



Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation / zum Abschlussbericht

**Beratungsverfahren nach § 137e SGB V über eine
Richtlinie zur Erprobung der
Mikrovaskulären Reperfusion von Myokardgewebe
mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer
Therapie nach primärer perkutaner
Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt**

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie nach primärer perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt

Mit Beschluss vom 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

- Mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie nach primärer perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendigen Studien sollen durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.



Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 22. August 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit akutem transmuralen Vorderwandinfarkt, die sich einer primären perkutanen Koronarintervention (pPCI) unterzogen haben, die mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie (SSO₂-Therapie) im Vergleich zur alleinigen pPCI bezüglich der Rate an schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen nach 12 Monaten überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Population</p> <p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> mit akutem transmuralen Vorderwandinfarkt (LAD-STEMI) und mit einem systemischen arteriellen Sauerstoffpartialdruck (pO₂) ≥ 10,7 kPa oder 80 mmHg, nach erfolgreicher Durchführung der pPCI (Reststenose-Durchmesser < 50 %, TIMI-Fluss Grad ≥ 2 im Zielgefäß) in weniger als 6 Stunden nach Symptombeginn. 	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation? Wenn nicht, wie sollte die Studienpopulation definiert werden?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>Intervention</p> <p>Intervention ist die 60-minütige SSO₂-Therapie. Die Prüfintervention erfolgt als zusätzliche Behandlung nach erfolgreicher</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren? Spielt die Auswahl</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Revaskularisierung mittels pPCI mit Stentimplantation.	der zum Einsatz kommenden Stents eine Rolle (BMS vs. DES)?	
Vergleichsintervention/Kontrolle		
Die Vergleichsintervention ist die erfolgreiche Revaskularisierung mittels pPCI mit Stentimplantation.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Zudem ist in der Interventions- und Vergleichsinterventionsgruppe auf eine leitliniengerechte antithrombotische Begleittherapie nach pPCI zu achten.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur überein?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Endpunkte</p> <p>Der Primäre Endpunkt Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 12 Monaten ist ein kombinierter Endpunkt, der die Komponenten Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall umfasst.</p> <p>Die genaue Definition des Endpunkts soll im Rahmen der konkreten Studienplanung durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution erfolgen. Sofern weitere Einzelkomponenten aufgenommen werden, dürfen nur patientenrelevante Einzelkomponenten gleicher Schwere berücksichtigt werden.</p> <p>Revaskularisationen dürfen nicht Bestandteil des kombinierten Endpunkts sein, da sie nicht als Endpunkte von vergleichbarer Schwere anzusehen sind.</p> <p>Neben der kombinierten Ergebnisdarstellung sollten auch die Ergebnisse der Komponenten einzeln dargestellt werden (siehe sekundäre Endpunkte).</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Als sekundäre Endpunkte sind (unter anderem) zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kardiale oder koronare Morbidität (insbesondere akutes Koronarsyndrom, therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen, neu auftretende Herzinsuffizienz), • Hospitalisierungen (gesamt, aus kardialen Gründen) • gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu erfassen), • weitere unerwünschte Ereignisse (UEs) • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs). 	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>Studientyp und Beobachtungszeitraum</p>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Es sollten alle Endpunkterhebenden verblindet sein.</p>	<p>Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals (aufgrund der Art der Prüfintervention) sowie der Patientinnen und Patienten (aufgrund der Dauer der Prüfintervention) ist aus Sicht des G-BA nicht möglich ist, Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie gegen diese Vorgaben?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>Die Nachbeobachtungszeit soll mindestens 12 Monate betragen.</p>	<p>Eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten nach der Intervention wird als angemessen angesehen, um die Dauerhaftigkeit der Veränderungen abschätzen zu können. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

Fragebogen



Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter	
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?
	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen



Ergänzende Fragen	
<p>Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	
<p><i>Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts maßgeblich. Diese wiederum hängt maßgeblich von der Operationalisierung des primären Endpunkts (hier: Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 12 Monaten) ab.</i></p> <p>Basierend auf den Ergebnissen zu AMIHOT II^{1,2} sowie Ergebnissen zu anderen RCTs in dieser Indikation wird für die Kontrollgruppe (Standardtherapie) eine Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 12 Monaten von 6 % angenommen. Da es sich bei der SSO₂-Therapie um eine zusätzliche Maßnahme im Anschluss an die Standardtherapie handelt, sollte sich die Überlegenheit der Methode in einer entsprechend hohen Effektstärke zeigen. Unter Annahme einer</p>	
Wie lautet Ihre Einschätzung?	
<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>	

¹ Raber L, Kelbaek H, Ostojic M et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. JAMA 2012; 308(8): 777-787. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.10065>.

² Sabate M, Cequier A, Iniguez A et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. Lancet 2012; 380(9852): 1482-1490. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61223-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61223-9).

Fragebogen



Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Halbierung der Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (d. h. 3 % schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse in der Interventionsgruppe) und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$, Power $(1-\beta) = 80\%$) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1500 Patientinnen und Patienten).</p>	
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für Studien mit hoher Fallzahl (hier: 1500 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 4,5 Millionen € berechnen.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie nach primärer perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt

Mit Beschluss vom 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

- Mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie nach primärer perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendigen Studien sollen durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.



Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 22. August 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.
German Cardiac Society, Grafenberger Allee 100, 40237 Düsseldorf
i.A. Prof. Dr. med. Andreas Schäfer (federführend), Medizinische Hochschule Hannover,
stellvertretender Klinikdirektor der Klinik für Kardiologie und Angiologie, Carl-Neuberg-Str.
1, 30625 Hannover

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.
Irenenstraße 1, 65189 Wiesbaden
i.A. Prof. Dr. med. Georg Ertl, Universitätsklinikum Würzburg, Deutsches Zentrum für
Herzinsuffizienz, Am Schwarzenberg 15, 97078 Würzburg

Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit akutem transmuralen Vorderwandinfarkt, die sich einer primären perkutanen Koronarintervention (pPCI) unterzogen haben, die mikrovasculäre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie (SSO₂-Therapie) im Vergleich zur alleinigen pPCI bezüglich der Rate an schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen nach 12 Monaten überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Population</p> <p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • mit akutem transmuralen Vorderwandinfarkt (LAD-STEMI) und • mit einem systemischen arteriellen Sauerstoffpartialdruck (pO₂) ≥ 10,7 kPa oder 80 mmHg, • nach erfolgreicher Durchführung der pPCI (Reststenose-Durchmesser < 50 %, TIMI-Fluss Grad ≥ 2 im Zielgefäß) in weniger als 6 Stunden nach Symptombeginn. 	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation? Wenn nicht, wie sollte die Studienpopulation definiert werden?</p>	<p>Ja</p>
<p>Intervention</p> <p>Intervention ist die 60-minütige SSO₂-Therapie. Die Prüfintervention erfolgt als zusätzliche Behandlung nach erfolgreicher</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren? Spielt die Auswahl</p>	<p>Ja bzgl. der Interventionsdauer. Es kommen grundsätzlich heutzutage keine BMS mehr zum Einsatz, sondern moderne DES. Auch dies stellt kein Hindernis für die SSO₂</p>

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Revaskularisierung mittels pPCI mit Stentimplantation.</p>	<p>der zum Einsatz kommenden Stents eine Rolle (BMS vs. DES)?</p>	<p>Therapie dar. Generell wird auch bei verkürzter dualer Thrombozytenhemmung heute nicht mehr von einer vermehrten Stentthrombose ausgegangen, im Gegenteil ist sie unter modernen DES sogar geringer als unter BMS [1]. Mittlerweile ist aufgrund der sehr niedrigen Stent-thrombose bei den modernen DES auch die Notwendigkeit zur längeren dualen Thrombozytenhemmung nicht mehr so zwingend vorhanden wie bei den Erst-generations-DES [2, [3].</p>
<p>Vergleichsintervention/Kontrolle</p>		
<p>Die Vergleichsintervention ist die erfolgreiche Revaskularisierung mittels pPCI mit Stentimplantation.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren?</p>	<p>Die Vergleichsintervention ist so korrekt.</p>
<p>Zudem ist in der Interventions- und Vergleichsinterventionsgruppe auf eine leitliniengerechte antithrombotische Begleittherapie nach pPCI zu achten.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur überein?</p>	<p>Dies ist korrekt und unterscheidet sich für die dauerhafte Therapie nicht zwischen beiden Gruppen.</p>

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Endpunkte		

Fragebogen



<p>Der Primäre Endpunkt Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 12 Monaten ist ein kombinierter Endpunkt, der die Komponenten Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall umfasst.</p> <p>Die genaue Definition des Endpunkts soll im Rahmen der konkreten Studienplanung durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution erfolgen. Sofern weitere Einzelkomponenten aufgenommen werden, dürfen nur patientenrelevante Einzelkomponenten gleicher Schwere berücksichtigt werden.</p> <p>Revaskularisationen dürfen nicht Bestandteil des kombinierten Endpunkts sein, da sie nicht als Endpunkte von vergleichbarer Schwere anzusehen sind.</p> <p>Neben der kombinierten Ergebnisdarstellung sollten auch die Ergebnisse der Komponenten einzeln dargestellt werden (siehe sekundäre Endpunkte).</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Der vom G-BA aufgeführte primäre Endpunkt entspricht demjenigen, der in der medikamentösen Sekundärprävention nach akutem Herzinfarkt üblich ist, nämlich der Kombination aus Mortalität, nicht-tödlichem Myokardinfarkt und nicht-tödlichem Schlaganfall. Dieser liegt nach Herzinfarkt (STEMI & NSTEMI zusammen) bei ca. 4%/Jahr in großen Sekundärpräventionsstudien, wobei der Schlaganfall mit <1%/Jahr den geringsten Anteil darstellt [4, [5, [6, [7, [8, [9].</p> <p>Für die Bewertung großer STEMI mit pPCI sei der Übersicht halber auf eine Metaanalyse von Stone et al. verwiesen, in der die 1-Jahresraten für Mortalität bei 2,2%, für Reinfarkt bei 2,5% und für eine Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz bei 2,6% lagen [10]. Gerade der letzte Endpunkt ist für die Patienten von enormer Bedeutung, da die Ausbildung einer relevanten Herzinsuffizienz als Folge einer Herzmuskelvernarbung mit einer erheblichen Reduktion der langfristigen Prognose einhergeht und für die Patienten eine enorme Beeinträchtigung der Lebensqualität darstellt.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit einer relevanten</p>
--	--	---

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>Einschränkung der Pumpfunktion der linken Herzkammer, welche dieser Herzinsuffizienz zugrunde liegt, ergibt sich vor allem bei großen Vorderwandinfarkten. Daher sollte die Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz als Patienten-relevanter Endpunkt berücksichtigt werden. In der besagten Metaanalyse lag die Ereignisrate aus Mortalität oder Herzinsuffizienzhospitalisierung bei 5,1% im Falle eines LAD-STEMIs [10].</p> <p>Da das Auftreten der Herzinsuffizienz wesentlich durch die Infarktgröße bedingt wird, ist zu erwarten, dass eine Infarktgrößenreduktion durch die SSO2-Therapie v.a. den Endpunkt einer Herzinsuffizienzhospitalisierung Patienten-relevant reduzieren wird.</p> <p>Aus AMIHOT-II ist bekannt, dass durch die additive Anwendung der SSO₂-Therapie bei akuten Vorderwandinfarkten innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn eine Infarktgrößenreduktion von absoluten 7% des linksventrikulären Myokards realistisch zu erwarten ist [11]. Aus der o.g. Metaanalyse der</p>

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>pPCI-Studien weiß man, dass pro 5% Infarktgrößenreduktion der kombinierte Endpunkt aus Mortalität und Herzinsuffizienzhospitalisierung um 20% reduziert wird [10], so dass man rechnerisch eine Reduktion dieses Endpunktes um relative 28% erwarten kann.</p> <p>Ein ähnliches Therapieziel der Infarktgrößenreduktion hat die mit der FDA koordinierte Studie STEMI-DTU, welche die Infarktgrößenreduktion durch links-ventrikuläres Unloading mit einer Impella-Pumpe erreichen möchte (NCT03947619). Diese Studie wird 668 Patienten mit sehr ähnlichen Einschlusskriterien randomisieren und hat die Infarktgröße als primären Endpunkt. Sollte diese sich nach Einschätzung des G-BA nicht als Teil des primären Endpunktes eignen, so sollte eine Infarktgrößenreduktion um >5% (absolut) zumindest als vordefinierter sekundärer Endpunkt aufgenommen werden.</p>

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Als sekundäre Endpunkte sind (unter anderem) zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kardiale oder koronare Morbidität (insbesondere akutes Koronarsyndrom, therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen, neu auftretende Herzinsuffizienz), • Hospitalisierungen (gesamt, aus kardialen Gründen) • gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu erfassen), • weitere unerwünschte Ereignisse (UEs) • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs). 	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Als sekundäre Endpunkte sollten die Infarktgröße und der Myocardial Salvage Index gemessen im Kardio-MRT mit aufgenommen werden [12], da nur diese Werte einen spezifischen Rückschluss auf die Effektivität zulassen bzw. belegen können, dass das Verfahren überhaupt im Sinne der beabsichtigten Hypothese funktioniert. Diese Messung erfolgt innerhalb von 5-7 Tagen nach dem Akutereignis und Einschluss in die Studie. Basierend auf den o.g. Ergebnissen der Metaanalyse zur Infarktgrößenreduktion nach pPCI wird eine absolute 5%-ige Reduktion der Infarktgröße als klinisch relevant angesehen [10].</p>
<p>Studientyp und Beobachtungszeitraum</p>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Übereinstimmung vorhanden.</p>

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Es sollten alle Endpunkterhebenden verblindet sein.</p>	<p>Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals (aufgrund der Art der Prüfintervention) sowie der Patientinnen und Patienten (aufgrund der Dauer der Prüfintervention) ist aus Sicht des G-BA nicht möglich,</p> <p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie gegen diese Vorgaben?</p>	<p>Wir stimmen überein, dass Methoden-bedingt eine Verblindung während der Prozedur nicht möglich ist.</p> <p>Ähnlich wie bei anderen prozeduralen Infarktstudien kann die Prozedur inklusive Dokumentation durch ein unverblindetes und die Endpunkterhebung durch ein verblindetes Studienteam erfolgen.</p>
<p>Die patientenindividuelle Nachbeobachtungszeit soll mindestens 12 Monate betragen.</p>	<p>Eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten nach der Intervention wird als angemessen angesehen, um die Dauerhaftigkeit der Veränderungen abschätzen zu können.</p> <p>Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten nach der Intervention ist angemessen, um den kombinierten Endpunkt inklusive der vorgeschlagenen Erweiterung um die Herzinsuffizienz-Hospitalisierung zu erkennen.</p> <p>Ergänzend empfehlen wir einen zweiten Beobachtungszeitpunkt von 3 Jahren für die klinischen Endpunkte Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall und Herzinsuffizienz-Hospitalisierung.</p>

Fragebogen



Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Erfasst werden müssen alle weiteren nicht Studien-spezifischen invasiven und nicht-invasiven Untersuchungen der Koronardurchblutung bzw. –funktion wie Koronarangiographien, Revaskularisationen, Kardio-CTs, kardiale MRTs, Myokardszintigraphien und kardiale PET-CT. Ferner müssen alle Zugangsweg-assoziierten Prozeduren erfasst werden.
Ergänzende Fragen		
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?		Mit Stand 05.07.2021 gab es in Deutschland 323 durch die DGK zertifizierte Chest-Pain-Units, die prinzipiell für die Durchführung einer solchen Studie geeignet wären.
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?		Da aufgrund der Einschlusskriterien (nur LAD-STEMIs, Symptombeginn innerhalb 6h, kein Schock, kein Kreislaufstillstand mit anhaltendem Koma, pPCI erfolgreich durchgeführt) eine erhebliche Selektion der Patienten durchgeführt wird, sollten min. 40 Zentren initiiert werden, um in überschaubarer Zeit mit genügend Expertise vor Ort die Studie abschließen zu können.
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?		Kompensation der Kliniken für die zusätzliche Belegung des Herzkatheterplatzes für die einstündige Anwendung der SSO2-Therapie nach der pPCI
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder		Wenn STEMI-DTU (NCT03947619) auf Deutschland ausserollt wird, besteht eine Konkurrenz zwischen beiden Studien. Hier ist es zur vergleichenden Bewertung hilfreich, wenn beide Studien mit ähnlichen

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Ergänzende Fragen	
laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Maßstäben belegt werden. D.h., dass in beiden Studien ähnliche Endpunkte verwendet werden sollten.
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Die Anforderungen sind prinzipiell diejenigen zur Durchführung der pPCI im Rahmen von akuten Herzinfarkten. Gefäßpunktion und Einbringen eines Infusionskatheters in den linkskoronaren Hauptstamm sind Fähigkeiten, die ein in der Infarktversorgung tätiger interventioneller Kardiologe beherrscht. Als mögliche Komplikation der intrakoronaren Anwendung der SSO2-Therapie wäre prinzipiell ein koronarer Re-Verschluss denkbar, die Behandlung ist die gleiche wie beim ursprünglichen Infarkt und wird von einem in der Infarktversorgung tätigen Kardiologen beherrscht. Für die einheitliche Bestimmung des sekundären Endpunktes Infarktgröße ist die Notwendigkeit eines kardialen MRTs im Studienzentrum notwendig.
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	In diesem speziellen Fall ist die Durchführbarkeit in Deutschland gegenüber anderen Ländern erschwert, da in Deutschland sehr dezentral in vielen Krankenhäusern die pPCI durchgeführt wird und daher die Fallzahl pro Klinik niedriger ist als in Ländern, in denen nur bestimmte Kliniken die pPCI durchführen.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	-

Fragebogen



Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts maßgeblich. Diese wiederum hängt maßgeblich von der Operationalisierung des primären Endpunkts (hier: Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 12 Monaten) ab.</p> <p>Basierend auf den Ergebnissen zu AMIHOT II^{1,2} sowie Ergebnissen zu anderen RCTs in dieser Indikation wird für die Kontrollgruppe (Standardtherapie) eine Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 12 Monaten von 6 % angenommen. Da es sich bei der SSO₂-Therapie um eine zusätzliche Maßnahme im Anschluss an die Standardtherapie handelt, sollte sich die Überlegenheit der Methode in einer entsprechend hohen Effektstärke zeigen. Unter Annahme einer Halbierung der Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (d. h. 3 % schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse in der Interventionsgruppe) und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau $\alpha = 5 \%$, Power $(1-\beta) = 80 \%$) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1500 Patientinnen und Patienten).</p>	<p>Selbst wenn die Erweiterung des primären Endpunktes um die Herzinsuffizienz-Hospitalisierung stattfände, bräuchte man ca. 4400-5000 Patienten bei den im Versorgungsalltag beobachteten Ereignisraten. Die Annahme, dass die Rate des primären Endpunktes um 50% reduziert würde, ist nicht realistisch. Eine Reduktion um 25% entspricht eher dem, was in Interventionsstudien beobachtbar ist und einen klinisch-relevanten Unterschied darstellt.</p> <p>Aus AMIHOT-II ist bekannt, dass durch die additive Anwendung der SSO₂-Therapie bei akuten Vorderwandinfarkten innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn eine Infarktgrößenreduktion von absoluten 7% des linksventrikulären Myokards realistisch zu erwarten ist [11]. Aus der o.g. Metaanalyse der pPCI-Studien weiß man, dass pro 5% Infarktgrößenreduktion der kombinierte Endpunkt aus Mortalität und Herzinsuffizienzhospitalisierung um 20% reduziert wird [10], so dass man rechnerisch eine Reduktion dieses Endpunktes um relative 28% erwarten kann. Es ist anzunehmen, dass die Herzinsuffizienzhospitalisierung der am stärksten beeinflusste Endpunkt sein dürfte. Die abgeleitete Kalkulation würde aber auch bedeuten, dass man eher 4400-5000 Patienten bräuchte.</p>

¹ Raber L, Kelbaek H, Ostojic M et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. JAMA 2012; 308(8): 777-787. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.10065>.

² Sabate M, Cequier A, Iniguez A et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. Lancet 2012; 380(9852): 1482-1490. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61223-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61223-9).

Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
Für Studien mit hoher Fallzahl (hier: 1500 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 4,5 Millionen € berechnen.	Dieser Mehraufwand bildet die zusätzlich zur pPCI benötigten Personal- und Raumressourcen sowie die einmalige Durchführung eines kardialen MRTs realistisch ab, wenn man davon ausgeht, dass sowohl die TherOx® Konsole wie auch die Kartuschen und Infusionskatheter im Rahmen der Studie den Zentren unentgeltlich zur Verfügung gestellt werden.

