



Beratungsverfahren nach § 137e SGB V über eine Richtlinie
auf Erprobung der

**Messung und Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks
mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei
Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III**

Stand: 13. Januar 2018

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

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe und Beschluss.....	1
A-1	Rechtsgrundlagen.....	1
A-2	Eckpunkte der Entscheidung	1
A-2.1	Hintergrund.....	1
A-2.2	Zu § 1 Zielsetzung	1
A-2.3	Zu § 2 Fragestellung.....	2
A-2.4	Zu § 3 Population	2
A-2.5	Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle).....	3
A-2.6	Zu § 5 Endpunkte	4
A-2.7	Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum.....	4
A-2.8	Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität.....	5
A-2.9	Verhältnis zwischen G-BA und wissenschaftlicher Institution.....	5
A-3	Würdigung der Stellungnahmen.....	5
A-4	Bürokratiekostenermittlung	6
A-5	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 S. 4	6
A-6	Verfahrensablauf	7
A-7	Fazit.....	8
A-8	Beschluss	8
A-9	Anhang.....	11
A-9.1	Bekanntmachung der Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie im Bundesanzeiger.....	11
A-9.2	Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen	14
A-9.3	Eingegangene Einschätzungen	20
A-9.4	Kostentragung der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung der Erprobungsstudie	20
A-9.4.1	Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach	20
A-9.4.2	Kostenübernahmeerklärung aufgrund Kostenschätzung	20
A-9.4.3	Kostenübernahmeerklärung nach Kostenschätzung	21
A-9.5	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	22
B	Stellungnahmeverfahren vor abschließender Entscheidung des G-BA	23
B-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen	23
B-2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens	23
B-3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	23
B-4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen	24
B-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	26
B-5.1	Beschlussentwurf.....	26
B-5.2	Tragende Gründe	31
B-6	Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen.....	41

B-6.1	Teilnehmer der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten	70
B-7	Würdigung der Stellungnahmen.....	72
B-8	Anhang: Stellungnahmen.....	73
B-8.1	Schriftliche Stellungnahmen	73
B-8.1.1	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie.....	73
B-8.1.2	Abbott St. Jude Medical GmbH	84
B-8.1.3	Strahlenschutzkommission.....	92
B-8.1.4	Wortprotokoll der Anhörung	93

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BAnz	Bundesanzeiger
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
KostO	Kostenordnung
MM-pul-art-Druck Herzinsuff	Messung und Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie
SGB V	Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Rechtsgrundlagen

Gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) können unabhängig von einem Beratungsverfahren nach § 135 oder § 137c SGB V Hersteller eines Medizinprodukts, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode maßgeblich beruht und Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter einer neuen Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beantragen, dass dieser eine Richtlinie zur Erprobung (Erp-RL) der neuen Methode nach § 137e Absatz 1 SGB V beschließt.

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).

A-2 Eckpunkte der Entscheidung

A-2.1 Hintergrund

Der G-BA hat am 18. Februar 2016 den Antrag auf Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Drucks (PA-Drucks) mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III positiv beschieden. Danach hat die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative gegenüber einem nicht-invasiven Monitoring. Gleichzeitig hat der G-BA festgestellt, dass auf Basis der mit dem Antrag eingereichten Unterlagen eine Erprobungsstudie konzipiert werden kann, die eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 18. August 2016 beschlossen, das Beratungsverfahren zur Richtlinie auf Erprobung der Messung und des Monitorings des PA-Drucks mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III einzuleiten. 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.

Das telemedizinische Monitoring des PA-Drucks erfolgt mithilfe eines dauerhaft in eine Pulmoarterie implantierten Sensors sowie dazugehöriger Hard- und Software zur Signalverarbeitung und Anzeige des Messergebnisses. Die Intervention soll dem frühzeitigen Erkennen von hämodynamischen Veränderungen im kleinen Blutkreislauf dienen, um auf dieser Basis die medikamentöse Therapie optimal einzustellen, bevor es in der Folge zu Symptomen kommt. Auf diese Weise sollen kardiale Dekompensationen vermieden werden.

A-2.2 Zu § 1 Zielsetzung

Die in Satz 1 formulierte Zielsetzung dieser Erp-RL verdeutlicht, dass die entsprechend der Vorgaben dieser Erp-RL zu konzipierende Erprobungsstudie geeignet sein soll, 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 mit der Studienplanung, -durchführung und -auswertung beauftragt werden soll, die den Vorgaben dieser Erp-RL entsprechen.

Die unabhängige wissenschaftliche Institution 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. Gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 4 Spiegelstrich 1 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) sind die Vorschläge des Antragstellers sowie weiterer kostentragender Unternehmer bei der Erstellung des Studienprotokolls zu berücksichtigen.

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 unabhängigen wissenschaftlichen Institution.

A-2.3 Zu § 2 Fragestellung

Mit der hier definierten Fragestellung wird die am 18. Februar 2016 im Rahmen der Potenzialbescheidung aufgezeigte Erkenntnislücke adressiert. Die Methode der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III hat danach das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative i.S.v. 2. Kapitel § 14 Absatz 3 VerfO gegenüber einem nicht-invasiven Monitoring indem infolge einer früheren Diagnose auch eine frühere Behandlung und damit zu einer Verbesserung patientenrelevanter Zielgrößen führt, ermöglicht wird.

Mit dieser Vorgabe wird i.S. der Zielsetzung in § 1 die Basis für die Studienplanung gelegt.

A-2.4 Zu § 3 Population

Zu Absatz (1)

Zentrales Einschlusskriterium ist eine Herzinsuffizienz, überwiegend im Stadium NYHA III in den letzten 30 Tagen vor Indikationsstellung, mit hierdurch bedingter vorangegangener Hospitalisierung innerhalb der letzten 12 Monate. Es handelt sich dabei um eine Patientengruppe mit relevanten Symptomen, da eine starke Einschränkung der Belastbarkeit besteht und Symptome bereits bei leichter Belastung auftreten. Alle Teilnehmenden müssen zum Zeitpunkt der Randomisierung eine leitlinienkonforme optimale Behandlung erhalten und dürfen keine Kontraindikationen gegenüber der Prüfintervention aufweisen.

Es ist anzunehmen, dass Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III besonders dann vom invasiven Pulmonaldruckmonitoring profitieren, wenn sie zu der Gruppe der Hochrisikopatienten mit einem hohen Dekompensationspotenzial gehören.

Ferner muss die Adhärenz der Teilnehmenden und ihre häusliche Situation ein Monitoring grundsätzlich erlauben.

Zu Absatz (2)

Zur Sicherung der externen Validität der Studienergebnisse wird in Absatz 2 gefordert, dass die Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Vorerkrankungen) so festzulegen sind, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse in der Studienpopulation auf die Zielpopulation ermöglicht wird.

A-2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)

Zu Absatz (1)

In der Prüfgruppe wird den Patientinnen und Patienten ein Sensor in einer Pulmonalarterie platziert, um so ein telemedizinisches Monitoring des PA-Drucks zu ermöglichen.

Der PA-Druck-Sensor wird mithilfe eines Rechtsherzkatheter-Eingriffs über die Leistenvene in der distalen Lungenarterie positioniert. Die Patientinnen und Patienten sollen die Daten mithilfe eines sogenannten Patientengeräts und einer Antenne einmal täglich auslesen. Nach der Messung werden die Daten in die Patientendatenbank-Webseite übertragen, auf der die Ärztin oder der Arzt sie abrufen kann. Dabei werden nach Angaben des Herstellers eine aktuelle PA-Druckkurve, der systolische, der diastolische sowie der mittlere PA-Druck und die Herzfrequenz aufgezeichnet.

Zu Absatz (2)

In der Vergleichsgruppe erfolgt keine Sensorimplantation. Damit sollen mögliche Nebenwirkungen, die auf den Sensor zurückzuführen sind, erkannt werden.

Auf eine Verblindung der Patienten durch eine Scheinbehandlung kann angesichts des hierfür sehr hohen Aufwandes unter Berücksichtigung des auch unverblindet wenig verzerrungsanfälligen primären Endpunktes verzichtet werden. Zwar birgt dieses Vorgehen wegen der fehlenden Verblindung der Patientinnen und Patienten Verzerrungspotenzial in sich. Aufgrund der Erhebung von harten Endpunkten (s. § 5) wird die Biasgefahr jedoch als gering eingeschätzt, weswegen von der zusätzlichen Belastung der Patientinnen und Patienten durch eine Sham-Intervention abgesehen werden kann.

Die Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe erhalten ebenfalls ein Monitoring, um einen Effekt des invasiven gegenüber einem nicht-invasiven Monitoring erfassen zu können.

Das nicht-invasive Monitoring erfolgt insbesondere durch regelmäßige Selbstmessung und Übermittlung von mindestens Körpergewicht, Blutdruck und der Erfassung von Symptomen. Sofern weitere Parameter für das nicht-invasive Monitoring sinnvoll erscheinen, ist dies jeweils zu begründen. Die Häufigkeit der Messungen legt die unabhängige wissenschaftliche Institution im Studienprotokoll fest. Diese soll durch Empfehlungen in Leitlinien begründet sein. So empfiehlt beispielsweise die Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz eine tägliche Selbstkontrolle des Körpergewichts durch den Patienten. Die entsprechende Patientenleitlinie listet auf, bei welchen Symptomen der behandelnde Arzt kontaktiert werden soll, z. B. bei Gewichtszunahme von mehr als 2,5 kg in einer Woche, (vermehrten) Schwellungen an Knöcheln oder Unterschenkeln, Kurzatmigkeit, anfallsartigen Herzrasen oder unregelmäßigen Herzschlag¹.

Zu Absatz (3)

Um den Effekt der invasiven Messung des pulmonalarteriellen Drucks beurteilen zu können, soll in beiden Gruppen ein Monitoring eingesetzt werden. Hierzu wird in der Kontrollgruppe ein nicht-invasives Monitoring mittels regelmäßiger Messung von zumindest Körpergewicht und Blutdruck eingesetzt und in der Interventionsgruppe das auf der Messung des pulmonalarteriellen Drucks basierende. Nur so kann ein grundsätzlicher Effekt eines Monitorings bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz von einem spezifischen Effekt der invasiven Messung des pulmonalarteriellen Drucks unterschieden werden.

Die genaue Operationalisierung der verwendeten Monitoring-Verfahren in beiden Gruppen, einschließlich der aus den Messwerten resultierenden diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen, werden durch die unabhängige wissenschaftliche Institution im Studienpro-

¹ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). PatientenLeitlinie Herzschwäche (zur Nationalen VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz) – Version 1.0. 2011. Available from: <http://www.patienten-information.de/patientenleitlinien/patientenleitlinien-nvl/herzschwaeche> [cited: 21.04.2017].

tokoll definiert. Sofern in der Kontrollgruppe weitere Parameter erhoben und monitoriert werden sollen, ist zu beachten, dass sowohl die Art der Erfassung als auch die Erfassung selbst Bestandteil der GKV-Versorgung sein müssen.

Kriterien zur Identifizierung und Behandlung auffälliger Befunde sind vorab zu definieren, um ein gleichförmiges Behandlungsregime in beiden Gruppen zu gewährleisten.

A-2.6 Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz (1)

Die dekompensierte, im Krankenhaus zu behandelnde Herzinsuffizienz ist von hoher Mortalität und rezidivierenden Dekompensationen, die eine erneute Hospitalisierung notwendig machen, gekennzeichnet. Das Risiko für solch ein Ereignis ist unmittelbar nach einer herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierung am größten und nimmt danach ab.

Der primäre Endpunkt, die Kombination aus Gesamtmortalität und ungeplanten herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen berücksichtigt die beiden wesentlichen Risiken für Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz.

Die alleinige Auswertung der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses (time-to-event) für die Krankenhausaufnahme oder die Mortalität hingegen würde die tatsächliche Krankheitslast durch die Herzinsuffizienz nur unzureichend abbilden, da beispielsweise wiederholte Hospitalisierungen oder Sterbefälle während einer herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierung unberücksichtigt blieben.

Zu Absatz (2)

Die gewählten sekundären Endpunkte ergänzen den primären Endpunkt durch international übliche Parameter und dienen zur weiteren Beurteilung möglicher Effekte.

A-2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

In Satz 1 ist geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist. Damit wird sichergestellt, dass die gemessenen Effekte auf die jeweilige Intervention zurückzuführen sind und entsprechend ein Unterschied in den Effekten auch tatsächlich den jeweiligen Behandlungen zuzurechnen ist.

Satz 2: Die Studie ist multizentrisch durchzuführen. 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.

Satz 3: Die Personen, die die Endpunkte erheben, sollen gegen die Intervention verblindet sein, soweit dies möglich ist. Diese Vorgabe entspricht dem üblichen Vorgehen zur Vermeidung einer Beeinflussung der Wahrnehmung der Personen, die die Endpunkte erheben durch das Wissen um die stattgefundenen oder nicht stattgefundenen Interventionen. Zur Sicherstellung einer hohen Ergebnissicherheit muss eine Verblindung der Auswerter vorgesehen werden.

Satz 4: Das weitere Studienpersonal soll weitestmöglich gegen die Intervention verblindet sein, denn auch diejenigen Personen, die sonstige Untersuchungen oder Behandlungen durchführen, sind in ihren Handlungen umso unvoreingenommener, je weniger sie wissen, welche Intervention stattgefunden hat. Allerdings ist diese Verblindung nicht immer möglich, beispielsweise dann, wenn eine Person eine Therapieentscheidung auf Basis einer Pulmonaldruckmessung vornehmen muss.

Satz 5: Die Dauer des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten orientiert sich an vergleichbaren Studien, die Patienten mit Herzinsuffizienz zu ähnlichen Fragestellungen untersucht haben und den dort beobachteten Ereignisraten (CHAMPION-Studie, Studien Cleland und Köhler).

A-2.8 Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

Zu Absatz (1)

Da von der Intervention vornehmlich Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III profitieren sollen, ist sicherzustellen, dass in jedem Studienzentrum die fachlichen und infrastrukturellen Voraussetzungen für die Betreuung von Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III und IV sowohl mit der Intervention als auch der Vergleichsintervention gegeben sind.

Die International Committee on Harmonisation (ICH)-GCP-Prinzipien sollen, soweit auf Nicht-Arzneimittelstudien übertragbar, auch in den Erprobungsstudien des G-BA angewendet werden.

Die Gute Klinische Praxis (GCP, Good Clinical Practice) 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 Prüfungsteilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubhaft sind.

Zu Absatz (2)

In Bezug auf die Begründung der Studie, deren Konzeption und Ergebnisse ist Transparenz herzustellen: Die Methoden und Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend öffentlich zugänglich zu machen.

Die Registrierung der Studien soll in einschlägigen Registern klinischer Studien erfolgen. Die Veröffentlichung des Studienprotokolls ist vorzusehen. Die Erstellung eines vollständigen Studienberichts (entsprechend der ICH-E3 Guideline²) ist notwendig. Eine Vollpublikation der (zentralen) Ergebnisse in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sog. Peer-Review) unterzogen werden, ist vorzusehen.

Zu Absatz (3)

Nähere Bestimmungen bzw. vertragliche Vereinbarungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Ausschreibung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution vor der Beauftragung entsprechend 2. Kapitel § 25 VerfO festgelegt werden. Weiterreichende Konkretisierungen der danach vorliegenden Vorgaben für die Erprobung, die keine Rechte Dritter betreffen, sind der unabhängigen wissenschaftlichen Institution bei deren Erstellung des Studienkonzepts und des darauf beruhenden Studienprotokolls vorbehalten; sie bedürfen der Begründung anhand wissenschaftlicher Maßstäbe.

A-2.9 Verhältnis zwischen G-BA und wissenschaftlicher Institution

Der G-BA wird die Einhaltung der in der Richtlinie definierten Parameter des Studiendesigns und die Begründungen für die jeweilige Ausgestaltung im Rahmen seiner Beschlussfassung zum Studienprotokoll und während der Durchführung der Studie überprüfen.

A-3 Würdigung der Stellungnahmen

Der G-BA hat die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ausgewertet. Das Stellungnahmeverfahren ist in der Zusammenfassenden Dokumentation unter Abschnitt B dokumentiert.

Im Beschlusssentwurf wurde § 2 wie folgt geändert:

„Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob [...] (Vergleichsintervention) ~~zu einer Optimierung~~ durch eine optimierte Therapie zu einer Verbesserung patientenrelevanter

² ICH (International Committee on Harmonisation) Harmonised Tripartite Guideline. Structure and Content of Clinical Study Report. E3

Zielgrößen führt (Endpunkte).“

Im Beschlussentwurf wurde § 3 Abs. 1 wie folgt ergänzt:

„Patientinnen und Patienten

- mit Herzinsuffizienz, die in den letzten 30 Tagen vor Studieneinschluss überwiegend dem Stadium NYHA III zuzuordnen waren,
- mit hierdurch bedingter vorangegangener Hospitalisierung innerhalb der letzten 12 Monate,
- die sich für eine invasive Pulmonaldruckmessung eignen, wobei die Kriterien im Studienprotokoll festzulegen sind, (...).“

Im Beschlussentwurf wurde § 4 Absatz 1 Satz 2 gestrichen:

~~„Ferner wird auch ein Monitoring, das die regelmäßige Selbstmessung von mindestens Körpergewicht und Blutdruck sowie die Erfassung von Symptomen umfasst, durchgeführt.“~~

Der Beschlussentwurf wurde § 5 Absatz 1 wie folgt geändert:

„Primärer Endpunkt ist ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und ungeplanten herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen.“

Der Beschlussentwurf wurde in § 5 Absatz 2 Satz 1 Spiegelstrich 4 wie folgt geändert:

- „die Anzahl und Dauer ungeplanter herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen und (...).“

Der Beschlussentwurf wurde in § 6 Satz 3 wie folgt geändert:

„Die Personen, die die Endpunkte erheben, sollen gegen die Intervention verblindet sein, soweit dies möglich ist. Die Personen, die die Endpunkte auswerten, müssen vollständig gegen die Intervention verblindet sein.“

Der Beschlussentwurf wurde in § 7 Abs. 1 wie folgt geändert:

„Es ist sicherzustellen, dass in jedem Studienzentrum die fachlichen und infrastrukturellen Voraussetzungen für die Betreuung von Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III und IV gegeben sind und in jedem Studienzentrum Patientinnen und Patienten sowohl mit der Intervention als auch der Vergleichsintervention betreut werden können. Die Behandlung erfolgt gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.“

A-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.

A-5 Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 S. 4

Die Schätzung der für die Studie erforderlichen Fallzahl beruht auf einer zweiseitig formulierten Überlegenheits-Fragestellung und folgenden Festlegungen und Annahmen:

- Signifikanzniveau (α): Als Signifikanzniveau wird $\alpha = 5\%$ zweiseitig festgelegt.
- Power ($1-\beta$): Die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art, β , wird auf 10% festgelegt, sodass die Power bei 90% liegt.

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität und ungeplante herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen“ kann auf Basis der Follow-Up-Ergebnisse aus der CHAMPION-Studie für die Prüfintervention eine Ereignisrate von 58% pro Patientenjahr und für die Vergleichsintervention eine Ereignisrate von etwa 84% pro Patientenjahr angenommen werden (entspricht einem HR von $0,69$). Daraus ergibt sich rechnerisch für eine Auswertung unter Berücksichtigung wiederkehrender Ereignisse und unter der Annahme einer Drop-Out Rate von 20% eine Fallzahl von 560 Patienten, die in die Studie aufzunehmen sind.

Für Studien mit mittlerer bis großer Fallzahl und normalem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 bis 3500 € je Teilnehmer beziffern. Für Studien mit hohem Aufwand wird der studienspezifische Aufwand mit etwa 5000 € je Teilnehmer beziffert. Auf der Basis dieser Annahmen werden die Kosten der Studiendurchführung und –auswertung, in Abhängigkeit vom gewählten Endpunkt und studienspezifischen Aufwand sowie unter Berücksichtigung weiterer Unsicherheiten auf ca. 1,8 bis 3,0 Mio. Euro geschätzt.

Für die Abschätzung der Studiendauer sind der hohe Aufwand der Studienvorbereitung und der 12-monatige Beobachtungszeitraum entscheidend.

Bei einer Rekrutierungszeit von maximal 15 Monaten ist insgesamt eine Studiendauer von etwa 3 bis 4 Jahren erreichbar.

A-6 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
18.08.2016	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
13.10.2016	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger und Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens (gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO)
21.10.2016		Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
26.01.2017	UA MB	Beratung der Ergebnisse der AG (Erprobungs-Richtlinie, Tragenden Gründen) Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 VerfO)
23.03.2017	UA MB	Anhörung
29.06.2017	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen • Beschluss der Beschlussempfehlung an das Plenum (Erprobungs-Richtlinie, Tragende Gründe, ZD)
25.08.2017		Erneuerung der Finanzierungszusage aufgrund Schätzung der Studienkosten
19.10.2017	Plenum	Beschluss der Erprobungs-Richtlinie
24.12.2017		Nichtbeanstandung i.R.d Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V des Bundesministeriums für Gesundheit
12.01.2018		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
13.01.2018		Inkrafttreten

A-7 Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung der Richtlinie zur Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierter Sensoren zur Therapie-optimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III.

A-8 Beschluss

Veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT vom 12.01.2018 B3)

Vom 19. Oktober 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2017, folgende Richtlinie zur Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierter Sensoren zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III (Erp-RL-MM-pul-art-Druck-Herzinsuff) beschlossen:

I. Die Erprobungs-Richtlinie MM-pul-art-Druck-Herzinsuff wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie
des Gemeinsamen Bundesausschusses
zur Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Drucks mittels
implantierter Sensoren zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III
(Erp-RL-MM-pul-art-Druck-Herzinsuff)

§ 1 Zielsetzung

¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierter Sensoren zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 Absatz 1, 137c SGB V i.V.m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. ²Die hierfür notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. ³Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls sind die Vorschläge der an den Kosten beteiligten Unternehmer zu berücksichtigen und das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

§ 2 Fragestellung

Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III (Population) die Messung und das Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierter Sensoren (Intervention) gegenüber einem nicht-invasiven Monitoring (Vergleichsintervention) durch eine optimierte Therapie zu einer Verbesserung patientenrelevanter Zielgrößen führt (Endpunkte).

§ 3 Population

(1) Patientinnen und Patienten

- mit Herzinsuffizienz, die in den letzten 30 Tagen vor Studieneinschluss überwiegend dem Stadium NYHA III zuzuordnen waren,
- mit hierdurch bedingter vorangegangener Hospitalisierung innerhalb der letzten 12 Monate,

- die sich für eine invasive die Pulmonaldruckmessung eignen, wobei die Kriterien im Studienprotokoll festzulegen sind,
- die zum Zeitpunkt der Randomisierung eine leitlinienkonforme optimale Behandlung erhalten haben,
- die keine Kontraindikationen gegenüber der Prüfintervention aufweisen und
- deren Adhärenz und häusliche Situation ein Monitoring erlauben.

(2) Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Komorbiditäten, Vorerkrankungen) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation ermöglicht wird.

§ 4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)

(1) ¹Für die Intervention wird den Patientinnen und Patienten ein Sensor in der Pulmonalarterie platziert, mit dem ein telemedizinisches Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks durchgeführt wird.

(2) ¹Als Vergleichsintervention kommt ein Monitoring ohne pulmonalarterielle Druckmessung zum Einsatz, das allein die regelmäßige Selbstmessung von mindestens Körpergewicht und Blutdruck sowie die Erfassung von Symptomen umfasst. ²Den Patientinnen und Patienten, die die Vergleichsintervention erhalten, wird kein Pulmonaldrucksensor implantiert.

(3) ¹Die Durchführung und Auswertung der Monitoringverfahren müssen so gewählt werden, dass der Effekt der pulmonalarteriellen Druckmessung sicher beurteilt werden kann. ²Die Monitoringprozeduren sind in beiden Gruppen vorab festzulegen. ³Dies umfasst auch die aus den erhobenen Messdaten resultierenden Entscheidungen zu therapeutischen oder diagnostischen Konsequenzen.

§ 5 Endpunkte

(1) ¹Primärer Endpunkt ist ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und ungeplanten herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen.

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

- die kardiale Mortalität und die Gesamtmortalität,
- die Häufigkeit und Schwere von Symptomen der Herzinsuffizienz,
- die Häufigkeit und die Schwere unerwünschter Ereignisse,
- die Anzahl und Dauer ungeplanter herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen und
- die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten.

²Hospitalisierungen und Todesfälle werden klassifiziert als herzinsuffizienzbedingt, anderer kardialer oder nicht-kardialer Ursache. ³Zu den herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen zählen auch solche, die sich aufgrund der Prüfintervention ergeben (z. B. Blutungen). ⁴Die jeweilige Hauptursache der einzelnen Hospitalisierung ist durch ein Endpunktkomitee verblindet zu prüfen. ⁵Dieses soll auch bei vorab zu definierenden Fällen (z. B. bei intravenöser Therapie im ambulanten Bereich) prüfen, ob eine herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung möglicherweise erforderlich gewesen wäre, jedoch vermieden wurde. ⁶Ferner sollten die Art und die Anzahl diagnostischer und therapeutischer Interventionen außerhalb und innerhalb des Krankenhauses sowie die Akzeptanz des Monitorings durch die Studienteilnehmer erfasst werden. ⁷Die Erhebung weiterer Endpunkte ist jeweils zu begründen.

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

¹Bei der Erprobungsstudie muss es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie handeln.

²Die Studie ist multizentrisch durchzuführen. ³Die Personen, die die Endpunkte erheben, sollen gegen die Intervention verblindet sein, soweit dies möglich ist. ⁴Die Personen, die die Endpunkte auswerten, müssen vollständig gegen die Intervention verblindet sein. ⁵Das weitere

Studienpersonal soll weitest möglich gegen die Intervention verblindet sein. ⁶Der Beobachtungszeitraum soll mindestens 12 Monate umfassen.

§ 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

(1) ¹Es ist sicherzustellen, dass in jedem Studienzentrum die fachlichen und infrastrukturellen Voraussetzungen für die Betreuung von Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III und IV gegeben sind und in jedem Studienzentrum Patientinnen und Patienten sowohl mit der Intervention als auch der Vergleichsintervention betreut werden können.

²Die Behandlung erfolgt gemäß dem Studienprotokoll, welches unter Berücksichtigung aller erforderlichen anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erstellt wurde.

³Das Studienprotokoll ist zu veröffentlichen. ⁴Die Registrierung der Studie muss in mindestens einem einschlägigen Register klinischer Studien erfolgen. ⁵Die Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend nach Abschluss der Studie öffentlich zugänglich zu machen. ⁶Hierzu sind die Ergebnisse der Erprobung spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichtes durch den G-BA von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sog. Peer-Review) unterzogen werden, einzureichen.

(2) Nähere Bestimmungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution entsprechend 2. Kapitel § 25 VerfO vertraglich festgelegt werden.

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 19. Oktober 2017
Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

A-9 Anhang

A-9.1 Bekanntmachung der Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 21. Oktober 2016
BANz AT 21.10.2016 B2
Seite 1 von 4

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)
zum Beratungsverfahren über die Messung und das Monitoring
des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierten Sensors
zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III:
1. über die Aufnahme von Beratungen zur Richtlinie auf Erprobung
2. zur Ermittlung
a) der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller
und
b) der an der Beteiligung an einer Erprobung interessierten Medizinproduktehersteller
und solcher Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter der genannten Methode
ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben
– Aufforderung zur Meldung –**

Vom 13. Oktober 2016

1. Aufnahme von Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie

Im Rahmen der Bescheidungen der Anträge auf Erprobung gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) ist der G-BA zu der Auffassung gelangt, dass der Nutzen der

– Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III

bislang nicht hinreichend belegt ist, sie jedoch hinreichendes Potenzial für eine Erprobung gemäß § 137e SGB V bietet. In seiner Sitzung am 18. August 2016 hat der G-BA beschlossen, das Beratungsverfahren für eine Richtlinie zur Erprobung dieser Methode gemäß § 137e Absatz 1 SGB V einzuleiten. In dieser Richtlinie wird die Studie konkretisiert, die die Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben soll.

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztegesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens eine erste Einschätzung zu dem angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von einem Monat nach dieser Veröffentlichung in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

erprobung137e@g-ba.de

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf den Internetseiten des G-BA unter: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2725/>

2. Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller sowie weiterer an der Beteiligung an einer Erprobung interessierter Unternehmen

– Aufforderung zur Meldung –

a) Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller

Der G-BA hat vor Entscheidungen über die Richtlinien nach den §§ 135, 137c und 137e SGB V zu Methoden, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruhen, unter anderem den jeweils betroffenen Medizinprodukteherstellern (im Folgenden: Hersteller) Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Diesbezüglich eröffnet der G-BA den jeweils betroffenen Herstellern die Gelegenheit zur Anforderung von Beschlussunterlagen zu geplanten Entscheidungen des G-BA, die die nachfolgende Methode zum Gegenstand hat:

– Messung und Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III.

Mit dieser Bekanntmachung informiert der G-BA auch über die maßgeblichen gesetzlichen Voraussetzungen für die Stellungnahmeberechtigung. Wenn Sie als Medizinproduktehersteller von Entscheidungen zu der vorgenannten Methode betroffen sind, weil Sie ein Medizinprodukt produzieren, auf dessen Einsatz die technische Anwendung der vorgenannten Methode maßgeblich beruht, können Sie die jeweiligen Beschlussunterlagen anfordern.

Zur Prüfung des Vorliegens der genannten Voraussetzungen des Stellungnahmerechts sind Ausführungen oder aussagekräftige Unterlagen zu folgenden Aspekten erforderlich:



Bereitschaftserklärung Rechnung getragen. Auf dem unter der Nummer 1 dieser Bekanntmachung erwähnten Fragebogen, mit dem Sie Ihre Einschätzungen zu den Eckpunkten der Erprobungs-Richtlinie abgeben können, haben Sie auch die Möglichkeit, sich zu den zu erwartenden Overheadkosten zu äußern.

Mit der Bereitschaftserklärung nach § 4 KostO bekundet das Unternehmen zunächst, über die Obligation einer Kostenübernahme und deren Festlegungsverfahren informiert zu sein sowie seine grundsätzliche Bereitschaft, die Kosten der Erprobung im Sinne des § 137e Absatz 5 SGB V in angemessenem Umfang zu übernehmen. Sie ist deshalb rechtlich als Absichtserklärung (Letter of Intent) anzusehen. Sie soll damit zugleich zum Ausdruck bringen, dass die mit ihr erklärte Absicht zur Tragung der oben genannten Studienkosten in dem Wissen um die Verfahrensregelungen zur Beteiligung und insbesondere zur Bestimmung des angemessenen Umfangs der Kostentragung abgegeben wird.

Die verbindliche Kostenübernahmeerklärung nach § 6 KostO wird von den beteiligten Unternehmen deshalb erst nach Abschluss des Stellungsverfahren, aber vor dem Beschluss der Erprobungs-Richtlinie gefordert. Mit jener Kostenübernahmeerklärung verpflichtet sich das Unternehmen vorvertraglich zum Abschluss einer Finanzierungsvereinbarung.

Bitte übersenden Sie bei Interesse die als Anlage beigefügte „Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach“ ausgefüllt und unterschrieben innerhalb einer Frist von einem Monat nach dieser Veröffentlichung an folgende Adresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen
Postfach 12 06 06
10596 Berlin

Berlin, den 13. Oktober 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Der Vorsitzende
Deisler



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 21. Oktober 2016
BAnz AT 21.10.2016 B2
Seite 4 von 4

Anlage

Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach

für die wissenschaftliche Begleitung und Auswertung einer Erprobung der

Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III

Unternehmen

Name

Anschrift

Medizinprodukt/Leistung

Kontaktperson

Name, Vorname

Anschrift

E-Mail

Telefon- und Telefaxnummer

Hiermit erklärt sich das vorgenannte Unternehmen in Kenntnis der Regelungen des 2. Kapitels VerFO gemäß § 137e Absatz 6 SGB V in Verbindung mit 2. Kapitel § 27 Absatz 2 Satz 1 VerFO dem Grunde nach bereit, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung für die Erprobung der vorgenannten Methode in angemessener Höhe zu übernehmen.

Ort, Datum

Name in Druckbuchstaben

Unterschrift

Hiermit erklärt sich das vorgenannte Unternehmen damit einverstanden, dass allen anderen Unternehmen, die eine zulässige Erklärung zur Übernahme der Kosten dem Grunde nach für die Erprobung der vorgenannten Methode abgegeben haben, seine vorliegende Erklärung übermittelt werden darf (freiwillige Angabe).

Ort, Datum

Name in Druckbuchstaben

Unterschrift

A-9.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Richtlinie auf Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Drucks mit- tels implantierter Sensoren zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III

Am 18. August 2016 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen zu einer Richtlinie auf Erprobung gemäß § 137e Abs. 1 SGB V der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierter Sensoren zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III aufzunehmen.

Diese Methode hat das Potenzial für einen patientenrelevanten Nutzen, da die bislang vorliegenden Erkenntnisse darauf hindeuten, dass sie gegenüber einem nicht-invasiven Monitoring positive Effekte bei den Endpunkten „herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen“ und „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aufweist.

Hiermit erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zu der Richtlinie auf Erprobung der o. g. Methode.

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 (s. Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden.

