2.2.3.1 Darlegung des Antragstellers**

Der AS macht in den Abschnitten IV.1.2 und IV.1.3 jeweils Angaben zur Studienselektion.

### **2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

Die Selektion der Treffer aus der bibliografischen Recherche an Hand der formulierten Ein- und Ausschlusskriterien ist nicht systematisch dokumentiert. Darüber hinaus ist insbesondere die vom AS gewählte Formulierung des Ausschlusskriteriums „f“ kritisch hervorzuheben.

Dieses sieht einen Ausschluss von Methoden vor, die nicht „den Prinzipien“ des Medizinprodukts des AS entsprechen bzw. „nicht vergleichbar sind, weil [sie] auf anderen Überlegungen beim Algorithmus beruhen oder dieser nicht beschrieben ist“. Da unklar bleibt, wie dieses Kriterium angewendet wurde, ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet selektiert wurden, die von Relevanz für die vorliegende Bewertung sind. Die hiervon, aus Sicht des AS, betroffenen Treffer (Abschnitt IV.1.2, S. 21) sind anhand der vorliegenden Dokumentation nicht eindeutig nachvollziehbar.

Eine Überprüfung der Selektion war somit nicht zuverlässig möglich.

## **2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung**

Die Informationsbeschaffung ist aufgrund der oben beschriebenen Mängel nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen, bzw. diese haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des AS unvollständig ist.

## **2.3 Studienliste**

### **2.3.1 Darlegung des Antragstellers**

Die Angaben des AS zur Studienliste sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

#### **Studienpool**

Der AS führt in der Tabelle „Liste der gefundenen Studien“ in Abschnitt IV.1.4 3 abgeschlossene (AdoptCAD, BIOCAC und Dan-NICAD I), 3 laufende (Dan-NICAD II, AKUSTIK und VALIDATE), 1 geplante (FILTER-SCAD) und keine abgebrochenen Studien auf.

#### **Studiencharakteristika und Evidenzstufe / Ergebnissicherheit**

Die im Antragsformular (Abschnitt IV.1.4) vorgesehene Zuordnung des Studiendesigns zu einer Evidenzstufe nach der Verfahrensordnung des G-BA nimmt der AS jeweils nicht vor. Zur Ergebnissicherheit stellt der AS in Abschnitt IV.1.7 studienübergreifend fest: „Über die Qualität der Studien und der Durchführung ist kein Mangel bekannt“.

In die **abgeschlossene Studie AdoptCAD** (NCT01564628) wurden laut AS Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 18 Jahren eingeschlossen, die aufgrund eines in der Primärversorgung ermittelten Verdachts auf eine KHK eine Überweisung zur weiterführenden Diagnostik mittels nicht invasiver CT-Koronarangiografie und / oder invasiver Koronarangiografie aufwiesen. Unter Hinzuziehung der Informationen des AS in Abschnitt III.4a handelt es sich hierbei um die dort erwähnte prospektive klinische „Zulassungsstudie“ AC003, in der vor der weiterführenden Diagnostik bei allen Patientinnen und Patienten eine Phonokardiografie erfolgte. Die Studie wurde laut AS in der Zeit von März 2012 bis Mai 2013 in Dänemark durchgeführt. Der AS nennt die folgenden erfassten Endpunkte:

- „AUC“ (area under the receiver operating characteristic curve)
- „Sensitivität“

- „Spezifität“
- „NPV“ (negativer prädiktiver Wert)
- „PPV“ (positiver prädiktiver Wert)
- „CAD Prävalenz“ (Prävalenz KHK)

Gemäß den Ausführungen des AS in Abschnitt III.4a „wurde ein optimaler binärer Entscheidungsscore für eine obstruktive KHK ermittelt“. Der AS charakterisiert das Studiendesign mit „Eine Gruppe, sequenzielles Design“ sowie „Investigator initiiert“.

In die **abgeschlossene Studie BIOCAC** (NCT02913144) wurden laut AS asymptotische Personen im Alter zwischen 55 und 65 Jahren eingeschlossen, die „zuvor an der DanRisk-Studie teilgenommen hatten“. Die Studie wurde laut AS in der Zeit von September 2014 bis Juni 2015 in Dänemark durchgeführt. Der AS nennt die folgenden erfassten Endpunkte:

- „Spezifität“
- „CAD Prävalenz“ (Prävalenz KHK)

Der AS charakterisiert das Studiendesign mit „Eine Gruppe, sequenzielles Design“ sowie „Investigator initiiert“.

In die **abgeschlossene Studie Dan-NICAD I** (NCT02264717) wurden laut AS Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 40 Jahren eingeschlossen, die aufgrund eines in der Primärversorgung ermittelten Verdachts auf eine KHK eine Überweisung zur weiterführenden Diagnostik mittels nicht invasiver CT-Koronarangiografie und / oder invasiver Koronarangiografie zum Ausschluss einer KHK aufwiesen. Unter Hinzuziehung der Informationen des AS in Abschnitt III.4a erfolgte vor der weiterführenden Diagnostik bei allen Personen eine Phonokardiografie mit einem Auswertungsalgorithmus in der Version 2 sowie in der Version 3. Die Studie wurde laut AS in der Zeit von September 2014 bis Juni 2016 an 2 kardiologischen Zentren (Abschnitt III.4a) in Dänemark durchgeführt. Der AS nennt die folgenden erfassten Endpunkte:

- „AUC“ (area under the receiver operating characteristic curve)
- „Sensitivität“
- „Spezifität“
- „NPV“ (negativer prädiktiver Wert)
- „PPV“ (positiver prädiktiver Wert)
- „CAD Prävalenz“ (Prävalenz KHK)

Der AS charakterisiert das Studiendesign mit „Eine Gruppe, sequenzielles Design“.

Die vom AS als **laufend eingeordnete Studie Dan-NICAD II** (NCT03481712) schließt laut AS seit Januar 2018 in Dänemark Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 30 Jahren ein, die aufgrund eines in der Primärversorgung ermittelten Verdachts auf eine KHK eine Überweisung zur weiterführenden Diagnostik mittels nicht invasiver CT-Koronarangiografie und / oder invasiver Koronarangiografie aufweisen und bei denen eine Phonokardiografie erfolgen soll. Als primären Endpunkt benennt der AS „AUC-ROC für [Phonokardiografie] und Diamond-Forrester Wert nach KHK-Referenzdiagnostik mit CCTA [coronary computed tomographic angiography] und ICA-QCA [invasive coronary angiography quantitative coronary angiography]“. Der AS charakterisiert das Studiendesign mit „Eine Gruppe, sequenzielles Design“ sowie „Investigator initiiert“.

Die vom AS als **laufend eingeordnete Studie AKUSTIK** (DRKS00016986) schließt laut AS seit April 2019 an einer deutschen Herzklinik Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 40 Jahren ein, bei denen aufgrund von Brustschmerzen der Verdacht auf eine KHK vorliegt und dieser mittels Belastungs-EKG als weiterführende Diagnostik abgeklärt werden soll. Laut AS soll eine Phonokardiografie erfolgen, deren Ergebnis verblindet bleiben soll. Als Endpunkte benennt der AS „Vergleich [Phonokardiografie] Resultate mit Leitliniendiagnostik und zusätzlich dem Marburg-Score“ sowie „Sammlung der weiteren Diagnostik und klinischen Ereignisse für sechs Monate“. Der AS charakterisiert das Studiendesign mit „Eine Gruppe, sequenzielles Design“ sowie „Investigator initiiert“.

Die vom AS in der Tabelle „Liste der gefundenen Studien“ in Abschnitt IV.1.4 als **laufend eingeordnete Studie VALIDATE** (DRKS00010492) ist laut Angaben des AS in eben dieser Tabelle tatsächlich abgeschlossen. In diese Studie wurden laut AS Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 40 Jahren eingeschlossen, die aufgrund eines Verdachts auf eine stabile KHK eine Überweisung zur weiterführenden Diagnostik mittels invasiver Koronarangiografie aufwiesen. Laut AS sollte eine Phonokardiografie erfolgen. Unter Hinzuziehung der Informationen des AS in Abschnitt III.4a handelt es sich bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nach Einschätzung des AS nicht um die im vorliegenden Antrag interessierende Population. Die Studie „sollte aber weitere Erkenntnisse zur Verbesserung des Systems liefern“. Die Studie wurde laut AS in der Zeit von Januar 2016 bis März 2017 an 2 Studienzentren in Deutschland durchgeführt. Der AS benennt als primären Endpunkt den NPV sowie als „wesentliche sekundäre Endpunkte: AUC, Spezifität,“ sowie unerwünschte Ereignisse. Der AS charakterisiert das Studiendesign mit „Eine Gruppe, sequenzielles Design“ sowie „Investigator initiiert“.

Die vom AS als **geplant eingeordnete Studie FILTER-SCAD** soll laut AS ab Ende 2019 in Dänemark und in Schweden Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 30 Jahren „ohne bekannte KHK, aber mit Symptomen, die eine stabile KHK möglich erscheinen lassen, bei geringer bis mittlerer Wahrscheinlichkeit einer obstruktiven KHK“ einschließen. Laut AS vergleicht die Studie den Ausschluss einer stabilen KHK mittels Phonokardiografie mit dem mittels einer Standarddiagnostik. Als primären Endpunkt benennt der AS den „Unterschied zwischen den Gruppen in einer kumulativen Anzahl von nicht invasiven und invasiven

diagnostischen Tests ein Jahr nach Randomisierung“. Der AS charakterisiert das Studiendesign mit „Randomisierte, kontrollierte, parallele Gruppen“ sowie „Investigator initiiert“.

### **2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

#### **Studienpool**

Tabelle 1 liefert einen zusammenfassenden Überblick über die vom AS im Abschnitt IV.1.4 genannten Studien beziehungsweise Publikationen.

Bei den 3 vom AS als abgeschlossen bezeichneten Studien handelt es sich wie vom AS dargestellt um 1-armige Studien.

Wie im Folgenden kurz dargestellt, entspricht die Studienpopulation der Studie BIOCAC nicht der Zielpopulation des Antrags und wird deshalb nicht für die Bewertung herangezogen.

Die Studien AdoptCAD und Dan-NICAD I werden für die Bewertung herangezogen und im Folgenden dargestellt. Beide Studien wurden zur Weiterentwicklung und Optimierung des Auswertungsalgorithmus des antragsgegenständlichen Medizinprodukts durchgeführt. Da nur in der Publikation Schmidt 2019 [5] der Auswertungsalgorithmus in der aktuell implementierten Version 3.1 untersucht wird, sind diese Auswertungen als einzige heranzuziehen. Hierbei handelt es sich um Daten aus retrospektiven Auswertungen der Ergebnisse der 2 prospektiven Studien zur diagnostischen Güte. Es handelt sich um Daten zur Optimierung der Testgüte bei bekanntem Krankheitsstatus. Die Daten sind daher der Evidenzstufe III gemäß VerfO des G-BA [1] zuzuordnen.

Für alle übrigen vom AS gelisteten Studien liegen (noch) keine Ergebnisse vor, sodass sie für die Bewertung des Potenzials keine Erkenntnisse liefern konnten. Darunter befindet sich eine geplante randomisierte kontrollierte Studie (Evidenzstufe Ib), die im Folgenden ebenfalls kurz dargestellt wird.

