

Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses
gemäß 2. Kapitel § 38 Absatz 2 Satz 1 der Verfahrensordnung:
Hypotherme oxygenierte Maschinenperfusion bei
Lebertransplantationen

Vom T. Monat JJJJ

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Gegenstand und Anlass der Beratungsanforderung	2
2.2	Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode	2
2.2.1	Wirkprinzip	2
2.2.2	Anwendungsgebiet	4
2.3	Kriterien der Prüfung der Einschlägigkeit des Bewertungsverfahrens	4
2.4	Prüfung der Einschlägigkeit des Bewertungsverfahrens	4
2.4.1	Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse	5
2.4.2	Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept	7
2.4.3	Leistungsanspruch der gesetzlich Krankenversicherten bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V	13
2.4.4	Noch keine Prüfung nach § 137h SGB V durch den G-BA	13
3.	Stellungnahmeverfahren	13
4.	Verfahrensablauf	13
5.	Fazit	14

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) berät nach § 137h Absatz 6 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Krankenhäuser und Hersteller von Medizinprodukten, auf deren Wunsch auch unter Beteiligung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte oder des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus, im Vorfeld des Verfahrens zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h Absatz 1 SGB V über dessen Voraussetzungen und Anforderungen im Hinblick auf konkrete Methoden sowie zu dem Verfahren einer Erprobung. Näheres zum Verfahren der Beratung ist im 2. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in § 38 i. V. m. Anlage VI geregelt. Nach 2. Kapitel § 38 Absatz 2 Satz 3 VerfO ist die Feststellung, ob eine Methode dem Bewertungsverfahren nach 2. Kapitel § 33 Absatz 1 VerfO unterfällt, durch den G-BA einheitlich in Form eines Beschlusses zu treffen. Vor einem solchen Beschluss gibt der G-BA im Wege einer öffentlichen Bekanntmachung im Internet weiteren betroffenen Krankenhäusern sowie den jeweils betroffenen Medizinprodukteherstellern Gelegenheit zur Stellungnahme.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Anlass und Gegenstand der Beratungsanforderung

Mit Einreichung von Unterlagen nach Anlage VI zum 2. Kapitel VerfO hat ein Krankenhaus eine Beratung gemäß § 137h Absatz 6 SGB V angefordert.

Auf der Grundlage der mit der Beratungsanforderung eingereichten Unterlagen konkretisiert der G-BA im nachfolgenden Kapitel die gegenständliche Methode, auf die sich dieser Beschluss bezieht, und bezeichnet sie wie folgt: Hypotherme oxygenierte Maschinenperfusion bei Lebertransplantationen.

Ausweislich ihrer Anforderung wünscht die Beratungsinteressentin (BI) eine Antwort zu der Frage, ob die gegenständliche Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V unterfällt (Prüfung der Einschlägigkeit des Bewertungsverfahrens).

2.2 Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 3 VerfO ist ein theoretisch-wissenschaftliches Konzept einer Methode die Beschreibung einer systematischen Anwendung bestimmter auf eine Patientin oder einen Patienten einwirkender Prozessschritte (Wirkprinzip), die das Erreichen eines diagnostischen oder therapeutischen Ziels in einer spezifischen Indikation (Anwendungsgebiet) wissenschaftlich nachvollziehbar erklären kann. Nachfolgend werden Wirkprinzip (2.2.1) und Anwendungsgebiet (2.2.2) der Methode beschrieben, auf die sich dieser Beschluss bezieht.

2.2.1 Wirkprinzip

Das Wirkprinzip beruht nach Angaben in der Beratungsanforderung auf der hypothermen oxygenierten Maschinenperfusion sowie der diagnostischen Beurteilung und Optimierung der zu transplantierenden Leber.