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

Überlegungen des G-BA	Einschätzung
Zielsetzung	
<p>Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 Absatz 1, 137c SGB V i.V.m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die hierfür notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. Bei der Erstellung des Studienprotokolls sind die Vorschläge der an den Kosten beteiligten Unternehmer zu berücksichtigen und das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
Fragestellung	
<p>Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III (Population) die Messung und das Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierten Sensors (Intervention) gegenüber einem nicht-invasiven Monitoring (Vergleichsintervention) zu einer Optimierung der Therapie führt (Endpunkte).</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
Population	
<p>Patientinnen und Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III, • mit hierdurch bedingter vorangegangener Hospitalisierung, • die zum Zeitpunkt der Randomisierung eine leitlinienkonforme optimale Behandlung erhalten haben, • die keine Kontraindikationen gegenüber der Prüfintervention aufweisen und • deren Adhärenz und häusliche Situation grundsätzlich ein Monitoring erlauben. <p>Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Komorbiditäten, Vorerkrankungen) sind so</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Einschätzung
festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation ermöglicht wird.	
Intervention und Vergleichsintervention	
<p>Für die Intervention wird den Patientinnen und Patienten ein Sensor in der Pulmonalarterie platziert, mit dem ein telemedizinisches Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks durchgeführt wird.</p> <p>Als Vergleichsintervention kommt ein Monitoring ohne pulmonalarterielle Druckmessung zum Einsatz, das allein die regelmäßige Selbstmessung von mindestens Körpergewicht und Blutdruck sowie die Erfassung von Symptomen umfasst.</p> <p>Die Frequenz des Monitorings soll in beiden Gruppen übereinstimmen. Kriterien zur Identifizierung und Behandlung auffälliger Befunde sind vorab zu definieren.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. Den G-BA interessiert hier insbesondere, wie Sie die vorgeschlagene Vergleichsintervention einschätzen?</p>
Endpunkt (primär)	
<p>Variante I <i>Primärer Endpunkt ist ein zusammengesetzter Endpunkt aus Todesfällen kardiovaskulärer Ursache und herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen.</i></p> <p>Variante II <i>Primärer Endpunkt ist die Anzahl der Todesfälle kardiovaskulärer Ursache (Nicht-Unterlegenheit). Ko-primärer Endpunkt (idealerweise im Sinne einer hierarchisch geordneten Hypothesentestung) ist die Anzahl herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen (Überlegenheit).</i></p> <p>Variante III <i>Primärer Endpunkt ist die Anzahl herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen.</i></p> <p>Der primäre Endpunkt bzw. der primäre und der ko-primäre Endpunkt wird jeweils über die Zeit bis zum ersten Ereignis gemessen.</p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten dieses Ereignisses wird ebenfalls in der Analyse berücksichtigt (time to event).</p> <p>Zu den herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen zählen auch solche, die sich aufgrund der Prüfintervention ergeben (z. B. Blutungen).</p> <p>Die jeweilige Hauptursache der einzelnen Hospitalisierung ist durch ein unabhängiges Endpunktkomitee verblindet zu prüfen. Dieses soll auch bei vorab zu definierenden Fällen (z. B. bei intravenöser Therapie im ambulanten Bereich) prüfen, ob eine herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. Den G-BA interessiert hier insbesondere welcher primäre Endpunkt nach Ihrer Einschätzung in der Erprobungsstudie in Bezug auf die Fragestellung untersucht werden soll (s. dazu auch die nebenstehenden kursiv gesetzten Varianten)?</p>



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Einschätzung
möglicherweise erforderlich gewesen wäre, jedoch vermieden wurde.	
Endpunkte (sekundär)	
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Häufigkeit und Schwere von Symptomen der Herzinsuffizienz, • die kardiale und die Gesamt mortalität, • die Häufigkeit und die Schwere unerwünschter Ereignisse und • die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. <p>Ferner sollten die Art und Anzahl diagnostischer und therapeutischer Interventionen außerhalb und innerhalb des Krankenhauses sowie die Akzeptanz des Monitorings durch die Studienteilnehmer erfasst werden.</p> <p>Die Erhebung weiterer Endpunkte ist jeweils zu begründen.</p>	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Studientyp und Beobachtungszeitraum	
<p>Bei der Erprobungsstudie muss es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie handeln. Die Studie ist multizentrisch durchzuführen. Die Personen, die die Endpunkte erheben, müssen vollständig gegen die Intervention verblindet sein. Der Nachuntersuchungszeitraum soll mindestens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Variante I: 15 Monate • Variante II: 24 Monate <p>umfassen.</p> <p>Bei Studieneinschluss sind insbesondere die Ausgangswerte der Endpunktparameter und die Charakteristika der Patientenpopulation zu erfassen.</p>	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. Den G-BA interessiert hier insbesondere wieviel Monate der Nachuntersuchungszeitraum nach Ihrer Einschätzung mindestens umfassen soll (s. dazu auch die nebenstehenden kursiv gesetzten Varianten)?
Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität	
<p>Es ist sicherzustellen, dass in jedem Studienzentrum die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.</p> <p>Das Studienprotokoll ist zu veröffentlichen. Die Registrierung der Studie muss in einschlägigen Registern klinischer Studien erfolgen Die Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend nach Abschluss der Studie öffentlich zugänglich zu ma-</p>	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. Den G-BA interessiert hier insbesondere, welche Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Studie Ihrer Einschätzung nach gestellt werden sollen. Dies betrifft etwa die Anforderungen an die Qualifikation der Leistungserbringer oder sächliche Anforderungen.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Einschätzung
<p>chen. Hierzu sind die Ergebnisse der Erprobung spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichtes durch den G-BA von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sog. Peer-Review) unterzogen werden, einzureichen.</p> <p>Nähere Bestimmungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution entsprechend 2. Kapitel § 25 VerfO vertraglich festgelegt werden.</p>	
Ergänzende Aspekte	
<p>Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.</p>	



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Fragebogen

Studienkosten und Kostenbeteiligung

Beruhet die technische Anwendung der Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, darf der G-BA einen Beschluss zur Erprobung nur dann fassen, wenn sich die Hersteller dieses Medizinprodukts oder Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter der Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, zuvor gegenüber dem G-BA bereit erklären, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung einschließlich derjenigen zur Erstellung des Studienprotokolls (sogenanntes Studienoverhead; im Folgenden: Overheadkosten) in angemessenem Umfang zu übernehmen (§ 137e Absatz 6 SGB V).

Im Falle der hier zu planenden Studie trifft es zu, dass die technische Anwendung der gegenständlichen Behandlungsmethode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht.

Der Kostenanteil ist als angemessen anzusehen, wenn die beteiligten Unternehmen jeweils den Anteil der Overheadkosten tragen, welcher auf die Untersuchung der Methode unter Verwendung der von ihnen hergestellten oder angebotenen Medizinprodukte entfällt. Zu diesem Anteil zählen bei Vergleichsstudien auch die (bei mehreren zu vergleichenden Methoden: anteiligen) Overheadkosten bezüglich der Untersuchung der Vergleichsintervention. Beteiligen sich mehrere Unternehmen an der Finanzierung einer Methode, deren technische Anwendung auf dem Einsatz desselben Medizinprodukts beruht, so werden die Overheadkosten nach gleichen Anteilen auf diese Beteiligten verteilt.

Die nach dieser Aufteilung grundsätzlich zu tragenden Kosten können, soweit sie nicht die Kosten zur Erstellung des Studienprotokolls betreffen, auf Antrag ermäßigt werden. Eine solche Ermäßigung ist vorgesehen zum einen für kleine und mittelständische Unternehmen und zum anderen für die Erprobung von Methoden, deren Anwendung auf seltene Erkrankungen beschränkt ist. Die Kostenanteile der übrigen beteiligten Unternehmen bleiben von einer danach verminderten Kostentragung unberührt.

Erste Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie ¹	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Die Schätzung der für die Studie erforderlichen Fallzahl N beruht auf einer zweiseitig formulierten Überlegenheits-Fragestellung und folgenden Festlegungen und Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikanzniveau (α): Als Signifikanzniveau wird $\alpha = 5\%$ zweiseitig festgelegt. • Power ($1-\beta$): Die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art, β, wird auf 20% festgelegt, sodass die Power bei 80% liegt. • Unterschied in den Hospitalisierungsraten: Auf der Basis der CHAMPION-Studie wird für die Vergleichsintervention eine Rate von 29% und für die Prüfindervention eine Rate von etwa 23% nach 6 Monaten angenommen (entspricht einem HR von $0,75$). <p>Auf der Basis der obigen Annahmen ergibt sich rechnerisch für eine Auswertung über die Zeit bis zum ersten Ereignis (Log-rank-Test) eine Fallzahl von 560 Patienten, die in die Studie aufzunehmen sind.</p> <p>Für Studien mit mittlerer bis großer Fallzahl und normalem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 bis 3500 € je Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,7 bis 2,0 Mio. € berechnen.</p>	

¹ Die hier vorgenommene Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie basiert auf Variante III des primären Endpunktes, also der Anzahl Herzinsuffizienz bedingter Hospitalisierungen.

A-9.3 Eingegangene Einschätzungen

Einschätzende	Eingegangen am
St. Jude Medical GmbH	21.11.2016
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V	21.11.2016
Sana Klinikum Lichtenberg, Berlin	21.11.2016
Universitätsklinikum Frankfurt	22.11.2016
Universitätsklinikum Saarland	21.11.2016

A-9.4 Kostentragung der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung der Erprobungsstudie**A-9.4.1 Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach**

Beruhet die technische Anwendung der Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, darf der G-BA einen Beschluss zur Erprobung nach 2. Kap. § 22 VerfO nur dann fassen, wenn sich die Hersteller dieses Medizinprodukts oder Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter der Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, zuvor gegenüber dem G-BA bereit erklären, die nach § 137e Abs. 5 SGB V entstehenden Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung in angemessenem Umfang zu übernehmen (2. Kap. § 27 VerfO).

Im Rahmen der Abgabe eines Antrags auf Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III gemäß § 137e Abs. 7 SGB V hat der Antragsteller die Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach gemäß 2. Kap. § 27 Abs. 2 VerfO erklärt.

Mit der im Kapitel A-9.1 aufgeführten Bekanntmachung vom 13. Oktober 2016 (veröffentlicht am 21. Oktober 2016) hat der G-BA weitere Medizinproduktehersteller und solche Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter einer neuen Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, aufgefordert, sich bei Interesse an der Beteiligung an einer Erprobung zu melden und eine Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach gemäß 2. Kap. § 27 Abs. 2 VerfO abzugeben (s. dazu 2. Kap. § 23 Abs. 2 VerfO).

Da keine entsprechenden Meldungen beim G-BA eingegangen sind, bleibt das antragstellende Unternehmen alleiniger Kostenträger der Overheadkosten der geplanten Erprobungsstudie. Diesem kostentragenden Unternehmen wurde Gelegenheit gegeben, einen Antrag auf Ermäßigung des Kostenanteils nach Abschnitt III der KostO zu stellen.


A-9.4.2 Kostenübernahmeerklärung aufgrund Kostenschätzung

Gemäß 2. Kap. § 6 KostO sind vor Beschluss der Erprobungs-Richtlinie die abgegebenen Erklärungen nach § 4 KostO auf Grundlage des Beschlussentwurfs der Erprobungs-Richtlinie, der Schätzungen zu den Studienkosten und den Angaben zur Kostenübernahme nach 2. Kap. § 22 Abs. 2 S. 4 VerfO von den beteiligten Unternehmen zu erneuern und damit die Verpflichtung zu übernehmen, eine Finanzierungsvereinbarung nach § 8 KostO auf dieser Grundlage abzuschließen (Kostenübernahmeerklärung).

A-9.4.3 Kostenübernahmeerklärung nach Kostenschätzung

Gemäß 2. Kap. § 6 KostO sind vor Beschluss der Erprobungs-Richtlinie die abgegebenen Erklärungen nach § 4 KostO auf Grundlage des Beschlussentwurfs der Erprobungs-Richtlinie, der Schätzungen zu den Studienkosten und den Angaben zur Kostenübernahme nach 2. Kap. § 22 Abs. 2 S. 4 VerfO von den beteiligten Unternehmen zu erneuern und damit die Verpflichtung zu übernehmen, eine Finanzierungsvereinbarung nach § 8 KostO auf dieser Grundlage abzuschließen (Kostenübernahmeerklärung).

Mit Schreiben vom 2. Oktober 2017 wurde diese Kostenübernahmeerklärung abgegeben.

Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme aufgrund Kostenschätzung für die wissenschaftliche Begleitung und Auswertung einer Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III		
Unternehmen		
Name		
Abbott Laboratories		
Anschri ft		
3200 Lakeside Drive Santa Clara CA 95054-2807 United States of America		
Kontaktpersonen		
Name, Vorname		
Radeleff, Jannis Sood, Poomima		
Anschri ft		
St. Jude Medical GmbH Helfmann-Park 7 65760 Eschborn Germany		
E-Mailadressen		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
Hiermit erklärt sich das vorgenannte Unternehmen in Kenntnis der Regelungen des 5. Abschnitts des 2. Kapitels Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i. V. m. Anlage IV zum 2. Kapitel VerfO (Kostenordnung für § 137e Abs. 6 SGB V, KostO) gemäß § 6 KostO bereit, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung der Erprobung der vorgenannten Methode zu übernehmen. Es verpflichtet sich zum Abschluss einer Finanzierungsvereinbarung nach § 8 KostO auf der Grundlage der zugleich mit diesem Formular übermittelten Kostenschätzung.		
Ort, Datum	Name des Unterzeichners	Unterschrift
Santa Clara, USA 08/25/2017	Michael J. Pederson Senior Vice President Cardiac Arrhythmias and Heart Failure	

A-9.5 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V

27/12/2017 15:00 EMPFANGEN 27/12/2017 16:10 004930275838105 GEM. BUNDESAUSSCHUSS
030184413788 BMG REFERAT 213 S. 01/01



**Bundesministerium
für Gesundheit**

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin**

Dr. Josephine Tautz
Ministerialrätin
Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungsprogramme
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in
der GKV"

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4514
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

vorab per Fax: 030 - 275838105

Berlin, ²⁷Dezember 2017
AZ 213 - 21432 - 74

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 19. Oktober 2017
hier: Richtlinie zur Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen
Drucks mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz
im Stadium NYHA III**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 19. Oktober 2017 über eine
Richtlinie zur Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Drucks
mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA
III wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6: Oranienburger Tor
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße
Straßenbahn M1

B Stellungnahmeverfahren vor abschließender Entscheidung des G-BA

B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 26. Januar 2017 folgende Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kap. 3. Abschnitt VerfO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- die Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V,
- die einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 HS 1 SGB V,
- die maßgeblichen Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 HS 2 SGB V,
- dem betroffenen Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 HS 2 SGB V.
- der Strahlenschutzkommission gemäß § 92 Abs. 7d S. 2.

B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 26. Januar 2017 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 27. Januar 2017 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von schriftlichen Stellungnahmen innerhalb von 4 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

B-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist und
- dass u. a. dann von einer Anhörung abgesehen werden kann, wenn ein Stellungnahmeberechtigter auf sein Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet und der zuständige Unterausschuss keine Fragen zur schriftlichen Stellungnahme hat.

B-4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen

In der nachfolgenden Tabelle sind die Institutionen / Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde, aufgelistet.

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesärztekammer (BÄK)		Verzicht auf Wahrnehmung des Stellungnamerechts
Strahlenschutzkommission (SSK)	20.02.2017	
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften (durch G-BA ausgewählt)		
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)		
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)		
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)		
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)	24.02.2017	
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)		
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften (durch AWMF ausgewählt)		
Deutsche Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)		
Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention – Deutsche Hochdruckliga (DHL)		
Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufkrankungen (DGPR)		
Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik im VDE (DGBMT) [assoziiert]		
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland (BIO Deutschland) e.V.		
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)		
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)		
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)		
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.		

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)		
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel -(eu-rocom)		
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)		
Verband CPM Therapie e.V.		
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)		
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)		
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)		
Zentralverband Elektronik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)		
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)		
Medizinprodukte-Hersteller		
Abbott/St. Jude Medical GmbH	24.02.2017	

B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Neben den nachgenannten Unterlagen wurden den Stellungnehmern keine weiteren Unterlagen übermittelt.

B-5.1 Beschlussentwurf

Beschlussentwurf



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantierter Sensoren zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III

Vom TT. Monat 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am TT. Monat 2017, folgende Richtlinie zur Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantierter Sensoren zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III (Erp-RL-MM-pul-art-Druck-Herzinsuff) beschlossen:

- I. Die Erprobungs-Richtlinie MM-pul-art-Druck-Herzinsuff wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie

des Gemeinsamen Bundesausschusses

zur Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Druckes mittels
implantierter Sensoren zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III
(Erp-RL-MM-pul-art-Druck-Herzinsuff)

§ 1 Zielsetzung

¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantierter Sensoren zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 Absatz 1, 137c SGB V i.V.m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. ²Die hierfür notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. ³Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls sind die Vorschläge der an den Kosten beteiligten Unternehmer zu berücksichtigen und das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

§ 2 Fragestellung

Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III (Population) die Messung und das Monitoring des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantierter Sensoren (Intervention) gegenüber einem

nicht-invasiven Monitoring (Vergleichsintervention) zu einer Optimierung der Therapie führt (Endpunkte).

§ 3 Population

(1) Patientinnen und Patienten

- mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III,
- mit hierdurch bedingter vorangegangener Hospitalisierung,
- die zum Zeitpunkt der Randomisierung eine leitlinienkonforme optimale Behandlung erhalten haben,
- die keine Kontraindikationen gegenüber der Prüfindervention aufweisen und

Position GKV-SV, KBV	Position PatV
<ul style="list-style-type: none"> • deren Adhärenz und häusliche Situation ein Monitoring erlauben. 	

(2) Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Komorbiditäten, Vorerkrankungen) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation ermöglicht wird.

§ 4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)

(1) ¹Für die Intervention wird den Patientinnen und Patienten ein Sensor in der Pulmonalarterie platziert, mit dem ein telemedizinisches Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks durchgeführt wird. ²Ferner wird auch ein Monitoring, das die regelmäßige Selbstmessung von mindestens Körpergewicht und Blutdruck sowie die Erfassung von Symptomen umfasst, durchgeführt.

Position GKV-SV	Position KBV, DKG, PatV
<p>(2) ¹Als Vergleichsintervention kommt ein Monitoring ohne pulmonalarterielle Druckmessung zum Einsatz, das allein die tägliche Selbstmessung von mindestens Körpergewicht und Blutdruck sowie die Erfassung von Symptomen umfasst.</p> <p>²Bei der Bemühung um eine möglichst gute Verblindung der Patientinnen und Patienten ist in der Studienplanung durch geeignete Maßnahmen der Tatsache Rechnung zu tragen, dass diese Verblindung ohne eine Sham-Intervention unvollständig ist.</p> <p>³Den Patientinnen und Patienten, die die Vergleichsintervention erhalten, darf kein Pulmonaldrucksensor implantiert werden.</p>	<p>(2) ¹Als Vergleichsintervention kommt ein Monitoring ohne pulmonalarterielle Druckmessung zum Einsatz, das allein die regelmäßige Selbstmessung von mindestens Körpergewicht und Blutdruck sowie die Erfassung von Symptomen umfasst.</p>

Position GKV-SV	Position KBV/PatV
<p>(3) ¹ Die Frequenz des Monitorings sowie die Parameter der täglich nichtinvasiven Selbstmessung sollen in beiden Gruppen übereinstimmen.</p> <p>²Die Monitoringprozeduren sind in beiden Gruppen vorab festzulegen. Dies umfasst auch die aus den erhobenen Messdaten resultierenden Entscheidungen zu therapeutischen oder diagnostischen Konsequenzen.</p>	<p>(3) ¹Die Durchführung und Auswertung der Monitoringverfahren müssen so gewählt werden, dass der Effekt der pulmonalarteriellen Druckmessung sicher beurteilt werden kann. ²Die Frequenz des Monitorings sowie die Parameter der regelmäßigen nichtinvasiven Selbstmessung sollen in beiden Gruppen übereinstimmen. ³Die Monitoringprozeduren sind in beiden Gruppen vorab festzulegen. Dies umfasst auch die aus den erhobenen Messdaten resultierenden Entscheidungen zu therapeutischen oder diagnostischen Konsequenzen</p>

§ 5 Endpunkte

Position KBV/GKV-SV	Position PatV	DKG				
<p>(1) ¹Primärer Endpunkt ist die Anzahl der lebend außerhalb des Krankenhaus verbrachten Tage innerhalb von</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Position KBV</th> <th>Position GKV-SV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>365 Tagen.</td> <td>730 Tagen.</td> </tr> </tbody> </table>	Position KBV	Position GKV-SV	365 Tagen.	730 Tagen.	<p>(1) ¹Primärer Endpunkt ist ein zusammengesetzter Endpunkt aus Todesfällen kardiovaskulärer Ursache und herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen.</p>	<p>(1) ¹Primärer Endpunkt ist die Anzahl der Todesfälle (Nicht-Unterlegenheit). Ko-primärer Endpunkt (idealerweise im Sinne einer hierarchisch geordneten Hypothesentestung) ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten.</p>
Position KBV	Position GKV-SV					
365 Tagen.	730 Tagen.					

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

Position KBV/GKV-SV	Position PatV	DKG
<ul style="list-style-type: none"> • die kardiale Mortalität und die Gesamtmortalität, • die Häufigkeit und Schwere von Symptomen der Herzinsuffizienz, • die Häufigkeit und die Schwere unerwünschter Ereignisse, • die Anzahl herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen und • die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten. 	<ul style="list-style-type: none"> • die Rate der Verschlechterung von Herzinsuffizienz-Symptomen und • die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. 	<ul style="list-style-type: none"> • die kardiale Mortalität, • die Häufigkeit und Schwere von Symptomen der Herzinsuffizienz, • die Häufigkeit und die Schwere unerwünschter Ereignisse und • Anzahl herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen

²Hospitalisierungen und Todesfälle werden klassifiziert als herzinsuffizienzbedingt, anderer kardiovaskulärer oder nicht-kardiovaskulärer Ursache. ³Zu den herzinsuffizienzbedingten

Hospitalisierungen zählen auch solche, die sich aufgrund der Prüfindervention ergeben (z. B. Blutungen). ⁴Die jeweilige Hauptursache der einzelnen Hospitalisierung ist durch ein Endpunktkomitee verblindet zu prüfen. ⁵Dieses soll auch bei vorab zu definierenden Fällen (z. B. bei intravenöser Therapie im ambulanten Bereich) prüfen, ob eine herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung möglicherweise erforderlich gewesen wäre, jedoch vermieden wurde.

Position KBV/GKV-SV	Position PatV
	⁶ Die Häufigkeit und die Schwere unerwünschter Ereignisse sind zu erfassen.

⁷Ferner sollten die Art und die Anzahl diagnostischer und therapeutischer Interventionen außerhalb und innerhalb des Krankenhauses sowie die Akzeptanz des Monitorings durch die Studienteilnehmer erfasst werden. ⁸Die Erhebung weiterer Endpunkte ist jeweils zu begründen.

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

¹Bei der Erprobungsstudie muss es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie handeln.

²Die Studie ist multizentrisch durchzuführen.

³Die Personen, die die Endpunkte

Position GKV-SV/PatV	Position KBV/DKG
erheben,	auswerten,

müssen vollständig gegen die Intervention verblindet sein.

⁴Das weitere Studienpersonal soll weitestmöglich gegen die Intervention verblindet sein.

Position GKV-SV/PatV	Position KBV/DKG
⁵ Die Patientinnen und Patienten sollen gegen die Intervention verblindet sein.	

⁶Der Beobachtungszeitraum soll mindestens

Position GKV-SV	Position KBV/DKG/PatV
24 Monate	12 Monate

umfassen. ⁷Bei Studieneinschluss sind insbesondere die Ausgangswerte der Endpunktparameter und die Charakteristika der Patientenpopulation zu erfassen.

§ 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

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

(2) ¹Das Studienprotokoll ist zu veröffentlichen. ²Die Registrierung der Studie muss in einschlägigen Registern klinischer Studien erfolgen ³Die Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend nach Abschluss der Studie öffentlich zugänglich zu machen. ⁴Hierzu sind die Ergebnisse der Erprobung spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichtes durch den G-BA von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sog. Peer-Review) unterzogen werden, einzureichen.

(3) Nähere Bestimmungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution entsprechend 2. Kapitel § 25 VerfO vertraglich festgelegt werden.

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 TT. Monat 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B-5.2 Tragende Gründe

Tragende Gründe



zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III

Vom TT. Monat 2017

Inhalt

1	Rechtsgrundlagen.....	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 (Kontrolle).....	3
2.6	Zu § 5 Endpunkte.....	5
2.7	Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	6
2.8	Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität.....	8
2.9	Verhältnis zwischen G-BA und wissenschaftlicher Institution	8
3	Würdigung der Stellungnahmen	8
4	Bürokratiekostenermittlung.....	9
5	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 S. 4 VerfO	9
6	Verfahrensablauf.....	10
7	Fazit.....	10

1 Rechtsgrundlagen

Gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) können unabhängig von einem Beratungsverfahren nach § 135 oder § 137c SGB V Hersteller eines Medizinprodukts, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode maßgeblich beruht und Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter einer neuen Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beantragen, dass dieser eine Richtlinie zur Erprobung (Erp-RL) der neuen Methode nach § 137e Absatz 1 SGB V beschließt.

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).

2 Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Der G-BA hat am 18. Februar 2016 den Antrag auf Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Drucks (PA-Drucks) mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III positiv beschieden. Danach hat die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative gegenüber einem nicht-invasiven Monitoring. Gleichzeitig hat der G-BA festgestellt, dass auf Basis der mit dem Antrag eingereichten Unterlagen eine Erprobungsstudie konzipiert werden kann, die eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 18. August 2016 beschlossen, das Beratungsverfahren zur Richtlinie auf Erprobung der Messung und des Monitorings des PA-Drucks mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III einzuleiten. 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.

Das telemedizinische Monitoring des PA-Drucks erfolgt mithilfe eines dauerhaft in eine Pulmonalarterie implantierten Sensors sowie dazugehöriger Hard- und Software zur Signalverarbeitung und Anzeige des Messergebnisses. Die Intervention soll dem frühzeitigen Erkennen von hämodynamischen Veränderungen im kleinen Blutkreislauf dienen, um auf dieser Basis die medikamentöse Therapie optimal einzustellen, bevor es in der Folge zu Symptomen kommt. Auf diese Weise sollen kardiale Dekompensationen vermieden werden.

2.2 Zu § 1 Zielsetzung

Die in Satz 1 formulierte Zielsetzung dieser Erp-RL verdeutlicht, dass die entsprechend der Vorgaben dieser Erp-RL zu konzipierende Erprobungsstudie geeignet sein soll, 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 mit der Studienplanung, -durchführung und -auswertung beauftragt werden soll, die den Vorgaben dieser Erp-RL entsprechen.

Die unabhängige wissenschaftliche Institution 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. Gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 4 Spiegel-

strich 1 Verfahrensordnung (VerfO) sind die Vorschläge des Antragstellers sowie weiterer kostentragender Unternehmer bei der Erstellung des Studienprotokolls zu berücksichtigen.

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 unabhängigen wissenschaftlichen Institution.

2.3 Zu § 2 Fragestellung

Mit der hier definierten Fragestellung wird die am 18. Februar 2016 im Rahmen der Potenzialbescheidung aufgezeigte Erkenntnislücke adressiert. Die Methode der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III hat danach das Potenzial für einer erforderlichen Behandlungsalternative i.S.v. 2. Kapitel § 14 Absatz 3 VerfO gegenüber einem nicht-invasiven Monitoring indem infolge einer früheren Diagnose auch eine frühere Behandlung ermöglicht wird.

Mit dieser Vorgabe wird i.S. der Zielsetzung in § 1 die Basis für die Studienplanung gelegt.

2.4 Zu § 3 Population

Zentrales Einschlusskriterium ist eine Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III mit hierdurch bedingter vorangegangener Hospitalisierung. Es handelt sich dabei um eine Patientengruppe mit relevanten Symptomen, da eine starke Einschränkung der Belastbarkeit besteht und Symptome bereits bei leichter Belastung auftreten. Alle Teilnehmenden müssen zum Zeitpunkt der Randomisierung eine leitlinienkonforme optimale Behandlung erhalten und dürfen keine Kontraindikationen gegenüber der Prüfintervention aufweisen.

Position PatV	Position KBV/GKV-SV/DKG
Darüberhinaus sind für die Studienteilnahme grundsätzliche Ein- und Ausschlusskriterien wie z. B. Alter, Komorbiditäten, Vorerkrankungen, Adhärenz der Teilnehmenden, Eignung der häuslichen Situation für ein Monitoring zu definieren.	Ferner sollten die Adhärenz der Teilnehmenden und ihre häusliche Situation ein Monitoring grundsätzlich erlauben.

2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)

Zu Absatz (1)

In der Prüfgruppe wird den Patientinnen und Patienten ein Sensor in der Pulmonalarterie platziert, um so ein telemedizinisches Monitoring des PA-Drucks zu ermöglichen.

Zu Absatz (2)

In der Vergleichsgruppe erfolgt keine Sensorimplantation. Damit sollen mögliche Nebenwirkungen, die auf den Sensor zurückzuführen sind, erkannt werden.

Position GKV	Position KBV, DKG, PatV
Da in der Vergleichsgruppe keine Pulmonal-drucksensorimplantation erfolgt, ist eine vollständige Verblindung der Patientinnen und Patienten nicht von vornherein in einer Weise gegeben, wie dies beispielsweise in	Zwar birgt dieses Vorgehen wegen der fehlenden Verblindung der Patientinnen und Patienten Verzerrungspotenzial in sich. Aufgrund der Erhebung von harten Endpunkten (s. § 5) wird die Biasgefahr jedoch

<p>der Champion-Studie gegeben war. Dies erhöht das Verzerrungspotenzial der Studie. Eine Verblindung kann daher ersatzweise durch eine wenig belastende Sham-Intervention erreicht werden.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe erhalten ebenfalls ein Monitoring, um einen zusätzlichen Effekt des invasiven gegenüber dem nicht-invasiven Monitoring erfassen zu können. Die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe erhalten zusätzlich zum invasiven Monitoring dasselbe nicht-invasive Monitoring wie die Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe.</p>	<p>als gering eingeschätzt, weswegen von der zusätzlichen Belastung der Patientinnen und Patienten durch eine Sham-Intervention abgesehen werden kann.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe erhalten ebenfalls ein Monitoring, um einen Effekt des invasiven gegenüber einem nicht-invasiven Monitoring erfassen zu können. Die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe erhalten zusätzlich zum invasiven Monitoring dasselbe nicht-invasive Monitoring wie die Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe.</p>
---	---

Durch diese Ausgestaltung der Intervention und der Vergleichsintervention soll sichergestellt werden, dass der gemessene Effekt in der Interventionsgruppe nicht eigentlich auf einer intensiveren Kontaktaufnahme mit den Betroffenen beruht, die tatsächlich durch den nicht-invasiven Anteil des Monitorings zustandekommt.

Das nicht-invasive Monitoring erfolgt insbesondere durch regelmäßige Selbstmessung und Übermittlung von mindestens Körpergewicht, Blutdruck und Symptomen. Sofern weitere Parameter für das nicht-invasive Monitoring sinnvoll erscheinen, ist dies jeweils zu begründen.

Zu Absatz (3)

Position GKV	Position KBV, DKG, PatV
<p>Da die Implantation eines Pulmonalisdruksensors ein Risiko für die Patientinnen und Patienten darstellt, soll sichergestellt werden, dass ein Effekt in der Gruppe mit Pulmonalisdruksensor nicht eigentlich auf eine häufigere Kontaktaufnahme mit den Patientinnen und Patienten zurückzuführen ist. Es soll aber darüber hinaus auch sichergestellt werden, dass nicht ein tägliches nichtinvasives Monitoring denselben positiven Effekt hat wie das Pulmonalisdruksensor-Monitoring, denn dann wäre dieses einem Pulmonalisdruksensor-Monitoring aufgrund des geringeren Risikos vorzuziehen. Daher wird hier eine Kontrollintervention mit täglichem nichtinvasivem Monitoring und Datenübermittlung gewählt, unabhängig davon, ob diese der Routineversorgung entspricht. Dadurch, dass dieses nicht-invasive Monitoring in beiden Gruppen, also auch in der Gruppe mit dem Pulmonalisdruksensor-Monitoring, in gleicher Weise durchgeführt wird, bleibt der Effekt des Pulmonalisdruksensor-Monitorings nämlich hiervon unbeeinflusst erkennbar.</p> <p>Daher soll in beiden Gruppen die Frequenz des nichtinvasiven Monitorings übereinstimmen, um den Einfluss, der sich allein</p>	<p>In beiden Gruppen soll die Frequenz des nichtinvasiven Monitorings übereinstimmen, um den Einfluss, der sich allein aufgrund einer unterschiedlichen Frequenz ergibt, auszuschalten.</p>

<p>aufgrund einer unterschiedlichen Frequenz ergibt, auszuschalten.</p> <p>Sofern die Vorstellungen des Herstellers berücksichtigt werden, würde in der Interventionsgruppe eine tägliche Pulmonaldruckmessung erfolgen. Dies stellt sich angesichts des bereits durchgeführten, wenn auch mit hohem Verzerrungspotenzial behafteten RCT (Champion-Trial) als sachgerechtes Vorgehen dar. Insofern erscheint es sinnvoll, auch für das nichtinvasive Monitoring und die Datenübermittlung eine tägliche Frequenz vorzusehen.</p> <p>Selbst wenn die unabhängige wissenschaftliche Institution begründet von den Vorstellungen des Herstellers (tägliches Pulmonaldruckmonitoring) abweichen sollte, wäre ein Vergleich mit einem täglichen nichtinvasiven Monitoring dennoch sinnvoll, denn dies hat sich bereits als wirksame Option zur Überwachung einer Herzinsuffizienz erwiesen (Cleland 2005) und ist darüber hinaus auch ein praktikables Vorgehen.</p>	
---	--

Kriterien zur Identifizierung und Behandlung auffälliger Befunde sind vorab zu definieren, um ein gleichförmiges Behandlungsregime in beiden Gruppen zu gewährleisten.

2.6 Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz (1)

Die Herzinsuffizienz ist von hoher Mortalität und rezidivierenden Dekompensationen, die eine Hospitalisierung notwendig machen, gekennzeichnet. Das Risiko für solch ein Ereignis ist unmittelbar nach einer herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierung am größten und nimmt danach ab, ist also dynamisch. Der primäre Endpunkt, die Anzahl verlorengegangener Tage aufgrund von Hospitalisierung oder Tod innerhalb von

Position GKV-SV	Position KBV
730 Tagen	365 Tagen

berücksichtigt sowohl den dynamischen Charakter des Risikoverlaufs, als auch wiederholte Hospitalisierungen und deren Dauer.