Tabelle 1: Übersicht über die vom Antragsteller eingereichten Studien beziehungsweise Publikationen

Studie bzw. Publikation (Evidenzstufe)	Relevanz für Bewertung	Kommentar
<b>„abgeschlossene Studien“</b>		
AdoptCAD (III <sup>a</sup> ) NCT01564628 [6] Winther 2015 [7] Schmidt 2019 [5]	ja	
BIOCAC (III <sup>b</sup> ) NCT02913144 [8] Schmidt 2019 [5]	nein	Studienpopulation entspricht nicht der Zielpopulation des Antrags
Dan-NICAD I (III <sup>a</sup> ) NCT02264717 [9] Winther 2017 [10] Schmidt 2019 [5] <sup>c</sup>	ja	
<b>„laufende Studien“</b>		
Dan-NICAD II <sup>d</sup> (IIb <sup>e</sup> ) NCT03481712 [11]	nein	keine Vollpublikation zu Ergebnissen eingereicht
AKUSTIK (IIb <sup>e</sup> ) DRKS00016986 [12]	nein	keine Vollpublikation zu Ergebnissen eingereicht
VALIDATE <sup>f</sup> (IIb <sup>e</sup> ) DRKS00010492 [13]	nein	keine Vollpublikation zu Ergebnissen eingereicht
<b>„geplante Studien“</b>		
FILTER-SCAD (Ib <sup>g</sup> )	nein	keine Vollpublikation zu Ergebnissen eingereicht
<b>„abgebrochene Studien“</b>		
--	--	
<p>a. Bei den für die Bewertung des Potenzials heranzuziehenden Ergebnissen aus Schmidt 2019 handelt es sich um retrospektive Auswertungen der Ergebnisse von prospektiven Studien. Es handelt sich um Daten zur Optimierung der Testgüte bei bekanntem Krankheitsstatus (Evidenzstufe III).</p> <p>b. Würde die Studie der Fragestellung des Antrags entsprechen, wären die Ergebnisse aus Schmidt 2019 heranzuziehen. Hierbei könnte es sich allenfalls um retrospektive Auswertungen der Ergebnisse einer prospektiven Studie handeln. Bei den Daten handelt es sich um solche zur Optimierung der Testgüte bei bekanntem Krankheitsstatus (Evidenzstufe III).</p> <p>c. Ergänzend hierzu wurde im Rahmen der Projektbearbeitung die Publikation Nissen 2016 [14] identifiziert.</p> <p>d. Ergänzend hierzu wurde im Rahmen der Projektbearbeitung die Publikation Rasmussen 2019 [15] identifiziert.</p> <p>e. Anhand der vom AS zur Verfügung gestellten Informationen ist keine abschließende Einordnung der Evidenzstufe möglich. Es kann sich allenfalls um eine Studie zur diagnostischen bzw. prognostischen Güte bei unbekanntem Krankheitsstatus (Evidenzstufe IIb) handeln.</p> <p>f. Gemäß Studienregistereintrag ist die Studie seit März 2017 abgeschlossen.</p> <p>g. Entgegen den Angaben des AS ist die Studie zwischenzeitlich registriert: NCT04121949 [16]. Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (Evidenzstufe Ib).</p>		

### Studiencharakteristika und Evidenzstufe / Ergebnissicherheit

Für die vorliegende Potenzialbewertung werden ausschließlich solche Daten berücksichtigt, die sich auf eine Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK beziehen, für die die



Voraussetzungen für Inverkehrbringen und Inbetriebnahme gemäß § 6 MPG erfüllt sind (siehe Abschnitt 2.1.2).

Im Folgenden wird für die herangezogenen Daten jeweils detailliert beschrieben, welcher Evidenzstufe diese zuzuordnen sind und welche Ergebnissicherheit sie aufweisen. Für die übrigen Studien ist die jeweilige Evidenzstufe der Tabelle 1 zu entnehmen.

### ***AdoptCAD***

Bei der Studie **AdoptCAD** handelt es sich um eine prospektive Querschnittsstudie aus Dänemark, die gemäß Studienregistereintrag [6] in der Zeit von 03/2012 bis 10/2013 durchgeführt wurde. In die Studie konsekutiv eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 18 Jahren, mit Symptomen einer stabilen Angina Pectoris und daher erfolgter Überweisung zur nicht invasiven CT-Koronarangiografie und / oder invasiven Koronarangiografie. Ausschlusskriterien waren u. a. das Vorliegen einer instabilen Angina Pectoris oder eines akuten Koronarsyndroms, bekannte Arrhythmien oder eine Ruheherzfrequenz von  $> 85$  Schlägen pro Minute, bekannte diastolische Herzgeräusche aufgrund einer Herzklappenerkrankung, eine Ejektionsfraktion  $< 50$  %, vorherige Koronararterien-Bypass Operation, implantiertes Spenderherz oder mechanisches Herz, Unfähigkeit den Atem für 8 Sekunden anzuhalten (bspw. aufgrund von Asthma) und Hautverletzungen im Bereich des vierten Intercostalraums links (IC4-L) [6].

Die vorliegenden Unterlagen [5-7] beinhalten keine explizite Angaben dazu, ob es sich um Patientinnen und Patienten ohne eine bisherige KHK-Diagnose handelt. Den im Studienregister veröffentlichten Ergebnissen [17] ist zu entnehmen, dass insgesamt 306 Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen wurden. Für 298 Patientinnen und Patienten wird dort ein mittleres Alter von 62,3 Jahren (Standardabweichung [SD]: 10,4 Jahre) angegeben. Für die in Schmidt 2019 aus dieser Studie herangezogenen Patientinnen und Patienten (N = 199) wird ein mittleres Alter von 61,9 Jahren (SD: 11,0 Jahre) berichtet [5]. Von den dort berücksichtigten 199 Patientinnen und Patienten waren 93 Frauen (46,7 %). 165 (82,9 %) wiesen eine mittlere Vortestwahrscheinlichkeit von 15 % bis 85 % retrospektiv bestimmt mit dem DF-Score gemäß ESC 2013 auf [18].

Nach Durchführung der Phonokardiografie (die keine Relevanz für die weitere diagnostische Abklärung hatte) erfolgte die weiterführende Diagnostik hinsichtlich des Vorliegens einer stenosierenden KHK. CT-Koronarangiografiebefunde mit einem Stenosegrad  $> 50$  % sowie solche mit nichtauswertbaren Segmenten wurden als „abnormal“ eingeordnet [7]. Alle Patientinnen und Patienten mit solchen Befunden wurden entweder mittels myokardialer Perfusionsbildgebung oder invasiver Koronarangiografie abschließend hinsichtlich des Vorliegens einer stenosierenden KHK bewertet [7], wobei die vom AS zur Verfügung gestellten Informationen keine Details oder Ergebnisse zur Perfusionsbildgebung enthalten. Patientinnen und Patienten mit einem Stenosegrad  $\geq 50$  % wurden als solche mit einer stenosierenden KHK klassifiziert [5].

Diese Vorgehensweise zur Bestimmung des Vorliegens bzw. Nichtvorliegens einer stenosierenden KHK wird im Rahmen der vorliegenden Bewertung als geeignet angesehen, um die diagnostische Güte der Phonokardiografie zu ermitteln.

Je nach Quelle wurden Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV sowie die positive und negative Likelihood Ratio berichtet. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass es sich bei den jeweiligen Auswertungen um Studien zur Weiterentwicklung bzw. Optimierung des Auswertungsalgorithmus der mittels Phonokardiografie erhobenen Daten handelt. Dies gilt auch für den Algorithmus zum in Schmidt 2019 präspezifizierten Cut-off.

Die Ergebnispublikation im Studienregister [17] enthält zudem Angaben zur Gesamtmortalität, schwerwiegenden unerwünschten sowie unerwünschten Ereignissen. Darüber hinaus berichtet die Auswertung Schmidt 2019 für die Studien AdoptCAD und Dan-NICAD I gemeinsam vergleichende Werte zur Risikoklassifikation von Patientinnen und Patienten. Verglichen werden eine Risikoklassifikation allein auf Basis der Klassifizierung mittels DF-Score mit der einer Risikoklassifikation unter Hinzuziehung der retrospektiv ermittelten Ergebnisse der Phonokardiografie. Gemäß Ausführungen der Autorinnen und Autoren sollte sich diese Auswertung auf die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit einem retrospektiv bestimmten DF-Score gemäß ESC 2013 von 15 % bis 85 % beziehen. In Anlehnung an die Formulierung der Autorinnen und Autoren bzw. des AS in Abschnitt IV.1.7 werden diese Auswertungen nachfolgend bezeichnet als Werte zur Reklassifikation von Patientinnen und Patienten bei einer hypothetischen Anwendung der Phonokardiografie zur Selektion derjenigen Patientinnen und Patienten, für die auf Basis der Phonokardiografie keine weiterführende nicht invasive und / oder invasive Diagnostik erforderlich wäre.

Für diese Studie liegen nur verwertbare Auswertungen aus der Publikation Schmidt 2019 vor. Hierbei handelt es sich um eine nachträgliche Auswertung mit dem Auswertungsalgorithmus 3.1, der im Wesentlichen anhand der gleichen Daten optimiert worden war. Die vorliegenden Daten sind daher der Evidenzstufe III zuzuordnen. Insbesondere deshalb und u. a. aufgrund der hohen Nichtberücksichtigungsrate von Patientinnen und Patienten in der Auswertung Schmidt 2019 wird die Ergebnissicherheit daher im Rahmen der Potenzialbewertung als höchstens sehr gering eingestuft.

### ***BIOCAC***

Bei der Studie **BIOCAC** handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie aus Dänemark, die gemäß Studienregistereintrag [8] im Jahr 2009 startete. In die Studie wurden mittels zufälliger Stichprobe aus dem dänischen Nationalregister 1227 Personen mittleren Alters eingeschlossen, die gemäß Eingangsuntersuchungen keine KHK aufwiesen. Aus der vom AS zur Verfügung gestellten Publikation Schmidt 2019 [5] ist ersichtlich, dass 87,1 % der dort herangezogenen Auswahl von Personen (N = 572) keinerlei Symptome einer Angina Pectoris aufwiesen. Damit stimmt wenigstens die Studienpopulation nicht mit der vom AS definierten Zielpopulation (siehe Abschnitt 2.1.1) überein.

### ***Dan-NICAD I***

Bei der Studie **Dan-NICAD I** handelt es sich um eine prospektive Querschnittsstudie aus Dänemark, die gemäß Studienregistereintrag [9] in der Zeit von 09/2014 bis 05/2016 durchgeführt wurde. Eingebettet in diese Studie ist eine randomisierte kontrollierte Studie, deren Fragestellung für die vorliegende Bewertung nicht von Relevanz ist. In die Studie konsekutiv eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die aufgrund eines in der ambulanten kardiologischen Versorgung ermittelten Verdachts auf eine stenosierende KHK [10] eine klinische Indikation zur nicht invasiven CT-Koronarangiografie aufwiesen [9]. Ausschlusskriterien waren u. a. ein Alter von weniger als 40 Jahren, vorherige koronare Revaskularisation sowie eine Kontraindikation für Adenosin (stellvertretend für den Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit schwerwiegendem Asthma, fortgeschrittenem atrioventrikulärem Block oder kritischer Stenosierung der Aorta) [10].

Dem Abstrakt des publizierten Studienprotokolls [14] ist zu entnehmen, dass es sich um Patientinnen und Patienten ohne bekannte KHK handelt.

Gemäß Studienregistereintrag wurden 1676 Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen [9]. Diese Zahl beläuft sich in der Primärpublikation Winther 2017 auf  $N = 1675$  [10]. Die Autorinnen und Autoren berichten, dass für 11 Patientinnen und Patienten keine weiterführende Diagnostik abgeschlossen wurde und für wenigstens 190 Patientinnen und Patienten keine Phonokardiografie mit Risikobestimmung erfolgen konnte. In die Auswertung Schmidt 2019 gingen damit 1474 Patientinnen und Patienten ein mit einem mittleren Alter von 57,1 Jahren (SD: 8,8 Jahre) [5]. Von den ausgewerteten Patientinnen und Patienten waren laut [5] 52,3 % Frauen ( $N = 771$ )<sup>1</sup>. 83,4 % ( $N = 1230$ ) wiesen eine mittlere Vortestwahrscheinlichkeit von 15 % bis 85 % bestimmt mit dem DF-Score gemäß ESC 2013 [18] auf. Alle Patientinnen und Patienten wiesen Symptome einer Angina Pectoris auf.

Nach Durchführung der Phonokardiografie (die keine Relevanz für die weitere diagnostische Abklärung hatte) erfolgte die weiterführende Diagnostik hinsichtlich des Vorliegens einer stenosierenden KHK. CT-Koronarangiografiebefunde mit einem Stenosegrad  $> 50$  % sowie solche mit nichtauswertbaren Segmenten wurden als „abnormal“ eingeordnet [10]. Bei 4 Patientinnen und Patienten konnte keine CT-Koronarangiografie durchgeführt werden, diese wurden auf Basis eines CT-Kalzium-Scorings eingeordnet [10]. Patientinnen und Patienten mit solchen Befunden ( $N = 325$ ) wurden anschließend mittels invasiver Koronarangiografie gemäß klinischen Leitlinien abschließend hinsichtlich des Vorliegens einer stenosierenden KHK bewertet [10]. Patientinnen und Patienten mit einem Stenosegrad  $\geq 50$  % wurden als solche mit einer stenosierenden KHK klassifiziert.

---

<sup>1</sup> Hinsichtlich der Angaben zum Geschlecht finden sich in den Publikationen unterschiedliche Angaben: In Winter 2017 werden bei gleicher Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten 755 Frauen (51,2 %) dokumentiert [10].