Nachdem die Leber im Empfängerkrankenhaus an das Maschinenperfusionssystem angeschlossen wurde, werde die Leber mit einer kalten (8-12 °C) Nährstofflösung (Perfusionslösung) bis zu maximal 24 Stunden perfundiert. Durch die im Organ erzielte hypotherme Temperatur (etwa 12 °C) werde die metabolische Aktivität der Leber verlangsamt und der Sauerstoff- und Nährstoffbedarf reduziert. Gleichzeitig würden der Leber während der Perfusion kontinuierlich nicht nur Nährstoffe sondern auch Sauerstoff zugeführt, mit dem die Nährstofflösung angereichert wird. Auf diese Weise erfolge eine mitochondriale Reprogrammierung, indem unter diesen kontrollierten hypothermen und aeroben Bedingungen eine oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien unterstützt, die Ansammlung von schädlichen Metaboliten reduziert und später nach Transplantation die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies minimiert werde. Auch würden schädliche Stoffwechselprodukte durch die kontinuierliche Perfusion aus dem Organ entfernt.

Durch die hypotherme oxygenierte Perfusion soll die Qualität des Organs während der Lagerung im Empfängerkrankenhaus und bis zur Transplantation durch Erhalt der Zellfunktion und Förderung der Regenerierung erhalten bzw. verbessert und das Risiko von Ischämie bedingten Reperfusionsschäden nach der Transplantation gesenkt werden.

Während der Perfusion würden zudem wichtige funktionelle Parameter des Organs wie Perfusionsdruck, Fluss, Widerstand in den Gefäßen und Temperatur kontinuierlich überwacht und bewertet. Zusätzlich können Stoffwechselprodukte oder Biomarker analysiert werden, um den Zustand des Organs genauer zu beurteilen. Die Überwachung der funktionellen Parameter, der Stoffwechselprodukte und der Biomarker ermögliche eine Einschätzung der Qualität und Transplantabilität des Organs.

Ausweislich der eingereichten Unterlagen, u.a. der mitgelieferten Gebrauchsanweisungen, sind für die technische Anwendung der Methode ein Organperfu-sions- und Überwachungsgerät, zwei Perfusionssets, eine Perfusionslösung und eine Gasflasche erforderlich. Das Organperfu-sions- und Überwachungsgerät besteht aus zwei separaten Pumpeinheiten (eine zur Perfusion der Pfortader und eine zur Perfusion der Leberarterie), welche kontinuierlich den Druck, den Fluss, die Temperatur und den Gefäßwiderstand der Perfusion registrieren. Maximal zulässiger Druck, Fluss und Temperatur werden durch eine eingebettete Software des Organperfu-sions- und Überwachungsgerätes überwacht und haben eine vom Hersteller vorkonfigurierte Einstellung, die vom Benutzer nicht geändert werden kann. Die Perfusionsdaten sind über eine Webanwendung zugänglich, die kontinuierlich die Perfusionscharakteristika und mögliche vom Gerät generierte Alar-mmeldungen anzeigt. Eine Thermoeinheit des Organperfu-sions- und Überwachungsgeräts steuert die Temperatur der Perfusionslösung. Die Pumpeinheiten und die Thermoeinheit sind auf einem Tischwagen für den Organtransport im Krankenhaus montiert. Bei den Perfusionssets handelt es sich um sterile Einweg-Perfusionssets, eines für die duale hypotherme Perfusion der Leberarterie und der Pfortader und eines für die einseitige hypotherme Perfusion der Pfortader. Jedes Set enthält ein Reservoir mit zwei Deckeln und einer Kanüle / Kanülen für die Leber und einen oder zwei Perfusionskreisläufen. Jeder Perfusionskreislauf enthält einen Oxygenator mit Wärmetauscher und arteriellem Filter, einen Pumpenkopf mit Magnetkupplung, einen Drucksensor sowie kompatible Schläuche. Bei der Perfusionslösung handelt es sich um eine sterile Nährstofflösung.

Die Prozessschritte werden in den eingereichten Unterlagen wie folgt beschrieben:

Nachdem die Leber im Spenderkrankenhaus entnommen und unter sterilen Bedingungen in kalter konservierender Lösung in einem Beutel auf Eis zum Empfängerzentrum transportiert wurde, wird die Spenderleber an das Maschinenperfusionssystem angeschlossen. Hierfür wird die Pfortader und fakultativ die Leberarterie über Kanülen mit den Schläuchen des bzw. der Perfusionssets verbunden. 8-12°C kalte und mit Sauerstoff angereicherte Perfusionslösung

wird kontinuierlich durch die Leber gepumpt. Die Perfusion kann mehrere Stunden (maximal 24 Stunden) erfolgen. Während der Perfusion werden über integrierte Sensoren kontinuierlich funktionelle Parameter wie Perfusionsdruck, -fluss, Widerstand in den Gefäßen und Temperatur in Echtzeit überwacht und bei Bedarf angepasst. Zusätzlich können Proben der Perfusionsflüssigkeit und der Galle entnommen werden, um Stoffwechselprodukte und Biomarker darin zu analysieren. Nach Abschluss der Perfusion wird die Spenderleber entnommen und erneut mit einer konservierenden Lösung gespült. Entweder erfolgt anschließend direkt die Vorbereitung des Organs für die Transplantation oder eine weitere kalte Lagerung bis zur Transplantation.

2.2.2 Anwendungsgebiet

Die BI gibt im Formular zur Beratungsanforderung an, dass eine zentrale Anwendung der gegenständlichen Intervention in der Verwendung von marginalen oder qualitativ eingeschränkten Spenderlebern liege, welche die derzeit gültigen Standardkriterien für eine Transplantation möglicherweise nicht vollständig erfüllen. Durch die Anwendung der hypothermen oxygenierten Maschinenperfusion sollen Konservierungsschäden von Lebertransplantaten reduziert und die Nutzungsrate von marginalen Organen erhöht werden.

Aufgrund von guten Langzeitergebnissen sowohl für die Transplantation von marginalen als auch regulären Lebern werde jedoch für einen routinemäßigen Einsatz der hypothermen oxygenierten Maschinenperfusion plädiert.

Der G-BA konkretisiert daher das gegenständliche Anwendungsgebiet wie folgt:

Die hypotherme oxygenierte Maschinenperfusion soll bei Patientinnen und Patienten mit Indikation zur Lebertransplantation zum Einsatz kommen.

2.3 Kriterien der Prüfung der Einschlägigkeit des Bewertungsverfahrens

Eine Feststellung dazu, ob eine Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V unterfällt, trifft der G-BA nach 2. Kapitel § 38 Absatz 2 Satz 3 VerfO in Form eines Beschlusses. Hierfür prüft der G-BA, ob für die gegenständliche Methode zutrifft, dass kumulativ folgende Voraussetzungen vorliegen:

- a) Ihre technische Anwendung beruht maßgeblich auf einem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 VerfO.
- b) Sie weist ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept gemäß 2. Kapitel § 31 VerfO auf.
- c) Sie wäre bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V vom Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten umfasst.
- d) Sie wurde oder wird vom G-BA noch nicht nach § 137h SGB V geprüft.

2.4 Prüfung der Einschlägigkeit des Bewertungsverfahrens

Die Prüfung des G-BA hat ergeben, dass die in Kapitel 2.3 genannten Kriterien für eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfüllt sind. Insofern sind dem G-BA derzeit keine Sachverhalte bekannt, die einer Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V entgegenstehen würden, sollte ein Krankenhaus anlässlich einer von ihm eingereichten erstmaligen Anfrage gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes zu der

Methode entsprechend der Vorgabe des § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V Informationen an den G-BA übermitteln.

2.4.1 Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

Die technische Anwendung der Methode beruht maßgeblich auf einem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 Verfo.

2.4.1.1 Maßgebliches Medizinprodukt

Die gegenständliche Methode beruht maßgeblich auf dem Einsatz der im Kapitel 2.2.1 beschriebenen Medizinprodukte.

Gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 2 Verfo beruht die technische Anwendung einer Methode maßgeblich auf einem Medizinprodukt, wenn ohne dessen Einbeziehung die Methode bei der jeweiligen Indikation ihr, sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes, theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren würde.

Dies trifft auf das Organperfusions- und Überwachungsgerät, die Perfusionssets und die Perfusionslösung zu. Wie bei der Beschreibung des Wirkprinzips der gegenständlichen Methode dargelegt, ist die Einbeziehung dieser spezifischen Medizinprodukte zwingend erforderlich, um die Prozessschritte der hypothermen oxygenierten Maschinenperfusion zur Organkonservierung und der Funktionsüberwachung von zu transplantierenden Lebern, welche die gegenständliche Methode in ihrem Kern ausmachen und welche sie von anderen Vorgehensweisen abgrenzen, durchführen zu können. Somit wäre ohne Einbeziehung dieser spezifischen Medizinprodukte die technische Anwendung der Methode nicht nur nicht möglich, sondern sie würde auch ihr in Kapitel 2.2 beschriebenes theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren.