Position PatV	Position DKG
Die Herzinsuffizienz ist gekennzeichnet durch eine hohe Mortalitätsrate und häufige Rehospitalisierungen während des Krankheitsverlaufs. Der primäre patientenrelevante Endpunkt stellt folglich eine Kombination aus Todesfällen kardiovaskulärer Ursache und herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen dar.	<p>Eine neue Behandlungsstrategie sollte in dieser Situation nicht mit einer Unterlegenheit in Bezug auf die Mortalität vergesellschaftet sein, so dass als primärer Endpunkt die Mortalität hinsichtlich der Nichtunterlegenheit analysiert werden soll.</p> <p>Neben der Mortalität und der Morbidität stellt auch die Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Unter der Annahme, dass sich Veränderungen der Morbidität auch in Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei diesen schwerkranken Patienten niederschlagen, stellt die gesundheitsbezogene Lebensqualität insbesondere aus Patientenperspektive einen relevanten Endpunkt dar, der bevorzugt bewertet werden sollte.</p>

Die alleinige Auswertung der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses (time-to-event) für die Krankenhausaufnahme oder die Mortalität hingegen würde die tatsächliche Krankheitslast durch die Herzinsuffizienz nur unzureichend abbilden, da wiederholte Hospitalisierungen oder Sterbefälle während einer herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierung unberücksichtigt blieben.

Zu Absatz (2)

Die gewählten sekundären Endpunkte ergänzen den primären Endpunkt durch international übliche Parameter und dienen zur weiteren Beurteilung möglicher Effekte.

2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

In Satz 1 ist geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist. Damit wird sichergestellt, dass die gemessenen Effekte auf die jeweilige Intervention zurückzuführen sind und entsprechend ein Unterschied in den Effekten auch tatsächlich den jeweiligen Behandlungen zuzurechnen ist.

Position GKV-SV	Position KBV
<p>Satz 2: Die Studie ist multizentrisch durchzuführen. 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 Probandenzahlen rekrutiert werden.</p> <p>Satz 3: Die Personen, die die Endpunkte erheben, müssen vollständig gegen die Intervention verblindet sein. Diese Vorgabe entspricht dem üblichen Vorgehen zur Vermeidung einer Beeinflussung der Personen, die die Endpunkte erheben durch das Wissen um die stattgefundene oder nicht stattgefundene Intervention.</p>	<p>Auf eine Verblindung der Patienten durch eine Scheinbehandlung kann angesichts des hierfür sehr hohen Aufwandes unter Berücksichtigung des wenig verzerrungsanfälligen primären Endpunktes verzichtet werden. Zur Sicherstellung einer hohen Ergebnissicherheit muss eine Verblindung der Auswerter vorgesehen werden.</p>

<p>Satz 4: Das weitere Studienpersonal soll weitestmöglich gegen die Intervention verblindet sein, denn auch diejenigen Personen, die sonstige Untersuchungen oder Behandlungen durchführen, sind in ihren Handlungen umso unvoreingenommener, je weniger sie wissen, welche Intervention stattgefunden hat. Allerdings ist diese Verblindung nicht immer möglich, beispielsweise dann, wenn eine Person eine Therapieentscheidung auf Basis einer Pulmonalisdrukmessung vornehmen muss.</p> <p>Satz 5: Die Patientinnen und Patienten sollen gegen die Intervention verblindet sein.</p> <p>Da in der Vergleichsgruppe keine Pulmonaldrucksensorimplantation erfolgt, ist eine vollständige Verblindung der Patientinnen und Patienten nicht von vornherein in einer Weise gegeben, wie dies beispielsweise in der Champion-Studie gegeben war. Dies erhöht das Verzerrungspotenzial. Um eine Verblindung der Patientinnen und Patienten zu gewährleisten, ist in der Kontrollgruppe u.a. eine Sham-Intervention notwendig. Zum Erhalt der Verblindung im Verlauf der Studie führen die Patienten der Kontrollgruppe neben dem nichtinvasiven Monitoring zusätzlich die für Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe vorgesehenen Prozeduranteile der Pulmonalisdrukmessung durch.</p>	
---	--

Die Studie ist multizentrisch durchzuführen. Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei unizentrischen Studien. Das liegt nicht nur daran, dass dadurch höhere Gesamtstichprobenumfänge erreicht werden, sondern auch daran, dass eine Beeinflussung des Ergebnisses durch lokale Besonderheiten vermieden wird. Mit der durch die verschiedenen Zentren erreichbaren Streubreite der Merkmale der Patientinnen und Patienten und der Behandelnden kann eine mögliche verdeckte faktische Homogenisierung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vermieden werden.

Position GKV-SV	Position KBV/PatV
<p>Die Beobachtungsdauer von 730 Tagen (2 Jahren) orientiert sich an den Anforderungen der FDA an den Hersteller bei Zulassung des MP: Hier forderte sie Daten zu „device/system-related complications“ (DSRC) und „sensor failure“ über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren, um eine mögliche DSRC Rate von 20% oder eine „sensor failure“ von 10% detektieren zu können¹.</p> <p>Da die herzinsuffizienzbedingte Mortalität von Patientinnen und Patienten mit Herzin-</p>	<p>Die Dauer des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten orientiert sich an vergleichbaren Studien, die Patienten mit Herzinsuffizienz zu ähnlichen Fragestellungen untersucht haben und den dort beobachteten Ereignisraten (CHAMPION-Studie, Studien Cleland und Köhler).</p>

¹ FDA Approval Order 2014 URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100045A.pdf (Abruf am 19.01.2017)

suffizienz im Stadium NYHA III innerhalb von 2 Jahren knapp 10% beträgt ² , erscheint es sinnvoll, dass der Einfluss des Implantats auf den langfristigeren, zumindest aber zweijährigen Krankheitsverlauf betrachtet wird.	
--	--

2.8 Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

Zu Absatz (1)

Die International Committee on Harmonisation (ICH)-GCP-Prinzipien sollen, soweit auf Nicht-Arzneimittelstudien übertragbar, auch in den Erprobungsstudien des G-BA angewendet werden.

Die Gute Klinische Praxis (GCP, Good Clinical Practice) 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 Prüfungsteilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubhaft sind.

Zu Absatz (2)

In Bezug auf die Begründung der Studie, deren Konzeption und Ergebnisse ist Transparenz herzustellen: Die Methoden und Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend öffentlich zugänglich zu machen.

Die Registrierung der Studien soll in einschlägigen Registern klinischer Studien erfolgen. Die Veröffentlichung des Studienprotokolls ist vorzusehen. Die Erstellung eines vollständigen Studienberichts (entsprechend der ICH-E3 Guideline³) ist notwendig. Eine Vollpublikation der (zentralen) Ergebnisse in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sog. Peer-Review) unterzogen werden ist vorzusehen.

Zu Absatz (3)

Nähere Bestimmungen bzw. vertragliche Vereinbarungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Ausschreibung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution vor der Beauftragung entsprechend 2. Kapitel § 25 VerfO festgelegt werden. Weiterreichende Konkretisierungen der danach vorliegenden Vorgaben für die Erprobung, die keine Rechte Dritter betreffen, sind der unabhängigen wissenschaftlichen Institution bei deren Erstellung des Studienkonzepts und des darauf beruhenden Studienprotokolls vorbehalten; sie bedürfen der Begründung anhand wissenschaftlicher Maßstäbe.

2.9 Verhältnis zwischen G-BA und wissenschaftlicher Institution

Der G-BA wird die Einhaltung der in der Richtlinie definierten Parameter des Studiendesigns und die Begründungen für die jeweilige Ausgestaltung im Rahmen seiner Beschlussfassung zum Studienprotokoll und während der Durchführung der Studie überprüfen.

3 Würdigung der Stellungnahmen

Der G-BA hat die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ausgewertet. Das Stellungnahmeverfahren ist in der Zusammenfassenden Dokumentation unter Abschnitt B dokumentiert.

² Ahmed et al. (2006) Higher New York Heart Association Classes and Increased Mortality and Hospitalization in Heart Failure Patients with Preserved Left Ventricular Function *Am Heart J.* 151(2): 444–450

³ ICH (International Committee on Harmonisation) Harmonised Tripartite Guideline. Structure and Content of Clinical Study Report. E3

Weitere Ausführungen nach Stellungnahmeverfahren

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 Abs. 2 S. 4 Verfo

Die Schätzung der für die Studie erforderlichen Fallzahlen N beruhen auf einer zweiseitig formulierten Überlegenheits-Fragestellung und folgenden Festlegungen und Annahmen:

- Signifikanzniveau (α): Als Signifikanzniveau wird $\alpha = 5\%$ zweiseitig festgelegt.
- Power ($1-\beta$): Die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art, β , wird auf 20% festgelegt, sodass die Power bei 80% liegt.

Für den Endpunkt „Hospitalisierungsraten und Todesfälle kardiovaskulärer Ursache“ kann auf Basis der CHAMPION-Studie für die Vergleichsintervention eine Rate von 85% und für die Prüfintervention eine Rate von etwa 63% nach 12 Monaten angenommen werden (entspricht einem HR von $0,74$). Daraus ergibt sich rechnerisch für eine Auswertung über die Zeit bis zum ersten Ereignis (Log-rank-Test) und einer Drop-Out Rate von 20% eine Fallzahl von 600 Patienten, die in die Studie aufzunehmen sind.

Für den Endpunkt „Anzahl der lebend außerhalb des Krankenhauses verbrachten Tage“ liegen keine Daten für längere Beobachtungszeiträume vor. Unter der Annahme, dass mindestens ein Effekt kleiner Stärke $d=0,2$ aufgedeckt werden soll, ergibt sich rechnerisch (Wilcoxon-Rangsummentest) und einer Drop-Out Rate von 20% eine Fallzahl von 1100 Patienten, die in die Studie aufzunehmen sind.

Für Studien mit mittlerer bis großer Fallzahl und normalem Aufwand lässt sich ein studien-spezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 bis 3500 € je Teilnehmer beziffern. Für Studien mit hohem Aufwand wird der studienspezifische Aufwand mit etwa 5000 € je Teilnehmer beziffert. Auf der Basis dieser Annahmen werden die Kosten der Studiendurchführung und –auswertung, in Abhängigkeit vom gewählten Endpunkt und studienspezifischen Aufwand, auf ca. $1,8$ bis $5,5$ Mio. Euro geschätzt.

Für die Abschätzung der Studiendauer sind der hohe Aufwand der Studienvorbereitung und der

Position GKV-SV/PatV	Position KBV/PatV
24-monatige	12-monatige

Beobachtungszeitraum entscheidend.

Position GKV-SV/PatV	Position KBV/PatV
Bei einer Beteiligung von 50 bis 100 Krankenhäusern mit einer Rekrutierungszeit von maximal 15 Monaten ist insgesamt eine Studiendauer von etwa 4 bis 5 Jahren erreichbar.	Bei einer Rekrutierungszeit von maximal 15 Monaten ist insgesamt eine Studiendauer von etwa 3 bis 4 Jahren erreichbar.

6 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
18.08.2016	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
13.10.2016	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger und Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens (gemäß 2. Kapitel § 6 VerFO)
21.10.2016		Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
26.01.2017	UA MB	Beratung der Ergebnisse der AG (Erprobungs-Richtlinie, Tragenden Gründen) Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 VerFO)
TT.MM.JJJJ	UA MB	Anhörung
TT.MM.JJJJ	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen • Beschluss der Beschlussempfehlung an das Plenum (Erprobungs-Richtlinie, Tragende Gründe, ZD)
TT.MM.JJJJ		Erneuerung der Finanzierungszusage aufgrund Schätzung der Studienkosten
TT.MM.JJJJ	Plenum	Beschluss der Erprobungs-Richtlinie
TT.MM.JJJJ		Nichtbeanstandung i.R.d Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V des Bundesministeriums für Gesundheit
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

7 Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung der Richtlinie zur Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierten Sensors zur Therapie-optimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III.

Berlin, den TT. Monat 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

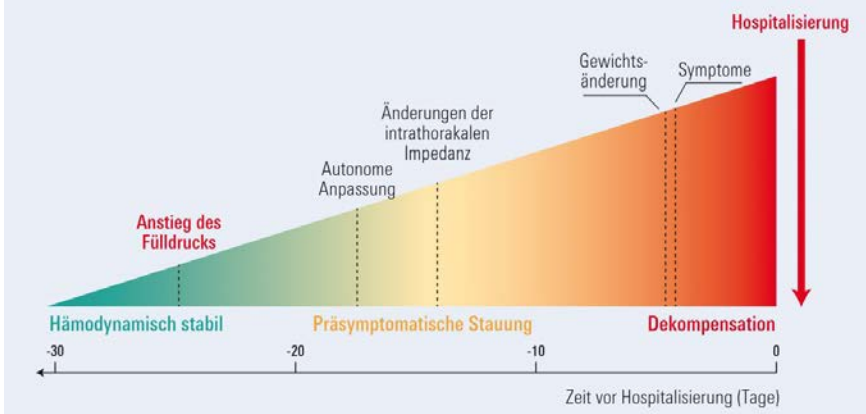
Prof. Hecken

B-6 Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen

In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben. Hier sind die eingegangenen (schriftlichen und mündlichen) Stellungnahmen der im Kap. B-4 aufgeführten Institutionen/Organisationen wiedergegeben. Die Volltexte der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen sind im Anhang zu diesem Dokument abgebildet.

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen / Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 23. März 2017 eingeladen.

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
	SSK	Die Strahlenschutzkommission hat die Unterlagen geprüft, und es besteht aus Sicht des Strahlenschutzes keine Einwände gegen den Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III.	Der UA MB nimmt die Zustimmung aus strahlenschutzrechtlicher Sicht zur Kenntnis.	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.
	DGK	<p>Vorbemerkung</p> <p>Aufgrund immer besserer Therapiemöglichkeiten für akute Herzerkrankungen und der kontinuierlich wachsenden Lebenserwartung der Bevölkerung in Industrienationen steigt die Prävalenz von Herzinsuffizienz kontinuierlich weiter an. Herzinsuffizienz ist die häufigste Ursache für Krankenhausaufnahmen und aus diesem Grund auch sozioökonomisch höchst relevant. Pathophysiologisch ist sie von wiederholten Entgleisungen, die Krankenhausaufenthalte erforderlich machen, gekennzeichnet. Frühzeitige Erkennung beginnender Dekompensationen, die zeitnah gefolgt wäre von adäquater Therapieanpassung, böte die Möglichkeit, Krankenhausaufnahmen zu vermeiden. Denn während Luftnot, Ödeme und Gewichtszunahme Spätzeichen der Dekompensation darstellen, ist der Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes eines der frühesten Symptome einer beginnenden Dekompensation, so dass bis zur klinischen Manifestation ein Zeitfenster verbleibt, innerhalb dessen präventiv behandelt werden kann (Abb. 1).</p> <p>Vorstand: Prof. Dr. Hugo A. Katus (Präsident) - Prof. Dr. Christian W. Hamm - Prof. Dr. Stephan Baldus</p> <p>Die drahtlose Messung des pulmonalarteriellen Druckes erlaubt es, diesen Anstieg nicht invasiv festzustellen.</p>	<p>GKV-SV/KBV/PatV:</p> <p>Es wurden Ergänzungen zur Anforderung an die Qualifikation der Studienzentren im Sinne einer Kompetenz zur Betreuung bei komplizierten Verläufen vorgenommen.</p> <p>DKG:</p> <p>Die Vorbemerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>	<p>GKV-SV/KBV/PatV:</p> <p>§ 7 Abs. 1 wird wie folgt geändert:</p> <p>Es ist sicherzustellen, dass in jedem Studienzentrum die <u>fachlichen und infrastrukturellen Voraussetzungen für die Betreuung von Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III und IV gegeben sind und in jedem Studienzentrum Patientinnen und Patienten sowohl mit der Intervention als auch der Vergleichsintervention betreut werden können.</u> Die Behandlung erfolgt gemäß dem Studienprotokoll unter Berück-</p>

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		 <p>Abbildung 1 Pathophysiologische Kaskade der kardialen Dekompensation. Während Gewichtszunahme und Symptome wie Dyspnoe (Atemnot), Gewichtszunahme und Ödeme oft erst unmittelbar vor einer (meist zur Hospitalisierung führenden) Dekompensation auftreten, ist der Anstieg des Druckes in der Pumonarterie (Füllungsdruck) ein Frühzeichen, das bereits Wochen früher auf die beginnende Entgleisung hinweisen kann. Zeitnahe Anpassung der Therapie beim zu diesem Zeitpunkt meist noch asymptomatischen Patienten könnte ein Fortschreiten der Verschlechterung verhindern und die Hospitalisierung in vielen Fällen vermeiden.</p> <p>Naturgemäß kann allerdings die Vermeidung von Krankenhausaufnahmen nur dann erfolgreich sein, wenn basierend auf der frühzeitigen Diagnostik mittels eines entsprechenden Sensors (CardioMEMS) sehr zeitnah eine strukturierte, an den Leitlinien, aber auch am individuellen Zustand des Patienten orientierte Intensivierung und Optimierung der Herzinsuffizienztherapie erfolgt. Es muss also zwingend eine hocheffektive Nachsorgestruktur zusätzlich zur Implantation des Monitors etabliert werden. Wenn diese der Implantation nachgeschaltet ist, und bei abnormen Druckveränderungen sofortige adäquate Maßnahmen gewährleistet, stellt die drahtlose, pulmonalarterielle Druckmessung aus Sicht der DGK eine vielversprechende Möglichkeit dar, akute Herzinsuffizienz im Frühstadium zu erkennen und zu therapieren. Für sich allein genommen hat das Monitoring-Device dagegen nur diagnostische Bedeutung und ändert nichts am klinischen Verlauf. Vor diesem Hintergrund begrüßt die DGK die o.g. Studieninitiative ausdrücklich und ist ohne Einschränkung zur Unterstützung</p>		<p>sichtigung aller erforderlichen anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien-erfolgt.</p> <p>DKG: Derzeit keine Änderung erforderlich.</p>

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		des Vorhabens inklusive auch der Mithilfe bei der Ausarbeitung der Nachsorgestrukturen bereit.		
§ 1 Zielsetzung	DGK	<p>Die Erprobung soll klären, ob bei Personen mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III (Studienpopulation) ein drahtloses Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks mittels eines implantierten CardioMEMS Sensors (Intervention) gegenüber einem nicht invasiven Monitoring (Vergleichsintervention) zu einer Therapieoptimierung, und in Folge dessen zu einer Verminderung „harter“ klinischer Endpunkte führt. Der Beschlussentwurf sieht vor, dass das Studiendesign durch eine „unabhängige wissenschaftliche Institution“ „entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden“ soll.</p> <p>Aus Sicht der Fachgesellschaft muss bei der Auswahl dieser Institution berücksichtigt werden, dass es sich bei der Implantation und Kalibrierung des CardioMEMS Sensors primär um eine invasive Prozedur im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung handelt, die profunde Fachkenntnisse und Erfahrung voraussetzt. Auch die Interpretation und Definition sinnvoller Endpunkte erfordert Expertenwissen. Ähnlich setzen auch die Ausgestaltung der Ein- und Ausschlusskriterien, sowie des therapeutischen Vorgehens basierend auf den pulmonalarteriellen Druckmessungen die Kenntnisse eines erfahrenen Herzinsuffizienzspezialisten voraus. Man muss auch grundsätzlich davon ausgehen, dass das Krankheitsgeschehen bei einzelnen Patienten unterschiedliche Vorgehensweisen erfordert, selbst wenn eine vergleichbare Druckänderung zu beobachten ist, so dass keine fixen SOPs definiert werden können. So wird z. B. die Dosierung von Diuretika von der aktuellen Nierenfunktion des einzelnen Patienten mitbestimmt werden. Es ist zu fordern, dass die als verantwortlich ausgewählten „unabhängigen“ Wissenschaftler (Autoren und Studienärzte) diesen Anforderungen gemäß internationalen Standards genügen.</p>	Es werden keine Änderungen im § 1 vorgeschlagen.	<p>Es wurden keine Änderungen in § 1 vorgenommen.</p> <p>Hinsichtlich der Anforderung an die Qualifikation der Studienzentren wird auf die vorgenannten Ausführungen zu § 7 Abs. 1 verwiesen.</p>
	Abbott	Als einziges kostentragendes Unternehmen gehen wir von einer Obergrenze hinsichtlich der Studienkosten von 2,1 Mio. Euro aus. Dies entspricht der ersten Schätzung der Overheadkosten seitens des G-BA von 3.500 Euro je Teilnehmer bei einer Fallzahl von 600 Patienten.	Der UA MB nimmt die Anmerkung zur Kenntnis.	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.
	DGK	<i>Auf die Frage: Ist eine Abschätzung der Studienkosten so berechnet, dass pro Studienteilnehmer 3.750 € Overheadkosten zustande kommen, also das heißt, die Kosten, die nicht die ärztliche Behandlung und auch nicht das Implantat betreffen, sondern tatsächlich die Studienkosten. Das</i>	Die Schätzung der Overheadkosten pro Studienteilnehmer kann zum Zeitpunkt der Richtlinienerstellung nur sehr grob erfolgen, eine verlässlichere	

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p><i>hängt wahrscheinlich auch davon ab, wie viele Studienbesuche stattfinden, aber die Frage wäre: Halten Sie das für realistisch?</i></p> <p>Also, ich halte das für wesentlich zu tief gegriffen: Die Studiendurchführung ist ein Ding, das Studienmanagement, das Datenmanagement, alles, was letztlich zum Aufsetzen eines guten randomisierten Trials gehört, inklusive der Generierung der notwendigen Dokumente und der Administration ist sicher hochgradig aufwendig für diese Studie.</p> <p>Das Screening, nebenbei gesagt, ist natürlich so, dass ganz, ganz viele Patienten gründlich angesehen und dann als nicht geeignet befunden werden.</p>	<p>Schätzung ist erst mit fertigem Studienprotokoll möglich und kann daher erst von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution durchgeführt werden.</p>	
<p>§ 2 Fragestellung</p>	<p>DGK</p>	<p>Die DGK möchte hier auf einen gedanklichen Bruch in der formulierten Fragestellung hinweisen, der auch unter 2.3 der TG nicht aufgelöst wird. Formuliert ist hier, dass geklärt werden soll, ob das nicht invasive Monitoring des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantierten Sensors gegenüber einer Vergleichsintervention zu einer Optimierung der Therapie führt. Endpunkt der Studie soll aber nicht die Optimierung der Therapie sein, sondern die dadurch (so die implizite Studienhypothese) erzielte Veränderung der Rate „harter klinischer“ Ereignisse, und zumindest nach Meinung eines Teils der G-BA Mitglieder der Veränderung der Lebensqualität. Dies sollte entsprechend unter §2 als Fragestellung und Studienhypothese formuliert werden, und es sollten die tatsächlichen Studienendpunkte und nicht die Optimierung der Therapie aufgeführt werden.</p>	<p>Zustimmende Kenntnisnahme. Aufgrund der Stellungnahme wurde der BE angepasst. Es wurde die Therapie als Element der Endpunktbeeinflussung eingefügt, sonst gibt es das typische logische Problem, dass Diagnostik an sich noch keine Endpunkte beeinflussen kann.</p>	<p>Der Beschlussentwurf wird wie folgt geändert: In § 2 wird wie folgt ergänzt: Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob [...] (Vergleichsintervention) <u>zu einer Optimierung durch eine optimierte Therapie zu einer Verbesserung patientenrelevanter Zielgrößen</u> führt (Endpunkte).</p>
	<p>Abbott</p>	<p>Wir sind weiterhin der Auffassung, dass die Vergleichsintervention den aktuellen leitliniengerechten Betreuungsstandard herzinsuffizienter Patienten abbilden sollte, d.h. leitlinienkonforme Therapie und Anpassung der Medikation auf Basis berichteter Symptome und klinischer Zeichen.</p> <p>Aktuell existiert kein Standard für nicht-invasives Monitoring von Gewicht und Blutdruck, der in der deutschen Kliniklandschaft konsistent angewendet wird, was dessen Einsatz in der Kontrollgruppe problematisch macht [Emani, 2017].</p> <p>Dessen ungeachtet wären wir bereit, eine Kontrollgruppe mit nicht-invasivem Monitoring von Gewicht und Blutdruck, wie in §4 gefordert, zu akzeptieren, sofern dieses Monitoring in allen beteiligten Studienzentren gleichermaßen durchgeführt wird und dessen Kosten nicht zu Lasten des Studienbudgets gehen, sondern von den Kostenträgern übernommen werden.</p>	<p>Kenntnisnahme, Änderungen zur Vergleichsintervention: siehe § 4.</p>	<p>keine Änderung zu § 2 des Beschlussentwurfs, Änderungen wurden in § 4 vorgenommen.</p>

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
§ 3 Population	DGK	<p>Bei der Patientenauswahl muss berücksichtigt werden, dass jeder mit dekompensierter Herzinsuffizienz hospitalisierte Patient zunächst im NYHA Stadium III-IV ist. Das Beschwerdebild fluktuiert. Deshalb ist es wichtig, festzulegen, dass in Frage kommende Patienten in einem definierten Zeitraum, der der Implantation vorangeht, z.B. 30 Tage, überwiegend im NYHA Stadium III gewesen sein sollten. Wie in Absatz 2.4 der „tragenden Gründe“ (TG) richtig festgestellt sollten diese Patienten leitlinienkonform therapiert sein, d.h. bis an ihre individuelle Verträglichkeitsgrenze auf titrierte Herzinsuffizienzmedikamente erhalten. Inwieweit Alter, Komorbiditäten, kognitive Situation und besonders Gebrechlichkeit (beziehungsweise die häusliche Situation) Ausschlusskriterien darstellen, ist möglichst genau zu definieren und sollte nicht der Interpretation durch den einschließenden Arzt überlassen werden. Zu fordern ist ferner, wie unter § 2 auch korrekt festgestellt, dass die Patienten mindestens eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz durchgemacht haben. Aufgrund des exponentiell abnehmenden Risikos der Rehospitalisierung nach einem stationären Aufenthalt ist aber zusätzlich zu fordern, dass (entsprechend den Einschlusskriterien der CHAMPION Studie) die Patienten innerhalb des letzten Jahres wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden. Anderenfalls würden möglicherweise auch Patienten mit nur mäßigem Rehospitalisierungsrisiko implantiert, bei denen der Benefit durch die Überwachung eventuell nicht groß genug wäre, um das teure Diagnostikverfahren zu rechtfertigen. Ein weiteres wichtiges Selektionskriterium ist die Patientenpräferenz. Nur Patienten, die ausdrücklich diese Form der Überwachung wünschen, sollten implantiert werden, weil anderenfalls die längerfristige Adhärenz an die vom Patienten selbst durchzuführende tägliche Selbstmessung des pulmonalarteriellen Drucks nicht gewährleistet ist.</p>	Aufgrund der Stellungnahme wurde der BE angepasst.	<p>Der Beschlussentwurf wird in § 3 Abs. 1 wie folgt ergänzt: Patientinnen und Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> - mit Herzinsuffizienz, die in den letzten 30 Tagen vor Studieneinschluss überwiegend dem Stadium NYHA III zuzuordnen waren, - mit hierdurch bedingter vorangegangener Hospitalisierung innerhalb der letzten 12 Monate,
		<p><i>Mündliche Stellungnahme:</i></p> <p><i>Auf die Frage: In einer Studie, die zu CardioMEMS gemacht wurde, sind durchschnittlich neun Patienten pro Zentrum rekrutiert worden. Die Frage wäre, ob Sie so etwas für realistisch halten, oder steigerbar, oder wie ist Ihre Ansicht dazu?</i></p> <p>Vielleicht muss ich, um diese Frage richtig gut beantworten zu können, doch ein paar generelle Bemerkungen machen zur Frage Herzinsuffizienz, optimiertes Disease-Management bei Herzinsuffizienz und dem möglichen Stellenwert, den die Deutsche Gesellschaft für Herz- und Kreislaufforschung der neuen Option der pulmonalen Drucküberwachung zwecks</p>		

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p>frühzeitiger Erkennung von Herzinsuffizienz zumisst. Herzinsuffizienz, das wissen wir alle, ist sehr, sehr häufig natürlich nur ein Segment dieser Patienten; das ist so bei Kohortenstudien: In der Größenordnung 30 bis 40 Prozent sind Patienten, die bei Entlassung aus dem Krankenhaus nach einer stattgehabten Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz symptomatisch im Sinne einer NYHA Klasse III oder noch höher bleiben. Die NYHA Klasse III ist etwas Fluktuierendes: 100 Prozent aller Dekompensierten sind mindestens NYHA III. Patienten können also weniger Symptome kriegen im Laufe der Zeit.</p> <p>Ihre Frage betrifft jetzt eigentlich die: Wie viele solcher Patienten gibt es denn in den Krankenhäusern, die man identifizieren kann und die vielleicht von der Implantation eines solchen pulmonalen Drucksensors profitieren? Da gibt es ganz viele. Das ist jetzt zunächst einmal die Antwort, weil Herzinsuffizienz einfach häufig ist: Über 70 Jahre sind es acht bis zehn, bis vielleicht bei Frauen noch mehr Prozent der Menschen, die so etwas haben. Aber nicht jeder dieser Patienten ist geeignet für diese spezielle Form des Monitorings. Es kommt jetzt wirklich darauf an, welche Einrichtung wir betrachten; ob wir ein Zentrum betrachten mit spezieller Expertise für Herzinsuffizienz, wo Problem- und Hochrisikopatienten betreut werden, da finden wir viele von denen. Wie viele man jetzt in einem durchschnittlichen Krankenhaus der Regelversorgung findet, das sind auch viele; aber vielleicht gar nicht so viele, die jetzt geeignet sind, den pulmonalen Drucksensor zu bekommen.</p> <p>Wer ist geeignet, den pulmonalen Drucksensor zu bekommen? Das ist vielleicht auch eine Frage, die sehr, sehr wichtig ist, geprüft zu werden, bevor man so eine Studie aufsetzt. Geeignet sind nur Patienten, die mit dieser Überwachungsmethode überhaupt umgehen können. Also, ein Patient, der zum Beispiel dieses Kissen, auf das er sich jeden Tag legen muss, um eine Druckmessung zu machen, nicht händeln kann, der ist nicht geeignet. Die Patienten sind alt, sind schwach, sind kognitiv eingeschränkt unter Umständen, und solche Patienten würden nicht profitieren.</p> <p>Patienten, die asymptomatisch oder oligosymptomatisch sind, die sich nach einer vielleicht erstmaligen Dekompensation wieder sehr gut erholen, sind Patienten, die nicht so ein wahnsinnig hohes Ereignisrisiko haben. Die können mit diesem Drucksensor umgehen, sind aber vielleicht andererseits nicht so geeignet, weil der Benefit, den die Low-Risk-Patienten von dieser Überwachungsmethode hätten, vielleicht nicht so groß sein</p>	<p>Aus der Stellungnahme wird deutlich, dass für den Studieneinschluss von Patientinnen und Patienten eine Abwägung dazu erforderlich ist, ob diese für die Maßnahme einer Implantation des Pulmonaldrucksensors geeignet sind. Dieser Aspekt wird daher bei der Beschreibung der Studienpopulation als 3. Spiegelstrich aufgenommen.</p>	<p>Der Beschlussentwurf wird wie folgt ergänzt: Als dritter Spiegelstrich in § 3 Absatz 1 wird aufgenommen: <u>[Patientinnen und Patienten] die sich für eine invasive Pulmonaldruckmessung eignen, wobei die Kriterien im Studienprotokoll festzulegen sind</u></p>

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p>wird, dass er diese Form, die ja auch teuer ist, der Drucküberwachung rechtfertigen würde. In diesem Spannungsfeld befinden wir uns – vielleicht will ich an dieser Stelle einmal aufhören, weil es schon eine ausführliche Auslassung war – wenn wir Patienten finden wollen. Das heißt, die neun Patienten pro Zentrum sind etwas, was von vielen, vielen Faktoren abhängt, ob das weit über- oder vielleicht weit unterschritten wird. Last, but not least, natürlich auch von der Kapazität des Zentrums – darüber wird man vielleicht separat noch sprechen müssen – solche Patienten adäquat zu führen, wozu erheblich Infrastruktur erforderlich ist, die nicht jedes Zentrum hat.</p> <p>(...)</p> <p><i>Auf die Frage: Sie hatten vorhin diese Patientenpopulationen doch als nicht klein, sondern als relativ groß und sehr heterogen beschrieben, die eine Herzinsuffizienz erleiden, haben dort relativ viele Aspekte genannt, um zu beschreiben, wer eher nicht geeignet wäre. Könnten Sie auch noch einen Versuch wagen, die Gruppe derer zu beschreiben, die Sie so vor Augen hätten, die tatsächlich, für einen, sagen wir mal, solchen Device oder für eine solche Methode dann tatsächlich interessant wären?</i></p> <p>Sie hatten vorhin beschrieben, dass auch die CardioMEMS-Patienten hinterher in einem Zentrum geführt werden sollten. Was meinen Sie mit „geführt werden sollten“, was sind das für Maßnahmen? Das klingt ein bisschen so, als wenn das doch etwas spezialisiertere Maßnahmen sind, und da würden wir gerne etwas mehr Licht im Dunkeln haben.</p> <p>Gerne. – Ich möchte zur Patientenauswahl ein paar Aspekte darlegen, die mir jetzt persönlich sehr wichtig scheinen und die auch auf eigenen Erfahrungen basieren, übrigens bereits mit KardioMEMS, wir haben einige Patienten inzwischen schon, die dieses Device haben. Das Erste ist, dass man Patienten, nachdem man sie aufgeklärt hat, zu einem positiven Statement bitten muss. Das heißt, nur Patienten, die meinen, dass sie diese Überwachungsform gern haben möchten, nur diese Patienten kommen überhaupt primär in Frage; niemand darf dazu überredet werden. Es wird nicht nützen, wenn die Patienten es selber nicht wollen. Punkt eins. Punkt zwei: Nur Hochrisikopatienten kommen in Frage, die wirklich häufiger zu dekomensieren drohen, weil bei diesen Patienten dann tatsächlich ein großer Effekt dieser Überwachung zu erwarten ist. Drittens, Patienten, die das Selbstmonitoring auch durchführen können. Also, das sind vielleicht die drei wichtigsten Faktoren; auch das ist eine heterogene Gruppe.</p>		