- Valgimigli, M., Patialiakas, A., Thury, A., McFadden, E., Colangelo, S., Campo, G., Tebaldi, M., Ungi, I., Tondi, S., Roffi, M., Menozzi, A., de Cesare, N., Garbo, R., Meliga, E., Testa, L., Gabriel, H.M., Airoldi, F., Ferlini, M., Liistro, F., Dellavalle, A., Vranckx, P., Briguori, C. and Investigators, Z., *J Am Coll Cardiol* **2015**, 65, pp. 805-815. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.053
- Silber, S., Kirtane, A.J., Belardi, J.A., Liu, M., Brar, S., Rothman, M. and Windecker, S., *Eur Heart J* **2014**, 35, pp. 1949-1956. doi: 10.1093/eurheartj/ehu026
- Palmerini, T., Biondi-Zoccai, G., Della Riva, D., Stettler, C., Sangiorgi, D., D'Ascenzo, F., Kimura, T., Briguori, C., Sabate, M., Kim, H.S., De Waha, A., Kedhi, E., Smits, P.C., Kaiser, C., Sardella, G., Marullo, A., Kirtane, A.J., Leon, M.B. and Stone, G.W., *Lancet* **2012**, 379, pp. 1393-1402. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60324-9
- Schwartz, G.G., Steg, P.G., Szarek, M., Bhatt, D.L., Bittner, V.A., Diaz, R., Edelberg, J.M., Goodman, S.G., Hanotin, C., Harrington, R.A., Jukema, J.W., Lecorps, G., Mahaffey, K.W., Moryusef, A., Pordy, R., Quintero, K., Roe, M.T., Sasiela, W.J., Tamby, J.F., Tricoci, P., White, H.D., Zeiher, A.M., Committees, O.O. and Investigators, *N Engl J Med* **2018**, 379, pp. 2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174
- Sabatine, M.S., Giugliano, R.P., Keech, A.C., Honarpour, N., Wiviott, S.D., Murphy, S.A., Kuder, J.F., Wang, H., Liu, T., Wasserman, S.M., Sever, P.S., Pedersen, T.R., Committee, F.S. and Investigators, *N Engl J Med* **2017**, 376, pp. 1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664

Fragebogen



6. Group, H.T.R.C., Bowman, L., Hopewell, J.C., Chen, F., Wallendszus, K., Stevens, W., Collins, R., Wiviott, S.D., Cannon, C.P., Braunwald, E., Sammons, E. and Landray, M.J., *N Engl J Med* **2017**, 377, pp. 1217-1227. doi: 10.1056/NEJMoa1706444
7. Bhatt, D.L., Bonaca, M.P., Bansilal, S., Angiolillo, D.J., Cohen, M., Storey, R.F., Im, K., Murphy, S.A., Held, P., Braunwald, E., Sabatine, M.S. and Steg, P.G., *J Am Coll Cardiol* **2016**, 67, pp. 2732-2740. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.529
8. Eikelboom, J.W., Connolly, S.J., Bosch, J., Dagenais, G.R., Hart, R.G., Shestakovska, O., Diaz, R., Alings, M., Lonn, E.M., Anand, S.S., Widimsky, P., Hori, M., Avezum, A., Piegas, L.S., Branch, K.R.H., Probstfield, J., Bhatt, D.L., Zhu, J., Liang, Y., Maggioni, A.P., Lopez-Jaramillo, P., O'Donnell, M., Kakkar, A.K., Fox, K.A.A., Parkhomenko, A.N., Ertl, G., Stork, S., Keltai, M., Ryden, L., Pogosova, N., Dans, A.L., Lanas, F., Commerford, P.J., Torp-Pedersen, C., Guzik, T.J., Verhamme, P.B., Vinereanu, D., Kim, J.H., Tonkin, A.M., Lewis, B.S., Felix, C., Yusuf, K., Steg, P.G., Metsarinne, K.P., Cook-Bruns, N., Misselwitz, F., Chen, E., Leong, D., Yusuf, S. and Investigators, C., *N Engl J Med* **2017**, 377, pp. 1319-1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118
9. Ridker, P.M., Everett, B.M., Thuren, T., MacFadyen, J.G., Chang, W.H., Ballantyne, C., Fonseca, F., Nicolau, J., Koenig, W., Anker, S.D., Kastelein, J.J.P., Cornel, J.H., Pais, P., Pella, D., Genest, J., Cifkova, R., Lorenzatti, A., Forster, T., Kobalava, Z., Vida-Simiti, L., Flather, M., Shimokawa, H., Ogawa, H., Dellborg, M., Rossi, P.R.F., Troquay, R.P.T., Libby, P., Glynn, R.J. and Group, C.T., *N Engl J Med* **2017**, 377, pp. 1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914
10. Stone, G.W., Selker, H.P., Thiele, H., Patel, M.R., Udelson, J.E., Ohman, E.M., Maehara, A., Eitel, I., Granger, C.B., Jenkins, P.L., Nichols, M. and Ben-Yehuda, O., *J Am Coll Cardiol* **2016**, 67, pp. 1674-1683. doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.069
11. Stone, G.W., Martin, J.L., de Boer, M.J., Margheri, M., Bramucci, E., Blankenship, J.C., Metzger, D.C., Gibbons, R.J., Lindsay, B.S., Weiner, B.H., Lansky, A.J., Krucoff, M.W., Fahy, M., Boscardin, W.J. and Investigators, A.-I.T., *Circ Cardiovasc Interv* **2009**, 2, pp. 366-375. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.840066
12. Botker, H.E., Kalltoft, A.K., Pedersen, S.F. and Kim, W.Y., *Cardiovasc Res* **2012**, 94, pp. 266-275. doi: 10.1093/cvr/cvs081

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie nach primärer perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt

Mit Beschluss vom 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

- Mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie nach primärer perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendigen Studien sollen durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.



Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am **11. Monat** 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Prof. Dr. Uwe Zeymer Stellvertretender Vorsitzender Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen Bremsenstrasse 79 67063 Ludwigshafen

Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit akutem transmuralen Vorderwandinfarkt, die sich einer primären perkutanen Koronarintervention (pPCI) unterzogen haben, die mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie (SSO₂-Therapie) im Vergleich zur alleinigen pPCI bezüglich der Rate an schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen nach 12 Monaten überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Population</p> <p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • mit akutem transmuralen Vorderwandinfarkt (LAD-STEMI) und • mit einem systemischen arteriellen Sauerstoffpartialdruck (pO₂) ≥ 10,7 kPa oder 80 mmHg, • nach erfolgreicher Durchführung der pPCI (Reststenose-Durchmesser < 50 %, TIMI-Fluss Grad ≥ 2 im Zielgefäß) in weniger als 6 Stunden nach Symptombeginn. 	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation? Wenn nicht, wie sollte die Studienpopulation definiert werden?</p>	<p>Diese Studienpopulation ist zutreffend. Bei Patienten mit Vorderwandinfarkt ist nach den bisherigen Studien ein koinizischer Vorteil zu erwarten.</p>
<p>Intervention</p> <p>Intervention ist die 60-minütige SSO₂-Therapie. Die Prüfintervention erfolgt als zusätzliche Behandlung nach erfolgreicher</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren? Spielt die Auswahl</p>	<p>Die Intervention ist eine 60-minütige SSO₂ Therapie. Der zum Einsatz kommende Stent spielt keine Rolle, wobei derzeit in</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Revaskularisierung mittels pPCI mit Stentimplantation.</p>	<p>der zum Einsatz kommenden Stents eine Rolle (BMS vs. DES)?</p>	<p>Deutschland praktisch nur noch Drug-eluting Stents eingesetzt werden.</p>
<p>Vergleichsintervention/Kontrolle</p>		
<p>Die Vergleichsintervention ist die erfolgreiche Revaskularisierung mittels pPCI mit Stentimplantation.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren?</p>	<p>Die Vergleichsintervention ist die alleinige erfolgreiche Revaskularisierung mittels pPCI mit Stentimplantation.</p>
<p>Zudem ist in der Interventions- und Vergleichsinterventionsgruppe auf eine leitliniengerechte antithrombotische Begleittherapie nach pPCI zu achten.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Überein?</p>	<p>Die antithrombotische Therapie sollte nach den ESC-STEMI Leitlinien mit Acetylsalicylsäure, einem P2Y12 Inhibitor (bevorzugt Prasugrel oder Ticagrelor) sowie einem intravenösem Antikoagulant (unfraktioniertes Heparin, Enoxaparin oder Bivalirudin) erfolgen.</p>

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Endpunkte</p> <p>Der Primäre Endpunkt Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 12 Monaten ist ein kombinierter Endpunkt, der die Komponenten Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall umfasst.</p> <p>Die genaue Definition des Endpunkts soll im Rahmen der konkreten Studienplanung durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution erfolgen. Sofern weitere Einzelkomponenten aufgenommen werden, dürfen nur patientenrelevante Einzelkomponenten gleicher Schwere berücksichtigt werden.</p> <p>Revaskularisationen dürfen nicht Bestandteil des kombinierten Endpunkts sein, da sie nicht als Endpunkte von vergleichbarer Schwere anzusehen sind.</p> <p>Neben der kombinierten Ergebnisdarstellung sollten auch die Ergebnisse der Komponenten einzeln dargestellt werden (siehe sekundäre Endpunkte).</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Der primäre Endpunkt sollte mit durch die Intervention beeinflussbar sein. Die SSO2-Therapie reduziert nach den bisherigen Ergebnissen die Infarkt-Größe. Diese korreliert mit der kardialen Sterblichkeit und der Rate von Patienten mit Herzinsuffizienz im Verlauf. Eine Veränderung der Rate von Re-Infarkten und Schlaganfällen ist nicht zu erwarten, diese sind a.e. durch anti-thrombotische, LDL-senkende oder anti-inflammatorische Therapien beeinflussbar.</p> <p>Der kombinierte klinische primäre Endpunkt sollte sich aus kardiovaskulärem Tod, Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz um eine NYHA Klasse oder das Neuaufreten einer Herzinsuffizienz NYHA II oder höher nach 12 Monaten zusammensetzen.</p>



Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Als sekundäre Endpunkte sind (unter anderem) zu erheben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kardiale oder koronare Morbidität (insbesondere akutes Koronarsyndrom, therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen, neu auftretende Herzinsuffizienz), • Hospitalisierungen (gesamt, aus kardialen Gründen) • gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu erfassen), • weitere unerwünschte Ereignisse (UEs) • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs). 	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.</p> <p>Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>Die sekundären Endpunkte sind nachvollziehbar.</p> <p>Zusätzlich sollten überlebter plötzlicher Herztod, Notwendigkeit einer LVAD-Therapie und Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz untersucht werden.</p>
<p>Studientyp und Beobachtungszeitraum</p>		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Die randomisierte, kontrollierte multizentrische Studie ist sicherlich am besten geeignet die Effektivität der SSO2-Therapie nachzuweisen.</p>

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Es sollten alle Endpunkterhebenden verblindet sein.</p>	<p>Eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals (aufgrund der Art der Prüfintervention) sowie der Patientinnen und Patienten (aufgrund der Dauer der Prüfintervention) ist aus Sicht des G-BA nicht möglich ist, Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie gegen diese Vorgaben?</p>	<p>Eine Verblindung des Fachpersonals ist aus organisatorischen Gründen nicht durchführbar. Die Validierung der Endpunkte sollte aber verblindet durch ein zentrales Endpunkt-Komitee erfolgen.</p>
<p>Die patientenindividuelle Nachbeobachtungszeit soll mindestens 12 Monate betragen.</p>	<p>Eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 12 Monaten nach der Intervention wird als angemessen angesehen, um die Dauerhaftigkeit der Veränderungen abschätzen zu können. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Die Beobachtungszeit von 12 Monaten erscheint für den primären Endpunkt geeignet. Optional sollte eine Nachbeobachtung nach 2 und Jahren erfolgen.</p>

Fragebogen



Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Wir stimmen mit dem G-BA überein, dass alle nach der Randomisierung stattfindenden therapeutischen Massnahmen, wie PCI, ACB-OP, ICD-Implantation, LVAD-Implantationen, Herz-Transplantation etc. dokumentiert werden sollten.

Ergänzende Fragen	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?	100 Studien-Zentren
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?	50
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Adäquate Vergütung und benutzerfreundliches CRF.
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	Zur Zeit wenige Studien im STEMI Bereich.
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	Zentren mit Erfahrung in der STEMI-Therapie.

Fragebogen



Ergänzende Fragen	
<p>Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?</p> <p>Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.</p>	<p>Mit einer Anzahl von 50 Studienzentren erscheint die Versorgungsrealität in Deutschland adäquat abgebildet zu werden.</p> <p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung</p> <p><i>Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts maßgeblich. Diese wiederum hängt maßgeblich von der Operationalisierung des primären Endpunkts (hier: Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 12 Monaten) ab.</i></p> <p>Basierend auf den Ergebnissen zu AMIHOT II^{1,2} sowie Ergebnissen zu anderen RCTs in dieser Indikation wird für die Kontrollgruppe (Standardtherapie) eine Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 12 Monaten von 6 % angenommen. Da es sich bei der SSO₂-Therapie um eine zusätzliche Maßnahme im Anschluss an die Standardtherapie handelt, sollte sich die Überlegenheit der Methode in einer entsprechend hohen Effektstärke zeigen. Unter Annahme einer</p>	<p>Wie lautet Ihre Einschätzung?</p> <p>Nach den Ergebnissen der CIRCUS-Studie (Cyclosporine bei Vorderwandinfarkt) und der INFUSE-AMI Studie ist eine 1-Jahressterblichkeit von 5-7 %, eine Re-hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz von 10 % und eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz von 15 % anzunehmen. Der kombinierte Endpunkt sollte also bei etwa 24 % der Patienten auftreten. Bei einer Reduktion auf 18 % (25 % Risiko-Reduktion) sind 723 Patienten pro Gruppe erforderlich. Eine Lost-to Follow-up Rate von 4-5 % einberechnet wären 1500 Patienten erforderlich.</p>

¹ Raber L, Kelbaek H, Ostojic M et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. JAMA 2012; 308(8): 777-787. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.10065>.

² Sabate M, Cequier A, Iniguez A et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. Lancet 2012; 380(9852): 1482-1490. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61223-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61223-9).

Fragebogen



<p>Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung</p> <p>Halbierung der Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (d. h. 3 % schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse in der Interventionsgruppe) und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$, Power $(1-\beta) = 80\%$) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1500 Patientinnen und Patienten).</p>	<p>Wie lautet Ihre Einschätzung?</p> <p>Eine Halbierung einer Ereignisrate ist bislang durch keine Therapie beim STEMI erzielt worden. Selbst die Reperfusionstherapie senkt die Sterblichkeit nur um 20-30 %.</p>
<p>Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)</p> <p>Für Studien mit hoher Fallzahl (hier: 1500 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 4,5 Millionen € berechnen.</p>	<p>Wie lautet Ihre Einschätzung?</p>

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie nach primärer perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt

Mit Beschluss vom 15. Juli 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) festgestellt, dass für die Methode

- Mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie nach primärer perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt

weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist.

Für eine Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V entscheidet der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach Absatz 1 Satz 4 über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e. Eine Prüfung des Potentials der Methode erfolgt nicht. Deshalb hat der G-BA mit dem vorgenannten Beschluss zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

Das Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfolgte auf der Grundlage der von einem Krankenhaus mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V eingereichten Angaben und Unterlagen.

Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der vorgenannten Methode durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c SGB V i. V. m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die zu diesem Zweck notwendigen Studien sollen durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen.

Gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.



Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 22. August 2021.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Hersteller (TherOx Inc., vertreten durch ZOLL Medical Deutschland GmbH)

Fragebogen



Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit akutem transmuralen Vorderwandinfarkt, die sich einer primären perkutanen Koronarintervention (pPCI) unterzogen haben, die mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie (SSO₂-Therapie) im Vergleich zur alleinigen pPCI bezüglich der Rate an schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen nach 12 Monaten überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Population</p> <p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • mit akutem transmuralen Vorderwandinfarkt (LAD-STEMI) und • mit einem systemischen arteriellen Sauerstoffpartialdruck (pO₂) ≥ 10,7 kPa oder 80 mmHg, • nach erfolgreicher Durchführung der pPCI (Reststenose- Durchmesser < 50 %, TIMI-Fluss Grad ≥ 2 im Zielgefäß) in weniger als 6 	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation? Wenn nicht, wie sollte die Studienpopulation definiert werden?</p>	<p>Antwort 1: Wir stimmen der Beschreibung der in die Studie einzuschließenden Patienten durch den G-BA zu, da sie alle wichtigen Patientenmerkmale, die für das Stellen einer Behandlungsindikation für die SSO₂-Therapie erforderlich sind, angemessen abdeckt. In Hinblick auf die aktuelle Gebrauchsanweisung für das TherOx-System zur SSO₂-Therapie ist uns ein Anliegen darüber hinaus darzulegen, wie die festgelegten Auswahlkriterien die in Frage kommende Population beeinflussen. Erstens ist das Auftreten eines kardio-genen Schocks bei diesen Patienten derzeit eine Kontraindikation für die SSO₂-Therapie. Es ist aus unserer Sicht relevant, diesen Parameter in die Definition der Studienpopulation einzubeziehen, da diese Subgruppe eine deutlich höhere Sterblichkeitsrate im Vergleich zu Patienten ohne kardio-genen Schock aufweist. Was zweitens das Kriterium des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (pO₂) betrifft, so heißt es in der aktuellen Gebrauchsanweisung für das System: "Systemischer arterieller pO₂ größer oder gleich 10,7 kPa oder 80 mmHg mit Sauerstoffgabe". Diese Definition umfasst sowohl Patienten mit intrinsisch hohem arteriellen pO₂ als auch Patienten, die den definierten pO₂ unter Sauerstoffsupplementierung, bei entsprechender Indikation dafür, erreichen. Gemäß den aktuellen ESC-Leitlinien für die Behandlung des akuten</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Stunden nach Symptombeginn.</p>		<p>Myokardinfarkts bei Patienten mit ST-Strecken-Hebung (1) ist zusätzlicher Sauerstoff beispielsweise bei Patienten mit einer arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO₂) <90% indiziert. In der klinischen Praxis kann es weitere wichtige Gründe geben, die eine Sauerstoffsupplementierung indizieren. Ein arterieller pO₂ von 80 mmHg entspricht einer arteriellen Sauerstoffsättigung (SaO₂) von etwa 95%. Eine Analyse der DETO2X-AMI-Studienkohorte ergab, dass die Sterblichkeits- und Herzinsuffizienzraten bei Patienten mit einer niedrig-normalen Sättigung bei Studieneinschluss (90-94 % SaO₂) im Vergleich zu Patienten mit einer hoch-normalen Sättigung zu Beginn (95-100 % SaO₂) signifikant höher war (2). Die für eine SSO₂-Therapie in Frage kommende Population ist jedoch nicht auf Patienten mit hochnormaler SaO₂ zu Beginn der Behandlung beschränkt, da auch Patienten mit einer anfänglich niedrigeren Sauerstoffsättigung, die zusätzlichen Sauerstoff erhalten und zum Zeitpunkt der SSO₂-Therapie-Administration das Einschlusskriterium erfüllen, in Frage kommen.</p> <p>Dies hat erhebliche Auswirkungen auf die tatsächliche Größe der in Frage kommenden Patientenpopulation. Die relativ hohe Inzidenz von LAD-STEMI-Patienten, die in Deutschland im Krankenhaus behandelt werden, wie vom InEK berichtet (z. B. 31.655 Behandlungsepisoden im Jahr 2019 (3)), lässt auf einen potenziell großen Pool von in Frage kommenden Studienteilnehmern schließen. Wendet man jedoch die Ein- und Ausschlusskriterien für die Therapie an, ist die Zielgruppe der in Frage kommenden Patienten deutlich kleiner.</p> <p>Tabelle 1.1 veranschaulicht schrittweise, wie diese Ein- und Ausschlusskriterien die Gesamtgröße der in Frage kommenden Population beeinflussen. Das Ergebnis ist eine Studienpopulation, die weniger als die Hälfte der gesamten jährlichen LAD-STEMI-Inzidenz ausmacht. Betrachtet man zunächst die Kohorte der Patienten, die vornehmlich</p>

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>aufgrund eines LAD-STEMI (d.h. I21.0 als Hauptdiagnose, ICD-10-GM Version 2019) stationär behandelt wurden (3) und filtert diese dann nach Alter (18-79 Jahre) und nach Nichtvorliegen eines kardiogenen Schocks (R57.0, ICD-10-GM Version 2019) oder akuter Abhängigkeit von Herzunterstützungsgeräten (inkl. IABP, ECMO, LVAD, und vergleichbare Systeme per Prozedurenkode, OPS Version 2019), reduziert sich der Pool der in Frage kommenden Patienten von 31.655 auf 21.609. Die Berechnung des Anteils der Patienten, die eine rechtzeitige Behandlung erhalten (hier definiert als innerhalb von 6 Stunden nach Auftreten der Symptome), ist aufgrund des Mangels an veröffentlichten Daten schwierig. Daher haben wir einen konservativen Ansatz gewählt, der auf dem Anteil der Patienten basiert, die innerhalb von 4 Stunden nach Symptombeginn behandelt wurden (68,44 %), wie von Redfors et al. (4) in einer gepoolten Meta-Analyse von STEMI-Studien mit 14.789 Patienten berichtet. Die überwiegende Mehrheit der STEMI-Patienten, die heute in deutschen Krankenhäusern mit primärer PCI behandelt werden, erreicht nach der PCI erfolgreich einen TIMI-Flussgrad ≥ 2 oder einen Reststenose-Durchmesser $< 50\%$. Laut Bundesqualitätsbericht 2020 des IQTIG ist eine erfolgreiche PCI definiert als "Erreichen des wesentlichen Interventionsziels bei PCI mit der Indikation ST-Hebungsinfarkt" gemessen daran "ob das zuvor verengte Gefäß durch die Ballondilatation aufgedehnt werden konnte und ob der nach dem Eingriff gemessene Blutfluss in diesem Gefäß zufriedenstellend ausfällt" (5). Basierend auf dieser Definition waren 92,03 % der im Jahr 2017 durchgeführten Interventionen erfolgreich (5). Diese Erfolgsrate spiegelt nicht identisch die Situation der primären PCI bei LAD-STEMI im Jahr 2021 wider, dient aber als angemessene Annäherung an das aktuelle klinische Versorgungsgeschehen. Im Hinblick auf die oben erörterten paO₂-Einschlusskriterien können wir hinreichend davon ausgehen, dass nur ein kleiner Teil der Patienten</p>