Weitere Untersuchungen im Rahmen der Studie zur hämodynamischen Relevanz bei Patientinnen und Patienten mit einem bestimmten Stenosegrad (Messung der fraktionellen Flussreserve) spielen für die vorliegende Bewertung heranzuziehende Auswertung der Studie Dan-NICAD I in Schmidt 2019 keine Rolle, sodass hier auf eine weitere Beschreibung und Kommentierung verzichtet wird.

Diese Vorgehensweise zur Bestimmung des Vorliegens bzw. Nichtvorliegens einer stenosierenden KHK wird im Rahmen der vorliegenden Bewertung als geeignet angesehen, um die diagnostische Güte der Phonokardiografie zu ermitteln.

Je nach Quelle wurden die AUC, Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV sowie die positive und negative Likelihood Ratio für verschiedene Versionen des Klassifikationsalgorithmus berichtet. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass es sich bei den jeweiligen Auswertungen um Studien zur Weiterentwicklung bzw. Optimierung des Auswertungsalgorithmus der mittels Phonokardiografie erhobenen Daten handelt. Laut Studienregister eintrag sollten auch unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Anwendung der Phonokardiografie mit einem Beobachtungszeitraum bis 1 Woche nach Anwendung der Methode erhoben werden [9].

Darüber hinaus berichtet die Auswertung Schmidt 2019 für die Studien AdoptCAD und Dan-NICAD I gemeinsam Werte zur Reklassifikation von Patientinnen und Patienten bei einer hypothetischen Anwendung der Phonokardiografie zur Selektion derjenigen Patientinnen und Patienten, für die auf Basis der Phonokardiografie keine weiterführende nicht invasive und / oder invasive Diagnostik erforderlich wäre.

Für diese Studie liegen nur verwertbare Auswertungen aus der Publikation Schmidt 2019 vor. Hierbei handelt es sich um eine nachträgliche Auswertung mit dem Auswertungsalgorithmus 3.1, der im Wesentlichen anhand der gleichen Daten optimiert worden war. Die vorliegenden Daten sind daher der Evidenzstufe III zuzuordnen. Insbesondere deshalb wird die Ergebnis-sicherheit daher im Rahmen der Potenzialbewertung als höchstens sehr gering eingestuft.

### ***Dan-NICAD II***

**Dan-NICAD II** (NCT03481712) [11] ist eine prospektive multizentrische Querschnittsstudie in Dänemark, die in einem 1-armigen Design unter anderem die diagnostische Güte der Phonokardiografie zum Referenzstandard nicht invasive CT-Koronarangiografie und invasive Koronarangiografie an 2000 symptomatischen Patientinnen und Patienten untersucht. Zur Bewertung des geplanten Referenzstandards siehe Studie AdoptCAD bzw. Studie Dan-NICAD I. Unter den geplanten sekundären Endpunkten wird zudem die prognostische Güte der Phonokardiografie für einen Zeithorizont von 3, 5 und 10 Jahren ausgewiesen. Als geplanter Studienabschluss – vermutlich hinsichtlich der geplanten primären Endpunkte – ist Januar 2021 angegeben. Derzeit läuft noch die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten. Der Registereintrag wurde zuletzt im August 2019 aktualisiert.

### ***AKUSTIK***

**AKUSTIK** (DRKS00016986) [12] ist eine prospektive monozentrische Kohortenstudie in Deutschland, die in einem 1-armigen Design die Hypothese prüft, dass die Anwendung der Phonokardiografie „die Anzahl weiterer diagnostischer Tests bei Patienten mit Brustschmerz und Verdacht auf eine stabile KHK reduzieren kann, die ansonsten einer Standardevaluation inklusive Belastungs-EKG unterzogen werden“. 500 Patientinnen und Patienten in einem Alter von 40 Jahren oder älter mit Symptomen, welche auf eine KHK hindeuten, sowie einer Indikation zur kardiologischen Abklärung des Verdachts auf KHK sollen in die Studie eingeschlossen werden. Ausschlusskriterien sind u. a. eine bekannte KHK in der Vorgeschichte und ein DF Score > 85 %. Gemäß NVL ist ein Belastungs-EKG für Patientinnen und Patienten mit einer Vortestwahrscheinlichkeit zwischen 15 % und 30 % vorgesehen [4], sodass fraglich ist, ob die Studie AKUSTIK vollständig die Population der Fragestellung des vorliegenden Antrags hinsichtlich dieses Kriteriums abbildet. Die Ergebnisse der Phonokardiografie sollen verblindet bleiben und die Diagnostik und Behandlung nicht beeinflussen. Sofern aufgrund der Ergebnisse „der üblichen klinischen Abklärung, mit Anamneseerhebung, Ruhe-EKG, Belastungs-EKG und Echokardiografie“ indiziert, soll eine „weiterführende Standarddiagnostik und –therapie“ erfolgen. Unter den geplanten primären Endpunkten wird der hypothetische Anteil von Patientinnen und Patienten genannt, die keiner Abklärungsdiagnostik zugeführt worden wären, wäre das Ergebnis der Phonokardiografie mit dem Cut-off-Wert  $\leq 20$  berücksichtigt worden. Darüber hinaus soll die Prävalenz einer stenosierenden KHK bei Patientinnen und Patienten mit einem Phonokardiografie-Ergebnis kleiner als dem präspezifizierten Cut-off erhoben werden sowie ein Vergleich der Anteile von Patientinnen und Patienten mit einem Phonokardiografie-Ergebnis kleiner bzw. größer dem präspezifizierten Cut-off, „die während der 6-monatigen Nachbeobachtung ein bedeutsames koronares Ereignis (Major Adverse Event) haben“ erfolgen. Angaben zum geplanten Studienabschluss finden sich nicht im vom AS dokumentierten Studienregistereintrag. Derzeit läuft noch die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten, die wie vom AS dargelegt, im April 2019 startete.

### ***VALIDATE***

**VALIDATE** (DRKS00010492) [13] ist eine prospektive multizentrische Querschnittsstudie in Deutschland, die in einem 1-armigen Design die diagnostische Güte der Phonokardiografie zum Referenzstandard invasive Koronarangiografie an 200 Patientinnen und Patienten mit Symptomen einer stabilen KHK, die einer invasiven Koronarangiografie zugewiesen wurden, prüfte. Vor dem Hintergrund des gewählten Referenzstandards und der aktuellen Empfehlungen in der NVL [4], ist davon auszugehen, dass es sich um Patientinnen und Patienten handelt, für die bereits ein Ischämie-Nachweis nach erfolgter nicht invasiver Diagnostik vorliegt. In diesem Fall würde Studie VALIDATE nicht die Population der Fragestellung des vorliegenden Antrags abbilden. Die Studie startete im April 2016 und endete im März 2017. Insofern handelt es sich um eine bereits abgeschlossene Studie, für die der AS jedoch keine Ergebnisse zur Verfügung stellt.

***FILTER-SCAD***

Entgegen den Angaben des AS ist die Studie **FILTER-SCAD** zwischenzeitlich registriert: NCT04121949 [16]. Die Studie untersucht in einem multizentrischen randomisierten einfach verblindeten Studiendesign in Dänemark und Schweden den Vergleich einer Triage-Diagnosestrategie mit Phonokardiografie gefolgt von nicht invasiver und ggf. invasiver Diagnostik (jeweils sofern erforderlich) mit einer Standarddiagnosestrategie, d. h. Auswahl der Patientinnen und Patienten für eine weiterführende nicht invasive Diagnostik und ggf. im Anschluss invasive Diagnostik (jeweils sofern erforderlich) allein auf Basis des DF-Scores. In die Studie sollen 2000 Patientinnen und Patienten mit einem Mindestalter von 30 Jahren, ohne Vorgeschichte einer KHK, mit Symptomen, die auf eine obstruktive KHK hindeuten und einer niedrigen bis mittleren Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK (DF-Score 0 bis 85 %) eingeschlossen werden. Ausschlusskriterien sind u. a. ein DF-Score  $> 85 \%$ , implantiertes Spenderherz, mechanisches Herz oder Herzschrittmacher, sowie bestimmte anatomische Begebenheiten und Hautbeschaffenheiten im Aufzeichnungsbereich für die Phonokardiografie. Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe sollen laut Studienregister eintrag gemäß den Empfehlungen der aktuellen „ESC guidelines for patients with low to intermediate likelihood of stable CAD“ behandelt werden. Im Studienregister wird angegeben, dass bei Patientinnen und Patienten mit einem DF-Score  $< 15 \%$  daher eine KHK ausgeschlossen werden soll und Patientinnen und Patienten mit einem DF-Score zwischen  $15 \%$  und  $85 \%$  einer nicht invasiven Diagnostik zugeführt werden sollen. Bei Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe soll in erstgenannter Gruppe (DF-Score  $< 15 \%$ ) eine KHK dann ausgeschlossen werden, wenn sich aus der Auswertung der Phonokardiografie ein Wert  $< 30$  ergibt und in der zweiten Gruppe (DF-Score zwischen  $15 \%$  und  $85 \%$ ), wenn sich aus der Auswertung der Phonokardiografie ein Wert  $\leq 20$  ergibt.

Gemäß Studienhypothese (Vermeidung unnötiger Diagnostik ohne Gefährdung der Patientensicherheit) ist als primärer Endpunkt die kumulative Anzahl nicht invasiver und invasiver Untersuchungen für einen Beobachtungszeitraum von 1 Jahr ausgewiesen. Der sekundäre Endpunkt ist definiert als die Inzidenz schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse (kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlicher Herzinfarkt, instabile Angina Pectoris, Herzversagen sowie Schlaganfall) im Beobachtungszeitraum von 1 Jahr. Darüber hinaus sind weitere differenzierte Auswertungen geplant. Darunter findet sich zum jetzigen Zeitpunkt keine, die ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK, d. h. einem DF-Score zwischen  $15 \%$  und  $85 \%$  aufweisen. Da die in der Studie eingesetzte nicht invasive Diagnostik u. a. auch CT-Koronarangiografie sowie Koronar-MRT („cardiac magnetic resonance imaging“) beinhaltet, die derzeit nicht im Leistungsumfang der gesetzlichen Krankenversicherung abgebildet sind (siehe [4]), ist nicht abschließend zu beurteilen inwieweit die in dieser Studie ermittelten Ergebnisse zu Managementänderungen im diagnostischen Vorgehen auf den deutschen Kontext übertragbar sein werden. Gemäß Studienregister wird ein langfristiges Follow-up der Studienpopulation für insgesamt 10 Jahre in Erwägung gezogen. Die hierfür erforderlichen Informationen würden dann aus den jeweiligen nationalen Registern ermittelt werden.

Als geplanter Studienabschluss – vermutlich hinsichtlich der als solchen ausgewiesenen geplanten primären Endpunkte – ist Dezember 2021 angegeben. Der Studienstatus wird seit November mit „recruiting“ angegeben. Der Registereintrag wurde zuletzt im Dezember 2019 aktualisiert.

Da für die Studien Dan-NICAD II, AKUSTIK, VALIDATE und FILTER-SCAD keine Ergebnisse vorliegen, konnten diese für die Bewertung des Potenzials keine Erkenntnisse liefern. Für die Bewertung des Potenzials werden im Folgenden die in Schmidt 2019 [5] präsentierten Auswertungen für die Studien AdoptCAD und Dan-NICAD I herangezogen.

## 2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien

### 2.4.1 Darlegung des Antragstellers

Der AS stellt in Abschnitt IV.1.5 Ergebnisse zu AUC, Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV sowie unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Anwendung der Phonokardiografie dar. Für die vorliegende Bewertung werden im Folgenden die vom AS dargestellten Ergebnisse zu Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV sowie unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Anwendung der Phonokardiografie berücksichtigt, nicht jedoch die vom AS berichteten Ergebnisse zu AUC. Darüber hinaus berichtet der AS in Abschnitt IV.1.7 Werte zur Reklassifikation von Patientinnen und Patienten bei einer hypothetischen Anwendung der Phonokardiografie zur Selektion derjenigen Patientinnen und Patienten, für die auf Basis der Phonokardiografie keine weiterführende nicht invasive und/oder invasive Diagnostik erforderlich wäre. Diese werden ebenfalls für die Potenzialbewertung berücksichtigt.