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p>Es gibt die Patienten der systolischen Dysfunktion, die ja auch von Pharmakotherapie ganz gut profitieren. Es gibt – und das ist meines Erachtens für KardioMEMS absolut einmalig, aber auch diese Patienten mit der nicht-systolischen Herzinsuffizienz, die sehr häufig dekomensieren, deren Prognose auch schlecht ist und wo wir nicht so viel in der Hand haben; bei diesen Patienten haben auch die CHAMPION-Daten gezeigt, dass die sehr profitieren können, was da angepasst wird, ist hauptsächlich die diuretische Therapie. Für diese Patienten würde ich mir persönlich sehr viel erwarten. Wir müssen da ein Händchen entwickeln, welche das dann sind. Wir werden da auch noch unsere eigene Selektion sicher optimieren müssen.</p> <p>Wichtig ist halt – jetzt komme ich zu Punkt zwei –, dass der pulmonale Drucksensor oder irgendeine Methode, will ich vielleicht mal sagen, die uns den Pulmonaldruck nicht invasiv, atraumatisch mitteilt – im Moment gibt es da nur diesen –, ein Tool der ganz, ganz frühen Erkennung der beginnenden Dekompensation ist. Die Infrastruktur, die ich angemahnt habe, ist deshalb erforderlich, weil ohne eine strukturierte Reaktion, die schnell und ohne Verzögerung auf den Befund folgt, natürlich dieses Tool auch keine nützliche Wirkung hat. Dann ist es natürlich als Zweites so, dass dieses Tool auch dann nicht nützt, wenn der Patient nicht selber seine sonstige Herzinsuffizienztherapie und die Therapie seiner Komorbiditäten optimal selbst unterstützt in Zusammenarbeit mit Herzinsuffizienzspezialisten.</p> <p>Das bedeutet: wir müssen nicht nur dieses Tool gut überwachen und dann adäquat reagieren, sondern wir brauchen einen informierten Patienten, der weiß, warum es wichtig ist, seine Therapien einzunehmen, der darum weiß, dass auch nichtpharmakologische Therapien und Bewegung essenziell sind, der sich bemüht, auch selber etwas beizutragen zu seinem Krankheitsmanagement. Dies setzt an dem Zentrum, wo der Patient betreut ist, eine Infrastruktur voraus, die zum Beispiel einfach Personal vorhält, das mit dem Patienten kommuniziert und es dem Patienten ermöglicht, diesen Informiertheitsgrad zu haben, um auch seine Krankheit selber gut zu therapieren, dadurch seine Pillen einnimmt und seine Sachen macht. Das ist nicht trivial, es ist mit Sicherheit nichts, was in der Hausarztpraxis sozusagen komplementär durchgeführt werden kann, weil der Zeitaufwand, der damit verbunden ist, nicht vom Haushalt geleistet wer-</p>		

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		den kann. Es setzt aber gleichzeitig Personal voraus, was von der Krankheit richtig viel versteht, weil man sonst diese Ergebnisse nicht bekommt. Das bedeutet eine kardiologen-geführte, spezialisierte Herzinsuffizienz-kraft zum Beispiel. Die kann wiederum nur an so einem Zentrum sein.		
	Abbott	Grundsätzlich stimmen wir der Definition der Patientenpopulation zu. In Anbetracht der Tatsache, dass die NYHA-Klasse je nach Beschwerdebild, z.B. nach Dekompensation fluktuiert, sollte das Einschlusskriterium „Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III“ als „primär NYHA III im Zeitraum von 30 Tagen vor der Indikationsstellung“ definiert werden. Um mit der Zweckbestimmung des CardioMEMS HF Systems übereinzustimmen, muss zumindest eine der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 12 Monaten vor der Implantation des Sensors stattgefunden haben. Darüber hinaus schlagen wir vor, das Kriterium „Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III“ mit „unabhängig von der Auswurf-Fraktion (EF)“ zu ergänzen. Die Ergebnisse der CHAMPION-Studie zeigen sowohl für Patienten mit reduzierter wie auch mit erhaltener EF einen signifikanten klinischen Nutzen. Da eine leitliniengerechte Therapie aktuell nur für Patienten mit reduzierter EF existiert, kann das Einschlusskriterium einer „zum Zeitpunkt der Randomisierung leitlinienkonformen optimalen Behandlung“ nur für diese Gruppe gelten.	Aufgrund der Stellungnahme wurde der BE angepasst.	Der Beschlussentwurf wird in § 3 Abs. 1 wie folgt ergänzt: Patientinnen und Patienten - mit Herzinsuffizienz, die in den letzten 30 Tagen vor Studieneinschluss überwiegend dem Stadium NYHA III zuzuordnen waren, - mit hierdurch bedingter vorangegangener Hospitalisierung innerhalb der letzten 12 Monate,
§ 4 Intervention/ Vergleichsintervention	DGK	1. Intervention Wie bereits in unserer ersten Einschätzung der Studie vom 18.11.2016 im G-BA Fragebogen formuliert, fehlen aktuell in Deutschland Betreuungsstandards, die ein wie auch immer geartetes nicht invasives Monitoring einschließen, in der Routineversorgung herzinsuffizienter Patienten weitgehend. Sie würden derzeit auch nicht durch die Kostenträger abgedeckt, weshalb auch die aktuellen Versorgungsmöglichkeiten nicht wirklich den Empfehlungen der Leitlinien (1) entsprechen. Es erscheint aus Sicht der DGK daher unverändert problematisch, eine Vergleichsintervention in das Studiendesign aufzunehmen, bei der Patienten tägliche Messungen von Vitalparametern selbst durchführen und dann das Messergebnis einem Leistungserbringer im Gesundheitssystem kommunizieren, da heute auch ein Training in Selbstüberwachung und entsprechende dafür geeignete Messgeräte nicht generell verfügbar gemacht und finanziert werden. Der Beschlussentwurf definiert bisher auch nicht, wie genau diese Messwerte erhoben und kommuniziert werden sollen - ob elektronisch oder telefo-	Position KBV, DKG: Kenntnisnahme Position GKV-SV: bei der in der Kontrollgruppe durchgeführten Kontrollintervention handelt es sich aus Sicht der GKV um grundsätzlich bereits jetzt im Rahmen der GKV erbringbare Leistungen, unabhängig davon, ob die derzeitige Vergütung den Aufwand ausreichend abbildet oder nicht. Hintergrund ist, dass ein in der Studie gemessene Effekt zugunsten des Pulmonaldruckmonitorings	Position KBV, DKG: Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen. GKV-SV: Der Beschlussentwurf wird in § 4 Absatz 2 Satz 1 wie folgt geändert (schließt sich KBV, DKG an): Als Vergleichsintervention kommt ein Monitoring ohne pulmonalarterielle Druckmessung zum Einsatz, das allein die regelmäßige tägliche Selbstmessung von mindestens Körpergewicht und

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p>nisch. Ggf. ist hier eine IT-Infrastruktur erforderlich, immer aber medizinisch geschultes Personal, welches die Messergebnisse entweder (bei elektronischer Übertragung) am PC oder aber am Telefon engmaschig zur Kenntnis nimmt, interpretiert und erforderliche Maßnahmen einleitet. Wie auch immer diese Maßnahme ausgestaltet wird, führt sie in jedem Fall zu einem engen und regelmäßigen Kontakt mit medizinischem Fachpersonal, wie er im Versorgungsalltag derzeit Patienten nicht zur Verfügung steht. Eine so intensive „Usual Care“ ist in ihren Auswirkungen nicht abzuschätzen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit ist aber die Fallzahlschätzung, die auf den Daten der CHAMPION Studie (2) beruht, dann auch nicht mehr zutreffend. Daher bekräftigt die DGK nochmals, dass der Vergleich zweier Interventionen, von denen die eine, nämlich die Vergleichsintervention, bisher nicht ausreichend wissenschaftlich evaluiert ist, aus ihrer Sicht zum Erreichen des in der Richtlinie formulierten Studienziels wissenschaftlich nicht zielführend ist.</p> <p>Wie oben bereits dargelegt, ist die Versorgung mit einem Drucksensor in der Pulmonalarterie ferner nur eine Komponente der Studienintervention. Der Sensor erfasst, wenn der Patient korrekt die Eigenmessung vornimmt, täglich 18 Sekunden lang den pulmonalarteriellen Druck. Aus den Messergebnissen ergeben sich Trendkurven, die von geschultem medizinischem Personal engmaschig zur Kenntnis genommen werden müssen. Daran erst schließt sich die zwingend notwendige zweite Komponente an, die mit der Interpretation der Druck-Trendkurven beginnt. Weisen diese Abnormitäten auf (ansteigender/zu hoher oder abfallender/zu niedriger pulmonalarterieller Druck) müssen im Rahmen dieser zweiten Komponente zeitnah gezielte Therapiemaßnahmen ergriffen werden, bei deren Ausgestaltung die spezielle Situation des einzelnen Patienten eine Rolle spielt und zu deren Planung medizinisches Fachwissen nötig ist. Ohne eine solche verzögerungsfreie und effektiv organisierte auf dem Monitoring beruhende medizinische Managementstrategie wäre der Sensor per se als frühzeitiger Indikator einer drohenden Verschlechterung der Herzinsuffizienz sinnlos. Dies bedeutet, dass nicht nur der Sensor selbst, sondern auch die bisher im Beschlussentwurf nicht näher bezeichnete Effektorseite zielführend und detailliert definiert und in der Studie für alle Studienzentren vorgehalten werden müssen. Um die Adhärenz der Patienten an alle Formen der Selbstmessungen langfristig zu erhalten und so einen</p>	<p>auch tatsächlich auf diese Intervention zurückzuführen ist und nicht beispielsweise dadurch zustande kommt, dass diese Patientinnen und Patienten engmaschiger und intensiver betreut werden. Es kommt hinzu, dass das Pulmonaldruckmonitoring einen invasiven Eingriff erfordert. Diesem Risiko muss ein Vorteil gegenüber stehen der das Risiko rechtfertigt, und nicht ebenso durch eine nicht-invasive Intervention erreichbar ist.</p> <p>Position PatV: Die Patientenvertretung folgt dem Hinweis der DGK, dass als Vergleichsintervention eine leitliniengerechte Therapie durchzuführen ist. Diese entspricht der aktuell üblichen Versorgung („Usual Care“) herzinsuffizienter Patientinnen und Patienten im Deutschen Gesundheitssystem, sodass somit der mögliche Mehrwert der invasiven Pulmonaldruckmessung für Hochrisikopatienten unter den Bedingungen der Normalversorgung untersucht werden kann.</p>	<p>Blutdruck sowie die Erfassung von Symptomen umfasst.</p> <p>PatV: Der Beschlussentwurf wird in § 4 Abs. 2 Satz 1 wie folgt geändert: Als Die Vergleichsintervention ist die leitliniengerechte Therapie kommt ein Monitoring ohne pulmonalarterielle Druckmessung zum Einsatz, das allein die regelmäßige Selbstmessung von mindestens Körpergewicht und Blutdruck sowie die Erfassung von Symptomen umfasst.</p>

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p>optimalen Wirkungsgrad zu gewährleisten, sind die Patienten ferner durch das Personal, das regelmäßig mit ihnen über die Druckmessungen kommuniziert, auch hinsichtlich anderer Aspekte der Herzinsuffizienztherapie, wie gesunden Lebensstil, körperliche Bewegung und Wirkungsweise der verordneten Medikamente, zu schulen. Aktuelle amerikanische Publikationen belegen, dass bei der wissenschaftlichen Evaluation des CardioMEMS Monitoring Systems in den US der Ausgestaltung der Nachbetreuung viel Aufmerksamkeit gewidmet wird (3) und, dass unter diesen Umständen auch bei der Anwendung des Sensors außerhalb von Studien hervorragende klinische Ergebnisse erzielt werden können (4).</p> <p>2. Vergleichsintervention</p> <p>Letztlich sollte als Vergleichsintervention, wenn trotz der oben begründeten anderslautenden Empfehlung der DGK an ihr festgehalten würde, sinnvollerweise der oben skizzierte auch dem drahtlosen Monitoring mittels pulmonalarterieller Druckmessung nachgeschaltete Versorgungsalgorithmus verwendet werden. Wie oben ausgeführt, ist eine solche Versorgungsleistung bedauerlicherweise derzeit in Deutschland für herzinsuffiziente Patienten nicht verfügbar. Sie dürfte auch für sich genommen das Potential haben, die Prognose und Lebensqualität der Patienten zu verbessern, wie die wissenschaftliche Evaluation des im deutschen Gesundheitssystem entwickelten Versorgungsprogramms HeartNetCare-HFTM belegt (5). Auf die sich hieraus notwendig ergebenden Probleme bei der Fallzahlschätzung wurde oben bereits hingewiesen.</p> <p>Die DGK ist vor diesem Hintergrund nach wie vor der Auffassung, dass ein Vergleich mit der aktuell üblichen Versorgung herzinsuffizienter Menschen im Deutschen Gesundheitssystem zielführender wäre, um den möglichen Mehrwert des CardioMEMS-Monitorings für Hochrisikopatienten unter den Bedingungen der Normalversorgung herauszuarbeiten, und dass daher auf die Vergleichsintervention in der Kontrollgruppe verzichtet werden sollte.</p>		
		<p><i>Mündliche Stellungnahme</i></p> <p><i>Auf die Frage zur Intervention bzw. Vergleichsintervention. Können Sie aus Ihrer Sicht zusammenfassen, ob dann so etwas wie zum Beispiel optimierte leitliniengerechte Versorgung in der Vergleichsgruppe vielleicht wie eine Vergleichsintervention wäre? Vielleicht können Sie noch kurz et-</i></p>	<p>Position KBV, DKG: Kenntnisnahme</p> <p>Position GKV-SV: Die Vergleichstherapie ist an der Fragestellung orientiert, wie</p>	<p>Position KBV, DKG: Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p> <p>PatV: Der Beschlussentwurf wird in § 4 Abs. 2 Satz 1 wie</p>

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p><i>was dazu sagen, wie Sie das einschätzen, auch mit dem Blutdruckmessen, Gewichtsmessen, wie häufig sollte das sein; das würde uns interessieren.</i></p> <p>Herzlichen Dank für diese Frage, die tatsächlich aus meiner Sicht in das Herz überhaupt jedweder Herzinsuffizienztherapie trifft. Die Usual Care, die wir anbieten können im Moment in Deutschland, ist vielleicht in mancher Hinsicht nicht angepasst an das hohe Risiko, das manche Herzinsuffizienzpatienten haben und wo man dringend darauf angewiesen ist, diese Patienten kompetent zu machen und zur gemeinsamen Bewältigung des Krankheitsgeschehens mit einem herzinsuffizienzerfahrenen Betreuungsteam, was ein Arzt, aber auch nichtärztliche Menschen beinhaltet, den Patienten in dieses Team mit reinzubringen. Das ist dringend erforderlich, wenn man so etwas Anspruchsvolles wie eine pulmonale Druckmessung macht. Es ist aber auch erforderlich, wenn man – wie muss man sagen? – in anderen Ländern übliche Patienten routinemäßiger dazu gewinnt, selbst Überwachungen zu machen. Das ist jetzt etwas, was in Deutschland nicht so implementiert ist, dass ein herzinsuffizienter Patient mit einem Plan der Selbstüberwachung – Blutdruckmessung, Prüfung von Herzinsuffizienzzeichen und Gewichtsverläufen – entlassen wird, dass Patienten wirklich selber daran mitarbeiten. Das heißt, wenn wir formulieren, dass wir eine Usual Care machen möchten, wo Patienten täglich Blut und Herzfrequenz und dann sinnvollerweise dann auch Herzinsuffizienzzeichen, Gewicht etc. monitorieren, dann können wir überhaupt nicht davon ausgehen, dass das in Deutschland Usual Care ist.</p> <p>Es ist ja auch einer meiner Haupteinwände gegen das vorgeschlagene Studiendesign mit einer Vergleichsintervention gewesen, dass wir das leider im Moment nicht machen. Es gibt in Deutschland eine einzige randomisierte, kontrollierte und auch einigermaßen große Studie, die mir bekannt ist, die aus unserem Haus stammt – und das Paper dazu auch aus meiner Feder –, dass wir also Patienten eine Blutdruck- und Selbstüberwachung ermöglicht haben, die Patienten informiert haben über ihre Krankheit und die Therapie überwacht haben. Wir haben damit ja ganz gute Erfolge gehabt, dass Schwestern in lockeren Abständen diese Patienten kontaktiert haben und diese Selbstmessungen mit den Patienten gemeinsam beurteilen. So etwas ist keine Usual Care in Deutschland, sodass alle Selbstmessungen eigentlich bereits eine Intervention sind und wir müssen uns, wenn wir diese Studie planen, ganz genau überlegen, was</p>	<p>in den Tragenden Gründen nunmehr erläutert wird: Um den Effekt der invasiven Messung des pulmonalarteriellen Drucks beurteilen zu können, soll in beiden Gruppen ein Monitoring eingesetzt werden. Hierzu wird in der Kontrollgruppe ein nicht-invasives Monitoring mittels regelmäßiger Messung von zumindest Körpergewicht und Blutdruck eingesetzt und in der Interventionsgruppe das auf der Messung des pulmonalarteriellen Drucks basierende. Nur so kann ein grundsätzlicher Effekt eines Monitorings bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz von einem spezifischen Effekt der invasiven Messung des pulmonalarteriellen Drucks unterschieden werden</p> <p>Position PatV: Änderung der Vergleichsintervention in optimierte Versorgung nach Leitlinien.</p>	<p>folgt geändert: AlsDie Vergleichsintervention <u>ist die leitliniengerechte Therapie-</u>kommt ein Monitoring ohne pulmonalarterielle Druckmessung zum Einsatz, das allein die regelmäßige Selbstmessung von mindestens Körpergewicht und Blutdruck sowie die Erfassung von Symptomen umfasst.</p>

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p>wir damit machen einerseits; Sie als Patientenvertreter sind besonders verantwortlich dafür, sich zu überlegen, ob die Summe von Messungen, die unter Umständen von einem Patienten im Rahmen der Studie gefordert wird, also Blutdruck und diese Vitalparameter messen, eventuell sogar elektronisch messen und übertragen, täglich, plus in der Interventionsgruppe noch die pulmonale Druckmessung.</p> <p>Ich habe ein Statement einer Patientin in Erinnerung, die mir gesagt hat im Kontext von Studien: Wissen Sie, ich habe eine schwere Krankheit, ich habe nicht mehr lange zu leben, möchte nicht so viel Zeit auf Ihre Studie verwenden, auch eine Telemedizin-Studie. Solche Patienten nehmen da nicht teil. Das bedeutet mein erstes Statement: Das ist keine Usual Care. Mein zweites Statement: Wenn man so eine Studie designt, muss man die so machen, dass sie positive Aspekte für Patienten beinhaltet; sonst wird man keine Teilnehmer gewinnen. Das bedeutet, dass in der Usual Care nicht noch ein aufwendiger entpersonalisierter Messvorgang verlangt werden kann, der den Patienten einfach gar nichts bringt. Die Patienten sind älter, alleinstehend, die finden es gut, wenn jemand alle zwei Wochen mal anruft und sagt: Wie geht es dir? Darf ich mal hören, wie deine Druckkurven sich verhalten haben? Können wir was für dich machen? Das ist etwas, was als Usual Care für Patienten positiv und akzeptabel ist. Intensive tägliche Messungen ohne persönliche Rückkopplung halte ich auch für einen Killer im Zusammenhang mit so einer Studie, was die Studiencompliance angeht. – Ist das jetzt schon beantwortet?</p>		
	Abbott	<p>1. Intervention</p> <p>- In der vorliegenden Fassung des Richtlinienentwurfs wird ein zusätzliches Telemonitoring von Gewicht und Blutdruck analog der Kontrollgruppe für die Interventionsgruppe neu eingeführt.</p> <p>Die Forderung „Die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe erhalten zusätzlich zum invasiven Monitoring dasselbe nicht-invasive Monitoring wie die Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe“ verändert die Zielsetzung der Studie von einer Evaluierung des Effekts eines Monitorings mittels PA-Druckmessung im Vergleich zu nicht-invasivem Monitoring hin zu einer Untersuchung des Zusatz-Effekts eines Monitorings mittels PA-Druckmessung, das zusätzlich zu nicht-invasivem Monitoring durchgeführt wird, im Vergleich zu nicht-invasivem Monitoring. Da die Zielsetzung des Monitorings mittels PA-Druckmessung in einer effektiveren</p>	<p>Zustimmung zur Einschätzung, dass ein zusätzliches nicht-invasives Monitoring in der Interventionsgruppe die zu prüfende Methode verändert und daher darauf verzichtet werden sollte. Die genaue Operationalisierung der Monitoring-Verfahren in beiden Gruppen, einschließlich der aus den Messwerten resultierenden diagnostischen und therapeutischen Entschei-</p>	<p>Der Beschlussentwurf wird wie folgt geändert: § 4 Absatz 1 Satz 2 wird gestrichen: Ferner wird auch ein Monitoring, das die regelmäßige Selbstmessung von mindestens Körpergewicht und Blutdruck sowie die Erfassung von Symptomen umfasst, durchgeführt</p>

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p>Behandlung der Herzinsuffizienz-Patienten nicht zusätzlich zu Telemonitoring von beispielsweise Gewicht sondern an Stelle dieser Methoden besteht, sollen die Patienten der Interventionsgruppe nur einem Telemonitoring des PA-Drucks unterzogen werden und die Therapieentscheidungen primär auf den PA-Druckwerten basieren [Heywood, 2017].</p> <p>Eine Monitoring-Kombination aus PA-Druck, Gewicht und Blutdruck hat eine erhebliche Verzerrung zur Folge, die sich auch auf die Lebensqualität und die Patienten-Compliance/-Präferenz auswirken dürfte, da die Interventionsgruppe einem zusätzlichen Telemonitoring unterzogen wird, das in der Realität nicht stattfinden würde.</p> <p>Mit der Veränderung des zu untersuchenden Konzepts der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III wäre einer Erprobungsstudie die Grundlage entzogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine mögliche Abweichung „von den Vorstellungen des Herstellers (tägliches Pulmonaldruck-Monitoring)“ durch die wissenschaftliche Institution, wie von der GKV in den Tragenden Gründen §4 Absatz (3) adressiert, würde ebenfalls das zu untersuchende Konzept des PA-Druck Monitorings, das in der Champion Studie erfolgreich getestet wurde und auch außerhalb klinischer Studien hervorragende Ergebnisse zeigt (1,2), fundamental ändern und damit der Studie die Grundlage entziehen. - Das Monitoring-Verfahren, einschließlich der aus den PA-Druckwerten resultierenden diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen, muss in der finalen Richtlinie definiert sein, um hier Klarheit zu schaffen. <p>2. Kontrollgruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> - Da gemäß Richtlinienentwurf kein CardioMEMS Sensor in der Kontrollgruppe implantiert werden soll, ist eine Verblindung mittels einer (Light-)Sham-Prozedur nicht möglich. Auch wenn man durch eine Rechts-herz-Katheterisierung eine Sensor-Implantation simulieren kann, wäre eine Verblindung dennoch nicht möglich, da eine Sensorabfrage/ Datenübertragung ohne implantierten Sensor nicht simuliert werden kann. - Ein strukturiertes telemedizinisches Versorgungskonzept (Disease Management Programm, DMP) basierend auf Gewicht und Blutdruck – wie als Komparator vorgeschlagen – führt zu einer Verzerrung, da es weder der aktuellen besten medizinischen Praxis entspricht noch von den 	<p>dungen, sollen durch die unabhängige wissenschaftliche Institution im Studienprotokoll definiert werden.</p> <p>PatV: Änderung der Vergleichsintervention in optimierte Versorgung nach Leitlinien (siehe oben).</p>	<p>KBV/DKG: Der Beschlussentwurf wird wie folgt geändert: Abs. 3 Satz 2 wird gestrichen: ²Die Frequenz des Monitorings sowie die Parameter der regelmäßigen nichtinvasiven Selbstmessung sollen in beiden Gruppen übereinstimmen.</p>

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p>Kostenträgern vergütet wird, aber herangezogen wird, um den Nutzen des PA-Druck Monitorings mit dem aktuellen leitliniengerechten Versorgungsstandard zu vergleichen. Wir sind bereit, diesen Komparator zu akzeptieren. Das Monitoring-Verfahren, einschließlich der aus den PA-Druckwerten resultierenden diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen, muss aber bereits in der finalen Erprobungs-Richtlinie definiert sein, um hier Klarheit zu schaffen.</p> <p>Da der G-BA ein HF-DMP basierend auf täglicher Gewichts- und Blutdruckmessung als Komparator vorsieht, das im aktuellen Vergütungssystem nicht abgebildet ist, gehen wir davon aus, dass diese Kosten nicht das Studienbudget belasten, sondern von den Kostenträgern übernommen werden.</p> <p>3. Patientenmonitoring</p> <p>Das Patientenmonitoring (Messung/Übertragung durch Patienten und Datenevaluierung im Studienzentrum) können für beide Gruppen gleich gestaltet werden. Die Anzahl der Patientenkontakte hängt von den erhobenen Datenwerten unterschiedener Vitalparameter (PA-Druck, Blutdruck, Gewicht) ab und ist damit nicht notwendigerweise gleich in beiden Gruppen.</p> <p>4. Endpunktanalyse</p> <p>Die Endpunktbewertung muss von einem verblindeten Endpunktkomitee vorgenommen werden.</p>		
<p>§ 5 Endpunkte</p>	<p>DGK</p>	<p>Hier differieren die Positionen von KBV/GKV-SV, PatV und DKG beträchtlich. Die DGK nimmt hier zu den einzelnen Positionen gesondert Stellung, da die richtige Auswahl des primären und auch der sekundären Endpunkte ebenfalls von zentraler Wichtigkeit für den Erfolg der Studie ist.</p> <p>1. Primärer Endpunkt</p> <p><i>Position KBV und GKV-SV:</i> Der hier formulierte primäre Endpunkt, nämlich die „Anzahl der lebend außerhalb des Krankenhauses verbrachten Tage innerhalb von 365 bzw. 730 Tagen ist die reziproke Form des üblicheren Endpunktes „Verlorene Tage aufgrund von Hospitalisierungen bzw. Todesfällen“. Dieser Endpunkt ist deshalb vorteilhaft, weil er auch dazu dienen kann, unter Einbeziehung weiterer Parameter den gesundheitsökonomisch wichtigen Parameter „Qualy“ zu bestimmen. Allerdings bleibt zu berücksichtigen, dass herzkranken Patienten nicht selten auch zu</p>	<p>Zustimmende Kenntnisnahme der Ausführungen zum primären Endpunkt. Die Dauer der Nachbeobachtung soll auf 12 Monate begrenzt werden, gleichzeitig wird dem Vorschlag für einen kombinierten Endpunkt gefolgt, um durch das damit verbundene Überlegensdesign sowohl eine der Invasivität der Intervention angemessene Beurteilung zu ermöglichen, als auch Aufwand und erwartete Erkenntnisse in</p>	<p>Der Beschlussentwurf wird in § 5 Absatz 1 wie folgt geändert: <u>Primärer Endpunkt ist ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und ungeplanten herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen.</u></p> <p>Der Beschlussentwurf wird § 5 Absatz 2 Satz 1 Spiegelstrich 4 wie folgt geändert (PatV und DKG rücken von</p>

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p>diagnostischen oder therapeutischen Prozeduren wie einer Herzkatheteruntersuchung oder einer Schrittmacherimplantation hospitalisiert werden. Aus diesem Grunde ist es sinnvoll, hier lediglich ungeplante Hospitalisierungen zu berücksichtigen. Ferner werden herzinsuffiziente Patienten in etwa 40-50% wegen nicht kardialer Ursachen hospitalisiert, z.B. aufgrund von Komorbiditäten wie Infektionen, Anämie, COPD oder Niereninsuffizienz. Diese Hospitalisierungen können durch CardioMEMS nicht oder allenfalls teilweise vermindert werden und sollten daher nicht Teil des primären Endpunktes sein. Es ergibt sich damit, dass der von der DGK bereits früher vorgeschlagene primäre Endpunkt „Verlorene Tage aufgrund von ungeplanten Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz (oder aus kardiovaskulärer Ursache) und Tod jeder Ursache“ weiterhin als der sinnvollste erscheint. Dieser Endpunkt wurde bereits in mehreren telemedizinischen Studien erfolgreich verwendet (z.B. von Cleland J.G. et al (6)).</p> <p>Im Sinne einer möglichst ökonomischen Studiendurchführung, bei der auch die Ergebnisse so rasch wie möglich verfügbar werden, erscheint es aus Sicht der DGK des Weiteren sinnvoll, die Studiendauer für den letzten eingeschlossenen Patienten relativ kurz zu wählen, z.B. 180 Tage, und die früher eingeschlossenen Patienten während der gesamten Studiendauer zu beobachten. Geht man von einer Rekrutierungsdauer von ca. 3 Jahren aus, ergibt sich so eine Gesamtstudiendauer von 3.5 Jahren bei einer medianen Beobachtungsdauer von immerhin ca. 18-22 Monaten, was ausreichend erscheint. Die Gesamtstudiendauer verkürzt sich somit, ohne dass Informationen über den Langzeitverlauf fehlen, um 0,5 bis 1,5 Jahre.</p> <p>Bei der Entscheidung, ob Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder aus kardiovaskulärer Ursache in den Endpunkt eingehen sollen, ist zu berücksichtigen, dass die Differenzierung zwischen diesen beiden Hospitalisierungsursachen im Einzelfall schwierig sein kann. Somit könnte die Hospitalisierung wegen kardiovaskulärer Ursache die „saubere Lösung“ darstellen.</p> <p><i>Position PatV:</i> Der von dieser Seite geforderte kombinierte Endpunkt weist einige Nachteile auf. So sind Todesfälle aus kardiovaskulärer Ursache schwer beweisbar, insbesondere wenn Patienten außerhalb des Krankenhauses versterben. Die Todeszertifikate bilden leider die tatsächliche Todesursache oft nicht suffizient ab. Man überließe hier die „Adjudizierung“</p>	<p>einem angemessenen Rahmen zu halten, bei gleichzeitig hochwertiger wissenschaftlicher Aussagekraft der Studie.</p> <p>Kenntnisnahme der Ausführungen zum sekundären Endpunkt. Die genaue Operationalisierung insbesondere der sekundären Endpunkte wird der unabhängigen wissenschaftlichen Institution überlassen.</p>	<p>ihren ins SN-Verfahren gebrachten Positionen ab):</p> <ul style="list-style-type: none"> die Anzahl <u>und</u> <u>Dauer ungeplanter</u> herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen und (...)