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung															
		<p>aufgrund ihres paO_2-Wertes in der deutschen Versorgung für die Behandlung des akuten STEMI nicht für eine SSO_2-Therapie in Frage kommen würde. In Anbetracht des Zusammenhangs zwischen diesen Schlüsselparametern und der daraus resultierenden Zahl der in Frage kommenden Patienten schätzen wir vorsichtig, dass die in Frage kommende Population wahrscheinlich weniger als 50 % der gesamten LAD-STEMI-Population ausmacht. Dies hat erhebliche Auswirkungen auf die Patientenrekrutierung, die Studiendauer und die Kosten. Dies deckt sich auch mit unseren Erfahrungen aus früheren und laufenden klinischen Studien mit vergleichbaren Patientenpopulationen, die durchweg von Schwierigkeiten bei der Rekrutierung von mehr als 9 Patienten pro Jahr und Zentrum berichten, obwohl diese Zentren insgesamt eine große Anzahl von STEMI-Patienten behandeln. Weitere Einzelheiten dazu, wie sich dies auf die Durchführung der vorgeschlagenen Studie auswirkt, entnehmen Sie bitte unserer Antwort auf die Fragen 11-15. Die Auswirkungen dieser Einschlusskriterien auf die Ereignisraten und die Fallzahlschätzung werden in unserer Antwort auf Frage 18 näher erläutert.</p> <p>Tabelle 1.1:</p> <table border="1" data-bbox="1098 163 1380 1294"> <thead> <tr> <th data-bbox="1098 488 1152 1294">Einschlusskriterium</th> <th data-bbox="1098 163 1152 488">Patientenzahl</th> <th data-bbox="1098 163 1152 488">Quelle</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1152 163 1206 488">I21.0 (alle)</td> <td data-bbox="1152 163 1206 488">31,655</td> <td data-bbox="1152 163 1206 488">(3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1206 163 1260 488">davon 18-79 Jahre</td> <td data-bbox="1206 163 1260 488">25,377</td> <td data-bbox="1206 163 1260 488">(3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1260 163 1315 488">davon ohne kardiogenen Schock (R57.0)</td> <td data-bbox="1260 163 1315 488">21,856</td> <td data-bbox="1260 163 1315 488">(3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1315 163 1380 488">davon ohne Herzunterstützungssystem</td> <td data-bbox="1315 163 1380 488">21,609</td> <td data-bbox="1315 163 1380 488">(3)</td> </tr> </tbody> </table>	Einschlusskriterium	Patientenzahl	Quelle	I21.0 (alle)	31,655	(3)	davon 18-79 Jahre	25,377	(3)	davon ohne kardiogenen Schock (R57.0)	21,856	(3)	davon ohne Herzunterstützungssystem	21,609	(3)
Einschlusskriterium	Patientenzahl	Quelle															
I21.0 (alle)	31,655	(3)															
davon 18-79 Jahre	25,377	(3)															
davon ohne kardiogenen Schock (R57.0)	21,856	(3)															
davon ohne Herzunterstützungssystem	21,609	(3)															

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung						
		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="429 488 525 1303">davon innerhalb von 4 Stunden nach Symptombeginn behandelt</td> <td data-bbox="429 280 525 488">14,789</td> <td data-bbox="429 152 525 280">(4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="525 488 620 1303">davon mit erfolgreicher Durchführung von pPCI (gemäß IQTIG-Definition)</td> <td data-bbox="525 280 620 488">13,610</td> <td data-bbox="525 152 620 280">(5)</td> </tr> </table>	davon innerhalb von 4 Stunden nach Symptombeginn behandelt	14,789	(4)	davon mit erfolgreicher Durchführung von pPCI (gemäß IQTIG-Definition)	13,610	(5)
davon innerhalb von 4 Stunden nach Symptombeginn behandelt	14,789	(4)						
davon mit erfolgreicher Durchführung von pPCI (gemäß IQTIG-Definition)	13,610	(5)						
Intervention								
<p>Intervention ist die 60-minütige SSO₂-Therapie. Die Prüfindervention erfolgt als zusätzliche Behandlung nach erfolgreicher Revaskularisierung mittels pPCI mit Stentimplantation.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren? Spielt die Auswahl der zum Einsatz kommenden Stents eine Rolle (BMS vs. DES)?</p>	<p>Antwort 2: Wir stimmen den Überlegungen des G-BA zu. Bei dem Eingriff handelt es sich um eine 60-minütige Administration der SSO₂-Therapie. Derzeit werden in Deutschland überwiegend medikamentenfreisetzende Stents (DES) eingesetzt (ca. 97%); einen relevanten Einfluss der Stentwahl auf den Eingriff sehen wir nicht.</p>						

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Vergleichsintervention/Kontrolle		
Die Vergleichsintervention ist die erfolgreiche Revaskularisierung mittels pPCI mit Stentimplantation.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren?	<p>Antwort 3: Wir schließen uns den Überlegungen des G-BA an und empfehlen eine weitere Spezifizierung: "Die Vergleichsintervention ist die erfolgreiche Revaskularisation mittels pPCI mit Stentimplantation ohne weitere ergänzende Verfahren prä-, peri- oder post-PCI, die über die etablierte Standardversorgung hinausgehen", um Confounder in der Kontrollgruppe zu minimieren.</p>
Zudem ist in der Interventions- und Vergleichsinterventionsgruppe auf eine leitliniengerechte antithrombotische Begleittherapie nach pPCI zu achten.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur überein?	<p>Antwort 4: Wir stimmen mit den Überlegungen des G-BA vollständig überein. Die antithrombotische Therapie sollte in der Studie gemäß den ESC-STEMI-Leitlinien mit Acetylsalicylsäure, einem P2Y12-Inhibitor (vorzugsweise Prasugrel oder Ticagrelor) und einem intravenösen Antikoagulans (unfraktioniertes Heparin, Enoxaparin oder Bivalirudin) durchgeführt werden. Die Gebrauchsanweisung für die SSO₂-Therapie steht im Einklang mit dieser Praxis und sollte bei Patienten, die die Infusion erhalten, befolgt werden.</p>

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Endpunkte</p> <p>Der Primäre Endpunkt Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 12 Monaten ist ein kombinierter Endpunkt, der die Komponenten Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall umfasst.</p> <p>Die genaue Definition des Endpunkts soll im Rahmen der konkreten Studienplanung durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution erfolgen. Sofern weitere Einzelkomponenten aufgenommen werden, dürfen nur patientenrelevante Einzelkomponenten gleicher</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses und belegen Sie Ihre</p>	<p>Antwort 5</p> <p>Wir danken dem G-BA für diesen Vorschlag und stimmen zu, dass ein zusammengesetzter primärer Endpunkt, der mindestens die empfohlenen wichtigen kardiovaskulären Ereignisse (Mortalität, Schlaganfall und Reinfarkt) enthält, angemessen ist. Dies spiegelt jedoch nur einen Teil der vorhandenen Evidenzbasis wider und schließt mehrere wichtige kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse aus, für die es vergleichsweise stärkere Belege für einen Behandlungsvorteil zugunsten der SSO2-Therapie gibt. Dazu gehören Krankenhausaufenthalte wegen Herzinsuffizienz, die Versorgung mit implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) oder kardialer Resynchronisationstherapie (CRT) und die mit dem Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) gemessene Lebensqualität (QoL). Darüber hinaus würden wir empfehlen, dass die kardiovaskuläre Mortalität und nicht die Gesamtmortalität der geeigneteren Maßstab für Mortalitätsereignisse ist und besser mit der bestehenden Literatur übereinstimmt. Daher empfehlen wir, den Vorschlag des G-BA zu einem zusammengesetzten primären Endpunkt insofern zu erweitern, dass er kardiovaskuläre Mortalität, Schlaganfall, Reinfarkt, Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz, ICD/CRT und Veränderung der KCCQ umfasst. Wir argumentieren ferner, dass dieser zusammengesetzte Endpunkt als hierarchischer Endpunkt gewertet und analysiert werden sollte. Die Überlegung, was den relevantesten primären Endpunkt ausmacht, hat auch wichtige Auswirkungen auf den Umfang der Stichprobe, die Dauer und die Kosten der Studie.. Wird der zusammengesetzte Endpunkt so erweitert, dass er die vorhandene Evidenzbasis umfassender abdeckt, und werden die durch die Analyse als</p>

Fragebogen



<p>Schwere werden. berücksichtig Revascularisationen dürfen nicht Bestandteil des kombinierten Endpunkts sein, da sie nicht als Endpunkte von vergleichbarer Schwere anzusehen sind. Neben der kombinierten Ergebnisdarstellung sollten auch die Ergebnisse der Komponenten einzeln dargestellt werden (siehe sekundäre Endpunkte).</p>	<p>Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<p>hierarchischer Endpunkt erzielten Effizienzgewinne genutzt, so ist davon auszugehen, dass die erforderliche Stichprobengröße geringer ausfällt und die Studie kürzer und kostengünstiger ist, ohne dass die Fähigkeit der Studie, die erforderliche Evidenz zu liefern, beeinträchtigt wird. Weitere Einzelheiten finden Sie in Abschnitt 18 (Fallzahlschätzung). Wir sind gerne bereit, mit dem G-BA zusammenzuarbeiten, um diesen primären Endpunkt bei Bedarf zu verfeinern.</p> <p>Wie oben dargelegt, würden wir empfehlen, den primären Endpunkt zu erweitern, damit er besser zu jenen schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen passt, für die es bereits Belege für eine signifikante Verringerung der Ereignisraten durch die SSO₂-Therapie gibt. In diesem Sinne würden wir für einen zusammengesetzten primären Endpunkt für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse plädieren, der sich insbesondere aus kardiovaskulärer Mortalität, Schlaganfall, Reinfarkt, Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz, ICD/CRT und Veränderung des KCCQ zusammensetzt, wie oben beschrieben.</p> <p>Indem wir auf alle schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse abzielen, die durch die vorhandene Evidenzbasis gestützt werden, und diesen erweiterten zusammengesetzten Endpunkt als hierarchischen Endpunkt neu charakterisieren, trägt unsere Schätzung der Mindeststichprobengröße, die erforderlich ist, um eine minimal bedeutsame klinische Differenz zwischen der SSO₂- und der Standardtherapie-Gruppe nachzuweisen, 750 - genau die Hälfte der vom G-BA geschätzten 1.500 Patienten pro Studiengruppe. Einzelheiten zu unserer Schätzung des Fallzahl, einschließlich einer Begründung der verwendeten Annahmen und Eingaben, finden Sie in unserer Antwort auf Frage 18 (Fallzahlschätzung).</p> <p>Das Ziel von Therapien bei akutem Myokardinfarkt ist es, die kurz- und langfristigen Folgen der Myokardnekrose, einschließlich Morbidität und Mortalität, zu verringern.</p>
---	--	--

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>Durch die Verringerung der Myokardinfarktgröße bei Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt soll die SSO₂-Therapie eine Reihe von Ergebnissen verbessern, die mit einer erhöhten Infarktgröße verbunden sind, darunter Tod, lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen und klinische Herzinsuffizienz. Obwohl in vielen klinischen Studien die Hospitalisierung von Patienten mit Herzinsuffizienz oder die Anzahl solcher Ereignisse als diskreter klinischer Endpunkt verwendet wird, stellen diese Ereignisse nur die "Spitze des Eisbergs" im Hinblick auf die vollen Auswirkungen der Herzinsuffizienz auf die Patienten dar. Aus diesem Grund schlagen wir vor, den Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) als eine der Komponenten des ordinalen Endpunkts einzubeziehen.</p> <p>Der KCCQ ist eine Schlüsselkomponente dieses vorgeschlagenen zusammengesetzten primären Endpunkts. Sie ist in dieser Studienpopulation validiert und hat sich als Endpunkt hoher Sensitivität für die Erfassung der Verschlechterung der Herzinsuffizienz erwiesen. Eine kürzlich durchgeführte Studie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQL) bei 23.291 Herzinsuffizienz-Patienten aus 40 Ländern hat gezeigt, dass KCCQ ein starker und unabhängiger Prädiktor für Gesamtmortalität und Krankenhausaufenthalte aufgrund von Herzinsuffizienz ist (6). Von entscheidender Bedeutung für die Durchführung der vorgeschlagenen Studie ist die Stärke des KCCQ als Prädiktor für klinische Ergebnisse und der erwartete Unterschied im gemittelten KCCQ-Wert zwischen der SSO₂- und der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 18.1), der ein Hauptgrund für die kleinere Fallzahlschätzung in Abschnitt 18 ist.</p> <p>Der KCCQ ist reproduzierbar (7) - was häufig als Kennzeichen einer „objektiven“ Messung des Fortschreitens der Herzinsuffizienz angesehen wird.</p>

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
		<p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das folgende Instrument vorgeschlagen: Herzinsuffizienz-spezifische Lebensqualitätsmessungen: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) (7).</p> <p>Die Tabelle 5.1 fasst unsere Schätzungen sowohl für die vermutete Ereignisrate in der Studienpopulation (Spalte "Kontrollrate") als auch für den erwarteten Behandlungseffekt der SSO₂-Therapie (Spalte "Effektgröße") zusammen. Gregg Stone's Analyse der gepoolten AMIHOT I- und II-Studien aus dem Jahr 2009 berichtet eine signifikante Verringerung der Infarktgröße, die auf die SSO₂-Infusion im Vergleich zur Kontrollgruppe zurückzuführen ist (die gepoolte bereinigte Infarktgröße betrug 25 % (7 %, 42 %) in der Kontrollgruppe im Vergleich zu 18,5% (3,5%, 34,5%) nach SSO₂-Therapie (PWilcoxon=0,02; Bayes'sche a posteriori- Überlegenheitswahrscheinlichkeit, 96,9%)). Eine gepoolte Analyse auf Patientenebene aus 10 randomisierten Studien zu primärer PCI (insgesamt 2.632 Patienten) ergab, dass die Infarktgröße signifikant mit Gesamtmortalität (adjusted Hazard Ratio (HR) 1,19; 95% CI 1,18-1,20) und Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (adjusted HR 1,20; 95% CI 1,19-1,21) assoziiert war, und zwar unabhängig von Alter, Geschlecht, den wichtigsten Komorbiditäten, Rauchen, Infarktgefäß, der Zeit von Symptombeginn bis zu ersten Intervention und dem initialen TIMI-Fluss. Angesichts dieser Erkenntnisse hat Dr. Gregg Stone in einer persönlichen Korrespondenz vorgebracht, dass eine 25-prozentige Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und der Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz (SSO₂ im Vergleich zu Kontrolle) sowohl plausibel als auch realistisch ist.</p>

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung																					
		<p>Tabelle 5.1 - Angenommene Ereignisraten und Effektgrößen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="475 824 611 1301">Hierarchischer Endpunkt</th> <th data-bbox="475 495 611 824">Kontrollrate</th> <th data-bbox="475 165 611 495">Effektgröße (Hazard Ratio)*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="611 824 687 1301">Kardiovaskulärer Tod</td> <td data-bbox="611 495 687 824">5,0%</td> <td data-bbox="611 165 687 495">0,75</td> </tr> <tr> <td data-bbox="687 824 766 1301">ICD/CRT Implantation</td> <td data-bbox="687 495 766 824">3,5%</td> <td data-bbox="687 165 766 495">0,75</td> </tr> <tr> <td data-bbox="766 824 844 1301">Herzinsuffizienzbedingter Krankenhausaufenthalt</td> <td data-bbox="766 495 844 824">10,0%</td> <td data-bbox="766 165 844 495">0,75</td> </tr> <tr> <td data-bbox="844 824 922 1301">Schlaganfall</td> <td data-bbox="844 495 922 824">0,5%</td> <td data-bbox="844 165 922 495">1,00</td> </tr> <tr> <td data-bbox="922 824 1000 1301">Reinfarkt</td> <td data-bbox="922 495 1000 824">4,0%</td> <td data-bbox="922 165 1000 495">1,00</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1000 824 1136 1301">Veränderung des KCCQ*</td> <td data-bbox="1000 495 1136 824">0 (10)</td> <td data-bbox="1000 165 1136 495">3 (10)</td> </tr> </tbody> </table>	Hierarchischer Endpunkt	Kontrollrate	Effektgröße (Hazard Ratio)*	Kardiovaskulärer Tod	5,0%	0,75	ICD/CRT Implantation	3,5%	0,75	Herzinsuffizienzbedingter Krankenhausaufenthalt	10,0%	0,75	Schlaganfall	0,5%	1,00	Reinfarkt	4,0%	1,00	Veränderung des KCCQ*	0 (10)	3 (10)
Hierarchischer Endpunkt	Kontrollrate	Effektgröße (Hazard Ratio)*																					
Kardiovaskulärer Tod	5,0%	0,75																					
ICD/CRT Implantation	3,5%	0,75																					
Herzinsuffizienzbedingter Krankenhausaufenthalt	10,0%	0,75																					
Schlaganfall	0,5%	1,00																					
Reinfarkt	4,0%	1,00																					
Veränderung des KCCQ*	0 (10)	3 (10)																					
Als sekundäre Endpunkte sind (unter anderem) zu erheben:	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären	<p>Antwort 6</p> <p>Wir danken dem G-BA nochmals für diese Empfehlungen und stimmen der Aufnahme der folgenden sekundären Endpunkte zu:</p>																					

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<ul style="list-style-type: none"> • kardiale oder koronare Morbidität (insbesondere akutes Koronarsyndrom, therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen, neu auftretende Herzinsuffizienz), • Hospitalisierungen (gesamt, aus kardialen Gründen) • gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu erfassen), • weitere unerwünschte Ereignisse (UEs) • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs). 	<p>Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente. Bitte beschreiben Sie bezüglich der von Ihnen vorgeschlagenen Erhebungsinstrumente die minimale klinische Differenz zur Beurteilung des Behandlungsergebnisse</p>	<ul style="list-style-type: none"> • koronare Morbidität (z.B. akutes Koronarsyndrom, behandlungsbedürftige Herzrhythmusstörungen, neu auftretende Herzinsuffizienz), • Krankenhausaufenthalte (insgesamt, aus kardialen Gründen), • gesundheitsbezogene Lebensqualität (die mit einem krankheitsspezifischen, validierten Instrument zu bewerten ist), • andere unerwünschte Ereignisse (AEs) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs). <p>Die folgenden Instrumente werden verwendet: Für die kardialen klinischen Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Untersuchung <p>Ergänzend möchten empfehlen wir auch die Einbeziehung der Ejektionsfraktion und des Schweregrads der Herzinsuffizienz als zusätzliche sekundäre Endpunkte, da diese beiden Faktoren für das Verständnis des Krankheitsverlaufs entscheidend sind. Wir empfehlen auch die Einbeziehung des EQ5D, um eine breitere Bewertung des Nutzens der Intervention zu ermöglichen. Schließlich schlagen wir vor, die Kosten der Intervention (im Vergleich zur Standardbehandlung) und anschließender Inanspruchnahme medizinischer Versorgung einzubeziehen, um einen besseren Überblick über die zu erwartende Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen zu erhalten.</p> <p>Für die kardialen klinischen Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Echokardiogramm

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	<p>s und belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium der Herzinsuffizienz (NYHA) • Brain natriuretic peptide (BNP) <p>Für gesundheitsökonomische Daten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GKV-Kosten aus GKV-Routinedaten (Patientenkontakte bei Vertragsärzten und Krankenhauseinweisungen - im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz und Folgeerkrankungen) <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herzinsuffizienz-spezifische Lebensqualitätsmessungen: der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) (7) • Gesundheitsbezogene Lebensqualitätsmessung: EQ-5D (8). <p>Die sekundären Endpunkte sind explorativ, und wir haben keine Literatur identifiziert, die Auskunft über den zu erwartenden minimalen klinischen Unterschied gibt.</p>
Studientyp und Beobachtungszeitraum		
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?</p>	<p>Antwort 7</p> <p>Wir stimmen mit den Überlegungen des G-BA überein. Die randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie ist die erste Wahl für die Evaluationsstudie zum Nachweis der Wirksamkeit der SSO₂-Therapie.</p>

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>Es sollten alle Endpunkterhebenden verblindet sein.</p>	<p>Eine Verblindung der Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals (aufgrund der Art der Prüfindervention) sowie der Patientinnen und Patienten (aufgrund der Dauer der Prüfindervention) ist aus Sicht des G-BA nicht möglich ist, Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie gegen diese Vorgaben?</p>	<p>Antwort 8 Wir stimmen den Überlegungen des G-BA zu.</p>
<p>Die patientenindividuelle Nachbeobachtungszeit soll</p>	<p>Eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 12</p>	<p>Antwort 9 Wir stimmen den Überlegungen des G-BA zu. Die Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten ist für diese Population angemessen.</p>

Fragebogen



Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>mindestens 12 Monate betragen.</p>	<p>Monaten nach der Intervention wird als angemessen angesehen, um die Dauerhaftigkeit der Veränderungen abschätzen zu können. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	

Erfassung und Dokumentation bestimmter Parameter		
<p>Die Art und Anzahl therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder möglichem Einfluss auf erfassenden Endpunkte dokumentiert werden.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?</p>	<p>Antwort 10 Wir stimmen mit dem G-BA überein, dass alle therapeutischen Maßnahmen nach der Randomisierung des Patienten, wie z.B. erneute PCI, CABG-Operation, ICD-Implantation, LVAD-Implantation, Herztransplantation usw., dokumentiert werden sollten.</p>