Nicht dargestellt werden die vom AS berichteten Ergebnisse zur Studie BIOCAC, da wenigstens die Studienpopulation nicht mit der vom AS definierten Zielpopulation übereinstimmt (siehe Abschnitt 2.3.2). Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich somit auf die Ergebnisse der 2 für die Bewertung heranzuziehenden Studien AdoptCAD und Dan-NICAD I unter Anwendung des Klassifikationsalgorithmus in der aktuell implementierten Version 3.1., für den die Voraussetzungen für Inverkehrbringung und Inbetriebnahme gemäß § 6 MPG erfüllt sind (siehe Abschnitt 2.1.2).

Zu der Studie **AdoptCAD** berichtet der AS für 228 ausgewertete Patientinnen und Patienten und bei einer KHK-Prävalenz von 29 % eine Sensitivität von 98,3 % (95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI]: [90,8 %; 100 %]) und eine Spezifität von 31,2 % (95 %-KI: [23,7 %; 39,5 %]). Darüber hinaus dokumentiert der AS einen NPV von 97,8 % (95 %-KI: [88,2 %; 99,9 %]) sowie einen PPV von 37,0 % (95 %-KI: [29,4 %; 45,2 %]). Zudem dokumentiert der AS, dass keine unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Anwendung der Phonokardiografie aufgetreten sind.

Zu der Studie **Dan-NICAD I** berichtet der AS für 1474 ausgewertete Patientinnen und Patienten und bei einer KHK-Prävalenz von 10 % eine Sensitivität von 85,0 % (95 %-KI: [78,3 %; 90,2 %]) und eine Spezifität von 42,8 % (95 %-KI: [40,1 %; 45,5 %]). Darüber hinaus dokumentiert der AS einen NPV von 96,1 % (95 %-KI: [94,2 %; 97,5 %]) sowie einen PPV

von 14,7 % (95 %-KI: [12,4 %; 17,2 %]). Zudem dokumentiert der AS, dass keine unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Anwendung der Phonokardiografie aufgetreten sind.

Referenzierend auf Schmidt 2019 [5] berichtet der AS in Abschnitt IV.1.7 darüber hinaus Werte zur Reklassifikation von Patientinnen und Patienten bei einer hypothetischen Anwendung der Phonokardiografie zur Selektion derjenigen Patientinnen und Patienten, für die auf Basis der Phonokardiografie keine weiterführende nicht invasive und / oder invasive Diagnostik erforderlich wäre. Die Darstellung der Ergebnisse in Abschnitt IV.1.7 durch den AS wurde im Rahmen der vorliegenden Bewertung in der Weise berücksichtigt, als die Ergebnisse anhand des übermittelten Volltexts ausgewertet wurden (siehe Abschnitt 2.4.2).

#### **2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

Die Aussagekraft der für die Bewertung herangezogenen Daten ist sehr stark eingeschränkt, insbesondere weil hier ein Auswertungsalgorithmus an einer Population optimiert wurde und keine nachfolgende Validierung an einer unabhängigen Stichprobe erfolgte.

Die Auswertungen der Studien AdoptCAD und Dan-NICAD I beruhen auf einem Auswertungsalgorithmus, der erst anhand eines hohen Anteils von Phonokardiografieaufzeichnungen von Patientinnen und Patienten dieser beiden Studien entwickelt und kalibriert wurde. In Schmidt 2019 heißt es: „The current algorithm version 3.1 was developed and calibrated in a subset including 1201 patients from the current database [...]“ [5]. Da diese Datenbank auch Aufzeichnungen aus der oben genannten BIOCAC Studie enthält und diese schlussendlich mit insgesamt 572 Patientinnen und Patienten vertreten sein soll, ist der Anteil der aus AdoptCAD und Dan-NICAD I eingegangenen Daten unklar. Davon unbenommen führen die Autoren weiter aus, dass zudem eine weitere Optimierung des Algorithmus anhand aller Phonokardiografieaufzeichnungen vorgenommen wurde. Der Algorithmus für eine Klassifizierung in Patientinnen und Patienten mit niedrigem (Ausschluss KHK) bzw. erhöhtem Risiko für eine KHK (und daher Empfehlung für weiterführende Diagnostik) wurde derart optimiert, dass für 90 % der bekannt Erkrankten ein Auswertungsergebnis größer dem vorab festgelegten Cut-off resultiert. Die Autoren der Publikation waren sich der Problematik hinsichtlich ihres Vorgehens bewusst und führten zur Absicherung Kreuzvalidierungen durch, um eine mögliche Überanpassung des Modells zu überprüfen. Mit dem Verweis auf eine lediglich „small decrease in AUC of 0,009“ [5] kommen die Autoren zu dem Schluss, dass es sich lediglich um eine unbedeutende Überanpassung handelt. Inwieweit dies tatsächlich zutrifft, kann jedoch erst mittels Validierung des Auswertungsalgorithmus an einer unabhängigen Stichprobe beurteilt werden.

Den vom AS präsentierten Daten liegen darüber hinaus stark selektionierte Ausgangsdaten zugrunde, sodass eine Verzerrung der berichteten Ergebnisse zur diagnostischen Güte der Methode anzunehmen ist. Dies gilt insbesondere für die Studie AdoptCAD. Gegenüber den gemäß Studienregistereintrag [17] ursprünglich eingeschlossenen 306 Patientinnen und Patienten bzw. 298 ausgewerteten Patientinnen und Patienten, finden hiervon – anders als vom AS dokumentiert – lediglich Daten von 199 Patientinnen und Patienten Berücksichtigung in der



Auswertung von Schmidt 2019 [5]. Hieraus ergibt sich ein Nichtberücksichtigungsanteil von mehr als 30 %. Ausgehend von den präsentierten Ergebnissen im Studienregistereintrag ist davon auszugehen, dass für 298 Patientinnen und Patienten auswertbare Phonokardiografieaufzeichnungen vorlagen. Insofern ist schon nicht nachvollziehbar, wie die Ausgangsbasis von 255 Patientinnen und Patienten in der Primärpublikation [7] zustande kommt. Dort werden letztendlich lediglich Daten von 228 Patientinnen und Patienten für die Auswertungen herangezogen. Diese Differenz wird neben Protokollverletzungen (Phonokardiografie oder Koronarangiografie wurde nicht durchgeführt:  $n = 6$ ) dadurch begründet, dass der dort zum Einsatz gekommene Auswertungsalgorithmus Arrhythmien identifiziert hat ( $n = 7$ ), die eine Gegenanzeige für die Anwendung darstellten. Weitere 12 Aufzeichnungen wurden aufgrund von übermäßigen Umgebungsgeräuschen bzw.  $n = 2$  aufgrund von zu leisen Herzgeräuschen verworfen.

In Schmidt 2019 werden keine studienspezifischen Gründe für das Verwerfen von bestehenden Phonokardiografieaufzeichnungen präsentiert. Oben genannte Gründe finden sich jedoch auch hier für die herangezogenen Phonokardiografieaufzeichnungen aus den Studien AdoptCAD, BIOCAC<sup>2</sup> und Dan-NICAD I wieder. Hinzu kommen sogenannte systembedingte Fehler: „algorithm related errors“ bzw. „Device-related problems“. In Schmidt 2019 machten diese mehr als 40 % der insgesamt 139 verworfenen Aufzeichnungen aus [5]. Durch solche sogenannten systembedingten Fehler werden in der Primärpublikation zur Studie Dan-NICAD I 15 % der Fälle von wenigstens 190 nicht erfolgten Bewertungen auf Basis der Phonokardiografie begründet [10]. Die Identifikation von Arrhythmien als auch übermäßige Umgebungsgeräusche begründeten dort jeweils ca. 25 % der Nichtberücksichtigung von Phonokardiografieaufzeichnungen. Weitere ca. 25 % werden damit begründet, dass der IC4 nicht identifiziert werden konnte [10]. Für die Identifikation des IC4 liefert das vom AS zur Verfügung gestellte Benutzerhandbuch [2] für die gegenwärtig in Verkehr befindliche Ausführung des Phonokardiographiesystems detaillierte Anweisungen inklusive Visualisierung in Form von Bildern und dem Hinweis auf die Notwendigkeit den Vorgang zu üben. Auch auf das Erfordernis einer geräuscharmen Umgebungskulisse weist der AS im Antrag wie im Benutzerhandbuch [2] explizit hin. Dennoch stellt sich die Frage, inwieweit die Qualität der herangezogenen Phonokardiografieaufzeichnungen außerhalb von Studien realisierbar ist, was für die Übertragbarkeit der berichteten Ergebnisse des AS relevant wäre. Aufgrund offenkundig möglicher nichtverwertbarer Phonokardiografieaufzeichnungen ist der durch den AS postulierte Nutzen durch eine Vermeidung weiterführender Diagnostik und damit einhergehender möglicher Nebenwirkungen letztendlich nicht für alle Patientinnen und Patienten, bei denen der Test angewendet wird, gegeben.

Anders als für die antragsgegenständliche Methode konkretisiert, beziehen sich die in Schmidt 2019 berichteten Daten zur diagnostischen Güte auch auf Patientinnen und Patienten mit einem DF-Score sowohl  $< 15$  % als auch  $> 85$  %. Die für die vorliegende Bewertung des

---

<sup>2</sup> Siehe Abschnitt 2.3.2: Studienpopulation stimmt nicht mit der vom AS definierten Zielpopulation überein und wird daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Potenzials interessierende Population mit einem DF-Score zwischen 15 % und 85 % ist in den Auswertungen zu den beiden herangezogenen Studien jeweils mit etwas mehr als 80 % repräsentiert (AdoptCAD: 82,9 % und Dan-NICAD I: 83,4 %). Dem vom AS zur Verfügung gestellten Benutzerhandbuch [2] ist zu entnehmen, dass das Produkt bei einem DF-Score > 85 % automatisch ein Auswertungsergebnis präsentiert, das die untersuchte Person als solche mit einem erhöhten Risiko für eine KHK klassifiziert, bzw. eine Information ausweist, dass eine weiterführende Diagnostik erfolgen sollte. Damit sind allein 20 von 57 richtig positiven Testergebnissen für die Studie AdoptCAD (35 %) und 31 von 130 richtig positiven Testergebnissen für die Studie Dan-NICAD I (24 %) zu erklären. Patientinnen und Patienten mit einem DF-Score < 15 % stellten in der Studie AdoptCAD 7 % und in der Studie Dan-NICAD I 14,5 % der Population. Mangels Angaben zu diskordanten Ergebnissen der Phonokardiografie gegenüber der Klassifizierung der jeweiligen Studienpopulation mittels DF-Score kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob diese ebenfalls jeweils vollständig den richtig negativen Testergebnissen zuzuordnen sind. Im Fall von AdoptCAD könnte dies 14 von 44 richtig negativen Testergebnissen (32 %) und im Fall von Dan-NICAD I 213 von 565 richtig negativen Testergebnissen (38 %) betreffen. Die mögliche Auswirkung auf den NPV wurde im Rahmen eines Worst-Case-Szenarios untersucht (siehe unten).

In Schmidt 2019 [5] wird anhand von Daten aus AdoptCAD und Dan-NICAD I untersucht, welche Folgen die Anwendung der Phonokardiografie in Hinblick auf den weiteren Behandlungsverlauf hätte. Die Autorinnen und Autoren berichten, dass anstelle von ursprünglich 1395 Patientinnen und Patienten mit einem DF-Score zwischen 15 % und 85 % nur noch 923 Patientinnen und Patienten einer weiterführenden Diagnostik zugeführt würden. Damit bliebe durch Einsatz der Phonokardiografie etwa einem Drittel ( $n = 472$ ) der Patientinnen und Patienten mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit eine Folgediagnostik erspart [5].

Um die diagnostische Güte der Phonokardiografie nicht wie oben für alle Patientinnen und Patienten, sondern nur für die interessierende Population mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit zu berechnen, fehlen in Schmidt 2019 entsprechende Angaben der Vierfeldertafel-Daten mit den Phonokardiografieergebnissen eingeschränkt auf Patientinnen und Patienten mit einem DF-Score zwischen 15 % und 85 %.