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p>dem wahrscheinlich weder sehr interessierten noch entsprechend spezifisch geschulten Hausarzt, der die Leichenschau durchführt. Zu den Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz siehe bitte oben. Entscheidend ist, dass auch repetitive Ereignisse quantifizierbar gemacht werden müssen, also wiederholte Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz, was bei diesem kombinierten Endpunkt nicht trivial ist.</p> <p><i>Position DKG:</i> Primäres Ziel der nicht invasiven Drucküberwachung in der Pulmonalarterie ist ja die Vermeidung von kardialen Dekompensationen. Da diese lebensgefährlich sind, münden sie meist in einer Hospitalisierung. Gleichzeitig beschleunigen sie aber auch die Progression der Herzinsuffizienz und führen zum früheren Tod. Die Vermeidung von Hospitalisierungen erlaubt entsprechend eine bessere Stabilisierung der Herzinsuffizienz und verringert dadurch auch die Todesrate (7). Der Einsatz einer teuren und aufwändigen Überwachungs- und Behandlungsmethode lässt sich aus Sicht der DGK nur durch positive Effekte auf beide Endpunkte rechtfertigen. Der Nachweis der Nichtunterlegenheit stellt entsprechend keine Endpunktoption dar. Der ko-primäre Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erscheint dagegen sinnvoll.</p> <p>2. Sekundärer Endpunkt</p> <p><i>Position KBV-GKV-SV:</i> Es ist auch aus Sicht der DGK sinnvoll, die Komponenten des primären Endpunktes separat als sekundäre Endpunkte zu untersuchen. Die „Häufigkeit und Schwere von Symptomen der Herzinsuffizienz“ ist dagegen zu deskriptiv. Es wäre sinnvoller, die Rate der Verschlechterungen von Symptomen der Herzinsuffizienz („worsening heart failure“) zu untersuchen. Dies ist auch ein moderner sekundärer Endpunkt zahlreicher Arzneimittelstudien. Hinsichtlich der Lebensqualität ist es sinnvoll, entweder als ko-primären Endpunkt oder aber als sekundären Endpunkt Variablen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, z.B. mittels des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (8) bestimmte Summenscores, zu erfassen. Daneben schlägt die DGK die Erfassung des EQD-5 (9) vor, der die Möglichkeit gesundheitsökonomischer Aussagen bietet. Bei der Erfassung der Häufigkeit und der Schwere unerwünschter Ereignisse muss davon ausgegangen werden, dass hier extrem viele Ereignisse anfallen werden, von denen die Mehrzahl im Krankheitsverlauf bei</p>		

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p>Herzinsuffizienz erwartet ist, so dass das Meldewesen vorhersehbar sehr zeitaufwändig sein wird. Die Erfassungsmethode und auch die Definition der als unerwünschte Ereignisse zu meldenden Events sollte dies berücksichtigen, um den Aufwand der Studie im Rahmen zu halten.</p> <p><i>Position PatV:</i> Siehe bitte die obigen Darlegungen.</p> <p><i>Position DKG:</i> Siehe bitte die obigen Ausführungen.</p> <p>Aus Sicht der DGK sollten ferner Effekte des Monitorings auf die Therapietreue und in der Konsequenz auch auf das kognitive Leistungsvermögen der Patienten erfasst werden (z.B. mit dem MMSE oder MOCA-Test). Im Hinblick auf die hohe prognostische Relevanz psychischer Endpunkte wie Depression oder Angst (10, 11) sollten auch diese als sekundäre Endpunkte erfasst werden, z.B. mit dem 9-Item Gesundheitsfragebogen (Patient Health Questionnaire, PHQ-9) (8) und einem Fragebogen zur Angsterfassung (z.B. 7-Item Generalized Anxiety and Depression Questionnaire, GAD-7) (12). Weiter erscheint aus Sicht der DGK sinnvoll, während der gesamten Studiedauer die Qualität der Herzinsuffizienzbehandlung und die Häufigkeit der Anpassung von Herzinsuffizienzmedikamenten in beiden Studienarmen zu dokumentieren und zu vergleichen.</p>		
		<p><i>Mündliche Stellungnahme:</i> <i>Auf die Frage: Wie können Sie sich erklären, dass der auch von Ihnen favorisierte Endpunkt mit den Days-lost eine doppelt so hohe Fallzahl benötigt wie der kombinierte Endpunkt, den die Firma Abbott vorschlägt? Es sind ja beides quasi kombinierte Endpunkte. Uns hat etwas irritiert, wie sehr da die Fallzahlschätzungen auseinandergehen, nämlich um den Faktor 2 in diesem Fall.</i></p> <p>Wir haben ja keine Fallzahlschätzung selbst durchgeführt, das heißt, ich weiß nicht, ob Sie jetzt Berechnungen angestellt haben, die dann dazu führen. Ich denke einmal, wir haben ein Riesiesenproblem, dass wir Fallzahlen nur ganz schwer berechnen können und dass sie vor allen Dingen ganz unterschiedlich ausfallen, je nachdem, wie wir die Kontrollintervention machen. Also, ich darf vielleicht ganz kurz noch einmal aus unse-</p>	<p>Die Fallzahlschätzung kann zum Zeitpunkt der Richtlinienerstellung nur sehr grob erfolgen, eine verlässlichere Schätzung ist erst mit fertigem Studienprotokoll möglich und kann daher erst von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution durchgeführt werden.</p>	

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p>rer eigenen Studie zitieren, die INH-Studie, wo wir Patienten nach Dekompensation in ein lockeres Disease-Management eingeschlossen haben, wo die Patienten gemäß ihrer Bedürfnisformulierung, die wir vorher auch geklärt hatten, wo sie gesagt haben: Wir möchten nicht laufend irgendwohin kommen, weil wir schlecht dran sind, alt, der Transport ist schwierig, wir möchten am liebsten eine telefonbasierte Intervention und möchten uns zu Hause messen. Und wir möchten, dass wir in dem Netz zwischen Klinik und Hausarzt einen Kardiologen haben. Das ist das Setting gewesen. Wir haben bei diesen Patienten in der Frühphase nach einer Dekompensation durch die Selbstüberwachung der Patienten der Vitalparameter und die gelegentlichen, sprich: anfangs wöchentlichen, dann zwei- bis vierwöchentlichen Kontakte mit der Herzinsuffizienzschwester eine frühe Reduzierung der Mortalität tatsächlich um 39 Prozent in sechs Monaten geschafft, also ein Rieseneffekt von einer relativ moderaten und auch moderat kostspieligen Intervention. Was wir nicht geschafft haben, ist Hospitalisierungen zu vermeiden; tendenziell waren das sogar ein paar mehr.</p> <p>Hier ist die große Chance der pulmonalen Druckmessung aus Sicht der DGK, weil man die Dekompensation nicht erst im Spätstadium identifizieren kann, wo die Hospitalisierung sich dann oft nicht mehr vermeiden lässt, sondern schon früher, wo man dann ambulant gegensteuern kann. Da sehen wir die große Chance. Nur, wenn wir jetzt so eine kleine Intervention machen wie Blutdruck- und Vitalparametermonitoring, dann zeigt Ihnen die Studie, die ich Ihnen jetzt beschrieben habe, dass Sie einen Rieseneffekt kriegen, und zwar auf Mortalität wie auch auf Hospitalisierung, wobei man bei instabilen Patienten die Mortalität vermindert – wir publizieren gerade Langzeitdaten –; denn beim stabilen Patienten reduziert diese niedrigschwellige Intervention auch die Hospitalisierung. Das bedeutet, dass Fallzahlschätzung hin oder her insgesamt ein Kartenspiel ist ab dem Moment, in dem Sie beginnen, ihre Usual Care auszugestalten. Die Fallzahlschätzung, die kann man gar nicht machen und das, was ich Ihnen sozusagen anbieten kann, ist, dass Sie nachlesen, wie wir das vor ein paar Jahren gemacht haben mit dem ersten DMP, was wir da evaluiert haben: Wir haben die Patienten in der Selbstüberwachung geschult – das mögen die nämlich ganz gern, das finden die schöner als telemetrische Übertragung ohne Kontakt mit irgendjemand – und haben diese Patienten relativ niedrigschwellig geführt und haben dann einen großen Effekt da-</p>		

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p>von. Diese Zahlen können Sie nehmen und dann kann man natürlich sagen: Und jetzt kommt on top das andere, und dann kriegt man vielleicht eine Fallzahlschätzung, und da kann es ganz gut sein, dass man mit 600 Patienten doch nicht hinkommt. Da kommt es wiederum darauf an, als Zweites: Wie genau identifiziere ich die Patienten? Was müssen die Ein- und Ausschlusskriterien sein? Die werden unsere erwartete Ereignisrate beeinflussen. Das heißt, meine komplizierte Antwort an Sie ist die, was der Bayer als „nix Gewisses weiß man net“ bezeichnet, das heißt, es ist absolut plastisch und von multiplen Faktoren, die wir gemeinsam definieren müssen, abhängig, was Sie da für eine Fallzahl kriegen.</p> <p>(...)</p> <p>Ich würde dazu gerne etwas noch ergänzen und jetzt noch einmal eine Lanze brechen für die hospitalisierten Tage, respektive umgekehrt Days-lost. Es ist interessant, dass die Hospitalisierungen, wenn Patienten in einem Disease-Management effektiv behandelt werden, selbst dann, wenn sie nicht so wesentlich reduziert werden, von ihrer Qualität her sich verändern. Wir haben die Beobachtung gemacht, dass Patienten, die ein Selbstmonitoring machen und eine Kontakt-person haben, die ihnen hilft, dieses Monitoring effektiv zu gestalten, wenn sie hospitalisiert werden, früher hospitalisiert werden. Das bedeutet, dass sie seltener intensivpflichtig werden und dass sie auch kürzer im Krankenhaus sind, als es bei anderen Patienten, die erst mit einer schweren Dekompensation aufgenommen werden, der Fall ist. Das ist ein interessanter Aspekt, weil ich immer wieder, wenn ich in Krankenhäusern gesprochen habe bzw. wir Erfahrungsaustausch hatten mit Krankenhäusern, die unsere Methode übernommen haben, eigentlich von denen gelernt habe, dass, obwohl Patienten dann weniger ins Krankenhaus kommen – Man könnte also sagen: Das Krankenhaus, das monitort, gräbt sich selbst die Patienten ab; aber das ist nicht so richtig der Fall, weil der stationäre Aufenthalt dann wesentlich weniger kostenträchtig für das Krankenhaus wird, zum Beispiel bei der Vermeidung des Intensiv-aufenthaltes. Deshalb lieben die Krankenhäuser es, weniger schwer dekompensierte Patienten zu bekommen. So etwas ist nicht bei der Anzahl Hospitalisierungen abgebildet, wohl aber natürlich bei den Days-lost.</p> <p>(...)</p> <p><i>Auf die Frage: Days-lost; da bleiben aber trotzdem Tage, die verloren sind.</i></p>		

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p><i>Sie haben nun sehr deutlich gerade, sagen wir mal, die Qualität des Aufenthaltes beschrieben, dass die eben ganz anders sein kann, weil man sie möglicherweise auf der Intensivstation oder so etwas verbringt. Das sind ja Dinge, die man jetzt durch, ich nenne es mal simples Zählen von Tagen, ja nicht unbedingt erfährt. Da würde uns noch einmal interessieren, ob es nicht auch ein ganz anderer Ansatz sein könnte; ich meine, der Patient erlebt sein Leben in dem Augenblick auch mit einer gewissen Qualität, ob man nicht im Grunde genommen einfach über alles gesehen den Patienten in beiden Gruppen simpel nach der Lebensqualität befragt; denn es kann ja sein, dass er diese Krankenhausaufenthalte, die jetzt qualitativ dann aufgrund der geringeren Schwere besser für ihn sind, auch als, ich sage mal, angenehmer empfindet als diejenigen, wo er Tage dann auf der Intensivstation verbringt. Ich frage, ob das nicht eventuell ein Maß sein könnte, wo man im Grunde genommen diesen Versuchen – ich nenne es mal so –, pseudopräzise etwas zu messen, viel näher kommt und eben nicht der simplen Zählweisen unterliegt, die am Ende für den Patienten vielleicht gar keinen Unterschied machen.</i></p> <p>Also, die Days-lost beinhalten ja noch etwas anderes, die beinhalten auch den zeitlichen Verlauf von Sterblichkeit. Also ein Patient, der früh stirbt, weil man ihn nicht gut überwacht hat und der schwer dekompensiert, bevor er überhaupt sich stabilisiert hat, der verliert unendlich viele Tage. Und es ist ein guter Endpunkt, es ist ein Endpunkt, der in vielen telemedizinischen Studien sehr valide Daten gebracht hat. Von denen möchte ich nicht lassen. Aber eine Sache wissen wir ganz genau: Vermeidung von Krankenhausaufenthalten und kürzere Krankenhausaufenthalte hat langfristig einen sehr, sehr guten Effekt auf die Lebensqualität; Das wissen wir aus vielen Studien. Lebensqualität, und zwar gesundheitsbezogenen Lebensqualität, KCCQ, ist ein typischer Major Secondary Endpoint. Aber ich glaube, dort, wo sehr klar ist, dass die Lebensqualität unserer Patienten eigentlich das ist, was unser Tun bestimmen sollte als Ärzte, und ich glaube, da weiß ich mich mit meinen Kollegen sehr auf einer Linie; aber wir wissen auch, dass diese Dinge konkordant sind. Nichts ist so furchtbar für einen Patienten wie eine schwere kardiale Dekompensation. Wenn man die vermeiden kann, dann kriegt man – auch wir haben das beobachtet – langfristige Steigerungen der Lebensqualität. Man muss das beides messen. Aber es geht hier auch um sehr viel Geld, und wir brauchen objektive, harte Tatsachen. Warum machen wir nicht einen Major Secondary</p>		

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		Endpoint? Das können die Statistiker, und das ist dann ausreichend berücksichtigt.		
	Abbott	<p>1.Primärer Endpunkt Der primäre Endpunkt beeinflusst maßgeblich die wissenschaftliche Qualität, wie auch den Finanzbedarf einer Studie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wir gehen mit dem G-BA konform, dass ein „time to first event“ Endpunkt der Forschungsfrage der geplanten Erprobungsstudie nicht gerecht wird, da wiederholt auftretende Ereignisse nicht abgebildet werden. - Die Nachsorgedauer der Studie sollte so lange wie nötig gewählt werden, um eine valide Antwort auf die Forschungsfrage zu ermöglichen. Angesichts der signifikanten Ergebnisse der Champion- Studie bereits nach 6 Monaten und der Dynamik des Mortalitäts- und Dekompensationsrisikos (am höchsten nach einer Hospitalisierung, danach Abnahme im Zeitverlauf) erscheint eine Nachsorgedauer von 730 Tagen aus wissenschaftlichen Gründen nicht notwendig und daher nicht angemessen im Sinne der ökonomischen Effizienz und einer möglichst zeitnahen Verfügbarkeit der Studienergebnisse. Darüber hinaus steigt mit zunehmender Studiendauer das Risiko des Ausstiegs aus der Studie, insbesondere bei Patienten einer unverblindeten Kontrollgruppe. Dies könnte zu einem Ungleichgewicht der Studiengruppen führen mit den bei der Analyse notwendigen Anpassungsmaßnahmen. Nach unserer Auffassung ist eine Nachsorgedauer von 365 Tagen ausreichend. <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der lebend außerhalb des Krankenhaus verbrachten Tage innerhalb von 365 Tagen: Dieser Endpunkt berücksichtigt die jeweilige Schwere der Erkrankung. Todeszeitpunkt und Hospitalisierungsdauer werden einbezogen. Die benötigte Stichprobe von 1.100 Patienten übersteigt die initiale Kalkulation von 560-600 Patienten deutlich und wird zu einem Kostenanstieg weit über die initialen 1,7-2,0 Mio. Euro und einer inakzeptablen Verlängerung der Studiendauer führen. - Ko-primäre Endpunkte von Gesamtmortalität (non inferiority) und Lebensqualität (Überlegenheit): Eine Nicht-Unterlegenheitsstudie zur Gesamtmortalität bedingt eine 	<p>Zustimmende Kenntnisnahme der Ausführungen zum primären Endpunkt. Die Dauer der Nachbeobachtung soll auf 12 Monate begrenzt werden, gleichzeitig wird dem Vorschlag für einen kombinierten Endpunkt gefolgt, um durch das damit verbundene Überlegensdesign sowohl eine der Invasivität der Intervention angemessene Beurteilung zu ermöglichen, als auch Aufwand und erwartete Erkenntnisse in einem angemessenen Rahmen zu halten, bei gleichzeitig hochwertiger wissenschaftlicher Aussagekraft der Studie.</p> <p>Kenntnisnahme der Ausführungen zum sekundären Endpunkt. Die genaue Operationalisierung insbesondere der sekundären Endpunkte wird der unabhängigen wissenschaftlichen Institution überlassen.</p>	<p>Der Beschlussentwurf wird in § 5 Absatz 1 wie folgt geändert: <u>Primärer Endpunkt ist ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und ungeplanten herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen.</u></p> <p>Der Beschlussentwurf wird § 5 Absatz 2 Satz 1 Spiegelstrich 4 wie folgt geändert (PatV und DKG rücken von ihren ins SN-Verfahren gebrachten Positionen ab):</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Anzahl <u>und Dauer ungeplanter herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen</u> und (...)

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p>sehr hohe Fallzahl (N=1300), die weder in einem vertretbaren Zeitraum noch zu vertretbaren Kosten eingeschlossen werden kann. Da Gesamt mortalität und Lebensqualität notwendige Ergebnisse der Studie darstellen, sollten sie zumindest als sekundäre Endpunkte definiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kombiniertes Endpunkt aus Todesfällen kardiovaskulärer Ursache und herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen: Die Herzinsuffizienz ist von hoher Mortalität und rezidivierenden Dekompensationen gekennzeichnet. Das primäre Ziel des PA-Druck Monitorings ist die Reduktion herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen. Daher sind die Endpunkt-Komponenten von hoher klinischer Relevanz. Dieser Endpunkt berücksichtigt ebenfalls rezidivierende Ereignisse. Dieser Endpunkt erlaubt eine valide Antwort auf die Forschungsfrage mit einer realistischen Fallzahl. - Kombiniertes Endpunkt „Gesamt mortalität und HF-bedingte Hospitalisierung“: Da beide vom GBA vorgeschlagenen Endpunkte die Gesamt mortalität beinhalten, kann der primäre Endpunkt auch aus einer Kombination von „Gesamt mortalität und HF-bedingten Hospitalisierungen“ bestehen. Dies ist ein robuster und klinisch sehr relevanter Endpunkt. Eine Fallzahlberechnung auf Basis der CHAMPION-Daten ergibt 554 Patienten inklusive 20% Ausfallrate bei einer Power von 90%. <p>Als Fazit bleibt festzuhalten, dass lediglich ein kombinierter Endpunkt bestehend aus Gesamt mortalität und HF-bedingten Hospitalisierungen oder Kardiovaskulärer Mortalität und HF-bedingten Hospitalisierungen unter Berücksichtigung der ökonomischen Effizienz und eines vertretbaren Zeitrahmens erfolgreich umgesetzt werden kann. Jeder dieser Endpunkte wie auch seine Einzelkomponenten sind von hoher klinischer Relevanz.</p> <p>2. Sekundäre Endpunkte: Die aufgeführten sekundären Endpunkte sind relevant. Die Rate der Verschlechterung von Herzinsuffizienz- Symptomen kann über geeignete Patientenfragebogen erfasst werden. Lebensqualität sollte über etablierte und validierte Lebensqualitätsfragebogen (wie z.B. Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire) gemessen werden.</p>		
		<i>Mündliche Stellungnahme:</i>	Die Fallzahlschätzung kann	

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p><i>Auf die Frage: Wie kommt die Fallzahlschätzung, die die Firma vorschlägt, zustande?</i></p> <p>Der Endpunkt, den wir vorgeschlagen haben, ist ja der kombinierte Endpunkt Gesamtmortalität plus Herzinsuffizienzhospitalisierungen. Die Fallzahlberechnung, die wir durchgeführt haben, basiert auf die Daten der CHAMPION-Studie, wobei wir davon ausgegangen sind jetzt auch, dass ein – wie von Ihnen für die Vergleichsgruppe, für die Kontrollgruppe vorgeschlagene telemedizinische Messung von Blutdruck und Gewicht erfolgt mit einem nachgeschalteten Algorithmus. Also dies ist nicht Standard of Care; aber das haben wir einmal da jetzt unterstellt. Die CHAMPION-Studie war ja eine SHAM-kontrollierte Studie, das heißt, die Patienten wurden ja da auch nicht unbedingt nur mit Usual Care versorgt, sondern wurden ja auch zum Beispiel periodisch angerufen, kontaktiert, wie in der Interventionsgruppe auch.</p> <p>Von daher haben wir die Daten genommen, die herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen und die Todesfälle, die nicht im ersten Lancet Paper, das sich mit dem primären Endpunkt beschäftigt, sondern in dem kompletten Follow-up. Das war jetzt die letzte Publikation; da stehen die Daten ja auch drin. Der Endpunkt wurde da auch verwendet, und auf der Basis haben wir das dann gerechnet, unter der Annahme, dass wir ja davon ausgehen, dass Gewicht und Blutdruck sehr, sehr viel später kommen in dem Kontinuum vor der Dekompensation und wir mit der pulmonalarteriellen Druckmessung eben entsprechend früher ansetzen, sodass wir das, ich sage mal, in diesem Kontext tolerieren können. Das sind die Grundannahmen, die wir jetzt für diese Fallzahlschätzung getroffen haben. – War es das?</p> <p>(...)</p> <p>Diese doppelte Fallzahl kommt von uns. Sie steht in unserer Stellungnahme (...). Die doppelte Fallzahl kommt auch zustande auf der Basis der CHAMPION-Daten. Da hat sich unser Statistiker hingeworfen und versucht, aufgrund der Daten eben eine entsprechende Fallzahlschätzung zu machen. Man kann ganz sicher davon ausgehen, dass für diesen Endpunkt die Fallzahl deutlich höher sein wird. Aber es ist natürlich richtig: Am Ende des Tages muss man, wenn die genauen Parameter – vor allem der Kontrollgruppe; ich denke, für die Interventionsgruppe ist das einigermaßen klar – ausgearbeitet sind, dann muss man natürlich diese Fallzahlberechnungen noch einmal neu machen; dann werden sich möglicherweise auch</p>	<p>zum Zeitpunkt der Richtlinien-erstellung nur sehr grob erfolgen, eine verlässlichere Schätzung ist erst mit fertigem Studienprotokoll möglich und kann daher erst von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution durchgeführt werden.</p>	

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p>andere Zahlen ergeben. Aber ich denke, mit dem kombinierten Endpunkt Gesamtmortalität und herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen sind wir in einem guten Rahmen der Schätzung, zumal wir ja auch hier eine 90-prozentige Power haben, das heißt, gefordert waren 80. Selbst wenn man – da könnte man auch noch einmal runtergehen oder, je nachdem, wie sich die Fallzahlen dann im Feintuning ergeben – dann eben über die Power dann auch noch was Durchführbares machen. Aber es ist ganz sicher zu erwarten, dass die Fallzahl für den Days-lost-Endpunkt deutlich höher liegen wird.</p> <p>(...)</p> <p><i>Auf die Frage: Sie sprachen von dem kombinierten Endpunkt aus Mortalität und herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung. Meinen Sie damit die Anzahl der herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen, oder die erste Hospitalisierung?</i></p> <p>Nein, die Anzahl, sprich, rezidivierende Hospitalisierungen und Mortalität. Das ist auch, wie gesagt, in der letzten Publikation entsprechend für die CHAMPION-Daten so analysiert worden und es gibt auch eine ganz gute Publikation von Rodgers über die SHAM-Studie, die sich diesen Endpunkt und die statistische Evaluierung da mal genauer angeguckt hat. Die Gesamtmortalität in dem Kontext hat den Charme, dass sie natürlich auch nicht adjudizierungsabhängig ist wie zum Beispiel, wenn man kardiovaskuläre Mortalität nehmen würde. Also, es ist ein robuster Endpunkt; er untersucht eigentlich das, was wir auch wirklich untersuchen wollen, sprich, das Ziel des pulmonalarteriellen Druckmanagements, will ich mal sagen – nicht der Messung, sondern es geht ja wirklich um das Druckmanagement –, ist die Reduktion der Hospitalisierungen. Von daher, denke ich, sind wir mit diesem Endpunkt auch richtig bei der Sache.</p> <p>(...)</p> <p>Ich würde noch einmal gerne etwas zum Endpunkt Days-lost ergänzen. Der Charme dieses Endpunktes liegt ja darin, dass man tatsächlich die Aufenthaltsdauer und damit auch die Schwere berücksichtigt, wie es Frau Professor Angermann auch schon angesprochen hat. Am Ende des Tages müssen wir aber aufpassen, dass wir von der Fallzahl her dann im Endeffekt einen Punkt treffen, wo man wissenschaftlich fundierte Aussagen treffen kann mit einem akzeptablen Kostenrahmen; die Fallzahl wird den ganz maßgeblich bestimmen; das darf man bei aller Liebe zum optimalen</p>		

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p>maximalen Endpunkt nicht vergessen.</p> <p>Ich bin inhaltlich da durchaus bei Ihnen, halte aber nach wie vor eben die Gesamtmortalität mit den herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen zumindest für eine, wenn es denn zu diesem Schwur kommt, wirtschaftlich, denke ich, machbare Alternative.</p>		
<p>§ 6 Studientyp/ Beobachtungszeitraum</p>	<p>DGK</p>	<p>Die DGK stimmt der Feststellung zu, dass eine randomisierte, kontrollierte und multizentrische Studie durchzuführen ist.</p> <p>Wie bereits in unserer Stellungnahme vom 18.11.2016 festgestellt, können aus prinzipiellen Gründen, die sich aus dem Studiengegenstand ergeben, nicht die Personen, welche die Endpunkte erheben, vollständig gegen die Intervention verblindet werden. Naturgemäß muss die Endpunkterhebung durch die Zentren erfolgen, welche die Patienten betreuen. Die Endpunkte müssen durch die teilnehmenden Zentren standardisiert dokumentiert werden. Die Quelldaten sind den auswertenden Personen zur Verfügung zu stellen. Die Art und Weise, wie dies geschieht, ist prospektiv festzulegen. Die Erfordernisse des Datenschutzes sind jederzeit zu berücksichtigen.</p> <p>Dagegen ist die Position von KBV/DKG, dass die Endpunkte verblindet ausgewertet werden sollen, sinnvoll und wissenschaftlich absolut zwingend erforderlich. Für eine nicht verblindbare Studie dieser Art ist dies durch ein unabhängiges verblindetes Endpunktkomitee aus ausgewiesenen Herzinsuffizienzspezialisten zu gewährleisten, die langjährige Erfahrung in der Endpunktadjudizierung von Herzinsuffizienzstudien haben und selbst nicht in die Studiendurchführung involviert sind. Es sind, wie üblich, prospektiv die Beurteilungsregeln in einer Charter festzulegen. Im Hinblick auf eine nötige Konsensregelung sollte das Endpunktkomitee mindestens 3 Mitglieder haben.</p> <p>Da nicht vorgesehen ist, auch die Teilnehmer des Kontrollkollektivs mit einem Sensor zu versorgen, wogegen die Patienten mit implantiertem Sensor täglich die Selbstmessungen durchführen müssen, auf die dann von der Effektorseite reagiert wird, ist es grundsätzlich auch nicht möglich, der Position von GKV-SV/PatV zu entsprechen und die Studienteilnehmer zu verblinden. Die einzige Möglichkeit, die Patienten zu verblinden, wäre (wie in der früheren Stellungnahme der DGK vom 18.11.2016 bereits erwähnt) doch alle Patienten zu implantieren und Selbstmessungen durchführen zu lassen, jedoch nur bei der *Interventionsgruppe“ die Messwerte</p>	<p>PatV: Zustimmungende Kenntnisnahme. Die Patientenvertretung folgt dem Hinweis der DGK, dass eine Verblindung der Patientinnen und Patienten bei Einsatz des pulmoalarteriellen Drucksensors nicht möglich ist. KBV/DKG: Die Stellungnahme unterstützt die Position der KBV/DKG.</p> <p>GKV-SV: Aufgrund der Stellungnahme wurden die Vorgaben dahingehend modifiziert, dass die Forderung eine Verblindung für Patientinnen und Patienten fallengelassen wurde (§ 4(3)) und die Verblindung des Studienpersonals auf das demnach Mögliche beschränkt wurde (§ 6).</p>	<p>Der Beschlussentwurf wird in § 6 Satz 3 wie folgt geändert: Die Personen, die die Endpunkte erheben, sollen gegen die Intervention verblindet sein, soweit dies möglich ist. Die Personen, die die Endpunkte auswerten, müssen vollständig gegen die Intervention verblindet sein.</p> <p>GKV-SV stimmt der Position KBV/DKG/PatV zu: Daher wird § 6 Satz 5 wie folgt gefasst: Der Beobachtungszeitraum soll mindestens 12 Monate umfassen.</p>

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p>auch dem Nachsorgeteam zur Verfügung zu stellen. Dieses Vorgehen entspricht dem in der CHAMPION Studie (2).</p> <p>Abschließend möchte die DGK vorsorglich darauf hinweisen, dass es sich hier um eine Überwachungs- und Behandlungsstudie bei schwer kranken, meist älteren Patienten mit stark eingeschränkter Lebenserwartung handelt. Es wäre unethisch, wenn das Studiendesign nicht den Anspruch dieser Personengruppe auf nach geltenden Standards optimale Überwachung und Therapie in beiden Studienarmen gewährleisten würde. Man muss außerdem davon ausgehen, dass solche Patienten nur in einer Studie dieser Art gehalten werden können, wenn für sie durch die Studienteilnahme ein Mehrwert wahrnehmbar ist. Die z.B. von der GKV unter 2.5 zu Absatz (3) der TG geforderte tägliche Datenübermittlung des nicht invasiven Monitorings bei den Kontrollpersonen mag sinnvoll sein, könnte sich aber als nicht unbedingt mit der Patientenpräferenz vereinbar erweisen, oder nur dann, wenn die Übermittlung mit einem für den Patienten angenehmen persönlichen menschlichen Kontakt verbunden ist und zu einem mit seinen Lebensgewohnheiten gut vereinbaren Zeitpunkt erfolgt. Zahlreiche Beispiele früherer Telemedizinstudien, wo ein für die Patienten nicht ausreichend attraktives Tool eingesetzt oder ein für die Teilnehmer mit Zeitaufwand verbundenes Studiendesign zugrunde lag, zeigen, dass mangelnde Compliance die Studienaussage kritisch limitieren kann. zu viele Patienten machen von ihrem Recht Gebrauch, die Studienteilnahme ohne Angabe von Gründen vorzeitig zu beenden (z.B. Tele-HF Studie von Chaudhry S et al (13)).</p>		
	<p>Abbott</p>	<p>1. Endpunktanalyse Die Endpunktbewertung muss von einem verblindeten Endpunktkomitee vorgenommen werden.</p> <p>2. Verblindung Studienpersonal Da gemäß Richtlinienentwurf kein CardioMEMS Sensor in der Kontrollgruppe implantiert werden soll, ist eine Verblindung mittels einer (Light-)Sham-Prozedur nicht möglich. Auch wenn man durch eine Rechtsherz-Katheterisierung eine Sensor-Implantation simulieren kann, wäre eine Verblindung dennoch nicht möglich, da eine Sensorabfrage/ Datenübertragung ohne implantierten Sensor nicht simuliert werden kann. Daher handelt es sich um eine unverblindete Studie mit einem verblindeten Endpunktkomitee.</p>	<p>PatV: Zustimmung der Kenntnisnahme. Die Patientenvertretung folgt dem Hinweis der DGK, dass eine Verblindung der Patientinnen und Patienten bei Einsatz des pulmonalarteriellen Drucksensors nicht möglich ist. KBV/DKG: Die Stellungnahme unterstützt die Position der KBV/DKG.</p> <p>GKV-SV: Aufgrund der Stel-</p>	<p>Der Beschlussentwurf wird in § 6 Satz 3 wie folgt geändert: Die Personen, die die Endpunkte <u>erheben, sollen gegen die Intervention verblindet sein, soweit dies möglich ist. Die Personen, die die Endpunkte auswerten, müssen vollständig gegen die Intervention verblindet sein.</u></p> <p>GKV-SV stimmt der Position</p>

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p>3. Beobachtungszeitraum</p> <p>Die Nachsorgedauer der Studie sollte so lange wie nötig gewählt werden, um eine valide Antwort auf die Forschungsfrage zu ermöglichen. Angesichts der signifikanten Ergebnisse der Champion- Studie bereits nach 6 Monaten und der Dynamik des Mortalitäts- und Dekompensationsrisikos (am höchsten nach einer Hospitalisierung, danach Abnahme im Zeitverlauf) erscheint eine Nachsorgedauer von 730 Tagen aus wissenschaftlichen Gründen nicht notwendig und daher nicht angemessen im Sinne der ökonomischen Effizienz und einer möglichst zeitnahen Verfügbarkeit der Studienergebnisse. Darüber hinaus steigt mit zunehmender Studiendauer das Risiko des Ausstiegs aus der Studie, insbesondere bei Patienten einer unverblindeten Kontrollgruppe. Dies könnte zu einem Ungleichgewicht der Studiengruppen führen mit den bei der Analyse notwendigen Anpassungsmaßnahmen. Nach unserer Auffassung ist eine Nachsorgedauer von 365 Tagen ausreichend.</p>	<p>lungnahme wurden die Vorgaben dahingehend modifiziert, dass die Forderung eine Verblindung für Patientinnen und Patienten fallengelassen wurde (§ 4(3)) und die Verblindung des Studienpersonals auf das demnach Mögliche beschränkt wurde (§ 6).</p>	<p>KBV/DKG/PatV zu: Daher wird § 6 Satz 5 wie folgt gefasst: Der Beobachtungszeitraum soll mindestens 12 Monate umfassen.</p>
<p>§ 7 Sächliche, personelle Anforderungen an Qualität</p>	<p>DGK</p>	<p>Die hier beschriebene Vorgehensweise entspricht wissenschaftlichen Standards und findet entsprechend die Zustimmung der DGK.</p> <p>Auch die Veröffentlichung des Studienprotokolls und die Registrierung der Studie entsprechen üblichen Standards klinischer Studien. Aus Sicht der DGK ist es sinnvoll, den Zeitraum vorab zu definieren, innerhalb dessen nach Schluss der Datenbank die Ergebnisse der Erprobungsstudie dem G-BA vorgelegt werden sollen. Es ist jedenfalls ein hochkomplexer Datensatz zu erwarten, der ein professionelles Datenbankmanagement, die zeitnahe Dateneingabe möglichst mittels eines (in der Entwicklung oft sehr zeitaufwändigen) Online-CRF, die schnelle Lösung aller Queries, sowie die rechtzeitig vor Studienende abgeschlossene Erstellung eines mit ausreichender biometrischer Expertise und Input eines Steering Committees erstellten statistischen Analyseplan voraussetzt. Zur Qualitätssicherung sollte für die Studie ein Vor-Ort-Monitoring durch die CRO vorgesehen werden. Für das Studien- und Datenmanagement müssen hinreichend Ressourcen eingeplant werden, weil sich anderenfalls die Verfügbarkeit der Ergebnisse erheblich verzögern kann. Auch der statistische Analyseplan ist vor Bekanntwerden des Ergebnisses der Datenadjudikation durch das Endpunktkomitee zu veröffentlichen. Dies alles sind notwendige, potenziell aufwändige Voraussetzungen dafür, dass dann auch die ambitionierte Timeline einer zeitnahen Veröffentlichung der Studienergebnisse nach Freigabe durch den G-BA realisiert werden kann.</p>	<p>Kenntnisnahme. Begründung zur Änderung des § 7 siehe Erläuterungen unter § 1.</p>	<p>Der Beschlussentwurf wird in § 7 Abs. 1 wie folgt geändert: (1) Es ist sicherzustellen, dass in jedem Studienzentrum die <u>fachlichen und infrastrukturellen Voraussetzungen für die Betreuung von Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III und IV gegeben sind und in jedem Studienzentrum Patientinnen und Patienten sowohl mit der Intervention als auch der Vergleichsintervention betreut werden können.</u> Die Behandlung erfolgt gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen anerkannten, nach ethischen und wissenschaft-</p>

Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
				lichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien.
	Abbott	<p>(1) Wir stimmen den Ausführungen in Absatz 1 zu, sie sind aber nicht ausreichend, da sie nur die Studienaspekte betreffen. Ebenfalls ist sicherzustellen, dass die Behandlung der Patienten der Interventionsgruppe gemäß den Qualitätsvorgaben des Herstellers erfolgt. Dies erfordert initiales Training/Qualifizierung und begleitende Unterstützung während der Studie. Die Expertise des Herstellers ist erforderlich um adäquate Anwendung des CardioMEMS HF Systems und ein Mindestmaß an System-Wissen und -Kenntnissen in den Studienzentren sicherzustellen. Die Trainings- und Unterstützungsanforderungen sind in der Richtlinie zu definieren.</p> <p>(2) Wir stimmen den Festlegungen des Absatz 2 zu.</p> <p>(3) Qualifikation und Leistungsmerkmale der wissenschaftlichen Institution müssen in der Richtlinie spezifiziert werden. Dies beinhaltet, ohne darauf beschränkt zu sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erfahrung und Kompetenz in der Erstellung eines detaillierten Studienprotokolls und eCRFs (und weiterer Unterlagen) zur Herzinsuffizienz auf Deutsch - Erfahrung mit Multi-Center RCTs zu kardiologischen Fragestellungen in Deutschland - Erfahrung bei der Veröffentlichung von wissenschaftlichen Publikationen (impact factor > 5) - Erfahrung mit Studien zur Herzinsuffizienz in Deutschland - Kompetenz, Infrastruktur und deutschsprachiges Personal um gleichzeitig bis zu 40 Zentren in Deutschland während der Studie zu betreuen - Hotline bei Fragen zum Studienablauf / Protokoll 	<p>Kenntnisnahme, die Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer wird durch die unabhängig wissenschaftliche Institution in der Weise gestaltet, dass ein Effekt sicher auf die Intervention bzw. Kontrollintervention zurückzuführen ist. .</p> <p>Zu (3) Die Spezifizierung der Qualifikation und Leistungsmerkmale der unabhängigen wissenschaftlichen Institution sind nicht Gegenstand der Erprobungsrichtlinie.</p>	keine Änderung am BE.