Fragebogen



<p>Ergänzende Fragen</p>	<p>Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage?</p> <p>Antwort 11</p> <p>Für eine ungefähre Schätzung der Anzahl der in Frage kommenden Studienzentren in Deutschland empfehlen wir Zentren zu berücksichtigen, die die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Erstversorgung mit primärer PCI und 24/7 Bereitschaftsdienst im Herzkatheterlabor (HKL)• Behandlung einer hohen Anzahl von LAD-STEMIs pro Jahr (und allgemein von STEMIs)• bestehende klinische Forschungsabteilung (mit mehr als einer Studienassistenten und Forschungspersonal)• Vorhandensein von zwei oder mehr HKL <p>Ein entscheidender Punkt im realen Versorgungskontext besteht darin, dass ein STEMI eine Notfallsituation darstellt und die Patienten häufiger in den Nachtstunden oder am Wochenende im Krankenhaus eintreffen. Daher ist es wichtig, dass qualifizierte Prüfcentren rund um die Uhr ein Katheterlabor zur Verfügung haben, um eine primäre PCI durchführen zu können, und dass sie in der Lage sind, Patienten auch während der vorgenannten Zeiträume in die Studie aufzunehmen, um die Durchführbarkeit und den Abschluss der Studie zu gewährleisten. Darüber hinaus wird durch das Vorhandensein von zwei oder mehr HKL sichergestellt, dass die zusätzliche 60-minütige Belegung des HKL während der Verabreichung der SSO₂-Therapie die kontinuierliche Versorgung in der Abteilung nicht beeinträchtigt oder die Rekrutierung von Teilnehmern nicht einschränkt.</p> <p>Grundsätzlich eignen sich insbesondere Krankenhäuser, die als CPUs zertifiziert sind, da sie einige der oben empfohlenen Kriterien erfüllen.</p>
---------------------------------	--

Ergänzende Fragen

In diesen Krankenhäusern mit einer Chest-Pain-Unit (CPU) stehen mindestens vier Kardiologen rund um die Uhr für die Notfallbehandlung zur Verfügung, sie verfügen über mindestens vier Betten und ein Katheterlabor, das rund um die Uhr verfügbar ist (9). Darüber hinaus müssen CPUs über leitlinienbasierte Behandlungspfade für definierte kardiovaskuläre Krankheitsbilder einschließlich STEMI verfügen. Da es sich um einen nicht planbaren Notfallangriff handelt, der rund um die Uhr stattfindet und bei dem nicht immer die organisatorischen oder klinischen Voraussetzungen für Studieneinschluss gegeben sind, ist es wichtig, dass eine ausreichende Anzahl von Fällen pro Zentrum behandelt wird, um eine angemessene Rekrutierungsquote zu gewährleisten.. Wir schlagen eine Mindestzahl von 50 behandelten Patienten mit LAD-STEMI pro Jahr und Zentrum vor, was eine niedrige Frequenz für die Aufnahme in die Studie darstellt. Gemäß den verfügbaren Daten aus dem Jahr 2019 in den strukturierten Qualitätsberichten gab es in Deutschland nur 44 Krankenhäuser, die mehr als 100 Patienten mit der Hauptdiagnose Vorderwandinfarkt (ICD-10 I21.0) behandelt haben, was unter Berücksichtigung der anfangs dargestellten in Frage kommenden Zielpopulation (~50% aller LAD-STEMI) ca. 50 geeigneten Patienten pro Jahr entspricht. Die Kriterien des Vorhandenseins von mindestens zwei Katheterlaboren, der CPU-Zertifizierung und einer etablierten klinischen Forschungsabteilung könnten die Anzahl geeigneter Zentren möglicherweise weiter reduzieren.

Fragebogen



<p>Ergänzende Fragen</p>	<p>Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen?</p> <p>Antwort 12</p> <p>Aus logistischer Sicht ist es sinnvoll, maximal ca. 30 Studienzentren in eine randomisierte kontrollierte Studie dieser Komplexität (vgl. Antworten 11, 15, 16) einzubeziehen, um eine ausreichende Qualitätssicherung, z.B. hinsichtlich der Qualität der Datenberichterstattung oder der -Schulungen zur Intervention, durch das unabhängige wissenschaftliche Institut zu ermöglichen. Mit Blick auf die ungefähre Anzahl geeigneter Krankenhäuser (40-50, vgl. Frage 11) dürfte es ohnehin nicht möglich sein, viel mehr Zentren zu rekrutieren.</p> <p>Ausgehend von den Erfahrungen mit STEMI-Studien (insbesondere bei anteriorem Myokardinfarkt) kann eine Rekrutierungsrate von 0,75 Patienten pro Standort und Monat angenommen werden. In diesem Versorgungskontext könnten eine Reihe von logistischen und administrativen Hindernissen auftreten, die die Rekrutierungsrate und damit den Zeitplan der Studie maßgeblich beeinflussen. Um nur einige zu nennen: Verfügbarkeit des Forschungspersonals, Logistik der Patienteneinwilligung, allgemeine Zeitplanung im Katheterlabor und studienspezifische Überlegungen zum Screening.</p> <p>Für die PASSPORT-HF-Studie, die aus einem Verfahren nach §137e SGB V initiiert wurde, wurden 18 Monate veranschlagt, um 550 Patienten an 32 geplanten Studienstandorten zu rekrutieren. Bei diesem Beispiel handelt es sich um eine Indikation mit einer wesentlich breiteren Zielgruppe sowie einen planbaren Eingriff, im Vergleich zur hier diskutierten Studie, die Patienten in einem akuten Versorgungskontext rund um die Uhr mit allen sich daraus ergebenden Komplexitäten</p>
---------------------------------	---

Fragebogen



<p>Ergänzende Fragen</p>	<p>umfasst. Vor diesem Hintergrund erscheint es unwahrscheinlich, dass mehr als 200 bis 300 Patienten pro Jahr in die Studie einbezogen werden.</p> <p>Als Beispielrechnung gehen wir von 30 Studienzentren und einer Rekrutierungsrate von 0,75 Patienten pro Studienzentrum und Monat aus. Basierend auf dem vom IQWiG und G-BA vorgeschlagenen Studiendesign mit geschätzten 1.500 Patienten würde es 5,5 Jahre dauern, die Rekrutierung abzuschließen. Mit dem zusammengesetzten Endpunkt und den Annahmen über die Größe des Behandlungseffekts, wie wir sie hier vorschlagen, (Einzelheiten finden Sie in unserer Antwort zu den Punkten 5 und 18) und einer konventionellen statistischen Analyse würde die geschätzte Stichprobengröße zwischen 2.300 und 3.400 liegen und die Rekrutierung könnte in ca. 8,5 bis 12,5 Jahren abgeschlossen werden. Bei einer hierarchischen Analyse des zusammengesetzten Endpunkts unter Verwendung eines Finkelstein-Schoenfeld-Tests wäre eine Gesamtkohorte von 750 Patienten ausreichend, und die Rekrutierung könnte in ca. 2,5 Jahren abgeschlossen werden (siehe Antwort 18 für weitere Erläuterungen). In jedem Fall wären in der Rekrutierungszeit eine iterative Initiierung von Studienzentren und zusätzlich eine 12-monatige Nachbeobachtungszeit mit anschließender Analyse und Berichterstellung hinzuzurechnen.</p>
<p>Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?</p>	<p>Antwort 13</p> <p>Eine schnelle Rekrutierung kann durch die Auswahl von Zentren mit hohen STEMI-Zahlen, sehr erfahrenen und motivierten Zentren, Zentren mit 24/7-Katheterlabor-Verfügbarkeit, Patientenrekrutierung auch während der Nachtstunden und am Wochenende, durch angemessene Kostenerstattung, durch benutzerfreundliche Datenerfassung (CRFs)</p>

Fragebogen



Ergänzende Fragen	
<p>Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)</p>	<p>und aktive Überwachung der Rekrutierungsraten und Screening-Trends erreicht werden, um hohe Einschussraten für in Frage kommende Patienten in den teilnehmenden Zentren sicherzustellen.</p> <p>Antwort 14</p> <p>Entscheidend für eine zügige Rekrutierung von Patienten - neben der Verfügbarkeit einer indikationsgerechten Population - ist, dass die Krankenhäuser sowohl für den studienspezifischen Aufwand (Overhead-Kosten) als auch den stationären Aufenthalt selbst angemessen vergütet werden.</p> <p>Während der G-BA die Kosten für den studienspezifischen Aufwand der Leistungserbringer und die wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Studie übernehmen wird, haben die Krankenkassen erklärt, dass sie die zusätzlichen Kosten für das Verfahren (Personalkosten sowie erforderliches Material) aufgrund des NUB-Status 2 (die angefragte Methode erfüllt die Kriterien der NUB-Vereinbarung aus bisheriger Sicht des InEK nicht) nicht übernehmen werden.</p> <p>Bei der Bewertung durch das InEK werden gemäß § 6.2 KHEntgG die Neuartigkeit des Verfahrens und die ausreichende (sachgerechte) Vergütung bewertet.</p> <p>Das Produkt wurde im Jahr 2020 mit dem CE-Zeichen versehen und erfüllt damit das Neuheitskriterium.</p> <p>Aus Sicht des Herstellers und der NUB-Anfrage-einreichenden Krankenhäuser, welche vermutlich die künftigen Studienzentren sein werden, besteht allerdings bei der bisherigen DRG-Vergütung eine relevante Unterdeckung der methodenbedingt anfallenden Kosten.</p>

Fragebogen



Ergänzende Fragen	
<p>Bleibt es bei der negativen NUB-Einschätzung des InEK, wäre kein Studienstandort an einer Teilnahme interessiert, da er nach derzeitiger Einschätzung rund 6.000,00 € pro Fall Unterdeckung in Kauf nehmen müsste. Es ist daher für die geplante Studie essenziell, dass InEK im Rahmen des bevorstehenden NUB-Verfahrens NUB-Status 1 vergibt und somit die Krankenhäuser eine kostendeckende Vergütung erhalten. Nur so kann eine Teilnahme von Studienzentren gewährleistet werden.</p> <p>Bezüglich geplanter oder laufender Studien, die sich auf dieselbe oder eine sehr ähnliche Patientengruppe konzentrieren, sind uns die PICSO-AMI-I-Studie (NCT03625869) bekannt, welche einen Studienstandort in Deutschland vorsieht, sowie die DTU-STEMI-Studie (NCT03947619), welche fünf Studienstandorte vorsieht, an denen Patienten in Deutschland rekrutiert werden sollen (basierend auf gezielten Suchen im DRKS - Deutsches Register Klinischer Studien, EU Clinical Trials Register, U.S. NIH ClinicalTrials.gov für den vorderen Myokardinfarkt). Es gibt zahlreiche laufende Studien, die allgemeiner Patienten mit akutem Myokardinfarkt oder akutem Myokardinfarkt mit ST-Hebung einschließen und für die auch Patienten mit LAD-STEMI in Frage kommen könnten.</p>	
<p>Antwort 15 Wir empfehlen sicherzustellen, dass die technischen und infrastrukturellen Voraussetzungen für die Versorgung von Patienten mit akutem Myokardinfarkt sowohl bei der Intervention als auch bei der</p>	<p>Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte</p>

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

<p>Ergänzende Fragen</p>	<p>berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.</p>	<p>Vergleichsintervention in jedem Studienzentrum gegeben sind. Eine qualitativ hochwertige PCI mit einer durchschnittlichen "door to balloon"-Zeit von weniger als 90 Minuten und einer leitliniengerechten begleitenden pharmakologischen Therapie sollte in den teilnehmenden Zentren Standard sein.</p> <p>Die Zentren müssen in der klinischen Forschung versiert sein und über geschultes, engagiertes Personal zur Studienunterstützung verfügen. Darüber hinaus sollten die Prüfzentren über eine klinische Forschungsabteilung verfügen und alle beteiligten Personen (ärztl. und pfleg. Personal) sollten über die entsprechende aktuelle Zertifizierung für klinische Studien verfügen. Größere Zentren mit Erfahrung in der STEMI-Behandlung sollten für die Studie ausgewählt werden. Eine weitere Überlegung ist, dass viele STEMI-Patienten außerhalb der Öffnungszeiten eingeliefert werden, und erfolgreiche Zentren verfügen in der Regel über eine 24/7-Forschungsabdeckung für diese Patienten.</p>
<p>Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?</p>	<p>Antwort 16</p> <p>Nach unserem Kenntnisstand beeinträchtigt die vorgeschlagene Studie die Versorgung nicht und steht der Durchführbarkeit der Studie nicht entgegen.</p>	<p>Antwort 16</p> <p>Nach unserem Kenntnisstand beeinträchtigt die vorgeschlagene Studie die Versorgung nicht und steht der Durchführbarkeit der Studie nicht entgegen.</p>
<p>Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.</p>	<p>Antwort 17</p> <p>Um zusätzliche Confounder zu vermeiden, sollte die gleichzeitige Teilnahme an anderen Studien mit komplementären Behandlungsstrategien ausgeschlossen werden.</p>	<p>Antwort 17</p> <p>Um zusätzliche Confounder zu vermeiden, sollte die gleichzeitige Teilnahme an anderen Studien mit komplementären Behandlungsstrategien ausgeschlossen werden.</p>

Fragebogen



<p>Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung</p>	<p>Wie lautet Ihre Einschätzung?</p>
<p><i>Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts maßgeblich. Diese wiederum hängt maßgeblich von der Operationalisierung des primären Endpunkts (hier: Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 12 Monaten) ab.</i></p> <p>Basierend auf den Ergebnissen zu AMIHOT II^{1,2} sowie Ergebnissen zu anderen RCTs in dieser Indikation wird für die Kontrollgruppe (Standardtherapie) eine Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 12 Monaten von 6 % angenommen. Da es sich bei der SSO₂-Therapie um eine zusätzliche Maßnahme im Anschluss an die Standardtherapie handelt, sollte sich die Überlegenheit der Methode in einer entsprechend hohen Effektstärke zeigen. Unter Annahme einer Halbierung der Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (d. h. 3 % schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse in der Interventionsgruppe) und konventionellen</p>	<p>Antwort 18</p> <p>Wir stimmen uneingeschränkt zu, dass unsere bestmögliche Schätzung der in dieser Studie festzustellenden Effektgröße entscheidend für die Bestimmung sowohl der angemessenen Stichprobengröße als auch der mit der Rekrutierung und wissenschaftlichen Beobachtung dieser Kohorte verbundenen Kosten ist. Wir haben dazu mehrere Vorteile bei der Definition des primären Endpunkts (für Einzelheiten verweisen wir auf unsere Antwort zu Punkt 5) identifiziert, die wir im Folgenden darlegen möchten.</p> <p>Die im Vorschlag des IQWiG angenommenen Effektgrößen und der Gesamtumfang der Studie sind zwar grundsätzlich optimistisch, aber in der Realität einfach nicht zu erreichen. Die angenommene Halbierung der Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse, die das IQWiG bei der Annäherung der Stichprobengröße zugrunde gelegt hat, ist wahrscheinlich unrealistisch, insbesondere im Rahmen einer Studie mit Medizinprodukten. Konkret wurde in randomisierten klinischen Studien gezeigt, dass die SSO₂-Therapie die Infarktgröße um 26 % (relative Reduktion) verringert (10). Die myokardiale Rettung im Rahmen eines STEMI ist gut mit der Verringerung von Langzeitmortalität und Herzinsuffizienz korreliert (11), nicht aber mit anderen Endpunkten wie Reinfarkt (der stark mit der primären Revaskularisation zusammenhängt) oder Schlaganfall (die myokardiale Rettungstherapie spielt keine ätiologische Rolle beim ischämischen Schlaganfall). Unter Verwendung der etablierten</p>

¹ Raber L, Kelbaek H, Ostojic M et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. JAMA 2012; 308(8): 777-787. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.10065>.

² Sabate M, Cequier A, Iniguez A et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. Lancet 2012; 380(9852): 1482-1490. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61223-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61223-9).

Fragebogen



<p>Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung</p> <p>statistischen Annahmen (Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$, Power $(1-\beta) = 80\%$) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1500 Patientinnen und Patienten).</p>	<p>Wie lautet Ihre Einschätzung?</p> <p>quantitativen Beziehung zwischen der Verringerung der Infarktgröße und der Verringerung der Sterblichkeit und der Herzinsuffizienz nach einem Jahr (11) ist eine relative Reduktion von etwa 25% zu erwarten und für die Berechnung eines prospektiven Studienendpunkts zweckmäßig. Es gibt keine evidenzbasierte Grundlage für die Auswahl einer Effektgröße von 50% oder die Erwartung eines reduzierenden Effekts auf die Rate von Reinfarkten oder Schlaganfällen, obwohl diese in einen formalen zusammengesetzten Endpunkt einbezogen werden können.</p> <p>Unsere Empfehlung eines hierarchischen primären zusammengesetzten Endpunkts (wie in Antwort 5 beschrieben) schafft ein Gleichgewicht zwischen der Kapazität der Studie, die erforderliche Überlegenheit nachzuweisen, und einem realistischeren und realisierbaren Studiendesign.</p> <p>Unser Vorschlag sieht vor, Behandlungsunterschiede in dem vorgeschlagenen hierarchischen zusammengesetzten Endpunkt zwischen der SSO₂-Gruppe und der Kontrollgruppe durch die Gewinnquoten (Win Ratio) zusammenzufassen: die Gesamtzahl der Gewinner gegenüber der Gesamtzahl der Verlierer für jeden Arm. Zum Vergleich der beiden Gruppen wird ein 95%-Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$) für die Win Ratios mit Hilfe des generalisierten Wilcoxon-Tests nach Gehan (GGW) berechnet, wie von Finkelstein und Schoenfeld (12) beschrieben.</p> <p>Die Win Ratio oder das hierarchische Kompositum werden wie folgt berechnet. Angenommen, wir haben ein zweistufiges hierarchisches Kompositum, bei dem die oberste Ebene der kardiovaskuläre Tod ist, gefolgt von der Krankenhausaufnahme wegen Herzinsuffizienz, mit Patienten in den behandelten (t) und Kontrollarmen (c). Jedes t-c-Paar wird zunächst auf der obersten Ebene, d. h. dem kardiovaskulären Tod, verglichen. Gewinner ist der Patient, der länger gelebt hat. Wenn es nicht möglich ist, den Unterschied festzustellen, wie in dem Fall, in</p>
--	--

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

<p>Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung</p>	<p>Wie lautet Ihre Einschätzung?</p>				
<p>dem beide Patienten überlebt haben, gehen wir zum nächsten hierarchischen Ergebnis über (Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz) und verwenden den gleichen Ansatz. Wenn es nicht möglich ist, einem der beiden Patienten auf der Grundlage aller Ebenen des Kompositums das bessere Ergebnis zuzuordnen, wird jedem Patienten des Paares die Punktzahl 0 zugewiesen. Die Win Ratio vergleicht also alle möglichen Patientenpaare auf den aufeinander folgenden Hierarchieebenen.</p> <p>Die vorgeschlagene Studienstruktur umfasst eine Hierarchie relevanter schwerwiegender klinischer Ergebnisse in folgender Reihenfolge: kardiovaskulärer Tod, ICD/CRT-Implantation, Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Myokardinfarkt und Veränderung des Herzinsuffizienzstatus, gemessen mit dem Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), der die Lebensqualität misst (13).</p> <p>Tabelle 18.1 fasst den Anteil der beschiedenen Probandenpaare für jede schwerwiegende kardiovaskuläre Ereigniskomponente im zusammengesetzten hierarchischen Endpunkt zusammen. Die Stichprobe von 750 Patienten (375 SSO₂ & 375 Kontrollen, die auf einer 1:1-Basis zugeteilt wurden) zeigt eine zweiseitige Überlegenheit mittels eines Finkelstein-Schoenfeld-Tests für eine Typ-1-Fehlerrate von 2,5 % (wobei α gleich 0,025 oder 0,05 ist) über ein Jahr Nachbeobachtung, wobei ein jährlicher Verlust von 5 % angenommen wird.</p>					
<p>Tabelle 18.1: Fallzahlschätzung unter der Annahme eines Verhältnisses von 1:1</p>					
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1236 1041 1356 1384">Kardiovaskuläres Ereignis</th> <th data-bbox="1236 873 1356 1041">Ebene in der Hierarchie</th> <th data-bbox="1236 481 1356 873">Effektgröße (Hazard Ratio)*</th> <th data-bbox="1236 145 1356 481">Anteil der auf jeder Ebene unterschiedenen Probandenpaare</th> </tr> </thead> </table>		Kardiovaskuläres Ereignis	Ebene in der Hierarchie	Effektgröße (Hazard Ratio)*	Anteil der auf jeder Ebene unterschiedenen Probandenpaare
Kardiovaskuläres Ereignis	Ebene in der Hierarchie	Effektgröße (Hazard Ratio)*	Anteil der auf jeder Ebene unterschiedenen Probandenpaare		

Fragebogen



Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?					
Kardiovaskulärer Tod	1	5,0%	0,75	0,75	8,07%	
ICD/CRT	2	3,5%	0,75	0,75	5,28%	
Krankenhausaufnahme (Herzinsuffizienzbedingt)	3	10,0%	0,75	0,75	13,74%	
Schlaganfall	4	0,5%	1,00	1,00	0,07%	
Reinfarkt	5	4,0%	1,00	1,00	5,34%	
KCCQ	6	0 (10)	3 (10)	3 (10)	57,30%	
Unentschieden					9,59%	
Gesamtfallzahl					750	
Power					91,5% ($\alpha=0,05$)	87,7% ($\alpha=0,025$)

*gemittelte (SD) Differenz

Der kardiovaskuläre Tod, das erste oder höchstrangige Ereignis in der Hierarchie, entscheidet über etwa 8% der Paare, was zum Teil darauf zurückzuführen ist, dass Todesfälle relativ seltene Ereignisse sind. Im Gegensatz dazu entscheidet KCCQ, das letzte oder niedrigste Ereignis in der Hierarchie, über fast 60% der SSO₂-Kontrollpaare.