Insgesamt 699 Patientinnen und Patienten wurden unter Hinzunahme der Phonokardiografieergebnisse mit niedriger Wahrscheinlichkeit für eine KHK klassifiziert. Davon hatten 227 Patientinnen und Patienten einen niedrigen (< 15 %) DF-Score. Zusätzlich 472 Patientinnen und Patienten mit mittlerem DF-Score attestierte die Phonokardiografie ein niedriges Risiko für eine KHK. In der Gesamtpopulation erhielten laut der Publikation Schmidt 2019 633 Patientinnen und Patienten ein solches Phonokardiografie-Bewertungsergebnis, sodass also  $699 - 633 = 66$  (29,1 %) der 227 Patientinnen und Patienten mit einem niedrigen DF-Score durch die Phonokardiografie höher klassifiziert worden sein müssen. Von den 472 Patientinnen und Patienten mit mittlerem DF-Score und Phonokardiografie-Bewertung niedriges KHK-Risiko ist nicht bekannt, wie viele richtig- und falsch-negativ waren: der NPV für die interessierende Population lässt sich somit nicht berechnen. Unter der Annahme, die 24 falsch-

negativen Ergebnisse, die für die Gesamtpopulation in Tabelle 2 der Ergebnispublikation [5] angegeben sind, fielen alle in die Gruppe mit mittlerem DF-Score, dann wäre der NPV in dieser Worst-case-Betrachtung 94,9 (95 %-KI: [92,5; 96,6]). Aus der Berücksichtigung der Gesamtpopulation anstelle der interessierenden Population (DF-Score 1 zwischen 15 % und 85 %) ergibt sich somit kein grundlegend niedrigerer NPV. Davon unberührt bleiben die oben diskutierten darüber hinausgehenden Aspekte.

Der AS dokumentiert, dass sowohl in der Studie AdoptCAD als auch in der Studie Dan-NICAD I jeweils keine unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Anwendung der Phonokardiografie aufgetreten sind. Abgesehen von den absehbaren Konsequenzen vorenthaltener wirksamer Therapie scheint die diagnostische Methode keine Schäden zu verursachen.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse auf Basis der Studien AdoptCAD und Dan-NICAD I bei höchstens sehr geringer Ergebnissicherheit in Bezug zum Referenzstandard CT-Koronarangiografie und ggf. invasive Koronarangiografie für die Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK eine Sensitivität von 98,3 % (95 %-KI: [90,8 %; 100 %]; AdoptCAD) bzw. 85,0 % (95 %-KI: [78,3 %; 90,2 %]; Dan-NICAD I) und einen NPV von 97,8 %, (95 %-KI: [88,2 %; 99,9 %]; AdoptCAD) bzw. 96,1 % (95 %-KI: [94,2 %; 97,5 %]; Dan-NICAD I). Trotz der anzunehmenden Überschätzung der diagnostischen Güte deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Phonokardiografie bei Patientinnen und Patienten mit Brustschmerzen, ab einem Alter von 40 Jahren und ohne Vorgeschichte einer KHK und bei denen nach Anamnese, körperlicher Untersuchung und Durchführung der Basisdiagnostik die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer stenosierenden KHK gemäß der NVL 2019 zwischen 15 % und 85 % beträgt, als Triage-Test durch den Ausschluss einer stenosierenden KHK weiterführende Diagnostik und damit einhergehende mögliche Nebenwirkungen vermeiden könnte.

## **2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials**

### **2.5.1 Darlegung des Antragstellers**

Die Angaben des AS zu weiteren aussagekräftigen Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials in Abschnitt IV.1.6 sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Der AS verweist in diesem Abschnitt auf 4 Publikationen [19-22] und 1 Kongress-Abstract [23] zur technischen (Weiter)Entwicklung des von ihm angebotenen Medizinproduktesystems jeweils auf Basis von Phonokardiografieaufzeichnungen bei Patientinnen und Patienten, „die zur Koronarangiografie vorgesehen waren“. Er ergänzt diese um eine Publikation zur „technische[n] Beschreibung und Erläuterung des Prototyps“ [24] und vermerkt: „keine neu erhobenen klinischen Daten“. Dies gilt gemäß AS auch für die in diesem Abschnitt genannte Publikation Thomas 2016 [25], bei der es sich laut AS um eine „Zusammenfassung der bis dahin durchgeführten klinische[n] und technische[n] Studien verschiedener Systeme“ handelt.

Des Weiteren nennt der AS 2 Abstracts zu „gesundheitsökonomische[n] Betrachtung[en] des Nutzens bei Anwendung“ des von ihm angebotenen Medizinprodukts [26,27], einmal im Kontext „zur Verbesserung der Diagnostik (nicht zum rule-out) bei Verdacht auf KHK“ im dänischen Gesundheitssystem [26] basierend auf den Daten der Studie AdoptCAD und einmal im Kontext „als rule-out Diagnostik bei Verdacht auf KHK“ im deutschen GKV-System [27]

basierend auf den Daten der Studie Dan-NICAD I. Der AS dokumentiert mögliche Einsparungen pro Patientin und Patient im jeweiligen Versorgungskontext.

Der AS nennt zudem einen Abstract mit „Ergebnisse[n] der Studie Dan-NICAD [I]“ [28].

Darüber hinaus listet der AS in diesem Abschnitt das Benutzerhandbuch [2], eine aktuelle Konformitätserklärung sowie ein „gültiges EC Certificate“ und kommentiert, dass es sich hierbei nicht um eine Studie handelt.

### 2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Bei den vom AS zur Verfügung gestellten Unterlagen zur technischen (Weiter-)Entwicklung des vom ihm angebotenen Medizinproduktesystems [19-23] handelt es sich jeweils um Veröffentlichungen zur Testung und Fortentwicklung der dem antragsgegenständlichen Medizinprodukt zugrunde liegenden Hard- und/oder Software. Diesen können keine zusätzlichen Informationen entnommen werden, die zu einer Beurteilung des Potenzials der Methode Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK beitragen können. Dennoch zu erwähnen sind die in Schmidt 2015 [22] dokumentierten unterschiedlichen Ergebnisse für Frauen und Männer unter Verwendung des dort untersuchten Vorgängersystems: Weibliche Patientinnen erhielten statistisch signifikant niedrigere Phonokardiografie-Bewertungsergebnisse im Vergleich zu männlichen Patienten ( $p < 0,001$ ). An anderer Stelle in der Publikation heißt es, dass dies der Fall bei denjenigen Patientinnen gewesen sei, bei denen keine KHK diagnostiziert wurde. Laut Autoren konnten weitere Analysen der Phonokardiografiedaten eine Ursache hierfür eingrenzen („Analysis of the selected features shows that the two features from the 25-250 Hz band performed less optimal in females“) [22]. Als Ursache hierfür diskutieren die Autoren die aufgrund der Brust der Frau resultierenden größere Distanz zwischen Herz und Aufnahmegerät. Inwieweit sich hieraus Änderungen am Medizinprodukt ergaben, die diese unterschiedliche Performance ggf. behoben haben, ist aus den zur Verfügung gestellten Unterlagen nicht ersichtlich. Für die in der vorliegenden Bewertung heranzuziehenden Studien AdoptCAD und Dan-NICAD I liegen keine Subgruppenanalysen vor. In Schmidt 2019 werden lediglich übergreifende Auswertungen präsentiert, die auch die Patientinnen und Patienten der Studie BIOCAC inkludieren, deren Studienpopulation nicht mit der vom AS definierten Zielpopulation übereinstimmt (siehe Abschnitt 2.3.2). Der Anteil der BIOCAC-Studienpopulation beträgt 25,5 % an der insgesamt ausgewerteten Population von 2245 Patientinnen und Patienten. Als Ergebnis der übergreifenden Auswertung berichten die Autoren für Frauen eine(n)

- niedrigere Sensitivität: 75,4 % (95 %-KI: [63,1; 85,2 %]); Männer: 94,6 % (95 %-KI: [89,6 %; 97,6 %]);  $p < 0,001$
- höhere Spezifität: 53,1 % (95 %-KI: [50,2 %; 56,1 %]); Männer: 27,3 % (95 %-KI: [24,4 %; 30,3 %]);  $p < 0,001$
- niedrigeren PPV: 8,54 % (95 %-KI: [6,4 %; 11,1 %]); Männer: 17,3 % (95 %-KI: [14,8 %; 20,1 %]);  $p < 0,001$

- vergleichbaren NPV: 97,4 % (95 %-KI: [95,8 %; 98,5 %]); Männer: 96,9 % (95 %-KI: [94,0 %; 98,6 %]); p = 0,69

Für diese berichteten Werte gelten die bereits in Abschnitt 2.4.2 konstatierten Einschränkungen. Hinzu kommt, dass der Anteil der in der vorliegenden Bewertung interessierenden Patientinnen und Patienten mit Brustschmerz und einem DF-Score zwischen 15 % und 85 % in diesen Auswertungen höchstens 65,4 % betragen kann, was die Aussagekraft dieser Daten zusätzlich einschränkt.

Die Publikation Hansen 2011 [24], die im Wesentlichen wie vom AS dokumentiert eine Beschreibung eines Prototyps beinhaltet, liefert keine zusätzlichen Informationen, die zu einer Beurteilung des Potenzials der Methode Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK beitragen können.

Die vom AS zur Verfügung gestellte Publikation Thomas 2016 [25] beschäftigt sich mit der dort so benannten Methode akustische Detektion (AD) von durch Atherosklerose verursachten Turbulenzen in Koronargefäßen zur Diagnose einer KHK. Die Autoren liefern einen Überblick zu den der AD zugrundeliegenden Prinzipien bzw. zu der dazugehörigen Forschungshistorie und stellen 3 kommerziell verfügbare AD-Systeme vor, darunter auch das vom AS angebotene Medizinprodukt zur Erbringung der Methode Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK [25].

Gemäß Thomas 2016 zeichnet das zweite AD-System neben mittels elektronischem Stethoskop detektierten Koronargeräuschen an 9 Positionen der Brustwand gleichzeitig elektrokardiografische Signale auf. Eine computergestützte Auswertung der erhobenen Daten soll in einem Score mit einem Wertebereich von 0 bis 1 resultieren – ein Wert von 0 soll dabei eine niedrige und ein Wert von 1 eine hohe Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer stenosierenden KHK (Stenosierungsgrad > 50 %) anzeigen [25].

Das dritte AD-System enthält laut Thomas 2016 einen Mikrofonsensor, ein Umgebungsgeräuschemanagement und eine Datenvorfilterung. Die mit einem mobilen Handgerät an 4 Positionen der Brustwand erhobenen Daten werden gemäß Thomas 2016 drahtlos an ein Cloud-basiertes analytisches System übertragen und ausgewertet [25]. Innerhalb von 10 Minuten soll der behandelnde Arzt elektronisch ein Auswertungsergebnis zur Verfügung gestellt bekommen, das eine Klassifizierung in kein, ein oder unklares Vorliegen von Turbulenz, die im Zusammenhang mit einer stenosierenden KHK steht, beinhaltet [25].

Konkrete Angaben zur vorgesehenen Anwendung dieser AD-Systeme (Triage, Replacement oder Add-on) finden sich nicht in Thomas 2016. Laut den Autoren sind 2 der 3 beschriebenen Systeme in der europäischen Union verkehrsfähig. Welches das zweite Produkt neben dem vom AS angebotenen ist, ist aus Thomas 2016 nicht ersichtlich.

Mangels ausreichender Informationen durch den AS bzw. in Thomas 2016, kann im Rahmen der vorliegenden Potenzialbewertung nicht beurteilt werden, ob eines der beiden anderen

benannten AD-Systeme den in Abschnitt 2.1.2 beschriebenen möglichen Kernmerkmalen für die Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK entsprechen. Hervorzuheben ist dabei auch die Frage, ob die beiden AD-Systeme möglicherweise ebenfalls zum Ausschluss einer KHK geeignet sein könnten. Zusammenfassend ergaben sich aus Thomas 2016 keine Auswirkungen auf die Bewertung des Potenzials.

Unbenommen von der Tatsache, dass der AS für die beiden entscheidungsanalytischen Modelle zur gesundheitsökonomischen Evaluation lediglich Abstractpublikationen zur Verfügung gestellt hat und damit wenigstens unklar ist, ob der hier relevante Klassifikationsalgorithmus in der Version 3.1 verwendet wurde, sind solche Untersuchungen grundsätzlich nicht geeignet, das Potenzial der Methode zu bewerten.

Die vom AS adressierte Abstractpublikation zur Studie Dan-NICAD I [28] liefert keine zusätzlichen Informationen, die Auswirkungen auf die Einschätzung des Potenzials haben.

Das vom AS zur Verfügung gestellte Benutzerhandbuch [2] sowie die Dokumente zur Verkehrsfähigkeit des antragsgegenständlichen Medizinprodukts wurden im Rahmen der Eingrenzung der Fragestellung (siehe Abschnitt 2.1) und Einordnung der bisherigen Ergebnisse der Studien (siehe Abschnitt 2.4.2) berücksichtigt.