B-6.1 Teilnehmer der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kap. 5. Abschnitt VerFO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kap. Anlage I, Formblatt 1 VerFO (abrufbar unter www.g-ba.de).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung vom 23. März 2017 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/ Titel/ Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie	Frau Professor Dr. Angermann	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Abbott St. Jude Medical GmbH	Herr Radeleff	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Abbott St. Jude Medical GmbH	Herr Hümmer	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Frage 1: Anstellungsverhältnisse

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

Frage 2: Beratungsverhältnisse

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

Frage 3: Honorare

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

Frage 4: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb

des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile

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

B-7 Würdigung der Stellungnahmen

Aufgrund der schriftlich und mündlich vorgetragene Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten Beschlussinhalten wird der Beschlussentwurf wie folgt geändert:

1. Im Beschlussentwurf wurde § 2 wie folgt geändert:
„Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob [...] (Vergleichsintervention) zu einer Optimierung durch eine optimierte Therapie zu einer Verbesserung patientenrelevanter Zielgrößen führt (Endpunkte).“
2. Im Beschlussentwurf wurde § 3 Abs. 1 wie folgt ergänzt:
„Patientinnen und Patienten
- mit Herzinsuffizienz, die in den letzten 30 Tagen vor Studieneinschluss überwiegend dem Stadium NYHA III zuzuordnen waren,
- mit hierdurch bedingter vorangegangener Hospitalisierung innerhalb der letzten 12 Monate,
- die sich für eine invasive Pulmonaldruckmessung eignen, wobei die Kriterien im Studienprotokoll festzulegen sind, (...)“.
3. Im Beschlussentwurf wurde § 4 Absatz 1 Satz 2 gestrichen:
„Ferner wird auch ein Monitoring, das die regelmäßige Selbstmessung von mindestens Körpergewicht und Blutdruck sowie die Erfassung von Symptomen umfasst, durchgeführt.“
4. Der Beschlussentwurf wurde § 5 Absatz 1 wie folgt geändert:
„Primärer Endpunkt ist ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und ungeplanten herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen.“
5. Der Beschlussentwurf wurde in § 5 Absatz 2 Satz 1 Spiegelstrich 4 wie folgt geändert:
„• die Anzahl und Dauer ungeplanter herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen und (...)“.
6. Der Beschlussentwurf wurde in § 6 Satz 3 wie folgt geändert:
„Die Personen, die die Endpunkte erheben, sollen gegen die Intervention verblindet sein, soweit dies möglich ist. Die Personen, die die Endpunkte auswerten, müssen vollständig gegen die Intervention verblindet sein.“
7. Der Beschlussentwurf wurde in § 7 Abs. 1 wie folgt geändert:
„Es ist sicherzustellen, dass in jedem Studienzentrum die fachlichen und infrastrukturellen Voraussetzungen für die Betreuung von Patientinnen und Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III und IV gegeben sind und in jedem Studienzentrum Patientinnen und Patienten sowohl mit der Intervention als auch der Vergleichsintervention betreut werden können. Die Behandlung erfolgt gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.“

Einwände oder Änderungswünsche ohne Bezug auf den Stellungnahmegegenstand wurden nicht berücksichtigt.

B-8 Anhang: Stellungnahmen

B-8.1 Schriftliche Stellungnahmen

B-8.1.1 Deutsche Gesellschaft für Kardiologie



DGK.
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.

Grafenberger Allee 100
40237 Düsseldorf
Telefon: +49 (0) 211 / 600 692-0
Fax: +49 (0) 211 / 600 692-10
E-Mail: info@dgk.org
Web: www.dgk.org

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abt. M-VL / Bereich Erprobung
Postfach 12 06 06
10596 Berlin

Per E-Mail: erprobung137e@g-ba.de

Nachrichtlich per E-Mail: st-gba@awmf.org

Düsseldorf, den 24. Februar 2017

DGK_V2017_005 Sensor bei Herzinsuffizienz

Stellungnahmerecht gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V der einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften, die in der AWMF organisiert sind, hier: Richtlinie zur Erprobung: Messung und Monitoring des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) möchte von Ihrem Recht Gebrauch machen, sich in das Stellungnahmeverfahren zum Beschlussentwurf zum o. g. Prüfgegenstand wie folgt einzubringen:

A. Vorbemerkung

Aufgrund immer besserer Therapiemöglichkeiten für akute Herzerkrankungen und der kontinuierlich wachsenden Lebenserwartung der Bevölkerung in Industrienationen steigt die Prävalenz von Herzinsuffizienz kontinuierlich weiter an. Herzinsuffizienz ist die häufigste Ursache für Krankenhausaufnahmen und aus diesem Grund auch sozioökonomisch höchst relevant. Pathophysiologisch ist sie von wiederholten Entgleisungen, die Krankenhausaufenthalte erforderlich machen, gekennzeichnet. Frühzeitige Erkennung beginnender Dekompensationen, die zeitnah gefolgt wäre von adäquater Therapieanpassung, böte die Möglichkeit, Krankenhausaufnahmen zu vermeiden. Denn während Luftnot, Ödeme und Gewichtszunahme Spätzeichen der Dekompensation darstellen, ist der Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes eines der frühesten Symptome einer beginnenden Dekompensation, so dass bis zur klinischen Manifestation ein Zeitfenster verbleibt, innerhalb dessen präventiv behandelt werden kann (Abb. 1).

Vorstand: Prof. Dr. Hugo A. Katus (Präsident) - Prof. Dr. Christian W. Hamm - Prof. Dr. Stephan Baldus
Geschäftsführer und besonderer Vertreter nach § 30 BGB: Dipl.-Math. Konstantinos Papoutsis
Sitz: Bad Nauheim – Eingetragen beim AG Friedberg unter VR 334 – Steuer-Nr.: 105 5888 1351

Die drahtlose Messung des pulmonalarteriellen Druckes erlaubt es, diesen Anstieg nicht invasiv festzustellen.

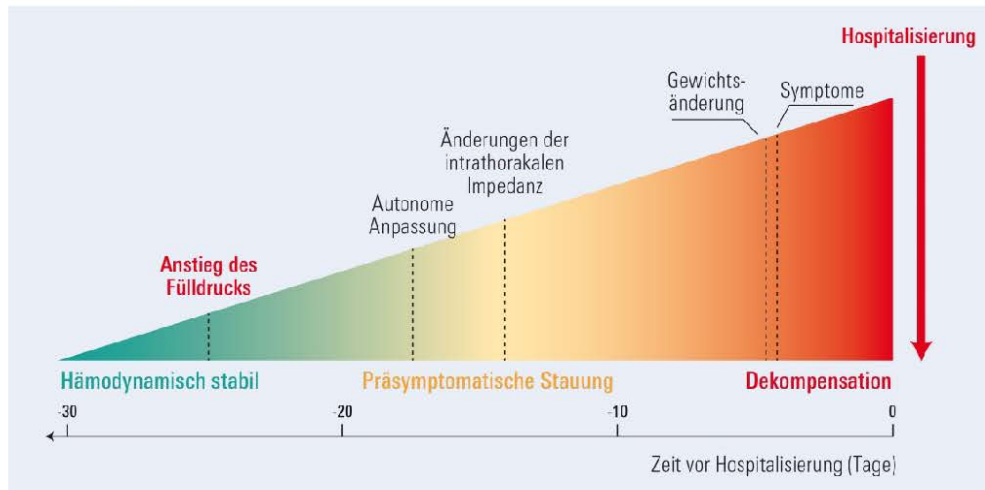


Abbildung 1 Pathophysiologische Kaskade der kardialen Dekompensation. Während Gewichtszunahme und Symptome wie Dyspnoe (Atemnot), Gewichtszunahme und Ödeme oft erst unmittelbar vor einer (meist zur Hospitalisierung führenden) Dekompensation auftreten, ist der Anstieg des Druckes in der Pulmonalarterie (Füllungsdruck) ein Frühzeichen, das bereits Wochen früher auf die beginnende Entgleisung hinweisen kann. Zeitnahe Anpassung der Therapie beim zu diesem Zeitpunkt meist noch asymptomatischen Patienten könnte ein Fortschreiten der Verschlechterung verhindern und die Hospitalisierung in vielen Fällen vermeiden.

Naturgemäß kann allerdings die Vermeidung von Krankenhausaufnahmen nur dann erfolgreich sein, wenn basierend auf der frühzeitigen Diagnostik mittels eines entsprechenden Sensors (CardioMEMS) sehr zeitnah eine strukturierte, an den Leitlinien, aber auch am individuellen Zustand des Patienten orientierte Intensivierung und Optimierung der Herzinsuffizienztherapie erfolgt. Es muss also **zwingend** eine hocheffektive Nachsorgestruktur zusätzlich zur Implantation des Monitors etabliert werden. Wenn diese der Implantation nachgeschaltet ist, und bei abnormen Druckveränderungen sofortige adäquate Maßnahmen gewährleistet, stellt die drahtlose, pulmonalarterielle Druckmessung aus Sicht der DGK eine vielversprechende Möglichkeit dar, akute Herzinsuffizienz im Frühstadium zu erkennen und zu therapieren. Für sich allein genommen hat das Monitoring-Device dagegen nur diagnostische Bedeutung und ändert nichts am klinischen Verlauf. Vor diesem Hintergrund begrüßt die DGK die o.g. Studieninitiative ausdrücklich und ist ohne Einschränkung zur Unterstützung des Vorhabens inklusive auch der Mithilfe bei der Ausarbeitung der Nachsorgestrukturen bereit.

Die Stellungnahme folgt der Struktur des Beschlussentwurfs, Stand 26.1.2017, und berücksichtigt gleichzeitig die im Dokument „**Tragende Gründe**“ (TG) zusammengefassten Überlegungen der Mitglieder des gemeinsamen Bundesausschlusses zum Beschlussentwurf, ebenfalls vom 26.1.2017.

B. Stellungnahme

1. Zielsetzung

Die Erprobung soll klären, ob bei Personen mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III (Studienpopulation) ein drahtloses Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks mittels eines implantierten CardioMEMS Sensors (Intervention) gegenüber einem nicht invasiven Monitoring (Vergleichsintervention) zu einer Therapieoptimierung, und in Folge dessen zu einer Verminderung „harter“ klinischer Endpunkte führt. Der Beschlussentwurf sieht vor, dass das Studiendesign durch eine „unabhängige wissenschaftliche Institution“ „entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden“ soll.

Aus Sicht der Fachgesellschaft muss bei der Auswahl dieser Institution berücksichtigt werden, dass es sich bei der Implantation und Kalibrierung des CardioMEMS Sensors primär um eine invasive Prozedur im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung handelt, die profunde Fachkenntnisse und Erfahrung voraussetzt. Auch die Interpretation und Definition sinnvoller Endpunkte erfordert Expertenwissen. Ähnlich setzen auch die Ausgestaltung der Ein- und Ausschlusskriterien, sowie des therapeutischen Vorgehens basierend auf den pulmonalarteriellen Druckmessungen die Kenntnisse eines erfahrenen Herzinsuffizienzspezialisten voraus. Man muss auch grundsätzlich davon ausgehen, dass das Krankheitsgeschehen bei einzelnen Patienten unterschiedliche Vorgehensweisen erfordert, selbst wenn eine vergleichbare Druckänderung zu beobachten ist, so dass keine fixen SOPs definiert werden können. So wird z.B. die Dosierung von Diuretika von der aktuellen Nierenfunktion des einzelnen Patienten mitbestimmt werden. Es ist zu fordern, dass die als verantwortlich ausgewählten „unabhängigen“ Wissenschaftler (Autoren und Studienärzte) diesen Anforderungen gemäß internationalen Standards genügen.

2. Fragestellung

Die DGK möchte hier auf einen gedanklichen Bruch in der formulierten Fragestellung hinweisen, der auch unter 2.3 der TG nicht aufgelöst wird. Formuliert ist hier, dass geklärt werden soll, ob das nicht invasive Monitoring des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantierten Sensors gegenüber einer Vergleichsintervention zu einer Optimierung der Therapie führt. Endpunkt der Studie soll aber nicht die Optimierung der Therapie sein, sondern die dadurch (so die implizite Studienhypothese) erzielte Veränderung der Rate „harter klinischer“ Ereignisse, und zumindest nach Meinung eines Teils der G-BA Mitglieder der Veränderung der Lebensqualität. Dies sollte entsprechend unter §2 als Fragestellung und Studienhypothese formuliert werden, und es sollten die tatsächlichen Studienendpunkte und nicht die Optimierung der Therapie aufgeführt werden.

3. Population

Bei der Patientenauswahl muss berücksichtigt werden, dass jeder mit dekompensierter Herzinsuffizienz hospitalisierte Patient zunächst im NYHA Stadium III-IV ist. Das Beschwerdebild fluktuiert. Deshalb ist es wichtig, festzulegen, dass in Frage kommende Patienten in einem definierten Zeitraum, der der Implantation vorangeht, z.B. 30 Tage, **überwiegend** im NYHA Stadium III gewesen sein sollten. Wie in Absatz 2.4 der „tragenden Gründe“ (TG) richtig festgestellt sollten diese Patienten leitlinienkonform therapiert sein, d.h. bis an ihre individuelle Verträglichkeitsgrenze auftitrierte Herzinsuffizienzmedikamente erhalten. Inwieweit Alter,

Komorbiditäten, kognitive Situation und besonders Gebrechlichkeit (beziehungsweise die häusliche Situation) Ausschlusskriterien darstellen, ist möglichst genau zu definieren und sollte nicht der Interpretation durch den einschließenden Arzt überlassen werden. Zu fordern ist ferner, wie unter § 2 auch korrekt festgestellt, dass die Patienten mindestens eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz durchgemacht haben. Aufgrund des exponentiell abnehmenden Risikos der Rehospitalisierung nach einem solchen stationären Aufenthalt ist aber zusätzlich zu fordern, dass (entsprechend den Einschlusskriterien der CHAMPION Studie) die Patienten **innerhalb des letzten Jahres** wegen Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden. Anderenfalls würden möglicherweise auch Patienten mit nur mäßigem Rehospitalisierungsrisiko implantiert, bei denen der Benefit durch die Überwachung eventuell nicht groß genug wäre, um das teure Diagnostikverfahren zu rechtfertigen. Ein weiteres wichtiges Selektionskriterium ist die Patientenpräferenz. Nur Patienten, die ausdrücklich diese Form der Überwachung wünschen, sollten implantiert werden, weil anderenfalls die längerfristige Adhärenz an die vom Patienten selbst durchzuführende tägliche Selbstmessung des pulmonalarteriellen Drucks nicht gewährleistet ist.

4. Intervention und Vergleichsintervention

4.1. Intervention

Wie bereits in unserer ersten Einschätzung der Studie vom 18.11.2016 im G-BA Fragebogen formuliert, fehlen aktuell in Deutschland Betreuungsstandards, die ein wie auch immer geartetes nicht invasives Monitoring einschließen, in der Routineversorgung herzinsuffizienter Patienten weitgehend. Sie würden derzeit auch nicht durch die Kostenträger abgedeckt, weshalb auch die aktuellen Versorgungsmöglichkeiten nicht wirklich den Empfehlungen der Leitlinien (1) entsprechen. Es erscheint aus Sicht der DGK daher unverändert problematisch, eine Vergleichsintervention in das Studiendesign aufzunehmen, bei der Patienten tägliche Messungen von Vitalparametern selbst durchführen und dann das Messergebnis einem Leistungserbringer im Gesundheitssystem kommunizieren, da heute auch ein Training in Selbstüberwachung und entsprechende dafür geeignete Messgeräte nicht generell verfügbar gemacht und finanziert werden. Der Beschlussentwurf definiert bisher auch nicht, wie genau diese Messwerte erhoben und kommuniziert werden sollen - ob elektronisch oder telefonisch. Ggf. ist hier eine IT-Infrastruktur erforderlich, immer aber medizinisch geschultes Personal, welches die Messergebnisse entweder (bei elektronischer Übertragung) am PC oder aber am Telefon engmaschig zur Kenntnis nimmt, interpretiert und erforderliche Maßnahmen einleitet. Wie auch immer diese Maßnahme ausgestaltet wird, führt sie in jedem Fall zu einem engen und regelmäßigen Kontakt mit medizinischem Fachpersonal, wie er im Versorgungsalltag derzeit Patienten nicht zur Verfügung steht. Eine so intensive „Usual Care“ ist in ihren Auswirkungen nicht abzuschätzen. Mit hoher Wahrscheinlichkeit ist aber die Fallzahlschätzung, die auf den Daten der CHAMPION Studie (2) beruht, dann auch nicht mehr zutreffend. Daher bekräftigt die DGK nochmals, dass der Vergleich zweier Interventionen, von denen die eine, nämlich die Vergleichsintervention, bisher nicht ausreichend wissenschaftlich evaluiert ist, aus ihrer Sicht zum Erreichen des in der Richtlinie formulierten Studienziels wissenschaftlich nicht zielführend ist.

Wie oben bereits dargelegt, ist die Versorgung mit einem Drucksensor in der Pulmonalarterie ferner nur **eine** Komponente der Studienintervention. Der Sensor erfasst, wenn der Patient korrekt die Eigenmessung vornimmt, täglich 18 Sekunden lang den pulmonalarteriellen Druck. Aus den Messergebnissen ergeben sich Trendkurven, die von geschultem medizinischem Personal engmaschig zur Kenntnis genommen werden müssen. Daran erst schließt sich die zwingend

notwendige **zweite** Komponente an, die mit der Interpretation der Druck-Trendkurven beginnt. Weisen diese Abnormitäten auf (ansteigender/zu hoher oder abfallender/zu niedriger pulmonalarterieller Druck) müssen im Rahmen dieser zweiten Komponente zeitnah gezielte Therapiemaßnahmen ergriffen werden, bei deren Ausgestaltung die spezielle Situation des einzelnen Patienten eine Rolle spielt und zu deren Planung medizinisches Fachwissen nötig ist. Ohne eine solche verzögerungsfreie und effektiv organisierte auf dem Monitoring beruhende medizinische Managementstrategie wäre der Sensor *per se* als frühzeitiger Indikator einer drohenden Verschlechterung der Herzinsuffizienz sinnlos. Dies bedeutet, dass nicht nur der Sensor selbst, sondern auch die bisher im Beschlussentwurf nicht näher bezeichnete Effektorseite zielführend und detailliert definiert und in der Studie für alle Studienzentren vorgehalten werden müssen. Um die Adhärenz der Patienten an alle Formen der Selbstmessungen langfristig zu erhalten und so einen optimalen Wirkungsgrad zu gewährleisten, sind die Patienten ferner durch das Personal, das regelmäßig mit ihnen über die Druckmessungen kommuniziert, auch hinsichtlich anderer Aspekte der Herzinsuffizienztherapie, wie gesunden Lebensstil, körperliche Bewegung und Wirkungsweise der verordneten Medikamente, zu schulen. Aktuelle amerikanische Publikationen belegen, dass bei der wissenschaftlichen Evaluation des CardioMEMS Monitoring Systems in den US der Ausgestaltung der Nachbetreuung viel Aufmerksamkeit gewidmet wird (3) und, dass unter diesen Umständen auch bei der Anwendung des Sensors außerhalb von Studien hervorragende klinische Ergebnisse erzielt werden können (4).

4.2. Vergleichsintervention

Letztlich sollte als Vergleichsintervention, wenn trotz der oben begründeten anders lautenden Empfehlung der DGK an ihr festgehalten würde, sinnvollerweise der oben skizzierte auch dem drahtlosen Monitoring mittels pulmonalarterieller Druckmessung nachgeschaltete Versorgungsalgorithmus verwendet werden. Wie oben ausgeführt, ist eine solche Versorgungsleistung bedauerlicherweise derzeit in Deutschland für herzinsuffiziente Patienten nicht verfügbar. Sie dürfte auch für sich genommen das Potential haben, die Prognose und Lebensqualität der Patienten zu verbessern, wie die wissenschaftliche Evaluation des im deutschen Gesundheitssystem entwickelten Versorgungsprogramms *HeartNetCare-HFTM* belegt (5). Auf die sich hieraus notwendig ergebenden Probleme bei der Fallzahlschätzung wurde oben bereits hingewiesen.

Die DGK ist vor diesem Hintergrund nach wie vor der Auffassung, dass ein Vergleich mit der aktuell üblichen Versorgung herzinsuffizienter Menschen im Deutschen Gesundheitssystem zielführender wäre, um den möglichen Mehrwert des CardioMEMS-Monitorings für Hochrisikopatienten unter den Bedingungen der Normalversorgung herauszuarbeiten, und dass daher auf die Vergleichsintervention in der Kontrollgruppe verzichtet werden sollte.

5. Endpunkte

Hier differieren die Positionen von KBV/GKV-SV, PatV und DKG beträchtlich. Die DGK nimmt hier zu den einzelnen Positionen gesondert Stellung, da die richtige Auswahl des primären und auch der sekundären Endpunkte ebenfalls von zentraler Wichtigkeit für den Erfolg der Studie ist.

5.1. Primärer Endpunkt

Position KBV und GKV-SV: Der hier formulierte primäre Endpunkt, nämlich die „Anzahl der lebend außerhalb des Krankenhauses verbrachten Tage innerhalb von 365 bzw. 730 Tagen ist die

reziproke Form des üblicheren Endpunktes „Verlorene Tage aufgrund von Hospitalisierungen bzw. Todesfällen“. Dieser Endpunkt ist deshalb vorteilhaft, weil er auch dazu dienen kann, unter Einbeziehung weiterer Parameter den gesundheitsökonomisch wichtigen Parameter „Quality“ zu bestimmen. Allerdings bleibt zu berücksichtigen, dass herzkranken Patienten nicht selten auch zu diagnostischen oder therapeutischen Prozeduren wie einer Herzkatheteruntersuchung oder einer Schrittmacherimplantation hospitalisiert werden. Aus diesem Grunde ist es sinnvoll, hier lediglich **ungeplante** Hospitalisierungen zu berücksichtigen. Ferner werden herzinsuffiziente Patienten in etwa 40-50% wegen nicht kardialer Ursachen hospitalisiert, z.B. aufgrund von Komorbiditäten wie Infektionen, Anämie, COPD oder Niereninsuffizienz. Diese Hospitalisierungen können durch CardioMEMS nicht oder allenfalls teilweise vermindert werden und sollten daher nicht Teil des primären Endpunktes sein. Es ergibt sich damit, dass der von der DGK bereits früher vorgeschlagene primäre Endpunkt **„Verlorene Tage aufgrund von ungeplanten Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz (oder aus kardiovaskulärer Ursache) und Tod jeder Ursache“** weiterhin als der sinnvollste erscheint. Dieser Endpunkt wurde bereits in mehreren telemedizinischen Studien erfolgreich verwendet (z.B. von Cleland J.G. et al (6)).

Im Sinne einer möglichst ökonomischen Studiendurchführung, bei der auch die Ergebnisse so rasch wie möglich verfügbar werden, erscheint es aus Sicht der DGK des Weiteren sinnvoll, die Studiendauer für den letzten eingeschlossenen Patienten relativ kurz zu wählen, z.B. 180 Tage, und die früher eingeschlossenen Patienten während der gesamten Studiendauer zu beobachten. Geht man von einer Rekrutierungsdauer von ca. 3 Jahren aus, ergibt sich so eine **Gesamtstudiendauer** von 3.5 Jahren bei einer medianen **Beobachtungsdauer** von immerhin ca. 18-22 Monaten, was ausreichend erscheint. Die Gesamtstudiendauer verkürzt sich somit, ohne dass Informationen über den Langzeitverlauf fehlen, um 0,5 bis 1,5 Jahre.

Bei der Entscheidung, ob Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder aus kardiovaskulärer Ursache in den Endpunkt eingehen sollen, ist zu berücksichtigen, dass die Differenzierung zwischen diesen beiden Hospitalisierungsursachen im Einzelfall schwierig sein kann. Somit könnte die Hospitalisierung wegen kardiovaskulärer Ursache die „saubere Lösung“ darstellen.

Position PatV: Der von dieser Seite geforderte kombinierte Endpunkt weist einige Nachteile auf. So sind Todesfälle aus kardiovaskulärer Ursache schwer beweisbar, insbesondere wenn Patienten außerhalb des Krankenhauses versterben. Die Todeszertifikate bilden leider die tatsächliche Todesursache oft nicht suffizient ab. Man überließe hier die „Adjudizierung“ dem wahrscheinlich weder sehr interessierten noch entsprechend spezifisch geschulten Hausarzt, der die Leichenschau durchführt. Zu den Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz siehe bitte oben. Entscheidend ist, dass auch repetitive Ereignisse quantifizierbar gemacht werden müssen, also wiederholte Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz, was bei diesem kombinierten Endpunkt nicht trivial ist.

Position DKG: Primäres Ziel der nicht invasiven Drucküberwachung in der Pulmonalarterie ist ja die Vermeidung von kardialen Dekompensationen. Da diese lebensgefährlich sind, münden sie meist in einer Hospitalisierung. Gleichzeitig beschleunigen sie aber auch die Progression der Herzinsuffizienz und führen zum früheren Tod. Die Vermeidung von Hospitalisierungen erlaubt entsprechend eine bessere Stabilisierung der Herzinsuffizienz und verringert dadurch auch die Todesrate (7). Der Einsatz einer teuren und aufwändigen Überwachungs- und Behandlungsmethode lässt sich aus Sicht der DGK nur durch positive Effekte auf beide Endpunkte rechtfertigen. Der Nachweis der Nichtunterlegenheit stellt entsprechend keine Endpunktoption dar. Der ko-primäre Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ erscheint dagegen sinnvoll.

5.2. Sekundäre Endpunkte

Position KBV-GKV-SV: Es ist auch aus Sicht der DGK sinnvoll, die Komponenten des primären Endpunktes separat als sekundäre Endpunkte zu untersuchen. Die „Häufigkeit und Schwere von Symptomen der Herzinsuffizienz“ ist dagegen zu deskriptiv. Es wäre sinnvoller, die Rate der Verschlechterungen von Symptomen der Herzinsuffizienz („worsening heart failure“) zu untersuchen. Dies ist auch ein moderner sekundärer Endpunkt zahlreicher Arzneimittelstudien. Hinsichtlich der Lebensqualität ist es sinnvoll, entweder als ko-primären Endpunkt oder aber als sekundären Endpunkt Variablen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, z.B. mittels des Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (8) bestimmte Summenscores, zu erfassen. Daneben schlägt die DGK die Erfassung des EQD-5 (9) vor, der die Möglichkeit gesundheitsökonomischer Aussagen bietet.

Bei der Erfassung der Häufigkeit und der Schwere unerwünschter Ereignisse muss davon ausgegangen werden, dass hier extrem viele Ereignisse anfallen werden, von denen die Mehrzahl im Krankheitsverlauf bei Herzinsuffizienz erwartet ist, so dass das Meldewesen vorhersehbar sehr zeitaufwändig sein wird. Die Erfassungsmethode und auch die Definition der als unerwünschte Ereignisse zu meldenden Events sollte dies berücksichtigen, um den Aufwand der Studie im Rahmen zu halten.

Position PatV: Siehe bitte die obigen Darlegungen.

Position DKG: Siehe bitte die obigen Ausführungen.

Aus Sicht der DGK sollten ferner Effekte des Monitorings auf die Therapietreue und in der Konsequenz auch auf das kognitive Leistungsvermögen der Patienten erfasst werden (z.B. mit dem MMSE oder MOCA-Test). Im Hinblick auf die hohe prognostische Relevanz psychischer Endpunkte wie Depression oder Angst (10, 11) sollten auch diese als sekundäre Endpunkte erfasst werden, z.B. mit dem 9-Item Gesundheitsfragebogen (Patient Health Questionnaire, PHQ-9) (8) und einem Fragebogen zur Angsterfassung (z.B. 7-Item Generalized Anxiety and Depression Questionnaire, GAD-7) (12). Weiter erscheint aus Sicht der DGK sinnvoll, während der gesamten Studiendauer die Qualität der Herzinsuffizienzbehandlung und die Häufigkeit der Anpassung von Herzinsuffizienzmedikamenten in beiden Studienarmen zu dokumentieren und zu vergleichen.

6. Studientyp und Beobachtungszeitraum

Die DGK stimmt der Feststellung zu, dass eine randomisierte, kontrollierte und multizentrische Studie durchzuführen ist.

Wie bereits in unserer Stellungnahme vom 18.11.2016 festgestellt, können aus prinzipiellen Gründen, die sich aus dem Studiengegenstand ergeben, nicht die Personen, welche die Endpunkte erheben, vollständig gegen die Intervention verblindet werden. Naturgemäß muss die **Endpunkterhebung** durch die Zentren erfolgen, welche die Patienten betreuen. Die Endpunkte müssen durch die teilnehmenden Zentren standardisiert dokumentiert werden. Die Quelldaten sind den auswertenden Personen zur Verfügung zu stellen. Die Art und Weise, wie dies geschieht, ist prospektiv festzulegen. Die Erfordernisse des Datenschutzes sind jederzeit zu berücksichtigen.

Dagegen ist die Position von KBV/DKG, dass die Endpunkte verblindet **ausgewertet** werden sollen, sinnvoll und wissenschaftlich absolut zwingend erforderlich. Für eine nicht verblindbare Studie dieser Art ist dies durch ein unabhängiges verblindetes Endpunktkomitee aus ausgewiesenen

Herzinsuffizienzspezialisten zu gewährleisten, die langjährige Erfahrung in der Endpunktdatenauswertung von Herzinsuffizienzstudien haben und selbst nicht in die Studiendurchführung involviert sind. Es sind, wie üblich, prospektiv die Beurteilungsregeln in einer Charter festzulegen. Im Hinblick auf eine nötige Konsensregelung sollte das Endpunktkomitee mindestens 3 Mitglieder haben.

Da nicht vorgesehen ist, auch die Teilnehmer des Kontrollkollektivs mit einem Sensor zu versorgen, wogegen die Patienten mit implantiertem Sensor täglich die Selbstmessungen durchführen müssen, auf die dann von der Effektorseite reagiert wird, ist es grundsätzlich auch nicht möglich, der Position von GKV-SV/PatV zu entsprechen und die Studienteilnehmer zu verblinden. Die einzige Möglichkeit, die Patienten zu verblinden, wäre (wie in der früheren Stellungnahme der DGK vom 18.11.2016 bereits erwähnt) doch alle Patienten zu implantieren und Selbstmessungen durchführen zu lassen, jedoch nur bei der *Interventionsgruppe“ die Messwerte auch dem Nachsorgeteam zur Verfügung zu stellen. Dieses Vorgehen entspricht dem in der CHAMPION Studie (2).

Abschließend möchte die DGK vorsorglich darauf hinweisen, dass es sich hier um eine Überwachungs- und Behandlungsstudie bei schwer kranken, meist älteren Patienten mit stark eingeschränkter Lebenserwartung handelt. Es wäre unethisch, wenn das Studiendesign nicht den Anspruch dieser Personengruppe auf nach geltenden Standards optimale Überwachung und Therapie in beiden Studienarmen gewährleisten würde. Man muss außerdem davon ausgehen, dass solche Patienten nur in einer Studie dieser Art gehalten werden können, wenn für sie durch die Studienteilnahme ein Mehrwert wahrnehmbar ist. Die z. B. von der GKV unter 2.5 zu Absatz (3) der TG geforderte tägliche Datenübermittlung des nicht invasiven Monitorings bei den Kontrollpersonen mag sinnvoll sein, könnte sich aber als nicht unbedingt mit der Patientenpräferenz vereinbar erweisen, oder nur dann, wenn die Übermittlung mit einem für den Patienten angenehmen persönlichen menschlichen Kontakt verbunden ist und zu einem mit seinen Lebensgewohnheiten gut vereinbaren Zeitpunkt erfolgt. Zahlreiche Beispiele früherer Telemedizinstudien, wo ein für die Patienten nicht ausreichend attraktives Tool eingesetzt oder ein für die Teilnehmer mit Zeitaufwand verbundenes Studiendesign zugrunde lag, zeigen, dass mangelnde Compliance die Studienaussage kritisch limitieren kann. Zu viele Patienten machen von ihrem Recht Gebrauch, die Studienteilnahme ohne Angabe von Gründen vorzeitig zu beenden (z.B. Tele-HF Studie von Chaudhry S et al (13)).

7. Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

Die hier beschriebene Vorgehensweise entspricht wissenschaftlichen Standards und findet entsprechend die Zustimmung der DGK.

Auch die Veröffentlichung des Studienprotokolls und die Registrierung der Studie entsprechen üblichen Standards klinischer Studien.


Aus Sicht der DGK ist es sinnvoll, den Zeitraum vorab zu definieren, innerhalb dessen nach Abschluss der Datenbank die Ergebnisse der Erprobungsstudie dem G-BA vorgelegt werden sollen. Es ist jedenfalls ein hochkomplexer Datensatz zu erwarten, der ein professionelles Datenbankmanagement, die zeitnahe Dateneingabe möglichst mittels eines (in der Entwicklung oft sehr zeitaufwändigen) Online-CRF, die schnelle Lösung aller Queries, sowie die rechtzeitig vor Studienende abgeschlossene Erstellung eines mit ausreichender biometrischer Expertise und Input eines Steering Committees erstellten statistischen Analyseplan voraussetzt. Zur Qualitätssicherung

sollte für die Studie ein Vor-Ort-Monitoring durch die CRO vorgesehen werden. Für das Studien- und Datenmanagement müssen hinreichend Ressourcen eingeplant werden, weil sich anderenfalls die Verfügbarkeit der Ergebnisse erheblich verzögern kann.


Auch der statistische Analyseplan ist vor Bekanntwerden des Ergebnisses der Datenadjudikation durch das Endpunktkomitee zu veröffentlichen. Dies alles sind notwendige, potenziell aufwändige Voraussetzungen dafür, dass dann auch die ambitionierte Timeline einer zeitnahen Veröffentlichung der Studienergebnisse nach Freigabe durch den G-BA realisiert werden kann.

Für Rückfragen stehen wir selbstverständlich gerne zur Verfügung.

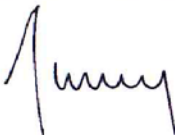
Mit freundlichen Grüßen




Prof. Dr. Hugo A. Katus
Präsident
Deutscher Gesellschaft für Kardiologie
Herz- und Kreislaufforschung e.V.