Wie in unserer Rationale für den erweiterten hierarchischen primären zusammengesetzten Endpunkt in Abschnitt 5 dargelegt ist, ist die Einbeziehung von KCCQ der Schlüssel zum Erreichen einer kleinen, realistischeren Stichprobe. Um dies zu veranschaulichen, haben wir in Tabelle 18.2 die geschätzten Mindestfallzahlen dargestellt, die erforderlich wären, wenn

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?																					
	<p>KCCQ ausgeschlossen und der primäre Endpunkt als konventioneller zusammengesetzter Endpunkt analysiert würde. Dadurch erhöht sich die Fallzahl von 750 Patienten auf 2.300 bis 3.400, je nach Größe des nachweisbaren Hazard Ratio-Effekts. In Anbetracht der zu erwartenden Rekrutierungsrate würde die Rekrutierung und Auswertung dieser Probandenkohorte eine unverhältnismäßig lange und teure Zeit in Anspruch nehmen.</p>																					
	<p>Tabelle 18.2: Schätzung der Fallzahl ohne KCCQ</p>																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Kontrollrate</th> <th>HR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kardiovaskulärer Tod</td> <td>5,0%</td> <td>0,75</td> </tr> <tr> <td>ICD/CRT</td> <td>3,5%</td> <td>0,75</td> </tr> <tr> <td>Krankenhausaufnahme (Herzinsuffizienzbedingt)</td> <td>10,0%</td> <td>0,75</td> </tr> <tr> <td>Schlaganfall</td> <td>0,5%</td> <td>1,00</td> </tr> <tr> <td>Reinfarkt</td> <td>4,0%</td> <td>1,00</td> </tr> <tr> <td>Kombiniert</td> <td>21,2%</td> <td>0,798</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Kontrollrate	HR	Kardiovaskulärer Tod	5,0%	0,75	ICD/CRT	3,5%	0,75	Krankenhausaufnahme (Herzinsuffizienzbedingt)	10,0%	0,75	Schlaganfall	0,5%	1,00	Reinfarkt	4,0%	1,00	Kombiniert	21,2%	0,798
Endpunkt	Kontrollrate	HR																				
Kardiovaskulärer Tod	5,0%	0,75																				
ICD/CRT	3,5%	0,75																				
Krankenhausaufnahme (Herzinsuffizienzbedingt)	10,0%	0,75																				
Schlaganfall	0,5%	1,00																				
Reinfarkt	4,0%	1,00																				
Kombiniert	21,2%	0,798																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>HR*</th> <th>Allokation</th> <th>Größe der Stichprobe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,75</td> <td>1:1</td> <td>3.408</td> </tr> <tr> <td>0,7</td> <td>1:1</td> <td>2.307</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Kernaussage ist, dass eine Gesamtstichprobe von 750 Patienten ausreicht, um einen Non-Zero-Effekt der SSO₂-Intervention auf beliebige Ereignisse, aus denen der zusammengesetzte</p>	HR*	Allokation	Größe der Stichprobe	0,75	1:1	3.408	0,7	1:1	2.307												
HR*	Allokation	Größe der Stichprobe																				
0,75	1:1	3.408																				
0,7	1:1	2.307																				

Fragebogen



<p>Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung</p>	<p>Wie lautet Ihre Einschätzung?</p>
	<p>Endpunkt besteht, nachzuweisen, wenn dieser als hierarchischer Endpunkt unter Verwendung eines Finkelstein-Schoenfeld-Tests analysiert wird, mit einer resultierenden statistischen Power von 91,5 % ($\alpha=0,05$).</p> <p>Um sicherzustellen, dass genügend Belege für die Überlegenheit einer um die SSO₂-Therapie ergänzten Versorgung gesammelt werden, bekräftigen wir das vorgeschlagene adaptive Design mit geplanten Zwischenanalysen. Bei jeder Zwischenanalyse wird die Bewertung des primären Endpunkts darüber entscheiden, ob der Stichprobenumfang zusätzlich zu den a priori geschätzten 750 Probanden aufgestockt werden muss.</p>

<p>Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)</p>	<p>Wie lautet Ihre Einschätzung?</p>
<p>Für Studien mit hoher Fallzahl (hier: 1500 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 4,5 Millionen € berechnen.</p>	<p>Antwort 19</p> <p>Im Gegensatz zu dem im Antragsformular vorgeschlagenen einarmigen Registeransatz sind die Kosten für eine RCT höher. Zahlreiche Faktoren beeinflussen die Kosten einer randomisierten klinischen Studie in der Akutversorgung. Die wichtigsten sind: längere Dauer der klinischen Studie, strengere Vorschriften, komplexe Überwachung, aufwendige Patientenrekrutierung, Kompetenz und Verfügbarkeit des Personals sowie komplexe Datenerfassung und Synergieeffekte. Die Kosten für den klinischen Prüfplan (Clinical Investigation Plan, CIP), das Fallberichtsformular (Case Report Form, CRF), die Datenbank, die biometrischen Daten und den Abschlussbericht sind relativ unabhängig von der Zahl der Patienten. Im Gegensatz dazu hängen andere</p>

Fragebogen



Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
	<p>studien-spezifische Kosten, wie z.B. die Vergütung der Prü fzentren pro eingeschriebenen Patienten, das Monitoring, die Projektleitung/Logistik und das Datenmanagement, direkt von der Anzahl der Fälle und der Anzahl der Prü fzentren ab.</p> <p>Die vorläufige Berechnung umfasst die Zahlungen an die Prü fzentren pro eingeschriebenem Patienten (zur Deckung des studien-spezifischen Zeitaufwands, Ressourceneinbindung und Labortests) und einen Teil der „pass through“ Kosten (Gebühren für die Bewertung durch die Ethikkommission, Gebühren für den Vertrag mit dem Prü fzentrum, Gebühren für die Bewertung durch das BfArM) sowie die Kosten der unabhängigen wissenschaftlichen Institution (Projekt- und Standortmanagement, medizinisches Schreiben, Vor-Ort-Überwachung, Statistik, Datenmanagement und zusätzliche Durchleitungskosten).</p> <p>Basierend auf Erfahrungen in Medizinprodukte-Studien mit STEMI-Patienten schätzen wir den studien-spezifischen Aufwand für die randomisierte klinische Studie mit hohem Aufwand auf ca. 5000 € pro Teilnehmerin oder Teilnehmer.</p>



Literaturliste

Literaturliste Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Valgimigli M; Patialiakas A; Thury A; McFadden E; Colangelo S; Campo G; Tebaldi M; Ungi I; Tondi S; Roffi M; Menozzi A; de Cesare N; Garbo R; Meliga E; Testa L; Gabriel HM; Airoidi F; Ferlini M; Liistro F; Dellavalle A; Vranckx P; Briguori C; ZEUS Investigators
	TI:	Zotarolimus-eluting versus bare-metal stents in uncertain drug-eluting stent candidates
	SO:	J Am Coll Cardiol. 2015;65:805-815
2	AU:	Silber S; Kirtane AJ; Belardi JA; Liu M; Brar S; Rothman M; Windecker S
	TI:	Lack of association between dual antiplatelet therapy use and stent thrombosis between 1 and 12 months following resolute zotarolimus-eluting stent implantation
	SO:	Eur Heart J. 2014;35:1949-1956
3	AU:	Palmerini T; Biondi-Zoccai G; Della Riva D; Stettler C; Sangiorgi D; D'Ascenzo F; Kimura T; Briguori C; Sabate M; Kim HS; De Waha A; Kedhi E; Smits PC; Kaiser C; Sardella G; Marullo A; Kirtane AJ; Leon MB; Stone GW
	TI:	tent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis
	SO:	Lancet. 2012;379:1393-1402
4	AU:	Schwartz GG; Steg PG; Szarek M; Bhatt DL; Bittner VA; Diaz R; Edelberg JM; Goodman SG; Hanotin C; Harrington RA; Jukema JW; Lecorps G; Mahaffey KW; Moryusef A; Pordy R; Quintero K; Roe MT; Sasiela WJ; Tamby JF; Tricoci P; White HD; Zeiher AM; Odyssey Outcomes Committees Investigators
	TI:	Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome
	SO:	N Engl J Med. 2018;379:2097-2107
5	AU:	Sabatine MS; Giugliano RP; Keech AC; Honarpour N; Wiviott SD; Murphy SA; Kuder JF; Wang H; Liu T; Wasserman SM; Sever PS; Pedersen TR; Fourier Steering Committee Investigators
	TI:	Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease
	SO:	N Engl J Med. 2017;376:1713-1722
6	AU:	Hps Timi Reveal Collaborative Group; Bowman L; Hopewell JC; Chen F; Wallendszus K; Stevens W; Collins R; Wiviott SD; Cannon CP; Braunwald E; Sammons E; Landray MJ
	TI:	Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease



Nr.	Feldbezeichnung	Text
	SO:	N Engl J Med. 2017;377:1217-1227
7	AU:	Bhatt DL; Bonaca MP; Bansilal S; Angiolillo DJ; Cohen M; Storey RF; Im K; Murphy SA; Held P; Braunwald E; Sabatine MS; Steg PG
	TI:	Reduction in Ischemic Events With Ticagrelor in Diabetic Patients With Prior Myocardial Infarction in PEGASUS-TIMI 54
	SO:	J Am Coll Cardiol. 2016;67:2732-2740
8	AU:	Eikelboom JW; Connolly SJ; Bosch J; Dagenais GR; Hart RG; Shestakovska O; Diaz R; Alings M; Lonn EM; Anand SS; Widimsky P; Hori M; Avezum A; Piegas LS; Branch KRH; Probstfield J; Bhatt DL; Zhu J; Liang Y; Maggioni AP; Lopez-Jaramillo P; O'Donnell M; Kakkar AK; Fox KAA; Parkhomenko AN; Ertl G; Stork S; Keltai M; Ryden L; Pogossova N; Dans AL; Lanan F; Commerford PJ; Torp-Pedersen C; Guzik TJ; Verhamme PB; Vinereanu D; Kim JH; Tonkin AM; Lewis BS; Felix C; Yusoff K; Steg PG; Metsarinne KP; Cook-Brunns N; Misselwitz F; Chen E; Leong D; Yusuf S: COMPASS Investigators
	TI:	Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease
	SO:	N Engl J Med. 2017;377:1319-1330
9	AU:	Ridker PM; Everett BM; Thuren T; MacFadyen JG; Chang WH; Ballantyne C; Fonseca F; Nicolau J; Koenig W; Anker SD; Kastelein JJP; Cornel JH; Pais P; Pella D; Genest J; Cifkova R; Lorenzatti A; Forster T; Kobalava Z; Vida-Simiti L; Flather M; Shimokawa H; Ogawa H; Dellborg M; Rossi PRF; Troquay RPT; Libby P; Glynn RJ; Cantos Trial Group
	TI:	Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease
	SO:	N Engl J Med. 2017;377:1119-1131
10	AU:	Stone GW; Selker HP; Thiele H; Patel MR; Udelson JE; Ohman EM; Maehara A; Eitel I; Granger CB; Jenkins PL; Nichols M; Ben-Yehuda O
	TI:	Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials
	SO:	J Am Coll Cardiol. 2016;67:1674-1683
11	AU:	Stone GW; Martin JL; de Boer MJ; Margheri M; Bramucci E; Blankenship JC; Metzger DC; Gibbons RJ; Lindsay BS; Weiner BH; Lansky AJ; Krucoff MW; Fahy M; Boscardin WJ; Amihot-II Trial Investigators
	TI:	Effect of supersaturated oxygen delivery on infarct size after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction
	SO:	Circ Cardiovasc Interv. 2009;2:366-2375
12	AU:	Botker HE; Kaltoft AK; Pedersen SF; Kim WY
	TI:	Measuring myocardial salvage
	SO:	Cardiovasc Res. 2012;94:266-275



Literaturliste [TherOx Inc., vertreten durch ZOLL Medical Deutschland GmbH]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al.
	TI:	2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation
	SO:	Eur Heart J. 2018 Jan 7;39(2):119–77
2	AU:	James SK, Erlinge D, Herlitz J, Alfredsson J, Koul S, Fröbert O, et al.
	TI:	Effect of Oxygen Therapy on Cardiovascular Outcomes in Relation to Baseline Oxygen Saturation
	SO:	JACC Cardiovasc Interv. 2020 Feb;13(4):502–13
3	AU:	InEK GmbH.
	TI:	InEK DatenBrowser - Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020
	SO:	https://datenbrowser.inek.org/
4	AU:	Redfors B, Mohebi R, Giustino G, Chen S, Selker HP, Thiele H, et al.
	TI:	Time Delay, Infarct Size, and Microvascular Obstruction After Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction
	SO:	Circ Cardiovasc Interv. 2021 Feb;14(2)
5	AU:	IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
	TI:	Bundesqualitätsbericht 2020
	SO:	https://iqtig.org/downloads/berichte/2019/IQTIG_Bundesqualitaetsbericht-2020_2020-12-14.pdf
6	AU:	Johansson I, Joseph P, Balasubramanian K, McMurray JJV, Lund LH, Ezekowitz JA, et al.
	TI:	Health-Related Quality of Life and Mortality in Heart Failure: The Global Congestive Heart Failure Study of 23 000 Patients From 40 Countries
	SO:	Circulation. 2021 Jun;143(22):2129–42.
7	AU:	Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA
	TI:	Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure
	SO:	J Am Coll Cardiol. 2000 Apr;35(5):1245–55
8	AU:	Rabin R, Charro F de
	TI:	EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group
	SO:	Ann Med. 2001 Jan;33(5):337–43
9	AU:	Giannitsis E, Post F, Haerer W, Bauersachs J, Thiele H, Buerke M, et al
	TI:	Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung für „Chest Pain Units“: Update 2020
	SO:	Kardiologe. 2020 Dec;14(6):466–79
	AU:	Stone GW, Martin JL, de Boer M-J, Margheri M, Bramucci E, Blankenship JC, et al



Nr.	Feldbezeichnung	Text
10	TI:	Effect of Supersaturated Oxygen Delivery on Infarct Size After Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction
	SO:	Circ Cardiovasc Interv. 2009 Oct;2(5):366–75
11	AU:	Stone GW, Selker HP, Thiele H, Patel MR, Udelson JE, Ohman EM, et al
	TI:	Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI
	SO:	J Am Coll Cardiol. 2016 Apr;67(14):1674–83
12	AU:	Finkelstein DM, Schoenfeld DA
	TI:	Combining mortality and longitudinal measures in clinical trials
	SO:	Stat Med. 1999 Jun 15;18(11):1341–54
13	AU:	Faller H, Steinbüchel T, Schowalter M, Spertus JA, Störk S, Angermann CE
	TI:	[The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) -- a new disease-specific quality of life measure for patients with chronic heart failure]
	SO:	Psychother Psychosom Med Psychol. 2005 Apr;55(3–4):200–8



Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V:

Mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie (SSO₂-Therapie) nach primärer perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt

Vom **T. Monat JJJJ**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am **T. Monat JJJJ** folgende Richtlinie zur Erprobung der mikrovaskulären Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie (SSO₂-Therapie) nach primärer perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt beschlossen.

I. Die Richtlinie wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der mikrovaskulären Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie (SSO₂-Therapie) nach primärer perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt

§ 1 Zielsetzung

¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der mikrovaskulären Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie (SSO₂-Therapie) nach primärer perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. ²Die für die Beantwortung dieser Frage in ihrer Konkretisierung nach § 2 notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. ³Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

§ 2 Fragestellung

Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt die mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels SSO₂-Therapie nach primärer perkutaner Koronarintervention (pPCI) im Vergleich zur alleinigen primären perkutanen Koronarintervention bezüglich der Gesamtmortalität und der ungeplanten herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen nach

Variante A	Variante B
12 Monaten	24 Monaten

überlegen ist.

§ 3 Population

¹In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten

- mit akutem transmuralen Vorderwandinfarkt (LAD-STEMI) und
- mit einem systemischen arteriellen Sauerstoffpartialdruck (pO₂) ≥ 10,7 kPa oder 80 mmHg
- nach erfolgreicher Durchführung der pPCI (Reststenose-Durchmesser < 50 %, TIMI-Fluss Grad ≥ 2 im Zielgefäß) in weniger als sechs Stunden nach Symptombeginn.

²Bei der Studienplanung soll geprüft werden, ob die Festlegung weiterer Ein- oder Ausschlusskriterien geeignet ist zur Förderung der in § 1 gesetzten Ziele. ³Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Satz 1 ermöglicht wird.

§ 4 Intervention und Vergleichsintervention

- (1) ¹Die Prüfintervention ist die 60-minütige SSO₂-Therapie. ²Sie erfolgt als zusätzliche Behandlung nach erfolgreicher Revaskularisierung mittels pPCI mit Stentimplantation.
- (2) Die Vergleichsintervention ist die alleinige erfolgreiche Revaskularisierung mittels pPCI mit Stentimplantation.
- (3) In beiden Studienarmen sollte eine leitliniengerechte antithrombotische Begleittherapie nach der pPCI erfolgen.

§ 5 Endpunkte

- (1) ¹Der primäre Endpunkt ist ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und ungeplanten herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen nach

Variante A	Variante B
12 Monaten.	24 Monaten.

²Die genaue Definition des Endpunkts soll im Rahmen der konkreten Studienplanung durch die UWI erfolgen. ³Neben der kombinierten Ergebnisdarstellung sollen auch die Ergebnisse der Komponenten einzeln dargestellt werden.

(2) ¹Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:

- kardiale oder koronare Morbidität (insbesondere akutes Koronarsyndrom, therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen, Häufigkeit und Schwere von Herzinsuffizienzsymptomen),
- Mortalität (herzinsuffizienzbedingt, anderer kardialer Ursache, nicht kardialer Ursache)
- Hospitalisierungen (herzinsuffizienzbedingt, anderer kardialer oder nicht-kardialer Ursache.)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu erfassen),
- (weitere) unerwünschte Ereignisse (UEs)
- (weitere) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs).

²Die Operationalisierung der Endpunkte sowie die Erhebung und die Operationalisierung weiterer Endpunkte sind jeweils zu begründen.

(3) Sofern vorhanden, sind für alle Endpunkte validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

(1) ¹Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. ²Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden. ³Im Rahmen der konkreten Studienplanung kann die Verwendung eines gruppensequenziellen oder adaptiven Studiendesigns in Betracht gezogen werden. ⁴Die Wahl des Studiendesigns ist entsprechend zu begründen.

(2) ¹Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum beginnend ab Intervention soll mindestens

Variante A	Variante B
12 Monate	24 Monate

umfassen. ²Eine darüberhinausgehende Beobachtungszeit kann von der UWI festgelegt werden.

(3) Die Personen, die die Endpunkte erheben, sollen gegen die Intervention verblindet sein.

(4) Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer und diagnostischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollen dokumentiert werden.

§ 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung

Es ist in jedem Studienzentrum sicherzustellen, dass die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen, anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.

§ 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

- (1) Im Auftrag an die UWI ist diese – unabhängig davon, ob die Erprobung durch den G-BA oder Hersteller oder Unternehmen durchgeführt wird – insbesondere zu verpflichten,
 - a) ein Studienprotokoll zu erstellen und dieses sowie gegebenenfalls die Amendments unverzüglich nach Fertigstellung an den G-BA zur weitergehenden Information zu übersenden,
 - b) die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie und bei Abweichungen gegenüber diesen Vorgaben eine Begründung bei Übersendung des Studienprotokolls darzulegen,
 - c) die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und den Eintrag regelmäßig zu aktualisieren und den G-BA hierüber zu informieren,
 - d) zur Durchführung der Erprobung nach den Anforderungen der Richtlinie und nach Maßgabe des Auftrags, einschließlich der datenschutzkonformen Erhebung, Speicherung und Nutzung der Daten und der Einholung von erforderlichen Genehmigungen,
 - e) Bericht zu erstatten an den G-BA bei Abweichungen von den Vorgaben in der Erprobungs-Richtlinie,
 - f) zur Auswahl der Leistungserbringer, Festsetzung und Auszahlung der angemessenen Aufwandsentschädigung an diese,
 - g) zur Auswertung der Studie,
 - h) unverzüglich nach Abschluss der Studie den Studienbericht, der entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist, zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den G-BA zu übermitteln,
 - i) dem G-BA das Recht einzuräumen, ihm auf seine Kosten eine nachträgliche Datenauswertung zur Verfügung zu stellen und
 - j) dem G-BA das Recht zur Veröffentlichung zumindest der Synopse des Studienberichts sowie weitergehender für seine Entscheidung relevanter Informationen aus dem Studienbericht und aus den nachträglichen Datenauswertungen einzuräumen.