## **2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zum Potenzial der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien**

### **2.6.1 Darlegung des Antragstellers**

Nach Einschätzung des AS geben die Ergebnisse der vorgelegten Studien „Anlass zu der Erwartung, dass mit dem Einsatz [des vom AS angebotenen Medizinprodukts] in der Gruppe der Patienten, bei denen eine KHK auszuschließen ist, in relevantem Maße weiterführende invasive Diagnostik vermieden werden kann. Dies kann Risiken und Aufwände für den Patienten verhindern und Ressourcen des Systems sparen.“ (Abschnitt IV.1.7). Laut AS ist „[ü]ber die Qualität der Studien und der Durchführung [...] kein Mangel bekannt“ (Abschnitt IV.1.7).

### **2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

Im Folgenden wird die Bewertung der eingereichten Unterlagen zusammenfassend dargestellt.

Zur Bewertung der Methode lagen Daten aus retrospektiven Auswertungen der Ergebnisse von 3 prospektiv geplanten Studien zur diagnostischen Güte vor (AdoptCAD, Dan-NICAD I, BIOCAC). Es handelt sich um Daten zur Optimierung der Testgüte des Algorithmus auf Grundlage eines bekannten Krankheitsstatus. Dabei sind nur die Ergebnisse auf Basis der Studien AdoptCAD und Dan-NICAD I geeignet, das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für die Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK bei Patientinnen und Patienten mit Brustschmerzen, ab einem Alter von 40 Jahren und ohne Vorgeschichte einer

KHK und bei denen nach Anamnese, körperlicher Untersuchung und Durchführung der Basisdiagnostik die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer stenosierenden KHK gemäß der NVL 2019 zwischen 15 % und 85 % beträgt, zu belegen (siehe dazu unter a). Die Studie BIOCAC ist nicht geeignet das Potenzial aufzuzeigen (siehe dazu unter b), gleiches gilt auch für andere vom AS benannte Studien, die nicht geeignet sind, Aussagen zum Potenzial über die unter a) genannten Studien hinaus zu treffen (siehe dazu unter c).

#### **a) Bewertung der Studien AdoptCAD und Dan-NICAD I**

Die Ergebnisse auf Basis der Studien AdoptCAD und Dan-NICAD I zeigten bei höchstens sehr geringer Ergebnissicherheit in Bezug zum Referenzstandard CT-Koronarangiografie und ggf. invasive Koronarangiografie für die Phonokardiografie zum Ausschluss einer KHK eine Sensitivität von 98,3 % (95 %-KI: [90,8 %; 100 %]; AdoptCAD) bzw. 85,0 % (95 %-KI: [78,3 %; 90,2 %]; Dan-NICAD I) und einen NPV von 97,8 %, (95 %-KI: [88,2 %; 99,9 %]; AdoptCAD) bzw. 96,1 % (95 %-KI: [94,2 %; 97,5 %]; Dan-NICAD I).

Die Testgüteregebnisse deuten darauf hin, dass die Phonokardiografie bei Patientinnen und Patienten mit Brustschmerzen, ab einem Alter von 40 Jahren und ohne Vorgeschichte einer KHK und bei denen nach Anamnese, körperlicher Untersuchung und Durchführung der Basisdiagnostik die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer stenosierenden KHK gemäß der NVL 2019 zwischen 15 % und 85 % beträgt als Triage-Test durch den Ausschluss einer stenosierenden KHK weiterführende Diagnostik und damit einhergehende mögliche Nebenwirkungen vermeiden könnte.

Für beide Studien wurden keine unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Anwendung der Phonokardiografie dokumentiert. Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität liegen nicht vor.

#### **b) Bewertung der Studie BIOCAC**

Die Studie BIOCAC war nicht geeignet, Aussagen zum Potenzial über die unter a) genannten Studien hinaus zu treffen, da sie nicht die Fragestellung des Antrags abbildet.

#### **c) Weitere vom AS genannte Studien**

Die laufenden Studien Dan-NICAD II, AKUSTIK und FILTER-SCAD sowie die abgeschlossene Studie VALIDATE waren nicht geeignet, Aussagen zum Potenzial über die unter a) genannten Studien hinaus zu treffen, da für diese Studien keine Ergebnisse vorliegen.

#### **Zusammenfassung**

Insgesamt lässt sich auf Basis der eingereichten Unterlagen ein Potenzial dafür ableiten, dass die Methode Phonokardiografie in dem eingegrenzten Anwendungsgebiet, durch den Ausschluss einer stenosierenden KHK weiterführende Diagnostik und damit einhergehende mögliche Nebenwirkungen vermeiden kann. Ein Beleg für den Nutzen der Methode kann auf Basis der vorliegenden Daten aus verschiedenen Gründen nicht abgeleitet werden. Unter anderem ist die Vollständigkeit des Studienpools nicht sichergestellt. Es liegen lediglich Daten

aus retrospektiven Auswertungen der Ergebnisse von 2 prospektiven Studien zur diagnostischen Güte vor. Es handelt sich um Daten zur Optimierung der Testgüte des Auswertungsalgorithmus bei bekanntem Krankheitsstatus mit einer sehr geringen Ergebnissicherheit. Eine Validierung an einer unabhängigen Stichprobe erfolgte nicht. Es besteht insbesondere deshalb eine große Unsicherheit bezüglich der diagnostischen Güte. Insbesondere ist deshalb die Häufigkeit falsch-negativer Testergebnisse, die für absehbare schädliche Konsequenzen auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wesentlich sind, auf Basis der vorgelegten Daten nicht abschließend beurteilbar.

## **2.7 Weitere übergreifende Kommentare**

Innerhalb des Antrags bezieht sich der AS auf 2 unterschiedliche Definitionen der Zielpopulation sowie verschiedene Diagnosealgorithmen, in denen die Phonokardiografie zum Einsatz kommen soll – zum einen basierend auf der NVL 2019 [4], zum anderen basierend auf der Leitlinie ESC 2019 [3]. Die wesentlichen Unterschiede werden im Folgenden erläutert.

### **Unterschiede in der Definition der Zielpopulation**

Im einschlägigen Abschnitt IV.1.1 beschreibt der AS als relevante Patientengruppe für den Einsatz der Methode Personen mit Brustschmerz und einer Vortestwahrscheinlichkeit für KHK von 15 % bis 85 % gemäß dem DF-Score (vgl. Abschnitt 2.1 der vorliegenden Bewertung). Er bezieht sich hierbei weitgehend auf den Status quo in Deutschland und dabei explizit auf die deutsche NVL aus 2019.

Im Abschnitt V zu den Eckpunkten der Erprobungsstudie hingegen definiert er die Zielpopulation für die Erprobungsstudie als Personen mit einer Vortestwahrscheinlichkeit für KHK von 5 % bis 15 % und bezieht sich dabei auf die aktuellere Leitlinie ESC 2019 (siehe Abschnitt 4.1 der vorliegenden Bewertung). In der ESC 2019 ändert sich die Bewertungsgrundlage der Vortestwahrscheinlichkeit sowie auch die Entscheidungsgrundlage für eine weiterführende Diagnostik. Zum einen wurde der DF-Score aufgrund aktueller Studiendaten ersetzt durch ein neues Klassifizierungssystem, das die jeweiligen Vortestwahrscheinlichkeiten für eine KHK ebenfalls auf Basis von Alter, Geschlecht und Angina Pectoris Symptomatik bemisst, diese jedoch insgesamt geringer einschätzt als der DF-Score. Zusätzlich kann die Vortestwahrscheinlichkeit zukünftig auch anhand von Atemnot/Kurzatmigkeit (als alleiniges oder primäres Symptom) geschätzt werden. Zum anderen beruht die Entscheidung für oder gegen eine weiterführende Diagnostik nicht mehr allein auf der Vortestwahrscheinlichkeit, sondern wird nun auf Basis der sogenannten „clinical likelihood of CAD“, d. h. der klinischen Wahrscheinlichkeit für eine KHK getroffen. Um diese zu bestimmen, wird die zuvor bestimmte Vortestwahrscheinlichkeit weiter modifiziert anhand bestimmter Risikofaktoren für eine KHK wie beispielsweise Diabetes mellitus oder Rauchen sowie optional auch Ergebnissen von bestimmten Untersuchungen, wie z. B. einem Belastungs-EKG oder der Bestimmung des Koronar Kalkscores, sofern diese vorliegen [3].



Gemäß der ESC 2019 wird ein großer Anteil der Patienten, die zuvor mit einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit von 15 % bis 85 % eingestuft worden wären, nun mit einer Vortestwahrscheinlichkeit von < 15 % eingestuft.

### **Unterschiede im diagnostischen Algorithmus**

In der ESC 2019 ändern sich die Empfehlungen auch dahingehend, für welche Patientengruppen eine weitere Diagnostik empfohlen bzw. nicht empfohlen wird. Der vollständige Verzicht auf weiterführende Diagnostik auf KHK wird nun für Personen mit Vortestwahrscheinlichkeit  $\leq 5\%$  grundsätzlich als angemessen empfohlen. Für Personen mit einer Vortestwahrscheinlichkeit von 5 % bis 15 % ist eine weiterführende Diagnostik gemäß ESC 2019 eine empfohlene Option („may be considered“). Je nach KHK-Wahrscheinlichkeit unter Berücksichtigung von Symptom- und Risikokonstellation könne eine Folgediagnostik unnötig („it is safe to defer routine testing“) oder indiziert sein („In other patients in whom CAD cannot be excluded by clinical assessment alone, non-invasive diagnostic tests are recommended“).

Außerdem wird das Belastungs-EKG in der ESC 2019 nicht weiter als möglicher Folgetest gesehen, sondern bekommt als optionaler Test zur Modifizierung der klinisch-anamnestischen Vortestwahrscheinlichkeit eine frühere Position im Algorithmus, aber in Summe deutlich weniger Bedeutung zugemessen.

Es ist anzunehmen, dass sich die neuen Vorgaben der ESC 2019 mittelfristig auch auf die Versorgung in Deutschland auswirken werden. Allerdings ist derzeit nicht absehbar und im Antrag werden keine Angaben dazu gemacht, wie bald damit zu rechnen ist.

### 3 Potenzialbewertung

Der vorliegende Antrag bezieht sich auf eine Potenzialbewertung nach § 137e SGB V für die Methode „Phonokardiografie zum Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit“ (KHK) bei Patientinnen und Patienten mit Brustschmerzen, ab einem Alter von 40 Jahren und ohne Vorgeschichte einer KHK und bei denen nach Anamnese, körperlicher Untersuchung und Durchführung der Basisdiagnostik die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer stenosierenden KHK zwischen 15 % und 85 % beträgt und eine behandlungsbedürftige KHK ausgeschlossen werden soll. Die Phonokardiografie soll dabei als Triage-Test eingesetzt werden, um durch den Ausschluss einer stenosierenden KHK weiterführende Diagnostik und damit einhergehende mögliche Nebenwirkungen zu vermeiden.

Zur Bewertung der Methode lagen Daten aus retrospektiven Auswertungen der Ergebnisse von 2 prospektiven Studien zur diagnostischen Güte vor. Es handelt sich um Daten zur Optimierung der Testgüte bei bekanntem Krankheitsstatus mit einer sehr geringen Ergebnissicherheit. Die Testgüteregebnisse dieser Studien deuten insgesamt aber darauf hin, dass die Phonokardiografie als Triage-Test eine stenosierende KHK ausschließen und damit weiterführende Diagnostik und damit einhergehende mögliche Nebenwirkungen vermeiden könnte. Während die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit der direkten Anwendung der Phonokardiografie keinen Schaden durch die Methode andeuten, ist die Häufigkeit falsch-negativer Testergebnisse, die für absehbare schädliche Konsequenzen auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wesentlich sind, auf Basis der vorgelegten Daten nicht abschließend beurteilbar.

Insgesamt lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen für die Phonokardiografie ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten.

## 4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

### 4.1 Darlegung des Antragstellers

Die Vorschläge des AS zu einer möglichen Erprobungsstudie sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

#### Studientyp

Der AS beschreibt eine „prospektive, randomisierte, offene, multizentrische Studie mit 3-monatiger Nachbeobachtung“ (Abschnitt V.1). Die antragsgegenständliche Methode ist zum Einsatz „als Triage-Test“ geplant (Abschnitt V.1). Die Randomisierung soll laut AS im Verhältnis 1:1 erfolgen auf die Behandlungsarme 1) „Standard Diagnostik-Strategie folgend den aktuellen 2019 ESC Guidelines“ oder 2) Standard Diagnostik-Strategie „plus der Hinzunahme des CAD-Score“ (Abschnitt V.4).