Prof. Christiane E. Angermann
Federführende Autorin und Mitglied
AG10 - Chronische Herzinsuffizienz



Prof. Dr. Stephan Baldus
Vorsitzender
Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin



Prof. Dr. Bernd Nowak
Vorsitzender
Ausschuss AMNOG
Ständiger Ausschuss
Leistungsbewertung in der Kardiologie

8. Autoren

Prof. Dr. Christiane E. Angermann (Würzburg) federführend

Prof. Dr. Georg Ertl (Würzburg)

Prof. Dr. Norbert Frey (Kiel)

Prof. Dr. Bernd Nowak (Frankfurt am Main)

Seite 9

Vorstand: Prof. Dr. Hugo A. Katus (Präsident) - Prof. Dr. Christian W. Hamm - Prof. Dr. Stephan Baldus
Geschäftsführer und besonderer Vertreter nach § 30 BGB: Dipl.-Math. Konstantinos Papoutsis
Sitz: Bad Nauheim – eingetragen beim AG Friedberg unter VR 334 – Steuer-Nr.: 105 5888 1351

9. Literatur

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P, Authors/Task Force Members and Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891-975. doi: [10.1093/eurheartj/ehw128](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128). Epub 2016 May 20.
2. Abraham WT; Adamson PB; Bourge RC; Aaron MF; Costanzo MR; Stevenson LW; Strickland W; Neelagaru S; Raval N; Krueger S; Weiner S; Shavelle D; Jeffries B; Yadav JS. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Feb 19; 377(9766):658-66. doi: [10.1016/S0140](https://doi.org/10.1016/S0140)
3. Jermyn R, Alam A, Kvasic J, Saeed O, Jorde U. Hemodynamic-guided heart-failure management using a wireless implantable sensor: Infrastructure, methods, and results in a community heart failure disease-management program. *Clin Cardiol*. 2016 Nov 23. doi: [10.1002/clc.22643](https://doi.org/10.1002/clc.22643). [Epub ahead of print] (Volltext anbei)
4. Heywood JT, Jermyn R, Shavelle D, Abraham WT, Bhimaraj A, Bhatt K, Sheikh F, Eichorn E, Lamba S, Bharmi R, Agarwal R, Kumar C, Stevenson LW. Impact of Practice Based Management of PA Pressures in 2000 Patients Implanted with the CardioMEMS Sensor. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026184>; *Circulation* 2017 February 20, CIRCULATIONAHA.116.026184 [Epub ahead of print]
5. Angermann CE, Störk S, Gelbrich G, Faller H, Jahns R, Frantz S, Loeffler M, Ertl G; Competence Network Heart Failure. Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure: the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study. *Circ Heart Fail*. 2012 Jan;5(1):25-35. doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962969](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.962969).
6. Cleland JG, Louis AA, Rigby AS, Janssens U, Balk AH; TEN-HMS Investigators. Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admission and death: the Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005 May 17;45(10):1654-644. PMID: [15893183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15893183/) DOI: [10.1016/j.jacc.2005.01.050](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.050)
7. Abraham WT, Adamson PB, Baumann J, et al. Pulmonary Artery Pressure Management in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction Significantly Reduces Heart Failure Hospitalizations and Mortality Above and Beyond Background Guideline-Directed Medical Therapy. ACC 2015 Abstract 902-04.17 https://www.sjm.com/~media/galaxy/hcp/featured-products/hf/cardiomems-hf-system/cmems_clinical_compendium_rd9_final_us-2000204aen.pdf
8. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine* 2001; 16: 606-613 PMID: [11556941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11556941/) PMID: [1495268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1495268/)

9. Rabin R, de Charro F: EQ-D5: a measure of health status from the EuroQol Group. In: *Annals of Medicine* 2001; 33: 337–3432 **PMID: 11491192**
10. Adams J, Kuchibhatla M, Christopher EJ, Alexander JD, Clary GL, Cuffe MS, Califf RM, Krishnan RR, O'Connor CM, Jiang W. Association of depression and survival in patients with chronic heart failure over 12 Years. *Psychosomatics*. 2012 Jul-Aug;53(4):339-46. **doi: 10.1016/j.psych.2011.12.002.**
11. De Jong MJ1, Chung ML, Wu JR, Riegel B, Rayens MK, Moser DK. Linkages between anxiety and outcomes in heart failure. *Heart Lung*. 2011 Sep-Oct;40(5):393-404. **doi: 10.1016/j.hrtlng.2011.02.002.**
12. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*; 2006;166:1092-1097 **PMID: 16717171 DOI: 10.1001/archinte.166.10.1092**
13. Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, Spertus JA, Herrin J, Lin Z, Phillips CO, Hodshon BV, Cooper LS, Krumholz HM. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 2010 Dec 9;363(24):2301-9. **doi: 10.1056/NEJMoa1010029.**

B-8.1.2 Abbott St. Jude Medical GmbH

Stellungnahme Abbott

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III

Zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III nehmen wir wie folgt Stellung:

§ 1 Zielsetzung

¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 Absatz 1, 137c SGB V i.V.m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. ²Die hierfür notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. ³Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls sind die Vorschläge der an den Kosten beteiligten Unternehmer zu berücksichtigen und das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

Stellungnahme Abbott:

Als einziges kostentragendes Unternehmen gehen wir von einer Obergrenze hinsichtlich der Studienkosten von 2,1 Mio. Euro aus. Dies entspricht der ersten Schätzung der Overheadkosten seitens des G-BA von 3.500 Euro je Teilnehmer bei einer Fallzahl von 600 Patienten.

§ 2 Fragestellung

Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III (Population) die Messung und das Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks mittels implantierten Sensors (Intervention) gegenüber einem nicht-invasiven Monitoring (Vergleichsintervention) zu einer Optimierung der Therapie führt (Endpunkte).

Stellungnahme Abbott:

Wir sind weiterhin der Auffassung, dass die Vergleichsintervention den aktuellen leitliniengerechten Betreuungsstandard herzinsuffizienter Patienten abbilden sollte, d.h. leitlinienkonforme Therapie und Anpassung der Medikation auf Basis berichteter Symptome und klinischer Zeichen.

Aktuell existiert kein Standard für nicht-invasives Monitoring von Gewicht und Blutdruck, der in der deutschen Kliniklandschaft konsistent angewendet wird, was dessen Einsatz in der Kontrollgruppe problematisch macht [Emani, 2017].

Dessen ungeachtet wären wir bereit, eine Kontrollgruppe mit nicht-invasivem Monitoring von

Gewicht und Blutdruck, wie in §4 gefordert, zu akzeptieren, sofern dieses Monitoring in allen beteiligten Studienzentren gleichermaßen durchgeführt wird und dessen Kosten nicht zu Lasten des Studienbudgets gehen, sondern von den Kostenträgern übernommen werden.

§ 3 Population

(1) Patientinnen und Patienten

- mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III,
- mit hierdurch bedingter vorangegangener Hospitalisierung,
- die zum Zeitpunkt der Randomisierung eine leitlinienkonforme optimale Behandlung erhalten haben,
- die keine Kontraindikationen gegenüber der Prüfintervention aufweisen und

Position GKV-SV, KBV	Position PatV
<ul style="list-style-type: none"> • deren Adhärenz und häusliche Situation ein Monitoring erlauben. 	

(2) Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Komorbiditäten, Vorerkrankungen) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation ermöglicht wird.

Stellungnahme Abbott:

Grundsätzlich stimmen wir der Definition der Patientenpopulation zu. In Anbetracht der Tatsache, dass die NYHA-Klasse je nach Beschwerdebild, z.B. nach Dekompensation fluktuiert, sollte das Einschlusskriterium „Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III“ als „primär NYHA III im Zeitraum von 30 Tagen vor der Indikationsstellung“ definiert werden. Um mit der Zweckbestimmung des CardioMEMS HF Systems übereinzustimmen, muss zumindest eine der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisierungen innerhalb von 12 Monaten vor der Implantation des Sensors stattgefunden haben. Darüber hinaus schlagen wir vor, das Kriterium „Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III“ mit „unabhängig von der Auswurf-Fraktion (EF)“ zu ergänzen. Die Ergebnisse der CHAMPION-Studie zeigen sowohl für Patienten mit reduzierter wie auch mit erhaltener EF einen signifikanten klinischen Nutzen. Da eine leitliniengerechte Therapie aktuell nur für Patienten mit reduzierter EF existiert, kann das Einschlusskriterium einer „zum Zeitpunkt der Randomisierung leitlinienkonformen optimalen Behandlung“ nur für diese Gruppe gelten.

§ 4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)

(1) ¹Für die Intervention wird den Patientinnen und Patienten ein Sensor in der Pulmonalarterie platziert, mit dem ein telemedizinisches Monitoring des pulmonalarteriellen Drucks durchgeführt wird. ²Ferner wird auch ein Monitoring, das die regelmäßige Selbstmessung von mindestens Körpergewicht und Blutdruck sowie die Erfassung von Symptomen umfasst, durchgeführt.

Position GKV-SV	Position KBV, DKG, PatV

<p>2) ¹Als Vergleichsintervention kommt ein Monitoring ohne pulmonalarterielle Druckmessung zum Einsatz, das allein die tägliche Selbstmessung von mindestens Körpergewicht und Blutdruck sowie die Erfassung von Symptomen umfasst.</p> <p>²Bei der Bemühung um eine möglichst gute Verblindung der Patientinnen und Patienten ist in der Studienplanung durch geeignete Maßnahmen der Tatsache Rechnung zu tragen, dass diese Verblindung ohne eine Sham-Intervention unvollständig ist.</p> <p>³Den Patientinnen und Patienten, die die Vergleichsintervention erhalten, darf kein Pulmonalisdrucksensor implantiert werden.</p>	<p>(2) ¹Als Vergleichsintervention kommt ein Monitoring ohne pulmonalarterielle Druckmessung zum Einsatz, das allein die regelmäßige Selbstmessung von mindestens Körpergewicht und Blutdruck sowie die Erfassung von Symptomen umfasst.</p>
Position GKV-SV	Position KBV/PatV
<p>(3) ¹ Die Frequenz des Monitorings sowie die Parameter der täglich nichtinvasiven Selbstmessung sollen in beiden Gruppen übereinstimmen.</p> <p>²Die Monitoringprozeduren sind in beiden Gruppen vorab festzulegen. Dies umfasst auch die aus den erhobenen Messdaten resultierenden Entscheidungen zu therapeutischen oder diagnostischen Konsequenzen.</p>	<p>(3) ¹Die Durchführung und Auswertung der Monitoringverfahren müssen so gewählt werden, dass der Effekt der pulmonalarteriellen Druckmessung sicher beurteilt werden kann. ²Die Frequenz des Monitorings sowie die Parameter der regelmäßigen nichtinvasiven Selbstmessung sollen in beiden Gruppen übereinstimmen. ³Die Monitoringprozeduren sind in beiden Gruppen vorab festzulegen. Dies umfasst auch die aus den erhobenen Messdaten resultierenden Entscheidungen zu therapeutischen oder diagnostischen Konsequenzen</p>

Stellungnahme Abbott:

1. Intervention:
 - In der vorliegenden Fassung des Richtlinienentwurfs wird ein zusätzliches Telemonitoring von Gewicht und Blutdruck analog der Kontrollgruppe für die Interventionsgruppe neu eingeführt. Die Forderung „Die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe erhalten zusätzlich zum invasiven Monitoring dasselbe nicht-invasive Monitoring wie die Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe“ verändert die Zielsetzung der Studie von einer Evaluierung des Effekts eines Monitorings mittels PA-Druckmessung im Vergleich zu nicht-invasivem Monitoring hin zu einer Untersuchung des Zusatz-Effekts eines Monitorings mittels PA-Druckmessung, das zusätzlich zu nicht-invasivem Monitoring durchgeführt wird, im Vergleich zu nicht-invasivem Monitoring. Da die Zielsetzung des Monitorings mittels PA-Druckmessung in einer effektiveren Behandlung der Herzinsuffizienz-Patienten nicht zusätzlich zu Telemonitoring von beispielsweise Gewicht sondern an Stelle dieser Methoden besteht, sollen die Patienten der Interventionsgruppe nur einem Telemonitoring des PA-Drucks unterzogen werden und die Therapieentscheidungen primär auf den PA-Druckwerten basieren [Heywood, 2017]. Eine Monitoring-Kombination aus PA-Druck, Gewicht und Blutdruck hat eine erhebliche Verzerrung zur Folge, die sich auch auf die Lebensqualität und die Patienten-

Compliance/-Präferenz auswirken dürfte, da die Interventionsgruppe einem zusätzlichen Telemonitoring unterzogen wird, das in der Realität nicht stattfinden würde. Mit der Veränderung des zu untersuchenden Konzepts der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III wäre einer Erprobungsstudie die Grundlage entzogen.

- Eine mögliche Abweichung „von den Vorstellungen des Herstellers (tägliches Pulmonaldruck-Monitoring)“ durch die wissenschaftliche Institution, wie von der GKV in den Tragenden Gründen §4 Absatz (3) adressiert, würde ebenfalls das zu untersuchende Konzept des PA-Druck Monitorings, das in der Champion Studie erfolgreich getestet wurde und auch außerhalb klinischer Studien hervorragende Ergebnisse zeigt (1,2), fundamental ändern und damit der Studie die Grundlage entziehen.
 - Das Monitoring-Verfahren, einschließlich der aus den PA-Druckwerten resultierenden diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen, muss in der finalen Richtlinie definiert sein, um hier Klarheit zu schaffen.
2. Kontrollgruppe:
- Da gemäß Richtlinienentwurf kein CardioMEMS Sensor in der Kontrollgruppe implantiert werden soll, ist eine Verblindung mittels einer (Light-)Sham-Prozedur nicht möglich. Auch wenn man durch eine Rechtsherz-Katheterisierung eine Sensor-Implantation simulieren kann, wäre eine Verblindung dennoch nicht möglich, da eine Sensorabfrage/ Daten-übertragung ohne implantierten Sensor nicht simuliert werden kann.
 - Ein strukturiertes telemedizinisches Versorgungskonzept (Disease Management Programm, DMP) basierend auf Gewicht und Blutdruck – wie als Komparator vorgeschlagen – führt zu einer Verzerrung, da es weder der aktuellen besten medizinischen Praxis entspricht noch von den Kostenträgern vergütet wird, aber herangezogen wird, um den Nutzen des PA-Druck Monitorings mit dem aktuellen leitliniengerechten Versorgungsstandard zu vergleichen. Wir sind bereit, diesen Komparator zu akzeptieren. Das Monitoring-Verfahren, einschließlich der aus den PA-Druckwerten resultierenden diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen, muss aber bereits in der finalen Erprobungs-Richtlinie definiert sein, um hier Klarheit zu schaffen.
- Da der G-BA ein HF-DMP basierend auf täglicher Gewichts- und Blutdruckmessung als Komparator vorsieht, das im aktuellen Vergütungssystem nicht abgebildet ist, gehen wir davon aus, dass diese Kosten nicht das Studienbudget belasten, sondern von den Kostenträgern übernommen werden.
3. Patientenmonitoring
Das Patientenmonitoring (Messung/Übertragung durch Patienten und Datenevaluierung im Studienzentrum) können für beide Gruppen gleich gestaltet werden. Die Anzahl der Patientenkontakte hängt von den erhobenen Datenwerten unterschiedener Vitalparameter (PA-Druck, Blutdruck, Gewicht) ab und ist damit nicht notwendigerweise gleich in beiden Gruppen.
4. Endpunktanalyse
Die Endpunktbewertung muss von einem verblindeten Endpunktkomitee vorgenommen werden.

§ 5 Endpunkte

Position KBV/GKV-SV	Position PatV	DKG
(1) ¹ Primärer Endpunkt ist die Anzahl der lebend außerhalb des Krankenhaus verbrachten Tage innerhalb von	(1) ¹ Primärer Endpunkt ist ein zusammengesetzter Endpunkt aus Todesfällen kardiovaskulärer Ursache und	(1) ¹ Primärer Endpunkt ist die Anzahl der Todesfälle (Nicht-Unterlegenheit). Ko-primärer Endpunkt (idealerweise im Sinne einer

Position KBV	Position GKV-SV	herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen.	hierarchisch geordneten Hypothesentestung) ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten.
365 Tagen.	730 Tagen.		

Stellungnahme Abbott:

Der primäre Endpunkt beeinflusst maßgeblich die wissenschaftliche Qualität, wie auch den Finanzbedarf einer Studie.

- Wir gehen mit dem G-BA konform, dass ein „time to first event“ Endpunkt der Forschungsfrage der geplanten Erprobungsstudie nicht gerecht wird, da wiederholt auftretende Ereignisse nicht abgebildet werden.
- Die Nachsorgedauer der Studie sollte so lange wie nötig gewählt werden, um eine valide Antwort auf die Forschungsfrage zu ermöglichen. Angesichts der signifikanten Ergebnisse der Champion- Studie bereits nach 6 Monaten und der Dynamik des Mortalitäts- und Dekompensationsrisikos (am höchsten nach einer Hospitalisierung, danach Abnahme im Zeitverlauf) erscheint eine Nachsorgedauer von 730 Tagen aus wissenschaftlichen Gründen nicht notwendig und daher nicht angemessen im Sinne der ökonomischen Effizienz und einer möglichst zeitnahen Verfügbarkeit der Studienergebnisse. Darüber hinaus steigt mit zunehmender Studiendauer das Risiko des Ausstiegs aus der Studie, insbesondere bei Patienten einer unverblindeten Kontrollgruppe. Dies könnte zu einem Ungleichgewicht der Studiengruppen führen mit den bei der Analyse notwendigen Anpassungsmaßnahmen. Nach unserer Auffassung ist eine Nachsorgedauer von 365 Tagen ausreichend.

Endpunkte:

- Anzahl der lebend außerhalb des Krankenhaus verbrachten Tage innerhalb von 365 Tagen:
Dieser Endpunkt berücksichtigt die jeweilige Schwere der Erkrankung. Todeszeitpunkt und Hospitalisierungsdauer werden einbezogen. Die benötigte Stichprobe von 1.100 Patienten übersteigt die initiale Kalkulation von 560-600 Patienten deutlich und wird zu einem Kostenanstieg weit über die initialen 1,7-2,0 Mio. Euro und einer inakzeptablen Verlängerung der Studiendauer führen.
- Ko-primäre Endpunkte von Gesamtmortalität (non inferiority) und Lebensqualität (Überlegenheit):
Eine Nicht-Unterlegenheitsstudie zur Gesamtmortalität bedingt eine sehr hohe Fallzahl (N=1300), die weder in einem vertretbaren Zeitraum noch zu vertretbaren Kosten eingeschlossen werden kann. Da Gesamtmortalität und Lebensqualität notwendige Ergebnisse der Studie darstellen, sollten sie zumindest als sekundäre Endpunkte definiert werden.
- Kombiniertes Endpunkt aus Todesfällen kardiovaskulärer Ursache und herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen:
Die Herzinsuffizienz ist von hoher Mortalität und rezidivierenden Dekompensationen gekennzeichnet. Das primäre Ziel des PA-Druck Monitorings ist die Reduktion herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen. Daher sind die Endpunkt-Komponenten von hoher klinischer Relevanz. Dieser Endpunkt berücksichtigt ebenfalls rezidivierende Ereignisse. Dieser Endpunkt erlaubt eine valide Antwort auf die Forschungsfrage mit einer realistischen Fallzahl.
- Kombiniertes Endpunkt „Gesamtmortalität und HF-bedingte Hospitalisierung“:
Da beide vom GBA vorgeschlagenen Endpunkte die Gesamtmortalität beinhalten, kann der primäre Endpunkt auch aus einer Kombination von „Gesamtmortalität und HF-bedingten Hospitalisierungen“ bestehen. Dies ist ein robuster und klinisch sehr relevanter Endpunkt. Eine Fallzahlberechnung auf Basis der CHAMPION-Daten ergibt 554 Patienten inklusive 20% Ausfallrate bei einer Power von 90%.

Als Fazit bleibt festzuhalten, dass lediglich ein kombinierter Endpunkt bestehend aus Gesamtmortalität und HF-bedingten Hospitalisierungen oder Kardiovaskulärer Mortalität und

HF-bedingten Hospitalisierungen unter Berücksichtigung der ökonomischen Effizienz und eines vertretbaren Zeitrahmens erfolgreich umgesetzt werden kann. Jeder dieser Endpunkte wie auch seine Einzelkomponenten sind von hoher klinischer Relevanz.

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

Position KBV/GKV-SV	Position PatV	DKG
<ul style="list-style-type: none"> • die kardiale Mortalität und die Gesamtmortalität, • die Häufigkeit und Schwere von Symptomen der Herzinsuffizienz, • die Häufigkeit und die Schwere unerwünschter Ereignisse, • die Anzahl herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen und • die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten. 	<ul style="list-style-type: none"> • die Rate der Verschlechterung von Herzinsuffizienz-Symptomen und • die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. 	<ul style="list-style-type: none"> • die kardiale Mortalität, die Häufigkeit und Schwere von Symptomen der Herzinsuffizienz, • die Häufigkeit und die Schwere unerwünschter Ereignisse und • Anzahl herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierungen

²Hospitalisierungen und Todesfälle werden klassifiziert als herzinsuffizienzbedingt, anderer kardiovaskulärer oder nicht-kardiovaskulärer Ursache. ³Zu den herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen zählen auch solche, die sich aufgrund der Prüflintervention ergeben (z. B. Blutungen). ⁴Die jeweilige Hauptursache der einzelnen Hospitalisierung ist durch ein Endpunktkomitee verblindet zu prüfen. ⁵Dieses soll auch bei vorab zu definierenden Fällen (z. B. bei intravenöser Therapie im ambulanten Bereich) prüfen, ob eine herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung möglicherweise erforderlich gewesen wäre, jedoch vermieden wurde.

Position KBV/GKV-SV	Position PatV
	⁶ Die Häufigkeit und die Schwere unerwünschter Ereignisse sind zu erfassen.

⁷Ferner sollten die Art und die Anzahl diagnostischer und therapeutischer Interventionen außerhalb und innerhalb des Krankenhauses sowie die Akzeptanz des Monitorings durch die Studienteilnehmer erfasst werden. ⁸Die Erhebung weiterer Endpunkte ist jeweils zu begründen.

Stellungnahme Abbott:

Die aufgeführten sekundären Endpunkte sind relevant. Die Rate der Verschlechterung von Herzinsuffizienz- Symptomen kann über geeignete Patientenfragebogen erfasst werden. Lebensqualität sollte über etablierte und validierte Lebensqualitätsfragebogen (wie z.B. Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire) gemessen werden.

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

¹Bei der Erprobungsstudie muss es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie handeln.

²Die Studie ist multizentrisch durchzuführen.

³Die Personen, die die Endpunkte

Position GKV-SV/PatV	Position KBV/DKG

erheben,	auswerten,
----------	------------

müssen vollständig gegen die Intervention verblindet sein.

Stellungnahme Abbott:

Endpunktanalyse

Die Endpunktbewertung muss von einem verblindeten Endpunktkomitee vorgenommen werden.

⁴Das weitere Studienpersonal soll weitestmöglich gegen die Intervention verblindet sein.

Position GKV-SV/PatV	Position KBV/DKG
⁵ Die Patientinnen und Patienten sollen gegen die Intervention verblindet sein.	

Stellungnahme Abbott:

Da gemäß Richtlinienentwurf kein CardioMEMS Sensor in der Kontrollgruppe implantiert werden soll, ist eine Verblindung mittels einer (Light-)Sham-Prozedur nicht möglich. Auch wenn man durch eine Rechtsherz-Katheterisierung eine Sensor-Implantation simulieren kann, wäre eine Verblindung dennoch nicht möglich, da eine Sensorabfrage/ Datenübertragung ohne implantierten Sensor nicht simuliert werden kann.

Daher handelt es sich um eine unverblindete Studie mit einem verblindeten Endpunktkomitee

⁶Der Beobachtungszeitraum soll mindestens

Position GKV-SV	Position KBV/DKG/PatV
24 Monate	12 Monate

umfassen. ⁷Bei Studieneinschluss sind insbesondere die Ausgangswerte der Endpunktparameter und die Charakteristika der Patientenpopulation zu erfassen.

Stellungnahme Abbott:

Die Nachsorgedauer der Studie sollte so lange wie nötig gewählt werden, um eine valide Antwort auf die Forschungsfrage zu ermöglichen. Angesichts der signifikanten Ergebnisse der Champion- Studie bereits nach 6 Monaten und der Dynamik des Mortalitäts- und Dekompensationsrisikos (am höchsten nach einer Hospitalisierung, danach Abnahme im Zeitverlauf) erscheint eine Nachsorgedauer von 730 Tagen aus wissenschaftlichen Gründen nicht notwendig und daher nicht angemessen im Sinne der ökonomischen Effizienz und einer möglichst zeitnahen Verfügbarkeit der Studienergebnisse. Darüber hinaus steigt mit zunehmender Studiendauer das Risiko des Ausstiegs aus der Studie, insbesondere bei Patienten einer unverblindeten Kontrollgruppe. Dies könnte zu einem Ungleichgewicht der Studiengruppen führen mit den bei der Analyse notwendigen Anpassungsmaßnahmen. Nach unserer Auffassung ist eine Nachsorgedauer von 365 Tagen ausreichend.

§ 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

(1) Es ist sicherzustellen, dass in jedem Studienzentrum die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die

Durchführung von klinischen Studien erfolgt.

(2) ¹Das Studienprotokoll ist zu veröffentlichen. ²Die Registrierung der Studie muss in einschlägigen Registern klinischer Studien erfolgen ³Die Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend nach Abschluss der Studie öffentlich zugänglich zu machen. ⁴Hierzu sind die Ergebnisse der Erprobung spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichtes durch den G-BA von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sog. Peer-Review) unterzogen werden, einzureichen.

(3) Nähere Bestimmungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution entsprechend 2. Kapitel § 25 VerfO vertraglich festgelegt werden.

Stellungnahme Abbott:

(1) Wir stimmen den Ausführungen in Absatz 1 zu, sie sind aber nicht ausreichend, da sie nur die Studienaspekte betreffen. Ebenfalls ist sicherzustellen, dass die Behandlung der Patienten der Interventionsgruppe gemäß den Qualitätsvorgaben des Herstellers erfolgt. Dies erfordert initiales Training/Qualifizierung und begleitende Unterstützung während der Studie. Die Expertise des Herstellers ist erforderlich um adäquate Anwendung des CardioMEMS HF Systems und ein Mindestmaß an System-Wissen und -Kenntnissen in den Studienzentren sicherzustellen. Die Trainings- und Unterstützungsanforderungen sind in der Richtlinie zu definieren.

(2) Wir stimmen den Festlegungen des Absatz 2 zu.

(3) Qualifikation und Leistungsmerkmale der wissenschaftlichen Institution müssen in der Richtlinie spezifiziert werden. Dies beinhaltet, ohne darauf beschränkt zu sein:

- Erfahrung und Kompetenz in der Erstellung eines detaillierten Studienprotokolls und eCRFs (und weiterer Unterlagen) zur Herzinsuffizienz auf Deutsch
- Erfahrung mit Multi-Center RCTs zu kardiologischen Fragestellungen in Deutschland
- Erfahrung bei der Veröffentlichung von wissenschaftlichen Publikationen (impact factor > 5)
- Erfahrung mit Studien zur Herzinsuffizienz in Deutschland
- Kompetenz, Infrastruktur und deutschsprachiges Personal um gleichzeitig bis zu 40 Zentren in Deutschland während der Studie zu betreuen
- Hotline bei Fragen zum Studienablauf / Protokoll

Literatur:

1. Jermyn R, Alam A, Kvasic J, Saeed O, Jorde U.; Hemodynamic-guided heart-failure management using a wireless implantable sensor: Infrastructure, methods, and results in a community heart failure disease-management program. Clin Cardiol. 2016 Nov 23. doi: 10.1002/clc.22643. [Epub ahead of print]
2. Heywood JT, Jermyn R, Shavelle D, Abraham WT, Bhimaraj A, Bhatt K, Sheikh F, Eichorn E, Lamba S, Bharmi R, Agarwal R, Kumar C, Stevenson LW.; Impact of Practice Based Management of PA Pressures in 2000 Patients Implanted with the CardioMEMS Sensor. Circulation. 2017 Feb 20. pii: CIRCULATIONAHA.116.026184. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026184. [Epub ahead of print]

B-8.1.3 Strahlenschutzkommission

Von: [Simone Wiesler](#)
An: [erprobung137e](#)
Cc: [SSK-Vorsitzender Breckow, Joachim, Prof. Dr.; A2 Delorme, Stefan, Prof. Dr. med.; A2 Loose, Reinhard, Prof. Dr. Dr.; BMUB Keller, Birgit, Dr.; SSK-GS Müller-Neumann, Monika; SSK-GS Wiesler, Simone; Andrea Verköter](#)
Betreff: Stellungnahme der Strahlenschutzkommission
Datum: Montag, 20. Februar 2017 08:17:34

Sehr geehrte Frau Dr. Dege,

im Auftrag von Herrn Prof. Dr. Delorme, dem Vorsitzenden des Ausschusses "Strahlenschutz in der Medizin" der Strahlenschutzkommission, und im Einvernehmen mit Herrn Prof. Dr. Breckow, dem Vorsitzenden der Strahlenschutzkommission, teilen wir Ihnen mit, dass die Strahlenschutzkommission die Unterlagen geprüft hat, und dass aus Sicht des Strahlenschutzes keine Einwände gegen den Beschlusssentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung der Messung und des Monitorings des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III bestehen.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

--

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Simone Wiesler

SSK-Geschäftsstelle beim
Bundesamt für Strahlenschutz

Postfach 12 06 29
D-53048 Bonn

Tel.: 030/18305-3163

B-8.1.4 Wortprotokoll der Anhörung

Mündliche Anhörung



**II. Erprobungs-Richtlinie gem. § 137e SGB V
Messung und Monitoring des pulmonalarteriellen
Druckes mittels implantierten Sensors zur Therapie
optimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. März 2017
von 11.35 Uhr bis 12.25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Abbott St. Jude Medical GmbH:**

Herr Radeleff

Herr Hümmer

Angemeldete Teilnehmerin der **Deutschen Gesellschaft für Kardiologie:**

Frau Prof. Dr. Angermann

Beginn der Anhörung: 11.35 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Frau Dr. Pfenning (Amtierende Vorsitzende): Herzlich willkommen. Sie finden Ihre Namensschilder. – Ich darf Sie hier ganz herzlich begrüßen beim Unterausschuss Methodenbewertung zur Anhörung eines Beratungsverfahrens im mündlichen Stellungnahmeverfahren. Was wir heute hier beraten, ist eine Erprobungsrichtlinie gemäß § 137e zur Messung und Monitoring des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantierten Sensors zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III. Wir freuen uns sehr, dass Sie der Einladung zur Anhörung gefolgt sind. Das sind einmal von der Firma Abbott Herr Radeleff und Herr Hümmer sowie Frau Professor Angermann von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie– schönen guten Tag –.

Ich darf Ihnen kurz vorstellen, wer Ihnen gegenüber sitzt im großen Kreis des Unterausschusses Methodenbewertung: Direkt auf Ihrer Seite zur Linken unser Stenograf, Herr Wettengel. Herr Wettengel erstellt ein Wortprotokoll; wir werden die Anhörung hier im Wortprotokoll festhalten. Dieses Wortprotokoll wird auch veröffentlicht werden. Ich bitte Sie, während der Anhörung jeweils Ihren Namen zu nennen und das Mikrofon zu benutzen, damit wir das Wortprotokoll leichter erstellen können. Wenn ich die Reihe weiter fortgehe, sehen Sie den Vertreter des IQWiG, des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, die Vertreterin des Bundesministeriums für Gesundheit, und die anschließenden Damen und Herren sind Vertreterinnen und Vertreter des GKV-Spitzenverbandes.

Auf dieser Seite sehen Sie die Vertreterinnen und Vertreter der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses. Auf der gegenüberliegenden Seite beginnen wir hier mit Vertreterinnen und Vertretern der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV), der Deutschen Krankenhausgesellschaft (DKG) und der Kassenzahnärztlichen Bundesvereinigung (KZBV). Direkt auf Ihrer Seite in Ihrer unmittelbaren Nachbarschaft sehen Sie die Patientenvertretung.

Wir führen diese Anhörung, wie bereits gesagt, im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens durch. Unsere Verfahrensordnung sieht vor, dass es vorrangig zur Klärung von weiteren Fragen, die der Unterausschuss im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens bekommen hat, dienen soll. Selbstverständlich sollen Sie aber auch Gelegenheit bekommen, noch einmal kurz die wesentlichen Punkte Ihrer Stellungnahme herauszustellen, wenn Sie das denn wünschen. Ansonsten wären wir sehr daran interessiert, vorrangig Dinge zu hören, die sich nach Abgabe Ihrer Stellungnahme an Neuerungen noch ergeben haben, was allerdings nicht so häufig der Fall ist.

Anschließend eröffnen wir eine Fragerunde. Also gerne beginnen wir mit Ihren ersten Ausführungen. – Wer möchte denn beginnen? – Herr Hümmer.

Herr Hümmer (Abbott): Wir möchten uns zuerst bedanken, dass wir hier – so schnell vor allen Dingen auch – zu diesem Anhörungstermin gekommen sind. Die Methode pulmonalarterielle Druckmessung ist, denke ich, für uns sehr wichtig, und wir wollen da auch insgesamt schnell vorankommen. Wir haben in der Stellungnahme so ein bisschen versucht, die für uns wesentlichen und wichtigen und kritischen Punkte herauszuarbeiten und wären natürlich von unserer Seite auch daran interessiert, zu wissen und zu hören, wie Sie da jetzt, vor allen Dingen bei Ihrer Konsensfindung weitergekommen sind. In dem Entwurf waren ja noch die einzelnen Standpunkte differenziert dargestellt. Von daher wäre es für uns auch wichtig, zu sehen, in welche Richtung das Ganze dann geht. Und natürlich wären wir auch an den Fragen, die Sie jetzt zu unseren Stellungnahmen haben, auch interessiert.