- (2) ¹Wird die Studie vom G-BA durchgeführt, ist die UWI in diesem Fall zu verpflichten, an den G-BA zu festgelegten Meilensteinen Bericht zu erstatten. ²Außerdem ist die UWI in Ergänzung der Verpflichtung nach Absatz 1 Buchstabe j zu beauftragen, dass sie die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts durch den G-BA zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht und dem G-BA das Recht einräumt, im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse den Studienbericht zu veröffentlichen. ³Die wissenschaftliche Institution arbeitet vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammen und hat dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen.
- (3) ¹Wird die Studie durch Medizinproduktehersteller oder Unternehmen durchgeführt, sind diese verpflichtet, die Anforderungen dieser Richtlinie an die Durchführung und Auswertung der Erprobung zu beachten. ²Um sicherzustellen, dass eine durchgeführte Studie den Anforderungen dieser Richtlinie entspricht und geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, haben die durchführenden Medizinproduktehersteller und Unternehmen dem G-BA das Studienkonzept zur Prüfung vorzulegen und zu erklären, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist. ³Bei positivem Ergebnis der Überprüfung bescheinigt der G-BA die Konformität des vorgelegten Studienkonzepts mit den Anforderungen dieser Richtlinie und dass damit die im Rahmen der Erprobung erbrachten Leistungen von der GKV übernommen werden; andernfalls teilt er die bestehenden Defizite mit.“

II. Die Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V:
Mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie (SSO₂-Therapie) nach primärer perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt

Vom T. Monat JJJJ

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Hintergrund	2
2.2	Zu § 1 Zielsetzung	2
2.3	Zu § 2 Fragestellung	3
2.4	Zu § 3 Population	3
2.5	Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention	3
2.6	Zu § 5 Endpunkte	4
2.7	Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	5
2.8	Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung	6
2.9	Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung	7
3.	Stellungnahmeverfahren	9
4.	Bürokratiekostenermittlung	9
5.	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerfO	9
6.	Verfahrensablauf	11
7.	Fazit	11

1. Rechtsgrundlage

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

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

Ist zu erwarten, dass in naher Zukunft Studien vorliegen werden, die geeignet sind, die notwendigen Erkenntnisse für eine abschließende Nutzenbewertung zu liefern, kann der G-BA gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 7 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung aussetzen. Für den Aussetzungsbeschluss gilt nach 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 8 VerfO das Stellungnahmerecht nach § 92 Absatz 7d SGB V.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Der G-BA hat im Rahmen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V mit Beschluss vom 15. Juli 2021 festgestellt, dass für die Methode der mikrovaskulären Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie (SSO₂-Therapie) nach primärer perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode als belegt anzusehen ist¹ und das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V der vorgenannten Methode eingeleitet. Zuvor hatte sich der G-BA versichert, dass keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien vorlagen, die grundsätzlich geeignet wären, derzeit oder in naher Zukunft einen Nachweis des Nutzens dieser Methode zu liefern.

2.2 Zu § 1 Zielsetzung

Die in Satz 1 formulierte Zielsetzung dieser Erprobungs-Richtlinie (Erp-RL) verdeutlicht, dass die entsprechend der Vorgaben dieser Erp-RL zu konzipierende Erprobungsstudie geeignet sein muss, die in § 2 konkretisierte Fragestellung beantworten zu können. Damit wird dem G-BA eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Mit Satz 2 wird vorgeschrieben, dass eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) mit der Planung, Durchführung und Auswertung einer Studie beauftragt werden soll, die den Vorgaben dieser Erp-RL entspricht.

1 <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/verfahren-137h/42>

Die UWI wird mit Satz 3 verpflichtet, aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach § 1 Satz 1 erreicht werden kann.

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß § 1 Satz 4 bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvisiten und der Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 3 Verfo neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der UWI.

2.3 Zu § 2 Fragestellung

Die hier definierte Fragestellung ergibt sich aus dem Ergebnis der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V und aus den ersten Einschätzungen zur Erprobungs-Richtlinie.

Die Begründungen zu den einzelnen Komponenten der Fragestellung (Population, Intervention, Vergleichsintervention, Endpunkt) sind in den nachfolgenden Kapiteln abgebildet.

2.4 Zu § 3 Population

Die Studienpopulation baut auf der in der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 SGB V durch das Krankenhaus definierten Patientenpopulation auf.

Die primäre perkutane Koronarintervention (pPCI) wurde erfolgreich durchgeführt, wenn die Revaskularisierung mit einem Reststenose-Durchmessers $< 50\%$ und einem Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)-Fluss-Grad ≥ 2 im Zielgefäß erreicht wird.

In dieser Erprobungs-Richtlinie werden nur solche Patientinnen und Patienten adressiert, bei denen die pPCI in weniger als 6 Stunden nach Symptombeginn erfolgreich durchgeführt wurde. Je nach Gebrauchsanweisung des Medizinprodukts und entsprechender Indikation ist gegebenenfalls Sauerstoff in Ergänzung zur SSO₂-Therapie zu geben.

Bei der Studienplanung können weitere Ein- oder Ausschlusskriterien, wie z. B. Auftreten eines kardiogenen Schocks, durch die UWI festgelegt werden. Dabei ist gemäß Satz 4 darauf zu achten, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß § 3 Satz 1 nicht gefährdet wird.

2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Zu Absatz 1

Für das für die Prüfintervention eingesetzte Medizinprodukt muss eine Verkehrsfähigkeit vorliegen und die Studienpopulation von der Zweckbestimmung umfasst sein. Die Intervention ist die SSO₂-Therapie nach erfolgreicher pPCI, die im Wesentlichen durch eine 60-minütige Infusion einer mit Sauerstoff angereicherten Blut-Kochsalzlösung mit einem PaO₂ von 760 bis 1000 mmHg und einer Blutflussrate von 100 ml/min in den Hauptstamm der linken Koronararterie gekennzeichnet ist.

Zu Absatz 2

Die Vergleichsintervention ist die Behandlung mittels alleiniger pPCI mit Stentimplantation, also ohne weitere ergänzende Verfahren prä-, peri- oder post-PCI, die über die etablierte Standardversorgung hinausgehen.^{2,3}

Zu Absatz 3

Ob die Studienteilnehmenden nach der pPCI eine leitliniengerechte antithrombotische Begleittherapie erhalten, entscheidet die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt im Einzelfall unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Indikation.

2.6 Zu § 5 Endpunkte**Zu Absatz 1**

Der primäre Endpunkt ist ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und ungeplanten herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen nach

Variante A	Variante B
12 Monaten.	24 Monaten

Dieser Endpunkt wurde festgelegt, da die SSO₂-Therapie mit der Intention verabreicht wird, das Risiko einer ischämiebedingten Schädigung des Herzmuskels (Vernarbung) zu verringern und damit das Risiko für die Entstehung oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz sowie die Mortalität zu reduzieren. Der Vorteil des kombinierten Endpunkts gegenüber den Einzelkomponenten besteht in höheren Ereignisraten und somit einem Powergewinn. Demnach müsste sich ein Nutzen der SSO₂-Therapie durch eine klinisch relevante Verringerung der Rate der im Endpunkt ungeplanter herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen erfassten Ereignisse sowie der ebenfalls im Endpunkt erfassten Gesamtmortalität messen lassen. Die Festlegung zum Beobachtungszeitraum dient der Sicherstellung der Patientenrelevanz. Es wird erwartet, dass durch den hier gewählten primären Endpunkt nach

Variante A	Variante B
12 Monaten	24 Monaten

die Beurteilung des Schaden-Nutzen-Verhältnisses möglich ist.

2 Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2018;39(2):119–77.

3 Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (2018): ESC Pocket Guidelines. Therapie des akuten Herzinfarktes bei Patienten mit ST-Streckenhebung (STEMI), Version 2017. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald.

Variante A	Variante B
12 Monate sind ausreichend, um einen signifikanten Effekt zur Beurteilung des Schaden-Nutzen-Verhältnisses zu erzielen.	12 Monate sind nicht ausreichend, um einen signifikanten Effekt zur Beurteilung des Schaden-Nutzen-Verhältnisses zu erzielen. Auf Basis der angenommenen geringen Ereigniswahrscheinlichkeiten und damit einhergehenden geringen Anzahl an Events, erscheint ein Zeitraum von 24 Monaten geeigneter. Darüber hinaus geht eine höhere Ereignisrate mit einer niedrigeren, für die Studie benötigten Fallzahl einher.

Zu Absatz 2

Die gewählten sekundären Endpunkte ergänzen den primären Endpunkt durch weitere patientenrelevante Endpunkte und dienen zur weiteren Beurteilung möglicher Effekte. Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte obliegt der UWI, die diese jeweils zu begründen hat.

Zu Absatz 3

Grundsätzlich sind, wo immer möglich, validierte Instrumente zur Erhebung der Endpunkte einzusetzen. Von besonderer Bedeutung ist dies bei subjektiven Endpunkten, d. h. solchen, die auf Befragung von Studienteilnehmenden, an der Behandlung beteiligten Personen oder Dritten beruhen.

Als krankheitsspezifisches validiertes Instrument für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann beispielsweise der „Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire“ (KCCQ) eingesetzt werden.

2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Zu Absatz 1

In Satz 1 ist geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist, da jedenfalls dieser Studientyp ein ausreichend sicheres Erkenntnisniveau für eine spätere Systementscheidung bietet. In Satz 2 wird festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll. Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei monozentrischen Studien. Das liegt vornehmlich daran, dass der Einfluss lokaler Besonderheiten auf das Ergebnis reduziert wird. Zudem können schneller höhere Patientenzahlen rekrutiert werden. Weitere Konkretisierungen des Designs sollen von der UWI vorgenommen werden.

Aufgrund der relativ hohen Fallzahl und der unsicheren Datenlage bezüglich der zu erwartenden Effektstärke kann die Verwendung eines gruppensequenziellen oder adaptiven Studiendesigns in Betracht gezogen werden. Insbesondere können Interimsanalysen vorgesehen werden, die dazu dienen, dass die Studie im Falle großer Gruppenunterschiede in Bezug auf Wirksamkeit und Schädlichkeit der SSO₂-Therapie frühzeitig abgebrochen werden kann.

Aufgrund der eingereichten Unterlagen und Begründungen wird entschieden, welches Studiendesign das geeignetste ist.

Zu Absatz 2

Dieser Absatz regelt, dass eine ausreichend lange Beobachtungszeit für die Studie eingeplant werden soll, um hinreichende Informationen zu den Effekten der Intervention zu erhalten. Eine über die Erfassung des primären Endpunktes (mindestens

Variante A	Variante B
12 Monate	24 Monate

nach Intervention) hinausgehende Beobachtung kann erfolgen, um langfristiger auftretende Effekte (z. B. auf unerwünschte Ereignisse) zu erfassen.

Variante A	Variante B
12 Monate sind ausreichend, um einen signifikanten Effekt zur Beurteilung des Schaden-Nutzen-Verhältnisses zu erzielen.	12 Monate sind nicht ausreichend, um einen signifikanten Effekt zur Beurteilung des Schaden-Nutzen-Verhältnisses zu erzielen. Deshalb wurde der Zeitraum auf 24 Monate verlängert. Auf Basis der angenommenen geringen Ereigniswahrscheinlichkeiten und damit einhergehenden geringen Anzahl an Events, erscheint ein Zeitraum von 24 Monaten geeigneter. Darüber hinaus geht eine höhere Ereignisrate mit einer niedrigeren, für die Studie benötigten Fallzahl einher.

Zu Absatz 3

Die Studie ist mit angemessenen Maßnahmen zur Verblindung zu konzipieren und durchzuführen. Die Personen, die die Endpunkte erheben, sollen nicht über die Gruppenzugehörigkeit informiert sein. Auch bei denjenigen Personen, die die Endpunkte auswerten, soll eine vollständige Verblindung gewährleistet werden, um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit entstehen können, zu vermeiden. Die Verblindung soll bis zum Ende der Studie aufrechterhalten werden.

Zu Absatz 4

Um eine mögliche Verzerrung bzw. das Ausmaß der Verzerrung auf den Effekt in beiden Gruppen abschätzen zu können, sollen die Art und Anzahl weiterer therapeutischer und diagnostischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte dokumentiert werden.

2.8 Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung

Bei der Durchführung von Erprobungsstudien des G-BA mit Medizinprodukten soll die Gute Klinische Praxis gemäß ISO 14155 (Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen - Gute Klinische Praxis) angewendet werden.

Die Gute Klinische Praxis ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Studien am Menschen. Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubhaft sind.

2.9 Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

Zu Absatz 1

Absatz 1 beschreibt die notwendigen Inhalte des Auftrags an die UWI. Die in Absatz 1 aufgeführten Auftragsinhalte gelten sowohl für die durch Hersteller oder Unternehmen als auch durch den Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragte wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung. Nur bei Vorliegen eines den Anforderungen dieses Absatzes genügenden Vertrages mit der UWI ist die Erprobung als konform mit der Erprobungs-Richtlinie anzusehen und kann damit als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert werden.

Nach Buchstabe a) soll die Übersendung des Studienprotokolls und der Amendements die rasche Abklärung von Zweifelsfragen ermöglichen; eine Gesamtprüfung auf Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht von Amts wegen vorgenommen.

In Buchstabe b) wird die UWI verpflichtet, die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie gegenüber dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur weitergehenden Information mit Übersendung des Studienprotokolls darzulegen. Zeitgleich hat die wissenschaftliche Institution Abweichungen von den Vorgaben zu begründen. Dies eröffnet nicht die Möglichkeit, von der Erprobungs-Richtlinie abzuweichen.

Nach Buchstabe c) ist die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization (WHO) akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und der Eintrag regelmäßig zu aktualisieren. Der Gemeinsame Bundesausschuss ist hierüber zu informieren. Zu den akkreditierten Registern zählen derzeit insbesondere das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) und das ClinicalTrials.gov; eine vollständige Übersicht findet sich auf der Homepage der WHO (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/data-providers>). Durch die Registrierung wird der weltweite Überblick über laufende Studien unterstützt, der für die Transparenz der Studiendurchführung und auch für den Gemeinsamen Bundesausschuss insbesondere bei Methodenbewertungen wichtig ist.

Nach Buchstabe e) ist vorgesehen, dass Abweichungen von den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie im Laufe der Erprobung durch die UWI dem Gemeinsamen Bundesausschuss mitzuteilen sind.

Nach den Buchstaben f) und g) ist die UWI verpflichtet, die Leistungserbringer auszuwählen, die angemessene Aufwandsentschädigung festzusetzen und an diese auszuzahlen sowie die Studie auszuwerten.

Nach Buchstabe h) ist nach Abschluss der Studie der Studienbericht zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den Gemeinsamen Bundesausschuss ohne schuldhaftes Zögern zu übermitteln. Es wird zwingend vorgegeben, dass dieser entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist.

Gemäß Buchstabe i) ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Möglichkeit einzuräumen, auf eigene Kosten Datenauswertungen bei der UWI durchführen zu lassen. Die Datenhoheit verbleibt bei den durch Unternehmen und Hersteller durchgeführten Erprobungen

grundsätzlich bei diesen Sponsoren. Da jedoch gesichert sein muss, dass die Bewertung der Studie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss dadurch nicht beeinträchtigt wird, muss er die durch den Studienbericht nicht eindeutig beantworteten relevanten Fragen aufklären können.

Synopse im Sinne des Buchstaben j) meint eine der ICH-E3-Leitlinie Annex I entsprechende Übersicht zu den wesentlichen Eckdaten und Ergebnissen der Studie. Durch die in Buchstabe j) vorgesehene Regelung sichert der Gemeinsame Bundesausschuss die Verwertbarkeit der Erprobungsstudie, weil die Qualität der Studie sowie Einzelfragen unter Umständen nur mit den angeforderten Daten oder deren spezifischer Auswertung geprüft werden können. Der Gemeinsame Bundesausschuss geht davon aus, dass die Studienergebnisse zeitnah nach der Übermittlung des Studienberichts an den Gemeinsamen Bundesausschuss zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift eingereicht werden.

Zu Absatz 2

Absatz 2 legt erweiterte Verpflichtungen für die UWI fest, die gelten, wenn die Beauftragung der UWI durch den G-BA erfolgt:

Die UWI hat über die vereinbarten Meilensteine dem Gemeinsamen Bundesausschuss gegenüber Bericht zu erstatten. Über Absatz 1 Buchstabe j) hinausgehend, hat der Gemeinsame Bundesausschuss im Auftrag mit der UWI festzulegen, dass diese die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht. Sie hat dem Gemeinsamen Bundesausschuss im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse das Recht zur Veröffentlichung des Studienberichts einzuräumen. Satz 3 legt fest, dass die wissenschaftliche Institution vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammenarbeiten und dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen hat. Die Verpflichtung ist ebenso im Vertrag mit der UWI zu regeln.

Zu Absatz 3

Absatz 3 stellt klar, dass die beteiligten Hersteller und Unternehmen sämtliche Anforderungen der Erprobungs-Richtlinie zu beachten haben, damit ihre Studie als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert wird.

Die Regelungen sehen vor, dass Medizinproduktehersteller und Unternehmen gehalten sind, in Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss sicherzustellen, dass die Vorgaben nach § 137e Absatz 2 Satz 2 SGB V beachtet werden. Dem Gemeinsamen Bundesausschuss ist daher nach Absatz 3 Satz 2 das Studienkonzept und eine Erklärung, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist, vor Beauftragung einer UWI in deutscher Sprache vorzulegen. Damit erfolgt nicht erst nach Studienabschluss eine Prüfung der Konformität von Inhalt der Erprobungs-Richtlinie und Studiendurchführung und die Finanzierung im Leistungsanteil von der GKV wird bestätigt. Der Gemeinsame Bundesausschuss bescheinigt nach positivem Prüfergebnis die Konformität. Weisen die vorgelegten Unterlagen hingegen noch Defizite auf, weil die Studie ausweislich der vorgelegten Unterlagen den Anforderungen der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V nicht entspricht oder nicht geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, wird dies dem vorlegenden Unternehmen oder Hersteller mitgeteilt, das beziehungsweise der daraufhin die verbesserten Unterlagen erneut zur Prüfung einreichen kann.

3. Stellungnahmeverfahren

Kapitel wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt.

4. Bürokratiekostenermittlung

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

5. Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerFO

Die Kostenschätzung wurde auf Basis eines nicht-gruppensequenziellen oder adaptiven Studiendesigns vorgenommen.

Variante A

Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts maßgeblich. Diese wiederum hängt maßgeblich von der Operationalisierung des primären Endpunkts (hier: Gesamtmortalität und ungeplante herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen nach 12 Monaten) ab. Basierend auf den Ergebnissen zur AMIHOT II⁴-Studie sowie Ergebnissen zu anderen RCTs^{5,6} in dieser Indikation wird für die Kontrollgruppe (Standardtherapie) eine Rate für die Gesamtmortalität und ungeplante herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen von 8% angenommen. Für die Fallzahlplanung können unterschiedliche erwartete Effekte angenommen werden (Signifikanzniveau von 5%, Power von 80%). Bei einem erwarteten Effekt

- von 0,5 würden ca. 1076 Patientinnen/Patienten,
 - von 0,65 würden ca. 2180 Patientinnen/Patienten
- und
- von 0,75 würden ca. 5 5804 Patientinnen/Patienten

benötigt.

Variante B

Für die Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts maßgeblich. Diese wiederum hängt maßgeblich von der Operationalisierung des primären Endpunkts (hier: Gesamtmortalität und ungeplante herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen nach 24 Monaten) ab.

4 Stone GW, Martin JL, de Boer MJ et al. Effect of supersaturated oxygen delivery on infarct size after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2(5): 366-375. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.840066>.

5 Sabate M, Cequier A, Iniguez A et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9852): 1482-1490. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61223-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61223-9).

6 Raber L, Kelbaek H, Ostojic M et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA* 2012; 308(8): 777-787. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.10065>.

Basierend auf den Ergebnissen einer RCT⁷ in dieser Indikation wird für die Kontrollgruppe (Standardtherapie) eine Rate für die Gesamtmortalität und ungeplante herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen von 11% angenommen. Für die Fallzahlplanung können unterschiedliche erwartete Effekte angenommen werden (Signifikanzniveau von 5%, Power von 80%). Bei einem erwarteten Effekt

- von 0,5 würden ca. 784 Patientinnen/Patienten,
 - von 0,65 würden ca. 1746 Patientinnen/Patienten
- und
- von 0,75 würden ca. 4430 Patientinnen/Patienten

benötigt.

Eine konkrete Fallzahlkalkulation kann erst im Rahmen der genauen Studienplanung erfolgen.

Im Ergebnis von Informationen der Koordinierungszentren für Klinische Studien, dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen sowie dem DLR Projektträger (Projektmanagement für Erprobungen des G-BA) schätzt der G-BA die Kosten pro Teilnehmer auf Basis der Studiengröße und des studienbezogenen Mehraufwands (s. nachstehende Tabelle).

Studiengröße (n)	studienbezogener Mehraufwand		
	gering	Normal	hoch
klein (< 100)	8.000 €	10.000 €	12.000 €
mittel (100 bis < 500)	4.000 €	5.500 €	7.000 €
groß (≥ 500)	2.000 €	3.000 €	4.000 €

Variante A

Entsprechend der o. g. Fallzahlschätzung handelt es sich um eine große Studie (N > 500). Der studienbezogene Mehraufwand wird als normal (hier etwa 3.000 € je Studienteilnehmer) eingeschätzt. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten zwischen 3.228.000 und 16.740.000 € berechnen.

Variante B

Entsprechend der o. g. Fallzahlschätzung handelt es sich um eine große Studie (N > 500). Der studienbezogene Mehraufwand wird als normal (hier etwa 3.000 € je Studienteilnehmer) eingeschätzt. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten zwischen 2.352.000 und 13.290.000 € berechnen.