#### Zielpopulation

Zur Zielpopulation definiert der AS im einschlägigen Abschnitt V.2 Patientinnen und Patienten „ohne Vorliegen einer bekannten KHK, die sich mit Symptomen im ambulanten Versorgungsbereich vorstellen, die auf das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung hinweisen und diese ausgeschlossen werden soll“. Als weitere Einschlusskriterien legt der AS das Symptom „Unklarer Brustschmerz, bei dem eine koronare Herzkrankheit ausgeschlossen werden soll“ sowie eine „Indikation für weitere kardiale Diagnostik“ und „keine Vorgeschichte für KHK“ fest. Im Abschnitt V.1 nennt der AS das Setting „in der kardiologisch-fachärztlichen Versorgung nach Anamnese, klinischer Untersuchung und Durchführung der Basisdiagnostik sowie der Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit gemäß der ESC-Guideline von 2019 (...) und vor Durchführung eines morphologischen oder funktionellen Verfahrens“ (Abschnitt V.1). Weiterhin habe die Zielpopulation eine „Vortestwahrscheinlichkeit zwischen 5 % und 15 %“. Demgegenüber steht eine Abbildung des AS, in der er das geplante Studiendesign skizziert und aus der ersichtlich wird, dass der mittels Phonokardiografie erhobene Risiko-Score in der Interventionsgruppe offensichtlich für die gesamte Gruppe – unabhängig von der zuvor ermittelten Vortestwahrscheinlichkeit – erhoben werden soll (Abbildung 1 in Abschnitt V.4). Auch zum Alter der Zielpopulation macht der AS widersprüchliche Angaben: einerseits definiert er ein Alter „von 30 Jahren oder älter“ (Abschnitte V.2 und V.4), andererseits „von 40 Jahren und darüber“ (im Abschnitt V.2).

Auszuschließen sind laut AS Patientinnen und Patienten mit akutem Koronarsyndrom und solche, die bestimmte kardiale Interventionen erhielten (beispielsweise ein „implantiertes Spenderherz“, eine „mechanische Herzpumpe“, „Schrittmacher“ oder „anderer Defibrillator oder anderes implantiertes elektronisches Equipment im Bereich über oder um das Herz“ [Abschnitte V.2 und V.4]). Weiterhin beschreibt der AS Narben in der Herzgegend, eine „abnormale Körperform (z. B. Situs inversus)“ sowie verabreichte Vasodilatoren am Tag der Untersuchung als Ausschlusskriterien (Abschnitte V.2 und V.4).

## Prüf- und Vergleichsintervention

Zur Prüfindervention spezifiziert der AS, dass das antragsgegenständliche Medizinprodukt „als Triage-Test“ eingesetzt werden soll (Abschnitte V.1 und V.3). Das Setting beschreibt er als „in der kardiologisch-fachärztlichen Versorgung nach Anamnese, klinischer Untersuchung und Durchführung der Basisdiagnostik sowie der Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit gemäß der ESC Guideline von 2019 für chronische koronare Herzkrankheit bei (...) und vor Durchführung eines morphologischen oder funktionellen Verfahrens“ (Abschnitt V.1).

Als Vergleichsintervention schlägt der AS im Abschnitt V.4 eine „Standard Diagnostik-Strategie“ gemäß der ESC 2019 vor, die „die ersten Schritte der üblichen klinischen Evaluation, einschließlich der Abschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit (pre-test probability; PTP) und Änderungsgrößen der PTP in der Folge der Ergebnisse von nicht-invasiven (NIT) und/oder invasiven diagnostischen Tests, wenn diese indiziert sind“ umfasst (Abschnitt V.4). Aus einer grafischen Darstellung des AS (Abbildung 1 im Abschnitt V.4) ist ersichtlich, dass er ausschließlich in der Vergleichsgruppe für Personen mit einer Vortestwahrscheinlichkeit von  $> 5\%$  und  $\leq 15\%$  die „Evaluation sog. modifier der PTPs“ vorsieht; hierbei handelt es sich gemäß Erläuterung in der Abbildungslegende um „Sog. Modifier-Tests: Ergometrie und Koronar Kalkscore, durch CT ermittelt, werden als nicht-invasive Tests subsummiert“ (Abschnitt V.4).

Der AS weist darauf hin, dass für alle Patientinnen und Patienten in beiden Gruppen „die Risikofaktoren“ in Betracht gezogen werden müssen, sobald eine Entscheidung bezüglich einer weiteren Diagnostik anstehe und ergänzt, dass es daher „einige Patienten“ geben wird, „bei denen von der Entscheidungsregel der Studie abgewichen werden wird und die in der jeweils anderen Gruppe weiterverfolgt werden“ (Abschnitt V.4).

## Studienplanung (Studienhypothese, Endpunkte, Fallzahlabeschätzung)

Als **Studienhypothese** postuliert der AS, dass die antragsgegenständliche Methode „die Anzahl von negativen invasiven diagnostischen Tests (...) reduzieren“ könne (Abschnitt V.4). Als primäres Studienziel nennt der AS „die Ermittlung des Anteils von Brustschmerzpatienten, die sich allein aufgrund der Verwendung“ der Phonokardiografie „im Vergleich zum Standardvorgehen mit klinischer Einschätzung, Echokardiografie, Ruhe-EKG und ggf. Belastungs-EKG als Risikopatienten für eine obstruktive KHK (mit Indikation für eine weiterführende Diagnostik) ausschließen lassen“ (Abschnitt V.4). Als „sekundäre Ziele“ listet der AS die Bestimmung „der Prävalenz der obstruktiven KHK, bestätigt durch invasive Koronaragnostik“, „der Anteile von frühem Ausschluss (initial rule-out)“ sowie „der Sicherheit der Teststrategie“, jeweils in beiden Gruppen (Abschnitt V.4).

Als **primären Endpunkt** definiert der AS die „Anzahl von Herzkatheteruntersuchungen mit negativem Ergebnis in Hinsicht auf eine KHK“, wobei negativ definiert ist als „wenn beim Patienten keine Stenose von größer gleich 50 % Durchmesser gefunden wird“ (Abschnitt V.4).

Als **sekundäre Endpunkte** listet der AS den Anteil der Patientinnen und Patienten jeweils pro Gruppe, „bei denen eine obstruktive KHK (...) gefunden wird“ mittels Herzkatheter, sowie der Anteil der Patientinnen und Patienten, die „nach der initialen Evaluation ausgeschlossen werden konnten“, außerdem die „Anzahl der kardialen Ereignisse, definiert als Revaskularisierungen, Myokardialinfarkte und Tod aus kardialen Ursachen innerhalb von der dreimonatigen Nachbeobachtungsphase, in jeder Gruppe“ (Abschnitt V.4).

Der AS führt keine konkrete **Fallzahlkalkulation** durch und nennt 2 unterschiedliche Fallzahlen für die Erprobungsstudie. Im Abschnitt V.4 erläutert er, dass eine Fallzahl von 2000 Patientinnen und Patienten „vermutlich ausreichend sein dürfte um den Unterschied in der Anzahl der negative Herzkatheteruntersuchungen (primärer Endpunkt) zu erreichen als auch eine ausreichende Anzahl von tatsächlichen koronaren Herzkrankheiten zu finden“ (Abschnitt V.4). Er legt dieser Einschätzung diverse Annahmen zur KHK-Prävalenz, zur erwarteten Patientenverteilung bezüglich der Vortestwahrscheinlichkeit „gemäß der neuen Regeln der ESC“ 2019 und dem Phonokardiografieergebnis sowie zu Häufigkeiten von möglichen zur Anwendung kommenden diagnostischen Interventionen zugrunde (Abschnitt V.4). Des Weiteren beziffert der AS die „diagnostische Genauigkeit“ für beide Gruppen gleichartig mit „5% falsch Negative gesamt (...)“ (Abschnitt V.4).

Im Abschnitt V.5 beschreibt der AS, dass nur „500 aufeinanderfolgende Patienten“ in die Studie einzuschließen seien. Es bleibt unklar, welche Fallzahl der AS abschließend für die Studie vorschlägt.

### **Studiendurchführung und -dauer**

Die Rekrutierung soll laut AS „in vier ausgewählten kardiologischen Zentren“ erfolgen, deren Auswahl er nicht näher erläutert (Abschnitt V.5). Der Rekrutierungszeitraum liegt laut AS bei etwa sechs Monaten (Abschnitt V.5). Bei beiden genannten Angaben ist davon auszugehen, dass der AS sich hierbei auf die im selben Abschnitt genannte Fallzahl von „500 aufeinanderfolgende[n] Patienten“ bezieht (nicht auf die in Abschnitt V.4 genannte Fallzahl von 2000).

### **Studienkosten**

Der AS kalkuliert als „erste Schätzung der Gesamtkosten bei der angegebenen Patientenzahl“ etwa 5 Mio. € und begründet diese Angabe mit Erfahrungswerten aus einer in Deutschland laufenden Testgüte-Studie (Abschnitt V.6).

## **4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie**

In der vorliegenden Situation ist die relevante Frage, ob die Phonokardiographie in einer durch die NVL etablierten Diagnosekette zu einem frühen Zeitpunkt ergänzt werden sollte, weil durch ihre Ergebnisse ein so zuverlässiger Ausschluss einer KHK erfolgen kann, dass auf weitere, ggfs. invasive Diagnostik verzichtet werden kann. Für diese Fragestellung ist es zielführend und ausreichend, in einer Testgütestudie über eine hinreichend hohe Sensitivität nachzuweisen,

dass die Phonokardiografie geeignet ist, das (negative) Ergebnis der Folgediagnostik vorherzusagen und damit diese Diagnostik (und die damit verbundenen Nachteile) zu vermeiden. Daher ist eine RCT – so, wie vom AS vorgeschlagen - nicht erforderlich. Dieser Weg ist auch deshalb vertretbar, weil die Konsequenzen falsch-negativer Ergebnisse (Prognose einer initial übersehenen KHK) hinreichend bekannt sind.

### **Studientyp**

Durchzuführen ist eine diagnostische Querschnittsstudie, in der die Phonokardiografie als Indextest mit der Folgediagnostik als Referenzstandard verglichen wird.

### **Zielpopulation**

Die vom AS beschriebene Zielpopulation weicht von der Population, für die das Potenzial beantragt und abgeleitet wurde, ab. Dies ist ausführlich in Abschnitt 2.7 dargestellt.

In die Erprobung sollte daher eine Patientenpopulation mit Vortestwahrscheinlichkeit zwischen 15 % und 85 % gemäß NVL 2019 bzw. DF-Score einbezogen werden, da sich für diese antrags-gemäße Population ein Potenzial ergibt. Einzuschließen sind Personen, die gemäß NVL-2019-Kriterien eine mittlere, d. h. 15%ige bis 85%ige Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK aufweisen, und bei denen eine weiterführende funktionelle oder morphologische Diagnostik indiziert und konkret vorgesehen ist. Sofern ein Vorgehen gemäß ESC 2019 das aktuelle Vorgehen gemäß der NVL von 2019 in Deutschland ablöst, könnte ein Einschluss einer vergleichbaren Studienpopulation anhand der ESC-2019-Kriterien erwogen werden.

Das vom AS widersprüchlich angegebene Mindestalter der Studienteilnehmer sollte gemäß dem vom AS zur Verfügung gestellten Benutzerhandbuch [2] bei 40 Jahren festgelegt werden. Die vom AS genannten Ausschlusskriterien sind nachvollziehbar.

### **Prüf- und Vergleichsintervention(en)**

Die Phonokardiografie als Indextest ist bei allen Studienteilnehmern verblindet durchzuführen. Das Ergebnis des Indextests hat somit keinerlei Einfluss auf die nachfolgende Behandlung. Der Referenzstandard wird vom jeweiligen funktionellen oder morphologischen Folgetest gebildet, unter Berücksichtigung von Erstattungsstatus und Leitlinienempfehlung. Sofern im Einzelfall mehr als eine Folgediagnostik durchgeführt wird, ist das behandlungsleitende, diagnostische Gesamtergebnis als Referenzstandard heranzuziehen. Dass die Referenztests selbst keinen diagnostischen Goldstandard (mit perfekter Testgüte in Bezug auf die stenosierende KHK) darstellen, ist für die Erprobung nachrangig, da die Phonokardiografie Folgediagnostik ersparen und nicht primär die Gesamttestgüte der KHK-Diagnostik erhöhen soll.