Frau Dr. Pfenning (Amtierende Vorsitzende): Vielen Dank erst einmal. – Zu dem ersten Punkt möchte ich vielleicht an dieser Stelle schon sagen: Es handelt sich hier halt um die Anhörung im

Rahmen des Verfahrens. Ihre Äußerungen heute werden erneut bewertet werden; eine Auswertung auch dieser mündlichen Anhörung findet statt. Es wird erst dann eine weitergehende Positionierung im Unterausschuss erfolgen, das heißt, es wird heute hier keine Rückmeldung an dieser Stelle geben, um Ihre Erwartungen schon in der Weise zu lenken. – Gibt es weitere Äußerungen vorab? – Das ist nicht der Fall. Dann sollen wir direkt mit den Fragen beginnen? – Okay.

Meine Frage an den Unterausschuss: Gibt es Fragen an die Stellungnehmer? – Aus dem GKV-SV, bitte.

GKV-SV: Meine Fragen gehen an Frau Professor Angermann. Sie haben ja sehr viel Erfahrung, meine ich, mit Studien zur Herzinsuffizienz und das versetzt uns in die Lage darüber, hier vielleicht etwas für die praktische Durchführung zu erfahren. Die erste Frage wäre zur Rekrutierung:

In einer Studie, die zu KardioMEMS gemacht wurde, sind durchschnittlich neun Patienten pro Zentrum rekrutiert worden. Die Frage wäre, ob Sie so etwas für realistisch halten, oder steigerbar, oder wie Ihre Ansicht dazu ist.

Frau Prof. Dr. Angermann: Herzlichen Dank für Ihre Frage zunächst. Vielleicht muss ich, um diese Frage richtig gut beantworten zu können, doch ein paar generelle Bemerkungen machen zur Frage Herzinsuffizienz, optimiertes Disease-Management bei Herzinsuffizienz und dem möglichen Stellenwert, den die Deutsche Gesellschaft für Herz- und Kreislaufforschung der neuen Option der pulmonalen Drucküberwachung zwecks frühzeitiger Erkennung von Herzinsuffizienz zumisst. Herzinsuffizienz, das wissen wir alle, ist sehr, sehr häufig natürlich nur ein Segment dieser Patienten; das ist so bei Kohortenstudien: In der Größenordnung 30 bis 40 Prozent sind Patienten, die bei Entlassung aus dem Krankenhaus nach einer stattgehabten Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz symptomatisch im Sinne einer NYHA Klasse III oder noch höher bleiben. Die NYHA Klasse III ist etwas Fluktuierendes: 100 Prozent aller Dekompensierten sind mindestens NYHA III. Patienten können also weniger Symptome kriegen im Laufe der Zeit.

Ihre Frage betrifft jetzt eigentlich die: Wie viele solcher Patienten gibt es denn in den Krankenhäusern, die man identifizieren kann und die vielleicht von der Implantation eines solchen pulmonalen Drucksensors profitieren? Da gibt es ganz viele. Das ist jetzt zunächst einmal die Antwort, weil Herzinsuffizienz einfach häufig ist: Über 70 Jahre sind es acht bis zehn, bis vielleicht bei Frauen noch mehr Prozent der Menschen, die so etwas haben. Aber nicht jeder dieser Patienten ist geeignet für diese spezielle Form des Monitoring. Es kommt jetzt wirklich darauf an, welche Einrichtung wir betrachten; ob wir ein Zentrum betrachten mit spezieller Expertise für Herzinsuffizienz, wo Problem- und Hochrisikopatienten betreut werden, da finden wir viele von denen. Wie viele man jetzt in einem durchschnittlichen Krankenhaus der Regelversorgung findet, das sind auch viele; aber vielleicht gar nicht so viele, die jetzt geeignet sind, den pulmonalen Drucksensor zu bekommen.

Wer ist geeignet, den pulmonalen Drucksensor zu bekommen? Das ist vielleicht auch eine Frage, die sehr, sehr wichtig ist, geprüft zu werden, bevor man so eine Studie aufsetzt. Geeignet sind nur Patienten, die mit dieser Überwachungsmethode überhaupt umgehen können. Also, ein Patient, der zum Beispiel dieses Kissen, auf das er sich jeden Tag legen muss, um eine Druckmessung zu machen, nicht händeln kann, der ist nicht geeignet. Die Patienten sind alt, sind schwach, sind kognitiv eingeschränkt unter Umständen, und solche Patienten würden nicht profitieren.

Patienten, die asymptomatisch oder oligosymptomatisch sind, die sich nach einer vielleicht erstmaligen Dekompensation wieder sehr gut erholen, sind Patienten, die nicht so ein wahnsinnig hohes Ereignisrisiko haben. Die können mit diesem Drucksensor umgehen, sind aber vielleicht andererseits

nicht so geeignet, weil der Benefit, den die Low-Risk-Patienten von dieser Überwachungsmethode hätten, vielleicht nicht so groß sein wird, dass er diese Form, die ja auch teuer ist, der Drucküberwachung rechtfertigen würde. In diesem Spannungsfeld befinden wir uns – vielleicht will ich an dieser Stelle einmal aufhören, weil es schon eine ausführliche Auslassung war – wenn wir Patienten finden wollen. Das heißt, die neun Patienten pro Zentrum sind etwas, was von vielen, vielen Faktoren abhängt, ob das weit über- oder vielleicht weit unterschritten wird. Last, but not least, natürlich auch von der Kapazität des Zentrums – darüber wird man vielleicht separat noch sprechen müssen – solche Patienten adäquat zu führen, wozu erheblich Infrastruktur erforderlich ist, die nicht jedes Zentrum hat.

Frau Dr. Pfenning (Amtierende Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Gibt es da ergänzend eine Frage oder Nachfrage? Ich habe sonst noch eine Patientenvertretungsfrage. – Okay, dann erst die Patientenvertretung, bitte.

PatV: Das wäre ja auch ein Plädoyer für gute und klare Ein- und Ausschlusskriterien, was Sie gerade noch einmal gesagt hatten.

Wir hätten da noch eine Frage zur Intervention bzw. Vergleichsintervention. Dazu ist sich ja in der Stellungnahme geäußert worden. Können Sie da noch einmal aus Ihrer Sicht zusammenfassen, ob dann so etwas wie zum Beispiel optimierte leitliniengerechte Versorgung in der Vergleichsgruppe vielleicht wie eine Vergleichsintervention wäre? Vielleicht können Sie noch kurz etwas dazu sagen, wie Sie das einschätzen, auch mit dem Blutdruckmessen, Gewichtsmessen, wie häufig sollte das sein; das würde uns interessieren.

Frau Prof. Dr. Angermann: Herzlichen Dank für diese Frage, die tatsächlich aus meiner Sicht in das Herz überhaupt jedweder Herzinsuffizienztherapie trifft. Die Usual Care, die wir anbieten können im Moment in Deutschland, ist vielleicht in mancher Hinsicht nicht angepasst an das hohe Risiko, das manche Herzinsuffizienzpatienten haben und wo man dringend darauf angewiesen ist, diese Patienten kompetent zu machen und zur gemeinsamen Bewältigung des Krankheitsgeschehens mit einem herzinsuffizienzerfahrenen Betreuungsteam, was ein Arzt, aber auch nichtärztliche Menschen beinhaltet, den Patienten in dieses Team mit reinzubringen. Das ist dringend erforderlich, wenn man so etwas Anspruchsvolles wie eine pulmonale Druckmessung macht. Es ist aber auch erforderlich, wenn man – wie muss man sagen? – in anderen Ländern übliche Patienten routinemäßiger dazu gewinnt, selbst Überwachungen zu machen. Das ist jetzt etwas, was in Deutschland nicht so implementiert ist, dass ein herzinsuffizienter Patient mit einem Plan der Selbstüberwachung – Blutdruckmessung, Prüfung von Herzinsuffizienzzeichen und Gewichtsverläufen – entlassen wird, dass Patienten wirklich selber daran mitarbeiten. Das heißt, wenn wir formulieren, dass wir eine Usual Care machen möchten, wo Patienten täglich Blut und Herzfrequenz und dann sinnvollerweise dann auch Herzinsuffizienzzeichen, Gewicht etc. monitorieren, dann können wir überhaupt nicht davon ausgehen, dass das in Deutschland Usual Care ist.

Es ist ja auch einer meiner Haupteinwände gegen das vorgeschlagene Studiendesign mit einer Vergleichsintervention gewesen, dass wir das leider im Moment nicht machen. Es gibt in Deutschland eine einzige randomisierte, kontrollierte und auch einigermaßen große Studie, die mir bekannt ist, die aus unserem Haus stammt – und das Paper dazu auch aus meiner Feder –, dass wir also Patienten eine Blutdruck- und Selbstüberwachung ermöglicht haben, die Patienten informiert haben über ihre Krankheit und die Therapie überwacht haben. Wir haben damit ja ganz gute Erfolge gehabt, dass Schwestern in lockeren Abständen diese Patienten kontaktiert haben und diese Selbstmessungen mit den Patienten gemeinsam beurteilen. So etwas ist keine Usual Care in Deutschland, sodass alle Selbstmessungen eigentlich bereits eine Intervention sind und wir müssen uns, wenn wir diese Studie

planen, ganz genau überlegen, was wir damit machen einerseits; Sie als Patientenvertreter sind besonders verantwortlich dafür, sich zu überlegen, ob die Summe von Messungen, die unter Umständen von einem Patienten im Rahmen der Studie gefordert wird, also Blutdruck und diese Vitalparameter messen, eventuell sogar elektronisch messen und übertragen, täglich, plus in der Interventionsgruppe noch die pulmonale Druckmessung.

Ich habe ein Statement einer Patientin in Erinnerung, die mir gesagt hat im Kontext von Studien: Wissen Sie, ich habe eine schwere Krankheit, ich habe nicht mehr lange zu leben, möchte nicht so viel Zeit auf Ihre Studie verwenden, auch eine Telemedizin-Studie. Solche Patienten nehmen da nicht teil. Das bedeutet mein erstes Statement: Das ist keine Usual Care. Mein zweites Statement: Wenn man so eine Studie designt, muss man die so machen, dass sie positive Aspekte für Patienten beinhaltet; sonst wird man keine Teilnehmer gewinnen. Das bedeutet, dass in der Usual Care nicht noch ein aufwendiger entpersonalisierter Messvorgang verlangt werden kann, der den Patienten einfach gar nichts bringt. Die Patienten sind älter, alleinstehend, die finden es gut, wenn jemand alle zwei Wochen mal anruft und sagt: Wie geht es dir? Darf ich mal hören, wie deine Druckkurven sich verhalten haben? Können wir was für dich machen? Das ist etwas, was als Usual Care für Patienten positiv und akzeptabel ist. Intensive tägliche Messungen ohne persönliche Rückkopplung halte ich auch für einen Killer im Zusammenhang mit so einer Studie, was die Studiencompliance anlangt. – Ist das jetzt schon beantwortet?

Frau Dr. Pfenning (Amtierende Vorsitzende): Vielen Dank. – Es gibt noch eine weitere Frage vom GKV-SV.

DKV-SV: Das zielt auch wieder auf Ihre Erfahrung ab; ich weiß aber nicht, ob man das so pauschal beantworten kann. Und zwar ist eine Abschätzung der Studienkosten so berechnet, dass pro Studienteilnehmer 3.750 € Overheadkosten zustande kommen, also das heißt, die Kosten, die nicht die ärztliche Behandlung und auch nicht das Implantat betreffen, sondern tatsächlich die Studienkosten. Das hängt wahrscheinlich auch davon ab, wie viele Studienbesuche stattfinden, aber die Frage wäre: Halten Sie das für realistisch?

Frau Dr. Pfenning (Amtierende Vorsitzende): Frau Angermann noch einmal.

Frau Prof. Dr. Angermann: Also, ich halte das für wesentlich zu tief gegriffen: Die Studiendurchführung ist ein Ding, das Studienmanagement, das Datenmanagement, alles, was letztlich zum Aufsetzen eines guten randomisierten Trials gehört, inklusive der Generierung der notwendigen Dokumente und der Administration ist sicher hochgradig aufwendig für diese Studie.

Das Screening, nebenbei gesagt, ist natürlich so, dass ganz, ganz viele Patienten gründlich angesehen und dann als nicht geeignet befunden werden.

Frau Dr. Pfenning (Amtierende Vorsitzende): Eine Nachfrage? Die KBV noch einmal und dann die Deutsche Krankenhausgesellschaft.

KBV: Ich hätte eine Frage, die sowohl an Herrn Hümmel als auch an Frau Professor Angermann geht. Sie haben ja gesehen, dass verschiedene Endpunkte vorgeschlagen wurden, zu denen es verschiedene Fallzahlschätzungen gibt. Erst einmal die Frage an Herrn Hümmel, wie die Fallzahlschätzung, die die Firma vorschlägt, zustande kommt, und die Frage an Frau Professor Angermann: Wie können Sie sich erklären, dass der auch von Ihnen favorisierte Endpunkt mit den Days-lost eine doppelte so hohe Fallzahl benötigt wie der kombinierte Endpunkt, den die Firma Abbott vorschlägt? Es

sind ja beides quasi kombinierte Endpunkte. Uns hat etwas irritiert, wie sehr da die Fallzahlschätzungen auseinandergehen, nämlich um den Faktor 2 in diesem Fall.

Frau Dr. Pfenning (Amtierende Vorsitzende): Herr Hümmer zuerst?

Herr Hümmer (Abbott): Der Endpunkt, den wir vorgeschlagen haben, ist ja der kombinierte Endpunkt Gesamtmortalität plus Herzinsuffizienzhospitalisierungen. Die Fallzahlberechnung, die wir durchgeführt haben, basiert auf die Daten der CHAMPION-Studie, wobei wir davon ausgegangen sind jetzt auch, dass ein – wie von Ihnen für die Vergleichsgruppe, für die Kontrollgruppe vorgeschlagene telemedizinische Messung von Blutdruck und Gewicht erfolgt mit einem nachgeschalteten Algorithmus. Also dies ist nicht Standard of Care; aber das haben wir einmal da jetzt unterstellt. Die CHAMPION-Studie war ja eine SHAM-kontrollierte Studie, das heißt, die Patienten wurden ja da auch nicht unbedingt nur mit Usual Care versorgt, sondern wurden ja auch zum Beispiel periodisch angerufen, kontaktiert, wie in der Interventionsgruppe auch.

Von daher haben wir die Daten genommen, die herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen und die Todesfälle, die nicht im ersten *Lancet Paper*, das sich mit dem primären Endpunkt beschäftigt, sondern in dem kompletten Follow-up. Das war jetzt die letzte Publikation; da stehen die Daten ja auch drin. Der Endpunkt wurde da auch verwendet, und auf der Basis haben wir das dann gerechnet, unter der Annahme, dass wir ja davon ausgehen, dass Gewicht und Blutdruck sehr, sehr viel später kommen in dem Kontinuum vor der Dekompensation und wir mit der pulmonalarteriellen Druckmessung eben entsprechend früher ansetzen, sodass wir das, ich sage mal, in diesem Kontext tolerieren können. Das sind die Grundannahmen, die wir jetzt für diese Fallzahlschätzung getroffen haben. – War es das?

Frau Dr. Pfenning (Amtierende Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Professor Angermann.

Frau Prof. Dr. Angermann: Wir haben ja keine Fallzahlschätzung selbst durchgeführt, das heißt, ich weiß nicht, ob Sie jetzt Berechnungen angestellt haben, die dann dazu führen. Ich denke einmal, wir haben ein Riesenriesenproblem, dass wir Fallzahlen nur ganz schwer berechnen können und dass sie vor allen Dingen ganz unterschiedlich ausfallen, je nachdem, wie wir die Kontrollintervention machen. Also, ich darf vielleicht ganz kurz noch einmal aus unserer eigenen Studie zitieren, die INH-Studie, wo wir Patienten nach Dekompensation in ein lockeres Disease-Management eingeschlossen haben, wo die Patienten gemäß ihrer Bedürfnisformulierung, die wir vorher auch geklärt hatten, wo sie gesagt haben: Wir möchten nicht laufend irgendwohin kommen, weil wir schlecht dran sind, alt, der Transport ist schwierig, wir möchten am liebsten eine telefonbasierte Intervention und möchten uns zu Hause messen. Und wir möchten, dass wir in dem Netz zwischen Klinik und Hausarzt einen Kardiologen haben. Das ist das Setting gewesen. Wir haben bei diesen Patienten in der Frühphase nach einer Dekompensation durch die Selbstüberwachung der Patienten der Vitalparameter und die gelegentlichen, sprich: anfangs wöchentlichen, dann zwei- bis vierwöchentlichen Kontakte mit der Herzinsuffizienzschwester eine frühe Reduzierung der Mortalität tatsächlich um 39 Prozent in sechs Monaten geschafft, also ein Rieseneffekt von einer relativ moderaten und auch moderat kostspieligen Intervention. Was wir nicht geschafft haben, ist Hospitalisierungen zu vermeiden; tendenziell waren das sogar ein paar mehr.

Hier ist die große Chance der pulmonalen Druckmessung aus Sicht der DKG, weil man die Dekompensation nicht erst im Spätstadium identifizieren kann, wo die Hospitalisierung sich dann oft nicht mehr vermeiden lässt, sondern schon früher, wo man dann ambulant gegensteuern kann. Da sehen

wir die große Chance. Nur, wenn wir jetzt so eine kleine Intervention machen wie Blutdruck- und Vitalparametermonitoring, dann zeigt Ihnen die Studie, die ich Ihnen jetzt beschrieben habe, dass Sie einen Rieseneffekt kriegen, und zwar auf Mortalität wie auch auf Hospitalisierung, wobei man bei instabilen Patienten die Mortalität vermindert – wir publizieren gerade Langzeitdaten –; denn beim stabilen Patienten reduziert diese niedrigschwellige Intervention auch die Hospitalisierung. Das bedeutet, dass Fallzahlschätzung hin oder her insgesamt ein Kartenspiel ist ab dem Moment, in dem Sie beginnen, ihre Usual Care auszugestalten. Die Fallzahlschätzung, die kann man gar nicht machen und das, was ich Ihnen sozusagen anbieten kann, ist, dass Sie nachlesen, wie wir das vor ein paar Jahren gemacht haben mit dem ersten DMP, was wir da evaluiert haben: Wir haben die Patienten in der Selbstüberwachung geschult – das mögen die nämlich ganz gern, das finden die schöner als telemetrische Übertragung ohne Kontakt mit irgendjemand – und haben diese Patienten relativ niedrigschwellig geführt und haben dann einen großen Effekt davon. Diese Zahlen können Sie nehmen und dann kann man natürlich sagen: Und jetzt kommt on top das andere, und dann kriegt man vielleicht eine Fallzahlschätzung, und da kann es ganz gut sein, dass man mit 600 Patienten doch nicht hinkommt. Da kommt es wiederum darauf an, als Zweites: Wie genau identifiziere ich die Patienten? Was müssen die Ein- und Ausschlusskriterien sein? Die werden unsere erwartete Ereignisrate beeinflussen. Das heißt, meine komplizierte Antwort an Sie ist die, was der Bayer als „nix Gewisses weiß man net“ bezeichnet, das heißt, es ist absolut plastisch und von multiplen Faktoren, die wir gemeinsam definieren müssen, abhängig, was Sie da für eine Fallzahl kriegen.

Herr Hümmel (Abbott): Darf ich noch etwas dazu sagen? Diese doppelte Fallzahl kommt von uns. Sie steht in unserer Stellungnahme – die können Sie nicht kennen, Frau Professor Angermann –, die doppelte Fallzahl kommt auch zustande auf der Basis der CHAMPION-Daten. Da hat sich unser Statistiker hingesetzt und versucht, aufgrund der Daten eben eine entsprechende Fallzahlschätzung zu machen. Man kann ganz sicher davon ausgehen, dass für diesen Endpunkt die Fallzahl deutlich höher sein wird. Aber es ist natürlich richtig: Am Ende des Tages muss man, wenn die genauen Parameter – vor allem der Kontrollgruppe; ich denke, für die Interventionsgruppe ist das einigermaßen klar – ausgearbeitet sind, dann muss man natürlich diese Fallzahlberechnungen noch einmal neu machen; dann werden sich möglicherweise auch andere Zahlen ergeben. Aber ich denke, mit dem kombinierten Endpunkt Gesamtmortalität und herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen sind wir in einem guten Rahmen der Schätzung, zumal wir ja auch hier eine 90-prozentige Power haben, das heißt, gefordert waren 80. Selbst wenn man – da könnte man auch noch einmal runtergehen oder, je nachdem, wie sich die Fallzahlen dann im Feintuning ergeben – dann eben über die Power dann auch noch was Durchführbares machen. Aber es ist ganz sicher zu erwarten, dass die Fallzahl für den Days-lost-Endpunkt deutlich höher liegen wird.

Frau Dr. Pfenning (Amtierende Vorsitzende): Vielen Dank. – Die Deutsche Krankenhausgesellschaft hat noch eine Frage.

DKG: Noch zwei kurze Fragen an Frau Professor Angermann. Sie hatten vorhin diese Patientenpopulationen doch als nicht klein, sondern als relativ groß und sehr heterogen beschrieben, die eine Herzinsuffizienz erleiden, haben dort relativ viele Aspekte genannt, um zu beschreiben, wer eher nicht geeignet wäre. Könnten Sie auch noch einen Versuch wagen, die Gruppe derer zu beschreiben, die Sie so vor Augen hätten, die tatsächlich, für einen, sagen wir mal, solchen Device oder für eine solche Methode dann tatsächlich interessant wären?

Dann wäre ich Ihnen dankbar, wenn Sie noch eine kurze Aussage dazu machen könnten: Sie hatten vorhin in einem Nebensatz beschrieben, dass auch die KardioMEMS-Patienten hinterher in einem

Zentrum geführt werden sollten. Was meinen Sie mit „geführt werden sollten“, was sind das für Maßnahmen? Das klingt ein bisschen so, als wenn das doch etwas spezialisiertere Maßnahmen sind, und da würden wir gerne etwas mehr Licht im Dunkeln haben.

Frau Dr. Pfenning (Amtierende Vorsitzende): Frau Professor Angermann.

Frau Prof. Dr. Angermann: Gerne. – Ich möchte zur Patientenauswahl ein paar Aspekte darlegen, die mir jetzt persönlich sehr wichtig scheinen und die auch auf eigenen Erfahrungen basieren, übrigens bereits mit KardioMEMS, wir haben einige Patienten inzwischen schon, die dieses Device haben. Das Erste ist, dass man Patienten, nachdem man sie aufgeklärt hat, zu einem positiven Statement bitten muss. Das heißt, nur Patienten, die meinen, dass sie diese Überwachungsform gern haben möchten, nur diese Patienten kommen überhaupt primär in Frage; niemand darf dazu überredet werden. Es wird nicht nützen, wenn die Patienten es selber nicht wollen. Punkt eins. Punkt zwei: Nur Hochrisikopatienten kommen in Frage, die wirklich häufiger zu dekompensieren drohen, weil bei diesen Patienten dann tatsächlich ein großer Effekt dieser Überwachung zu erwarten ist. Drittens, Patienten, die das Selbstmonitoring auch durchführen können. Also, das sind vielleicht die drei wichtigsten Faktoren; auch das ist eine heterogene Gruppe.

Es gibt die Patienten der systolischen Dysfunktion, die ja auch von Pharmakotherapie ganz gut profitieren. Es gibt – und das ist meines Erachtens für KardioMEMS absolut einmalig, aber auch diese Patienten mit der nichtsystolischen Herzinsuffizienz, die sehr häufig dekompensieren, deren Prognose auch schlecht ist und wo wir nicht so viel in der Hand haben; bei diesen Patienten haben auch die CHAMPION-Daten gezeigt, dass die sehr profitieren können, was da angepasst wird, ist hauptsächlich die diuretische Therapie. Für diese Patienten würde ich mir persönlich sehr viel erwarten. Wir müssen da ein Händchen entwickeln, welche das dann sind. Wir werden da auch noch unsere eigene Selektion sicher optimieren müssen.

Wichtig ist halt – jetzt komme ich zu Punkt zwei –, dass der pulmonale Drucksensor oder irgendeine Methode, will ich vielleicht mal sagen, die uns den Pulmonaldruck nicht invasiv, atraumatisch mitteilt – im Moment gibt es da nur diesen –, ein Tool der ganz, ganz frühen Erkennung der beginnenden Dekompensation ist. Die Infrastruktur, die ich angemahnt habe, ist deshalb erforderlich, weil ohne eine strukturierte Reaktion, die schnell und ohne Verzögerung auf den Befund folgt, natürlich dieses Tool auch keine nützliche Wirkung hat. Dann ist es natürlich als Zweites so, dass dieses Tool auch dann nicht nützt, wenn der Patient nicht selber seine sonstige Herzinsuffizienztherapie und die Therapie seiner Komorbiditäten optimal selbst unterstützt in Zusammenarbeit mit Herzinsuffizienzspezialisten.

Das bedeutet: wir müssen nicht nur dieses Tool gut überwachen und dann adäquat reagieren, sondern wir brauchen einen informierten Patienten, der weiß, warum es wichtig ist, seine Therapien einzunehmen, der darum weiß, dass auch nichtpharmakologische Therapien und Bewegung essenziell sind, der sich bemüht, auch selber etwas beizutragen zu seinem Krankheitsmanagement. Dies setzt an dem Zentrum, wo der Patient betreut ist, eine Infrastruktur voraus, die zum Beispiel einfach Personal vorhält, das mit dem Patienten kommuniziert und es dem Patienten ermöglicht, diesen Informierungsgrad zu haben, um auch seine Krankheit selber gut zu therapieren, dadurch seine Pillen einnimmt und seine Sachen macht. Das ist nicht trivial, es ist mit Sicherheit nichts, was in der Hausarztpraxis sozusagen komplementär durchgeführt werden kann, weil der Zeitaufwand, der damit verbunden ist, nicht vom Haushalt geleistet werden kann. Es setzt aber gleichzeitig Personal voraus, was von der Krankheit richtig viel versteht, weil man sonst diese Ergebnisse nicht bekommt. Das bedeutet

eine kardiologengeführte, spezialisierte Herzinsuffizienzskraft zum Beispiel. Die kann wiederum nur an so einem Zentrum sein.

Frau Dr. Pfenning (Amtierende Vorsitzende): Vielen Dank. – Der GKV-SV hat noch eine Frage.

GKV-SV: Ich habe eine ganz kurze Nachfrage an Herrn Hümmel. Sie sprachen von dem kombinierten Endpunkt aus Mortalität und herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung. Meinen Sie damit die Anzahl der herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen, oder die erste Hospitalisierung?

Herr Hümmel (Abbott): Nein, die Anzahl, sprich, rezidivierende Hospitalisierungen und Mortalität. Das ist auch, wie gesagt, in der letzten Publikation entsprechend für die CHAMPION-Daten so analysiert worden und es gibt auch eine ganz gute Publikation von Rodgers über die SHAM-Studie, die sich diesen Endpunkt und die statistische Evaluierung da mal genauer angeguckt hat. Die Gesamtmortalität in dem Kontext hat den Charme, dass sie natürlich auch nicht adjudizierungsabhängig ist wie zum Beispiel, wenn man kardiovaskuläre Mortalität nehmen würde. Also, es ist ein robuster Endpunkt; er untersucht eigentlich das, was wir auch wirklich untersuchen wollen, sprich, das Ziel des pulmonalarteriellen Druckmanagements, will ich mal sagen – nicht der Messung, sondern es geht ja wirklich um das Druckmanagement –, ist die Reduktion der Hospitalisierungen. Von daher, denke ich, sind wir mit diesem Endpunkt auch richtig bei der Sache.

Frau Dr. Pfenning (Amtierende Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Angermann möchte noch ergänzen.

Frau Prof. Dr. Angermann: Ich würde dazu gerne etwas noch ergänzen und jetzt noch einmal eine Lanze brechen für die hospitalisierten Tage, respektive umgekehrt Days-lost. Es ist interessant, dass die Hospitalisierungen, wenn Patienten in einem Disease-Management effektiv behandelt werden, selbst dann, wenn sie nicht so wesentlich reduziert werden, von ihrer Qualität her sich verändern. Wir haben die Beobachtung gemacht, dass Patienten, die ein Selbstmonitoring machen und eine Kontaktperson haben, die ihnen hilft, dieses Monitoring effektiv zu gestalten, wenn sie hospitalisiert werden, früher hospitalisiert werden. Das bedeutet, dass sie seltener intensivpflichtig werden und dass sie auch kürzer im Krankenhaus sind, als es bei anderen Patienten, die erst mit einer schweren Dekompensation aufgenommen werden, der Fall ist. Das ist ein interessanter Aspekt, weil ich immer wieder, wenn ich in Krankenhäusern gesprochen habe bzw. wir Erfahrungsaustausch hatten mit Krankenhäusern, die unsere Methode übernommen haben, eigentlich von denen gelernt habe, dass, obwohl Patienten dann weniger ins Krankenhaus kommen – Man könnte also sagen: Das Krankenhaus, das monitort, gräbt sich selbst die Patienten ab; aber das ist nicht so richtig der Fall, weil der stationäre Aufenthalt dann wesentlich weniger kostenträchtig für das Krankenhaus wird, zum Beispiel bei der Vermeidung des Intensiv Aufenthaltes. Deshalb lieben die Krankenhäuser es, weniger schwer dekompensierte Patienten zu bekommen. So etwas ist nicht bei der Anzahl Hospitalisierungen abgebildet, wohl aber natürlich bei den Days-lost.

Frau Dr. Pfenning (Amtierende Vorsitzende): Vielen Dank. – Dazu die Deutsche Krankenhausgesellschaft.

DKG: Das würde ich aber trotzdem gerade noch einmal nachfragen wollen: Days-lost; da bleiben aber trotzdem Tage, die verloren sind. Sie haben nun sehr deutlich gerade, sagen wir mal, die Qualität des Aufenthaltes beschrieben, dass die eben ganz anders sein kann, weil man sie möglicherweise auf der Intensivstation oder so etwas verbringt. Das sind ja Dinge, die man jetzt durch, ich nenne es mal simples Zählen von Tagen, ja nicht unbedingt erfährt. Da würde uns noch einmal interessieren,

ob es nicht auch ein ganz anderer Ansatz sein könnte; ich meine, der Patient erlebt sein Leben in dem Augenblick auch mit einer gewissen Qualität, ob man nicht im Grunde genommen einfach über alles gesehen den Patienten in beiden Gruppen simpel nach der Lebensqualität befragt; denn es kann ja sein, dass er diese Krankenhausaufenthalte, die jetzt qualitativ dann aufgrund der geringeren Schwere besser für ihn sind, auch als, ich sage mal, angenehmer empfindet als diejenigen, wo er Tage dann auf der Intensivstation verbringt. Ich frage, ob das nicht eventuell ein Maß sein könnte, wo man im Grunde genommen diesen Versuchen – ich nenne es mal so –, pseudopräzise etwas zu messen, viel näher kommt und eben nicht der simplen Zählweisen unterliegt, die am Ende für den Patienten vielleicht gar keinen Unterschied machen.

Frau Prof. Dr. Angermann: Also, die Days-lost beinhalten ja noch etwas anderes, die beinhalten auch den zeitlichen Verlauf von Sterblichkeit. Also ein Patient, der früh stirbt, weil man ihn nicht gut überwacht hat und der schwer dekompensiert, bevor er überhaupt sich stabilisiert hat, der verliert unendlich viele Tage. Und es ist ein guter Endpunkt, es ist ein Endpunkt, der in vielen telemedizinischen Studien sehr valide Daten gebracht hat. Von denen möchte ich nicht lassen. Aber eine Sache wissen wir ganz genau: Vermeidung von Krankenhausaufhalten und kürzere Krankenhausaufhalte hat langfristig einen sehr, sehr guten Effekt auf die Lebensqualität; Das wissen wir aus vielen Studien. Lebensqualität, und zwar gesundheitsbezogenen Lebensqualität, KCCQ, ist ein typischer Major Secondary Endpoint. Aber ich glaube, dort, wo sehr klar ist, dass die Lebensqualität unserer Patienten eigentlich das ist, was unser Tun bestimmen sollte als Ärzte, und ich glaube, da weiß ich mich mit meinen Kollegen sehr auf einer Linie; aber wir wissen auch, dass diese Dinge konkordant sind. Nichts ist so furchtbar für einen Patienten wie eine schwere kardiale Dekompensation. Wenn man die vermeiden kann, dann kriegt man – auch wir haben das beobachtet – langfristige Steigerungen der Lebensqualität. Man muss das beides messen. Aber es geht hier auch um sehr viel Geld, und wir brauchen objektive, harte Tatsachen. Warum machen wir nicht einen Major Secondary Endpoint? Das können die Statistiker, und das ist dann ausreichend berücksichtigt.

Frau Dr. Pfenning (Amtierende Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Hümmer möchte noch ergänzen.

Herr Hümmer (Abbott): Ja, ich würde noch einmal gerne etwas zum Endpunkt Days-lost ergänzen. Der Charme dieses Endpunktes liegt ja darin, dass man tatsächlich die Aufenthaltsdauer und damit auch die Schwere berücksichtigt, wie es Frau Professor Angermann auch schon angesprochen hat. Am Ende des Tages müssen wir aber aufpassen, dass wir von der Fallzahl her dann im Endeffekt einen Punkt treffen, wo man wissenschaftlich fundierte Aussagen treffen kann mit einem akzeptablen Kostenrahmen; die Fallzahl wird den ganz maßgeblich bestimmen; das darf man bei aller Liebe zum optimalen maximalen Endpunkt nicht vergessen.

Ich bin inhaltlich da durchaus bei Ihnen, halte aber nach wie vor eben die Gesamtmortalität mit den herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen zumindest für eine, wenn es denn zu diesem Schwur kommt, wirtschaftlich, denke ich, machbare Alternative.

Frau Dr. Pfenning (Amtierende Vorsitzende): Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Das scheint nicht der Fall zu sein.

Dann möchte ich mich ganz herzlich bedanken für die ausführlichen Antworten, die Sie uns gegeben haben auf die Fragen. – Danke an den Unterausschuss. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag und eine gute Rückfahrt.

Vom Ergebnis her wird es so sein, dass der Unterausschuss bzw. die beauftragte Arbeitsgruppe dann diese Ergebnisse der Anhörung ebenfalls in ihren Beratungen berücksichtigt; sie wird sie dort einbringen, und dann wird das Plenum beschließen. – Herzlichen Dank.

Ende der Anhörung: 12.25 Uhr