7 Engstrøm T, KelbækH, Helqvist S et al. Effect of Ischemic Postconditioning During Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. JAMA Cardiol. 2017;2(5):490-497. doi:10.1001/jamacardio.2017.0022

6. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
15.07.2021	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
22.07.2021		Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen (gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO) sowie zur Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller
28.10.2021	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
25.11.2021		Fristende zur Abgabe von schriftlichen Stellungnahmen
09.12.2021	UA MB	<i>Anhörung</i>
13.01.2022	UA MB	<i>Würdigung der Stellungnahmen und abschließende Beratung der Beschlussempfehlung</i>
20.01.2022	Plenum	<i>Abschließende Beratung und Beschlussfassung</i>

7. Fazit

Der G-BA beschließt die Richtlinie zur Erprobung der mikrovaskulären Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, SSO₂-Therapie nach primärer perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken


Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:

Mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie (SSO2-Therapie) nach primärer perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)

25. November 2021

Zu § 1 Zielsetzung	
---------------------------	--

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Dem Umsetzungsvorschlag zugestimmt.	n.a.

Zu § 2 Fragestellung	
-----------------------------	--

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Dem Umsetzungsvorschlag wird grundsätzlich zugestimmt – auf den Änderungsvorschlag bezüglich der beiden im §2 aufgeführten Varianten des Nachbeobachtungszeitraums wird an dieser Position hingewiesen. Die Ausarbeitung des Änderungsvorschlags erfolgt bei §6 weiter unten.	n.a.

Zu § 3 Population	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Aufnahme eines zusätzlichen Ausschlusskriteriums:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss von Patienten mit vorgeschriebener Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF<50%) 	<p>Die Therapie zielt im Wesentlichen darauf ab, durch eine Verringerung der Infarktgröße die Entwicklung einer Herzinsuffizienz nach dem Indexereignis (Myokardinfarkt) zu verhindern. Eine vorbestehende Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion wäre damit geeignet, einen Konzern der für die Entwicklung bzw. das Ausmaß der Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion durch das Indexereignis darzustellen. Dadurch könnte der potentielle Nutzen der Methode geringer erscheinen.</p> <p>Darüber hinaus wird in diesem Zusammenhang eine spezifizierte Stratifizierung der Auswertung anhand der Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LVEF • hsTroponin <p>vorgeschlagen. Darauf wird bei §8 weiter unten eingegangen werden.</p>

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Dem Umsetzungsvorschlag zugestimmt.	n.a.

Zu § 5 Endpunkte	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Es wird die Erweiterung des kombinierten Endpunktes um die Möglichkeit der Abbildung Patienten zentrierter, relevanter Morbiditätskriterien der Herzinsuffizienz vorzunehmen. Um diese Komponenten des primären Endpunktes in ihrer Wertigkeit gegeneinander abzuwägen und zu berichten, wird die Anwendung der Finkelstein-Schoenfeld Methodik vorgeschlagen.</p>	<p>Ein relevanter Teil der Morbiditätslast von Herzinsuffizienz Patienten liegt außerhalb der akuten kardialen Dekompensation mit Notwendigkeit der stationären Aufnahme. Daher ist die Erweiterung des primären kombinierten Endpunktes notwendig. Für den Patienten selbst stellt die Abbildung der Morbidität eine Berücksichtigung patientenzentrierter Interessen dar, für die Kostenträger ist die Morbiditätslast der Herzinsuffizienz ein relevanter Treiber der Kostenlast im Gesundheitswesen durch Herzinsuffizienz.</p> <p>In diesem Zusammenhang ist jedoch eine hierarchische Gewichtung der Teilkomponenten des primären Endpunkt des notwendig, insbesondere für Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz stellt dies ein mehrfach validiertes Vorgehen dar. Viele große Herzinsuffizienzstudien der unmittelbaren Vergangenheit haben auf diese Methode zurückgegriffen.</p> <p>Ref: Sun H., et al. Evaluating Treatment Efficacy by Multiple End Points in Phase II Acute Heart Failure Clinical Trials Analyzing Data Using a Global Method. <i>Circ Heart Fail.</i> 2012;5:742–749</p>
<p>Erweiterung des primären zusammengesetzten Endpunktes um den Punkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dringliche Herzinsuffizienzvisite definiert als ungeplante Notfallvorstellung in einer Notambulanz mit Notwendigkeit der intravenösen Diuretikagabe aufgrund drohender oder manifester Dekompensation der Herzinsuffizienz. 	<p>Die seitens des G-BA vorgeschlagene stationäre Aufnahme aufgrund Herzinsuffizienz ist sehr gut geeignet, die besonders schweren Verläufe der Morbiditätslast einer sekundären Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt abzubilden.</p> <p>Dennoch ist der Teilaspekt „stationäre Aufnahme“ sehr von der Basisversorgung des Patienten beeinflusst. Oftmals kann die stationäre Aufnahme durch die notfallmäßige intravenöse Gabe von Diuretika verhindert werden. Da die Bereitschaft, dies ambulant umzusetzen, sehr vom behandelnden Hausarzt bzw.</p>

Zu § 5 Endpunkte	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	<p>niedergelassen Kardiologen abhängt, besteht hier die Möglichkeit des Confounding.</p> <p>Aus diesem Grund haben die meisten der kürzlich publizierten großen Herzinsuffizienzstudien (zum Beispiel DAPA-HF oder EMPEROR-REDUCED) das Konzept der kardialen Dekompensation von der Konzentration auf die stationäre Aufnahme weg auf die dringliche Herzinsuffizienzvisite erweitert.</p>
<p>Erweiterung des primären zusammengesetzten Endpunktes um den Punkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten einer symptomatischen HFrEF <p>definiert als gemeinsames Vorliegen einer neu eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion UND einer daraus resultierenden Symptomatik (NYHA II-IV).</p>	<p>Selbst wenn durch den Herzinfarkt eine reduzierte Ejektionsfraktion bestehen bleibt, beginnt die Zunahme des statistischen Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos (einschließlich der assoziierten ökonomischen Probleme) typischerweise mit dem Auftreten von Symptomen. Dem könnte man durch Aufnahme dieses patientenzentrierten Endpunktes in den kombinierten primären Endpunkt Rechnung tragen.</p> <p>Für den Patienten selbst stellt die Abbildung der Morbidität eine Berücksichtigung patientenzentrierter Interessen dar, für die Kostenträger ist die Morbiditätslast der Herzinsuffizienz ein relevanter Treiber der Kostenlast im Gesundheitswesen durch Herzinsuffizienz.</p>
<p>Präzisierung des Aspektes „Lebensqualität“ im Rahmen der Erfassung sekundärer Endpunkte wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anwendung des KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) • Anwendung des SF6D 	<p>Der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire stellt ein seit Jahren mehrfach validiertes Tool zur Erfassung der Lebensqualität bei Herzinsuffizienz dar. Seine Reproduzierbarkeit im internationalen Umfeld ist akzeptiert und validiert. Dadurch werden die Ergebnisse der Erfassung der Lebensqualität als Folge der Intervention dieser Erprobungsrichtlinie vergleichbar.</p> <p>Der SF6D ist ein komplementäres Tool, das vor allem die Möglichkeit eröffnet, Qualität-adjustierte Lebensjahre (QALY) zu berechnen, und damit die auswärtigere der</p>

Zu § 5 Endpunkte	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
	Studie um das Konzept der Gesundheitsökonomie zu erweitern.

Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Es wird vorgeschlagen, den nach Beobachtungszeitraum der Studie nicht unmittelbar zeitlich zu begrenzen.</p> <p>Stattdessen wird vorgeschlagen ein Endpunkt-getriebenes Design anzuwenden.</p>	<p>Der nach Beobachtungszeitraum wird wesentlich durch den erwarteten Effekt auf den primären Endpunkt und die grundlegende Prävalenz dieses Endpunktes in der Zielkohorte beeinflusst. Die letzten großen kardiologischen Studien haben durch die Corona-Pandemie eine Wendung erfahren, die einen zuvor klar positiven Trend auf 0 zurückgesetzt hat. Dies lag gleichermaßen an einer veränderten Inanspruchnahme des Gesundheitswesens wie auch einem signifikanten Confounding der jeweiligen Endpunkte durch die mittelbaren und unmittelbaren Effekte einer Corona-Infektion. Dem sollten begegnet werden, indem nicht von vornherein auf ein fixes Follow-up Intervall festgelegt wird.</p>
Den übrigen Aspekten des Umsetzungsvorschlags wird zugestimmt.	n.a.

Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Dem Umsetzungsvorschlag zugestimmt.	n.a.

Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Der Abschnitt j (Publikationsrecht) möge dahingehend präzisiert werden, dass Veröffentlichung der Studienergebnisse durch den G-BA nicht vor Publikation des Main-Papers in einem peer-reviewed Journal erfolgen soll.	Durch die Umformulierung werden die berechtigten Veröffentlichungsinteressen des G-BA nicht berührt – gleichzeitig jedoch die gleichermaßen berechtigten Veröffentlichungsinteressen der medizinischen Fachgesellschaften berücksichtigt.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.

Die Anhörung findet voraussichtlich am 9. Dezember 2021 statt

Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein


Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:
Mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie (SSO2-Therapie) nach primärer perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt
DGK – Deutsche Gesellschaft für Kardiologie und Herzkreislaufforschung e. V.
25.11.2021
Zu § 1 Zielsetzung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Der Zielsetzung wird zugestimmt	

Zu § 2 Fragestellung

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Der Fragestellung wird zugestimmt.	

Zu § 3 Population	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Als Ausschlusskriterien wird vorgeschlagen, dass keine Patienten in die Studie eingeschlossen werden, bei denen vor dem aktuellen Vorderwandinfarkt ein Vorinfarkt bestanden hat.	Eine bereits unabhängig vom Akutereignis vorangegangenen Herzinfarkt birgt erhebliches Potential unabhängig von der geplanten Intervention zu einem Endpunktereignis zu führen und somit den Endpunkt zu beeinflussen.

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Der Intervention und Vergleichsintervention wird zugestimmt.	

Zu § 5 Endpunkte	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Ein Herzinsuffizienzendpunkt wie derjenige kombiniert aus Gesamtmortalität und ungeplanten herzinsuffizienzbedingen Hospitalisierungen ist sinnvoller als der ursprünglich bedachte 3-MACE-Endpunkt.</p> <p>Wir möchten jedoch darüber hinaus analog zur gerade vorgestellten EMPULSE-Studie in der Herzinsuffizienz (<i>In Press in Nature Medicine</i>; Design der Studie: Tromp J. et al., <i>Eur J Heart Fail</i> 2021;23:826-834) einen hierarchischen kombinierten primären Endpunkt aus Zeit bis Tod, Anzahl der Herzinsuffizienzereignisse, Zeit bis zum ersten Herzinsuffizienzereignis und ≥ 5 Punkte Anstieg gegenüber dem</p>	<p>Um eine Machbarkeit der Studie mit ausreichender, aber auch realistischer Patientenanzahl unter Verwendung eines Patienten-relevanten Endpunktes zu erreichen, wird die vorgeschlagene Methodik unter Verwendung der Win-Ratio mittlerweile häufiger verwendet (Pocock SJ et al., <i>Eur Heart J</i> 2011; 33: 176-182). Auch wenn man die Einschätzung nach KCCQ-Score als einen weichen Endpunkt deuten könnte, so ist dieser sowohl Patienten- wie auch System-relevant. Für Patienten bedeutet das Vorliegen einer stärkeren Herzinsuffizienzsymptomatik einen höheren Leidensdruck, der zu mehr Arztkontakten, häufigeren Hospitalisierungen, mehr Krankschreibungen, höheren Ausfallzeiten im Erwerbsleben und früherer Berufsaufgabe mit</p>

Zu § 5 Endpunkte	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Ausgangswert des vom GBA als sekundären Endpunkt vorgeschlagenen KCCQ-Scores in einer Analyse mit Win-Ratio nach Finkelstein und Schoenfeld (Stat Med 1999; 18: 1341-1354) vorschlagen.	entsprechender Belastung der Kranken- und Rentenkassen führt.

Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Wir stimmen der Durchführung einer RCT zu. Prinzipiell kann die Beobachtungsdauer von 12 Monaten ausreichend sein. Durch eine Verlängerung der Beobachtungszeit auf 24 Monate könnte die benötigte Fallzahl gegebenenfalls reduziert werden. Insgesamt mag jedoch auch ein adaptives Studiendesign sinnvoll sein, bei dem sowohl eine Mindestbeobachtungszeit pro Patient als auch eine Mindestanzahl an Events prospektiv definiert wird.	Herzinsuffizienzhospitalisierungen treten bei entsprechender Schädigung der Herzmuskulatur nicht nur im ersten Jahr, sondern darüber hinaus auf. Dies ist relevant aus Sicht der Patienten. Wir empfehlen hierbei auch, sich nicht ausschließlich auf die Ersthospitalisierung zu beschränken, sondern im primären Endpunkt auch wiederholte Herzinsuffizienzhospitalisierungen mit aufzunehmen.

Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Zustimmung zu diesem Punkt.	

Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Zustimmung zu diesem Punkt.	

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

DGK – Deutsche Gesellschaft für Kardiologie und Herzkreislaufforschung		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 9. Dezember 2021 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	


Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:

Mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie (SSO2-Therapie) nach primärer perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt

TherOx Inc., vertreten durch ZOLL Medical Deutschland GmbH

25.11.2021

Zu § 1 Zielsetzung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Wir stimmen der Zielsetzung zu.	n.a.

Zu § 2 Fragestellung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Wir stimmen der Definition der Fragestellung zu und schlagen zur Finalisierung der Fragestellung die Wortwahl „nach mindestens 12 Monaten“ vor.	Die Begründung zum Vorschlag ist unter § 6 ausgeführt.

Zu § 3 Population	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Wir sind mit der Beschreibung der Population grundsätzlich einverstanden und begrüßen insbesondere die Betonung der Abwägung zusätzlicher Kriterien zur Förderung der in § 1 gesetzten Ziele. Wir möchten anregen, ergänzend Patienten mit einer bestehenden Herzinsuffizienzdiagnose oder einem kardiovaskulären Ereignis in den letzten 12 Monaten vor Studieneinschluss auszuschließen.	Der Ausschluss von Patienten mit einer bestehenden Herzinsuffizienzdiagnose oder einem kardiovaskulären Ereignis in den letzten 12 Monaten vor Studieneinschluss kann dazu dienen, mehr Klarheit über die Auswirkungen der Intervention zu erhalten

Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Wir stimmen der Definition von Intervention und Komparator zu. Wir begrüßen die im Entwurf der Tragenden Gründe dargelegte Begründung des G-BA zu Satz 2, dass kein zusätzliches Verfahren, das nicht als etabliert gilt, eingesetzt werden darf. Wir möchten empfehlen, weiter zu präzisieren, dass dies für die gesamte Dauer der Erprobung gilt.	Der Ausschluss nicht etablierter Verfahren über die gesamte Studiendauer kann dazu dienen, eine Verzerrung der Ergebnisse durch nicht etablierte Verfahren im Rahmen einer längeren Nachbeobachtung (z.B. über 12 Monate hinaus) zu reduzieren und damit mehr Klarheit über die Auswirkungen der zu erprobenden Intervention zu erhalten.

Zu § 5 Endpunkte	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Grundsätzlich begrüßen wir den geplanten kombinierten primären Endpunkt aus Gesamtmortalität und ungeplanten herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen. Wir möchten dennoch anregen die Aufnahme weiterer morbiditäts- bzw. lebensqualitätsbezogener Endpunktelemente in den primären Endpunkt und einen hierarchischen Aufbau noch einmal zu überdenken.	Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) betonte in einem Konsensus-Papier über klinische Endpunkte in Herzinsuffizienz-Studien die gleichermaßen große Bedeutung der Verbesserung der Lebensqualität neben der Überlebensverlängerung in der Herzinsuffizienztherapie. (1)

1. Zannad F, Garcia AA, Anker SD, Armstrong PW, Calvo G, Cleland JGF, et al. Clinical outcome endpoints in heart failure trials: a European Society of Cardiology Heart Failure Association consensus document. Eur J Heart Fail. 2013 Oct;15(10):1082–94.

Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Zu Absatz (1) Wir begrüßen den Vorschlag des G-BA die Verwendung eines gruppensequenziellen oder adaptiven Studiendesigns in Betracht zu ziehen. Wir möchten vorschlagen, die Wahl des Studiendesigns um einen ereignisgesteuerten Ansatz (engl.: event-driven design) zu erweitern. Diese Erweiterung ergäbe folgende Formulierung: - Absatz (1) Satz 3 Im Rahmen der konkreten Studienplanung kann die Verwendung eines gruppensequenziellen, adaptiven <u>oder ereignisgesteuerten</u> Studiendesigns in Betracht gezogen werden.</p>	<p>Zu Absatz (1) In Anbetracht der herausfordernden Abschätzung der Ereignisrate und Effektgröße in der Zielpopulation ist der vorgeschlagene Ansatz mit einer anpassbaren Studie wichtig, um eine angemessene Stichprobe und statistische Power der Studie sicherzustellen. Angesichts des gegenwärtig geschätzten Umfangs der Studie und der erwarteten niedrigen Einschussrate gehen wir davon aus, dass es sich um eine recht lange Studiendauer handeln wird (> 5 Jahre). Dies lässt vermuten, dass es, wenn alle eingeschlossenen Patienten die Mindestnachbeobachtungszeit erreicht haben, darunter viele Patienten gibt, bei denen weitere Jahre mit Ereignissen vergehen. Eine prospektive Neubewertung der Studienpower, die sich an der Anzahl beobachteter Ereignisse und nicht an der Anzahl individueller Studienteilnehmer orientiert könnte sich in diesem Kontext als vorteilhaft erweisen. Wir halten es für sinnvoll, einen Mindestbeobachtungszeitraum, z.B. 12 Monate, festzulegen, der auch vom allerletzten eingeschlossenen Patienten erreicht wird, und die zuvor eingeschlossenen Patienten über die gesamte Dauer der Studie zu beobachten. Unseren Berechnungen zufolge könnte dies zu einer Verringerung des Stichprobenumfangs um mehr als 25 % im Vergleich zu einer fixen 2-Jahres-Nachbeobachtung führen.</p> <p>Wir möchten daher empfehlen, dass die Erprobungsrichtlinie auch ein ereignisgesteuertes Design sowie einen flexiblen Beobachtungszeitraum zulässt für den Fall, dass sich dies in der Studienplanung als relevante Methode erweist, die Kosteneffizienz der Studie - ohne Beeinträchtigung der Ergebnisqualität - zu verbessern.</p>

Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Zu Absatz (2) Wir begrüßen die Abwägung des optimalen Beobachtungszeitraums und schlagen folgende Formulierung vor: - Absatz (2) Satz 1 Der patientenindividuelle Beobachtungszeitraum beginnend ab Intervention soll <u>mindestens 12 Monate</u> umfassen.</p>	<p>Mit Blick auf den erwarteten Zeitaufwand für die Durchführung der Studie und der damit verbundenen Kosten halten wir den Vorschlag einer 2-jährigen Nachbeobachtung für wichtig. Während wir den in den Tragenden Gründen dargelegten Gedankengang teilen, dass eine höhere Ereignisrate beobachtet werden könnte, wenn man jeden Patienten für mindestens 2 Jahre nachverfolgt, glauben wir, dass eine flexible, ereignisgesteuerte Definition des Beobachtungszeitraums hier von größerer Bedeutung ist, und empfehlen der unabhängigen wissenschaftlichen Institution einzuräumen, nach reiflicher Überlegung final zu entscheiden, ob bereits 12 Monate Mindestnachverfolgung für ein Segment der Kohorte in einem ereignisgesteuerten Design, das viel längere Beobachtungszeiträume für ein anderes Segment der Kohorte beinhaltet, ausreichend sind.</p> <p>Siehe auch vorhergehende Begründung</p>
<p>Zu den Absätzen (3) und (4) Wir stimmen den vorgeschlagenen Ansätzen zur Verblindung und Datenerhebung bei weiteren Interventionen zu.</p>	n.a.

Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Wir empfehlen sicherzustellen, dass die technischen und infrastrukturellen Voraussetzungen für die Versorgung von Patienten mit akutem Myokardinfarkt sowohl bei der Intervention als auch bei der Vergleichsintervention in jedem Studienzentrum gegeben sind. Ebenfalls sollten die Prüfzentren über eine</p>	<p>Größere Zentren mit Erfahrung in der STEMI-Behandlung sind empfehlenswert für die Studie. Eine qualitativ hochwertige PCI mit einer durchschnittlichen "door to balloon"-Zeit von weniger als 60 Minuten und einer leitliniengerechten begleitenden pharmakologischen Therapie sollte in den teilnehmenden Zentren Standard sein.</p>

Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
etablierte klinische Forschungsabteilung verfügen.	Die Zentren müssen in der klinischen Forschung versiert sein und über geschultes, engagiertes Studienpersonal verfügen. Darüber hinaus sollten alle beteiligten Personen (Ärzeschaft, Pflegepersonal) über die entsprechende aktuelle Zertifizierung für klinische Studien verfügen. Ein weiterer Erwägungspunkt ist, dass viele STEMI-Patienten außerhalb der regulären Behandlungszeiten eingeliefert werden, weshalb Zentren in der Regel über eine 24/7-Forschungsabteilung für diese Patienten verfügen sollten.

Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Wir stimmen den formulierten Anforderungen zu.	n.a.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

TherOx Inc., vertreten durch ZOLL Medical Deutschland GmbH		
Die Anhörung findet voraussichtlich am 9. Dezember 2021 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	



Bundesärztekammer
Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

Berlin, 25.11.2021

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
www.baek.de

Dezernat 3
Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung und
Patientensicherheit

Fon +49 30 400 456-430
Fax +49 30 400 456-455
E-Mail dezernat3@baek.de

Diktatzeichen: Zo/Wd
Aktenzeichen: 872.10

Bundesärztekammer | Postfach 12 08 64 | 10598 Berlin

per E-Mail

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und
Veranlasste Leistungen
Frau Martina Sommer
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer gem. § 91 Abs. 5 SGB V zur Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: Mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie (SSO2-Therapie) nach primärer perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt

Ihr Schreiben vom 28.10.2021

Sehr geehrte Frau Sommer,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 28.10.2021, in welchem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gem. § 91 Abs. 5 SGB V zum Thema „Mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie (SSO2-Therapie) nach primärer perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt“ (Erp-RL) gegeben wird.