Die Phonokardiografie erfolgt im diagnostischen Algorithmus erst nach der Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit, aber vor der funktionellen oder morphologischen Folgediagnostik. Alle bis zur Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit für eine KHK durchgeführten diagnostischen Interventionen sowie auch alle im Anschluss folgenden diagnostischen Interventionen werden dokumentiert, um mögliche Verzerrungen der Ergebnisse einschätzen

und erklären zu können. Ferner sind schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) zu erfassen. Eine über die diagnostische Abklärung hinausgehende Nachbeobachtung ist nicht erforderlich.

### Studienplanung

Das Ziel der Studie besteht darin nachzuweisen, dass ein negativer Phonokardiografie-Befund das negative Ergebnis der Folgediagnostik mit hinreichender Genauigkeit vorhersagen kann. Diese Verlässlichkeit eines negativen Phonokardiografie-Befunds ist für den Verzicht auf Folgediagnostik zentral und wird entscheidend durch die Häufigkeit falsch-negativer Befunde bestimmt. Für die **Studienhypothese** ist daher die Sensitivität entscheidend, während der NPV aufgrund seiner klaren Prävalenzabhängigkeit weniger gut geeignet erscheint. Der Nutzen der Phonokardiografie bestünde im Verzicht auf Folgediagnostik bei testnegativen Patientinnen und Patienten.

Auf Basis der vorliegenden Studien, in denen die CT-Koronarangiografie und ggf. die invasive Koronarangiografie als Referenzstandard eingesetzt wurden, bleibt unklar, welche diagnostische Güte die Phonokardiografie im Vergleich zu der in Deutschland üblichen Standarddiagnostik hat. Für einen Nutzen der Phonokardiographie wäre als Schwelle zu fordern, dass die Sensitivität zur Erkennung einer stenosierenden KHK 95 % (untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls: 92,5 %) beträgt.

Unter der Annahme, dass die KHK-Prävalenz im Studienkollektiv bei etwa 15 % liegt [29], wäre eine große Studie mit mindestens 4000 Patientinnen und Patienten erforderlich, um eine Sensitivität in der genannten Höhe (95 %) nachzuweisen. Unter dieser Annahme wäre rechnerisch ein NPV in Höhe von über 95 % erwartbar. Bei einer höheren Prävalenz (z. B. 20 %) würde sich die erforderliche Fallzahl verringern (z. B. auf etwa 3000 Patientinnen und Patienten). Diese Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahlen zu verstehen. Eine exakte Fallzahlkalkulation muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.

Bisherige Daten deuten darauf hin, dass sich sowohl die KHK-Prävalenz in der Zielpopulation als auch die diagnostische Güte der Phonokardiografie zwischen Männern und Frauen unterscheiden [3,5,29]. Dies sollte bei der Planung und Auswertung der Studie Berücksichtigung finden, beispielsweise in Form von a priori geplanten Subgruppenanalysen nach Geschlecht.

Darüber hinaus sollte bei der Auswertung und Interpretation der Studie das Spektrum der Vortestwahrscheinlichkeit Beachtung finden, um zu prüfen, ob sich die Testgütekriterien mit dem Patientenspektrum verändern.

Für die Rekrutierung bezieht sich der AS auf 4 Zentren. Zur Beschleunigung der Studierendurchführung sollte die Anzahl an Studienzentren deutlich erhöht werden. Die vom AS vorgeschlagene Eingrenzung der Rekrutierung auf den „ambulanten Versorgungsbereich“ ist

so zu verstehen, dass sowohl im vertragsärztlichen Sektor als auch in Krankenhäusern ambulante Patientinnen und Patienten rekrutiert werden können.

Insgesamt ergibt sich – in Abhängigkeit der abschließend teilnehmenden Studienzentren -, dass eine Erprobungsstudie nach etwa 2 Jahren aussagekräftige Ergebnisse erbringen kann.

Eine Genehmigung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erscheint gemäß §23b MPG nicht erforderlich, weil im Rahmen der Studie CE-gekennzeichnete Medizinprodukte offenkundig im Rahmen ihrer Zweckbestimmung eingesetzt werden und keine zusätzlichen studienbedingten invasiven oder belastenden Untersuchungen durchgeführt werden. Die Studie ist unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice durchzuführen.

### **Studienkosten**

Für Studien mit großer Fallzahl (hier ca. 4000 Patientinnen und Patienten) und sehr geringem Aufwand (Testgütestudie) lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 1000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 4 Millionen € berechnen. Diese Schätzung liegt damit in einer ähnlichen Größenordnung wie die Kostenschätzung des AS (5 Millionen €).

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



## 5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich. Die Patientenpopulation ist gut identifizierbar und in Deutschland in ausreichender Zahl vorhanden. Die Akzeptanz der antragsgegenständlichen Methode ist aus Sicht der Anwender und Patientinnen und Patienten als gut einzuschätzen, da sie nicht invasiv und nicht aufwendig ist. Da im Rahmen der Testgütestudie neben der Phonokardiografie keine weiteren studienspezifischen Interventionen erfolgen und die leitlinien-konforme Behandlung nicht beeinflusst wird, dürfte ein Großteil der infrage kommenden Patienten und Patientinnen einer Studienteilnahme zustimmen, was eine schnelle Rekrutierung sehr unterstützt.

Da 2 Studien in absehbarer Zeit relevante Erkenntnisse zur Testgüte der Phonokardiografie in der KHK-Diagnostik erwarten lassen, erscheint die Notwendigkeit einer Erprobungsstudie in voller Größe (N = 4000) fraglich:

- Die in Ulm seit April 2019 rekrutierende AKUSTIK-Studie (DRKS00016986), die in Absatz 2.3.2 beschrieben ist, entspricht in Fragestellung und Studiendesign weitgehend der hier vorgeschlagenen Erprobungsstudie. Auch wenn diagnostische Testgüte nicht explizit im Registereintrag als Endpunkt benannt ist, erlauben die zu erfassenden Studiendaten eine solche Auswertung. Jedoch erscheint insbesondere die geplante Größe dieser Studie (N = 500) nicht ausreichend, um für sich genommen das Ziel der Erprobung zu erfüllen.
- Die ebenfalls schon oben erwähnte, seit 2018 in Dänemark laufende Studie Dan-NICAD II (NCT03481712) untersucht unter anderem auch die Testgüte der Phonokardiografie [15]. Als Referenztest erhalten alle Patientinnen und Patienten eine CT-Koronarangiografie sowie ggf. weiterführende Diagnostik. Die Einschlusskriterien (erwartete KHK-Prävalenz gut 20 %) und die geplante Fallzahl (N = 2000) gleichen der hier vorgeschlagenen Erprobungsstudie. Mit dem erfolgreichen Abschluss der Rekrutierung für die Dan-NICAD-II-Studie wird schon im Juni 2020 gerechnet.

## 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Acarix. Benutzerhandbuch zum CADScorSystem; ab Softwareversion 3.1; Version: 10.0, DE [unveröffentlicht]. 01.02.2019.
3. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 31.08.2019 [Epub ahead of print].
4. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK: Langfassung; 5. Auflage; Version 1 [online]. 2019 [Zugriff: 08.11.2019]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/khk/khk-5aufl-vers1-lang.pdf>.
5. Schmidt SE, Winther S, Larsen BS, Groenhoej MH, Nissen L, Westra J et al. Coronary artery disease risk reclassification by a new acoustic-based score. Int J Cardiovasc Imaging 2019; 35(11): 2019-2028.
6. Acarix. Data acquisition for optimization of coronary artery disease (CAD) algorithm: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.08.2019 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01564628>.
7. Winther S, Schmidt SE, Holm NR, Toft E, Struijk JJ, Botker HE et al. Diagnosing coronary artery disease by sound analysis from coronary stenosis induced turbulent blood flow: diagnostic performance in patients with stable angina pectoris. Int J Cardiovasc Imaging 2016; 32(2): 235-245.
8. Odense University Hospital. 7 year follow-up study of the DanRisk population: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.09.2016 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02913144>.
9. University of Aarhus. Dan-NICAD: Danish Study of Non-Invasive Diagnostic Testing in Coronary Artery Disease; study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.05..2016 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02264717?term=NCT02264717&draw=1&rank=1>.
10. Winther S, Nissen L, Schmidt SE, Westra JS, Rasmussen LD, Knudsen LL et al. Diagnostic performance of an acoustic-based system for coronary artery disease risk stratification. Heart 2018; 104(11): 928-935.
11. University of Aarhus. Danish Study of Non-Invasive Diagnostic Testing in Coronary Artery Disease 2 (Dan-NICAD 2): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.08.2019 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03481712?term=NCT03481712&draw=1&rank=1>.

12. Studienzentrum der Herzklinik Ulm. Klinischer Nutzen der akustischen Detektion von Koronarstenosen in der frühen Ausschlussdiagnostik: ein verblindeter Vergleich zur Standarddiagnostik [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 05.09.2019 [Zugriff: 08.11.2019]. URL: [https://www.drks.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL\\_ID=DRKS00016986](https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00016986).
13. Universitätsklinikum Gießen und Marburg. Prospektive, konsekutive und verblindete Evaluation des nicht-invasiven CADScor Systems im Vergleich zur invasiven Koronarangiographie bei Patienten mit stabilen koronarer Herzerkrankung (KHK) [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 03.08.2017 [Zugriff: 08.11.2019]. URL: [https://www.drks.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL\\_ID=DRKS00010492](https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00010492).
14. Nissen L, Winther S, Isaksen C, Ejlersen JA, Brix L, Urbonaviciene G et al. Danish study of Non-Invasive testing in Coronary Artery Disease (Dan-NICAD): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2016; 17: 262.
15. Rasmussen LD, Winther S, Westra J, Isaksen C, Ejlersen JA, Brix L et al. Danish study of Non-Invasive testing in Coronary Artery Disease 2 (Dan-NICAD 2): study design for a controlled study of diagnostic accuracy. *Am Heart J* 2019; 215: 114-128.
16. Bispebjerg Hospital. Cost-effectiveness and safety of the CADScorSystem in patients with symptoms suggestive of stable coronary artery disease (FILTER-SCAD): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.11.2019 [Zugriff: 20.11.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04121949>.
17. Acarix. Data acquisition for optimization of coronary artery disease (CAD) algorithm: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.08.2019 [Zugriff: 11.11.2019]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01564628>.
18. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34(38): 2949-3003.
19. Schmidt SE, Holst-Hansen C, Graff C, Toft E, Struijk JJ. Detection of coronary artery disease with an electronic stethoscope. *Comput Cardiol* 2007; 34: 757-760.
20. Schmidt SE, Hansen J, Zimmermann H, Hammershoi D, Toft E, Struijk JJ. Coronary artery disease and low frequency heart sound signatures. *Comput Cardiol* (2010) 2011; 38: 481-484.
21. Zimmermann H, Schmidt SE, Hansen J, Hammershoi D, Moller H. Acoustic coupler for acquisition of coronary artery murmurs. *Comput Cardiol* (2010) 2011; 38: 209-212.
22. Schmidt SE, Holst-Hansen C, Hansen J, Toft E, Struijk JJ. Acoustic features for the identification of coronary artery disease. *IEEE Trans Biomed Eng* 2015; 62(11): 2611-2619.

23. Schmidt SE, Struijk JJ, Madsen LH, Hansen J, Zimmermann H, Moller H et al. A novel method for the detection of coronary artery disease using an ultrasensitive microphone on the chest wall. *Eur Heart J* 2012; 33(Suppl 1): 780.
24. Hansen J, Zimmermann H, Schmidt SE, Hammershoi D, Struijk JJ. System for acquisition of weak murmurs related to coronary artery diseases. *Comput Cardiol (2010)* 2011; 38: 213-216.
25. Thomas JL, Winther S, Wilson RF, Böttcher M. A novel approach to diagnosing coronary artery disease: acoustic detection of coronary turbulence. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017; 33(1): 129-136.
26. Winther S, Böttcher M, Wahler S, Bolin K. Cost model for a new acoustic diagnostic aid to rule out coronary artery disease. *Value Health* 2017; 20(9): A405.
27. Wahler S, Winther S, Müller A, Schmidt SE. Cost-cost model for ruling out coronary artery disease in symptomatic patients with ultra-sensitive phonocardiography in the German ambulatory sector. *Value Health* 2018; 21(Suppl 3): S250.
28. Winther S, Nissen L, Westra J, Johansen JK, Holm NH, Böttcher M et al. Coronary artery disease can be detected by an advanced sound analysis from the coronary circulation. *Eur Heart J* 2017; 38(Suppl 1): 189-190.
29. Foldyna B, Udelson JE, Karady J, Banerji D, Lu MT, Mayrhofer T et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20(5): 574-581.