Die Bundesärztekammer wird in dieser Angelegenheit von ihrem Stellungnahmerecht keinen Gebrauch machen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn; MPH
Leiter Dezernat 3



Wortprotokoll

einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Erp-Richtlinie: Mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie (SSO₂-Therapie) nach primärer perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt (BVh-20-001)

Vom 9. Dezember 2021

Vorsitzende:	Frau Dr. Lelgemann
Beginn:	12:28 Uhr
Ende:	12:50 Uhr
Ort:	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e. V. (DGIM):

Herr Prof. Dr. Georg Ertl

Herr Prof. Dr. Lutz Frankenstein

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie und Herzkreislaufforschung e. V. (DGK):

Herr Prof. Dr. Andreas Schäfer

Herr Prof. Dr. Uwe Zeymer

ZOLL Medical GmbH (Bevollmächtigte für TherOx Inc.):

Herr Dr. Jeffrey Creech

Frau Mathilda Diel

Berlin - Communication

Dolmetscher für die ZOLL Medical GmbH

Herr Marcus J. Grauer

Frau Vivi Bentin

Beginn der Anhörung: 12:28 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ich begrüße Sie im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung zur mündlichen Anhörung zu unserer Erprobungs-Richtlinie: Mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie nach primärer perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt.

Kurze organisatorische Vorbemerkungen: Wir erzeugen von dieser Anhörung eine Aufzeichnung, um später ein Wortprotokoll erstellen zu können. Ich gehe davon aus, dass Sie damit einverstanden sind.

Zweite Vorbemerkung: Wir bedanken uns für Ihre schriftlichen Stellungnahmen, und ich kann Ihnen versichern, dass wir sie gelesen haben. Ich würde Sie also bitten, sich in Ihren Wortbeiträgen auf die wesentlichen Punkte zu fokussieren, damit wir noch die Chance für Fragen haben.

Wir beginnen mit der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin – Herr Prof. Frankenstein oder Herr Prof. Ertl. Wer möchte beginnen?

Herr Prof. Dr. Frankenstein (DGIM): Ich beginne sehr gern. Ich greife auf, was Sie eingangs erwähnt haben: Der Stellungnahme als solcher haben wir in dieser Kurzvorstellung relativ wenig hinzuzufügen.

Aus Sicht der DGIM ist es wichtig, das Verständnis der Methode als solcher ins korrekte Licht zu rücken, weil es vordergründig selbstverständlich etwas ist, was man in einem Katheterlabor anwendet und was damit eine interventionelle Methode, einen Eingriff darstellt, tatsächlich aber das Ziel dieses Eingriffs eben gerade nicht ist, das unmittelbare Katheterergebnis zu beeinflussen, sprich den Stent offener zu halten oder sonst etwas, sondern sie darauf abzielt, die unmittelbaren Konsequenzen eines Herzinfarkts – und damit mittel- und langfristig – zu verändern.

Damit ist es technisch betrachtet eigentlich eine vorgezogene Herzinsuffizienztherapie. Und auch im Verständnis des Designs der Studie ist es wichtig, diesen Aspekt noch einmal gesondert zu beleuchten, ganz einfach deswegen, weil es für Interventionen selbstverständlich sehr wichtig ist, prozedurale Aspekte in den Vordergrund zu stellen, MACE in den Vordergrund zu stellen und Ähnliches, was hier selbstverständlich nicht unwichtig ist. Aber der eigentliche Nutzen der Methode liegt beim Patienten. Der eigentliche Nutzen liegt in der Herzinsuffizienz, einer Volkserkrankung mit einer Prävalenz von mittlerweile fast 3 Prozent. Und der eigentliche Nutzen liegt darin, sehr, sehr viel Leid und damit verbundene Ressourceninanspruchnahme mittelfristig vom Patienten abzuwenden. Unter der Perspektive reiht sich diese Methode eigentlich eher in das ein, was wir von den revolutionären Studien der jüngeren Zeit, hauptsächlich im Medikamentenbereich, zum Thema Herzinsuffizienz kennen.

Das ist die Einleitung, die vielleicht ein wenig einen Brain Shift unserer Perspektive verursachen könnte.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Mich hat das jetzt verwirrt, aber ich stelle meine Fragen nachher. – Jetzt gebe ich weiter an die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie und Herz-Kreislauforschung. Herr Prof. Schäfer oder Herr Prof. Zeymer, wer mag beginnen?

Herr Prof. Dr. Schäfer (DGK): Wir sehen das relativ ähnlich wie die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, wie es Herr Frankenstein eben für die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin gesagt hat, und wir begrüßen auch in diesem Zusammenhang eindeutig die positive Aufnahme unserer Empfehlungen diesbezüglich, die Herzinsuffizienz zu berücksichtigen, in der ersten Stellungnahme. Und Sie haben ja jetzt auch schon für die revidierte Form letztendlich einen

typischen Endpunkt einer Herzinsuffizienzstudie gewählt, und das begrüßen wir außerordentlich, weil das der Punkt ist, der für den Patienten extrem wichtig ist und für die Schonung weiterer Ressourcen, da diese Patienten eben nicht mehr im Rentenalter sind, wie wir das vielleicht vor zwanzig Jahren beim akuten Herzinfarkt hatten, sondern das sind mittlerweile Leute Mitte 30, Mitte 40, die auch noch eine relevante, längere Zeit im Berufsleben vor sich haben. Da spielt gar nicht mal so sehr die prozedurale Qualität eine Rolle – da sind wir mittlerweile sehr, sehr gut in der interventionellen Kardiologie –, sondern es geht hier wirklich um Vermeidung der Ausprägung einer chronischen limitierenden Erkrankung mit erheblicher Beeinträchtigung der Lebensqualität mit Arztkontakten, Klinikaufnahmen und auch der Inanspruchnahme von Frühberentungen – was hier verhindert werden soll.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Gut. Aber ich nehme mit, dass Sie denken, dass wir das schon relativ gut operationalisiert haben und die Botschaft verstanden haben. – Okay, alles klar, das ist gut gegen meine Verwirrung. – Gibt es Ergänzungen zu dem Beitrag von Herrn Prof. Schäfer, Herr Prof. Zeymer?

Herr Prof. Dr. Zeymer (DGK): Ja, ich möchte gerne dazu Stellung nehmen, dass ja eine Studie, die geplant ist, auch durchführbar sein muss, und zwar in einer realistischen Zeit. Das bitte ich beim Studiendesign immer einfließen zu lassen. Es hat keinen Zweck, wenn wir eine 3000-Patienten-Studie planen, denn das wird mindestens drei, vier Jahre dauern und mit einem Follow-up noch einmal fünf, sechs Jahre. Ich glaube, das ist unrealistisch, sondern – auch im Lichte der Erfahrungen mit Studien, die der G-BA in Auftrag gegeben hat – es muss eine Studie sein, die realistische Ziele bezüglich der Zeit und des Patienteneinschlusses hat.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für dieses Grundsatzstatement. – Dann würde ich an ZOLL Medical weitergeben. Wer von Ihnen möchte beginnen?

Frau Diel (ZOLL Medical GmbH - Bevollmächtigte für TherOx Inc.): Ich kann mich meinen Vordnern im Grunde nur anschließen. Auch aus unserer Sicht ist das Potenzial der SSO₂-Therapie über die Wirkung der primären Intervention hinausgehend und kann damit eben die längerfristigen klinischen Ergebnisse der Patienten positiv beeinflussen, also konkret das Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln oder zu versterben. In dem Sinne begrüßen wir auch den Richtlinienentwurf sehr, der nun mit dem kombinierten primären Endpunkt die schwerwiegendsten gesundheitlichen Folgen aufgreift, die eine solche Therapie, die auf die Reduzierung der Myokardschädigungen oder umgekehrt den Erhalt an lebensfähigem Myokard abzielt, verhindern soll, und sehen die SSO₂-Therapie als ein Behandlungskonzept, das einerseits die primäre PCI ergänzt und von deren Ziel klar abgrenzbar ist, und andererseits die verfügbaren Optionen, die heute in der Sekundärprävention angewendet werden können, insofern quasi dem gegenüberstehen, dass es nicht eine symptomorientierte Behandlung ermöglicht, sondern ursprünglich, initial hilft, das Problem zu vermeiden.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ganz herzlich Dank. – Ich sehe eine Wortmeldung von Herrn Prof. Ertl.

Herr Prof. Dr. Ertl (DGIM): Ich möchte ergänzen, was Herr Prof. Zeymer gesagt hat. Die Machbarkeit hängt entscheidend vom Endpunkt ab, denn wir werden bei einem jetzt nicht selektivem Kollektiv ein relativ geringes Risiko haben, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln. Das bedeutet: Entweder man schraubt was an den Selektionskriterien, das heißt, man guckt, dass man da Patienten nimmt, die besonders hohes Troponin oder a priori eine schlechte Pumpfunktion haben, oder man rechnet damit, dass der primäre Endpunkt vielleicht nicht statistisch signifikant wird in einer ausreichend überschaubaren Zeit, und definiert deshalb sekundäre Endpunkte, die dann aber eine ganz besonders große Bedeutung haben werden, natürlich zunächst dann auch nirgendwo thesenbildend. Aber wir gehen in der Herzinsuffizienztherapie, wenn wir in diese präventive Phase hineingehen, heute auch nicht grundsätzlich davon aus, dass wir in einer absehbaren Zeit die Sterblichkeit reduzieren können oder

sogar kombinierte Endpunkte, sodass wir dann eben auch andere Endpunkte ganz hochhängen wie eben die Symptomatik der Patientinnen und Patienten, gemessen zum Beispiel an dem KCCQ. Deshalb ist das bei uns auch noch einmal eingeflossen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Vielen Dank noch einmal für diese Diskussion um die Endpunkte und die Erreichbarkeit der Studienziele. – Gibt es weitere Anmerkungen aus dem Kreis der Gäste? Sonst eröffne ich die Runde für Fragen für die Mitglieder des Unterausschusses. – Vielleicht meine Frage an die Mitglieder des Unterausschusses: Wenn ich es richtig sehe, haben wir ja in unserer Erprobungs-Richtlinie eine Variante A und eine Variante B angeboten. Brauchen wir dazu noch eine Auskunft, oder ist das alles hinlänglich beantwortet? Gut. Dann bleibt mir nur, mich bei den Gästen zu bedanken. Es gibt offensichtlich keine Fragen. – Ja, bitte, Herr Prof. Frankenstein.

Herr Prof. Dr. Frankenstein (DGIM): Es tut mir leid, dass ich da reingrätsche. Tatsächlich ist ja gerade zu A und B sowohl von der DGK als auch von der DGIM angemerkt worden, dass wir eine Variante C unter Umständen in Betracht ziehen könnten, nämlich vor dem Hintergrund, dass nicht zuletzt die aktuelle Situation mit den aktuell laufenden Studien sehr gut gezeigt hat, dass man sich als Effektschätzer gelegentlich im Ausmaß verrechnen kann, dass man Annahmen treffen kann, die unter Umständen ein klein wenig euphorisch sind, und dass selbst, wenn man sich nicht verrechnet und nicht euphorisch schätzt, trotzdem Corona-Endpunktraten, -Endpunkthäufigkeiten und grundsätzlich in assoziierte Dinge verschieben kann, sodass der Vorschlag ist, sich eben nicht auf ein fixes Design festzulegen und ein von vornherein standardisiertes Follow-up und damit ein Studienende zu definieren, sondern ein endpunktadaptiertes Design zu wählen, indem man sagt: Wir erwarten bei einem Effektmaß von Y ein Relative risk von zum Beispiel 10 Prozent, erwarten eine Endpunktgerade von soundso über einen soundso langen Zeitraum, und wir beenden die Studie, wenn das erreicht ist. – Das ist ein relativ typisches Design, ein Event-driven Design, wenn man so möchte, für diese Art von Studien zu sagen: Wenn wir sicher sein wollen, dass wir auch tatsächlich eine klare Aussage treffen können, dann definieren wir nicht das Follow-up, sondern definieren die Endpunkte. Das ist eines der beiden Dinge, die ja relativ explizit angemerkt wurden. Das wäre das, was ich zu diesem Punkt sagen würde.

Dann gibt es noch den anderen Punkt, was ja quasi aus allen vier Stellungnahmen unserer beiden Fachgesellschaften kam, was die Wahl von primärem und sekundärem Endpunkt angeht, was wir vielleicht wenigstens einmal kurz anbringen sollten.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Gerne, fahren Sie fort!

Herr Prof. Dr. Frankenstein (DGIM): Also dann weg vom Event-driven Design, was wir wirklich favorisieren würden, weil es uns schlicht die entsprechende Möglichkeit gibt. – Kurzer Beisatz dazu: Die Gefahr, dass Futility dadurch nicht sichtbar werden würde, besteht ja nicht. Typischerweise würde ja ein Data Safety Monitoring Board zu einem prädefinierten Zeitraum eine Zwischenanalyse bezüglich des Endpunktes vornehmen, und wenn sich dann tatsächlich herausstellen sollte, dass gar nichts passiert, wären die Abbruchkriterien ja trotzdem erfüllt, während man es, wenn sich die Schere auftut, aber eben nicht so schnell, wie wir es erwartet haben, bedingt durch externe Einflüsse, die jenseits des Studiendesigns lagen, auf die Art und Weise sehr gut kompensieren würde.

Und was bezüglich der Endpunkte klar anzumerken ist, ist, dass Prof. Ertl völlig recht hat, wenn er sagt, dass die vermuteten, erwarteten Event Rates, was herzinsuffizienzbezogene Hospitalisierungen angeht und was Tod angeht, unter Umständen zu einem Design führen – und das ist auch Herrn Zeymers Einwand gewesen –, das eine sehr, sehr große Studie bedingt. Das können wir so lassen; dann dauert es halt nur sehr, sehr lange und ist unter Umständen mit einer potenziell nachlassenden Motivation aufseiten der Leistungserbringer verbunden, denn wenn Sie im vierten oder fünften Jahr immer noch in der Erprobung sind, würde man ja gerne auch aus Sicht der Kostenträger mal eine Antwort bekommen.

Und wenn man jetzt die Patientenperspektive einnimmt, dann ist ein herzinsuffizienter Patient oder ein Patient, dem die Herzinsuffizienz droht, natürlich froh und dankbar, wenn er nicht stirbt – das ist ganz klar –, genauso froh und dankbar dafür, wenn er nicht ins Krankenhaus muss, denn jedes einzelne Mal, das ein herzinsuffizienter Patient ins Krankenhaus geht, bedeutet eine klare Mortalitätsverschlechterung, bedeutet mindestens elf verlorene Lebens-tage, wenn sie eine F62B abrechnen usw. usf. Das ist ein hoher Leidensdruck, der an dieser Stelle herrscht.

Aber der Leidensdruck geht weiter. Der Leidensdruck liegt für diese Patienten tatsächlich in ihrem täglichen Leben. Wenn sie NYHA IIIB sind, also nicht mal mehr vom Sessel bis zum Fernseher kommen, um umzuschalten, ohne Luftnot zu haben, dann ist das ein sehr schweres Problem. Und die Inanspruchnahme von Ressourcen im Gesundheitswesen beginnt mit der Symptomatik der Herzinsuffizienz. Also eine asymptomatisch eingeschränkte LV-Funktion ist per se schon ein Problem, aber die symptomatische Herzinsuffizienz ist das, was den Patienten am Ende massiv einschränkt. Und jetzt könnte man das abbilden, indem man die New York Heart Functional Classification mit einbringt, was sicherlich ein Parameter ist, der nicht in jeder Konstellation blitzsauber zu definieren ist. Man könnte das heilen, indem man symptomatische Herzinsuffizienz als Kombination aufbringt, die zum Beispiel aus eingeschränkter und Symptomatik egal welcher Schwere besteht. Dann muss man nicht in der Klassifikation hängen. Oder man nimmt etwas, und das ist ja auch von allen drei anderen Fachgesellschaftsvertretern aufgebracht worden, was das vielleicht alternativ und parametrisierbarer abbildet, zum Beispiel einen Lebensqualitätsfragebogen wie den KCCQ. Wenn man das täte, dann hätte man einen für den Patienten extrem relevanten Endpunkt, der gleichzeitig indirekt den Ressourcenverbrauch im Gesundheitswesen definiert und der es ermöglicht, die Schere früher auseinandergehen zu lassen für den Fall, dass die Methode wirklich hält, was sie verspricht. Und damit hätten wir ein Design, das wesentlich schneller mit wesentlich weniger Patienten zu einem gleichwertigen Ziel kommt. Das ist der andere Punkt, den ich kurz bringen wollte.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Prof. Frankenstein, dafür. – die Patientenvertretung bitte.

PatV.: Vielen Dank für die Ausführungen. Ich weiß nicht, ob ich es richtig verstanden habe: Sie plädieren also quasi für eine ereignisgetriebene Analyse bezogen auf den kombinierten Endpunkt? Oder habe ich das so zu verstehen, dass man eben auch den sekundären Endpunkten eine gleiche Wertigkeit geben sollte? So haben wir es eigentlich auch immer verstanden, dass, wenn der primäre Endpunkt nicht erreicht wird, ist ja (*akustisch unverständlich*) oder der KCCQ auf jeden Fall ein relevanter Outcome-Parameter, denn diese ereignisgetriebenen Analysen können ja auch sehr, sehr lange dauern. Ich kenne es aus der Onkologie oder aus dem Diabetes-Bereich, dass das wirklich extrem lange dauern kann, bis das dann beschlossen werden kann. Vielleicht können Sie das noch einmal ausführen. Mir ist nicht ganz klar, ob ich es richtig verstanden habe, also die Gleichwertigkeit der anderen, auch sekundären Endpunkte, bezogen auch auf den kombinierten Endpunkt.

Herr Prof. Dr. Frankenstein (DGIM): Ja. Es ist tatsächlich so, dass viele Herzinsuffizienz-Studien – viele, nicht alle – der letzten Zeit da tatsächlich Vorarbeit geleistet haben, sodass man das Beispiel einfach nur aufzugreifen brauchte. Etwas, was – jetzt einmal rein aus biostatistischer Perspektive – sicherlich schwieriger ist, auch was einen Zusatznutzen angeht, den man ja formal an irgendeiner Stelle bejahen oder verneinen wollen wird, ist das Ausweichen auf sekundäre Endpunkte, in einer Situation, wo nicht vollständig klar ist, ob der primäre Endpunkt nicht erreicht wurde oder ob der primäre Endpunkt lediglich aufgrund der Event Rates viel zu lange dauern würde, erreicht zu werden. – Also, sprich die Exitkriterien, ab wann Sie auf sekundär ausweichen, sind ziemlich schwer zu erfüllen in dieser Strategie. Ein klar in der wissenschaftlichen Welt akzeptierter Weg dahingehend ist, dass Sie den kombinierten Endpunkt erweitern und hierarchisch priorisieren – die Finkelstein-Methode, die, glaube ich, auch in beiden Stellungnahmen explizit erwähnt worden ist, wo Sie letztlich nichts weiter tun, als

kompetitiv zu zählen und eine hierarchische Priorisierung abzugreifen: Was passiert nacheinander? Wie wichte ich das?

Das würde zwei Dinge gleichzeitig erfüllen, wenn man so ein Design wählte. Der erste Vorteil ist: Wir würden uns mit der Kohortengröße auf ein durchführbares Maß beschränken, ohne die Kernaussage zu verlieren, denn in einem priorisierten kombinierten primären Endpunkt ist natürlich trotzdem Sterblichkeit – dann Hospitalisierung – in der Reihenfolge ganz oben. Das heißt, der G-BA würde von dem ursprünglich vorgeschlagenen Design und dem adaptierten Design nichts verlieren. Das würde es lediglich erweitern.

Die Methode ist etabliert. Sie ist seit Jahren in der statistischen Welt beschrieben, sie wird in großen Studien angewendet, und es würde es uns ermöglichen, Dinge wie Lebensqualität oder NYHA-Klasse in einer Form anzuwenden, die sie nicht überwichten, denn ansonsten würde man ja Gefahr laufen, dass das plötzlich durch NYHA getrieben ist als Endpunkt. Das passiert dann nicht. – Das wäre mein Vorschlag.

Herr Prof. Dr. Ertl (DGIM): Ich darf das ergänzen: Unser Vorschlag wäre, den primären Endpunkt zu erweitern um das Befinden des Patienten, um den KCCQ. Damit könnte man sicherlich, wie Herr Frankenstein schon ausgeführt hat, eine machbare Studie durchführen, die einen relevanten Befund für die Patienten ergibt.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für diese Ausführungen. Wir haben ja immer ein bisschen das Problem in den Erprobungsstudien, dass wir auf der einen Seite valide Ergebnisse wollen, aber auf der anderen Seite natürlich nicht in zehn Jahren. Das ist einfach eine grundsätzliche Schwierigkeit.

Gibt es weitere Fragen? – Wenn das nicht der Fall ist, dann bedanke ich mich ganz herzlich bei unseren Gästen, dann bedanke ich mich noch einmal für die schriftlichen Stellungnahmen und auch für die Teilnahme an dieser mündlichen Anhörung.

Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag. Bleiben Sie gesund!

Schluss der Anhörung: 12:50 Uhr