2.4.1.2 Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

Bei der Perfusionslösung handelt es sich um ein Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 Verfo.

Gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 1 Verfo sind Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V solche, die der Klasse IIb oder III gemäß Artikel 51 in Verbindung mit Anhang VIII der Verordnung (EU) 2017/745 zuzuordnen sind und deren Anwendung einen besonders invasiven Charakter aufweist.

Ausweislich der eingereichten Unterlagen handelt es sich bei dem Organperfusions- und Überwachungsgerät um ein Medizinprodukt der Klasse IIb und bei den Perfusionssets um Medizinprodukte der Klasse IIa gemäß Artikel 51 in Verbindung mit Anhang VIII der Verordnung (EU) 2017/745. Ausweislich der eingereichten Unterlagen handelt es sich bei der Perfusionslösung um ein Medizinprodukt der Klasse III gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG. Eine CE-Zertifizierung auf Basis der alten Rechtslage nach der Richtlinie 93/42/EWG ist zwar übergangsrechtlich zunächst weiterhin gültig. Da die Vorgaben der Verfahrensordnung jedoch entsprechend den neuen gesetzlichen Vorgaben an die Klassifizierung nach Artikel 51 in Verbindung mit Anhang VIII der Verordnung (EU) 2017/745 anknüpfen, ist die Klassifizierung anhand dieses Maßstabs zu prüfen. Gemäß den Klassifizierungsregeln in Anhang VIII Kapitel III der Verordnung (EU) 2017/745 handelt es sich bei der Perfusionslösung auch nach neuer Rechtslage um ein sonstiges Medizinprodukt der Klasse III.

Die Perfusionssets sind schon aufgrund ihrer Zuordnung in die Klasse IIa nicht als Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V einzuordnen

Ein Medizinprodukt der Klasse IIb ist gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 3 VerfO dann als Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse einzustufen, wenn es mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems und damit einen besonders invasiven Charakter aufweist.

Für die Bestimmung der gezielten Einwirkung eines Medizinprodukts ist seine der Zweckbestimmung entsprechende Anwendung zugrunde zu legen; dabei sind auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten (vgl. 2. Kapitel § 30 Absatz 2b i. V. m. Absatz 2b Satz 2 VerfO).

Das für die technische Anwendung der hypothermen oxygenierten Maschinenperfusion maßgebliche Organperfusions- und Überwachungsgerät sendet weder Energie aus, noch gibt es radioaktive Stoffe ab, die gezielt auf wesentliche Funktionen der Leber einwirken. Das Organperfusions- und Überwachungsgerät erfüllt daher nicht die Kriterien eines Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 VerfO.

Ein Medizinprodukt der Klasse III, welches kein aktives implantierbares Medizinprodukt darstellt, ist gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 2 Satz 2 VerfO dann als Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse einzustufen, wenn mit dem Einsatz des Medizinprodukts ein erheblicher Eingriff in wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einhergeht. Erheblich ist gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 2 Satz 3 VerfO ein Eingriff, der die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems langfristig verändert oder ersetzt oder den Einsatz des Medizinprodukts in direktem Kontakt mit dem Herzen, dem zentralen Kreislaufsystem oder dem zentralen Nervensystem zur Folge hat.

Als langfristig ist ein Zeitraum von mehr als 30 Tagen zu verstehen. Für die Bestimmung, ob der Eingriff die Leistung oder die wesentlichen Funktionen des Organs oder eines Organsystems verändert oder ersetzt, sind auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten (vgl. 2. Kapitel § 30 Absatz 2b VerfO).

Mit dem Einsatz der oxygenierten Perfusionslösung geht ein erheblicher Eingriff in wesentliche Funktionen der zu transplantierenden Leber einher, da sie wesentliche Funktionen der Leber verändert. Mittels der Perfusion der Leber mit der oxygenierten Nährstofflösung sollen die Leberzellen optimal mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt, die Mitochondrienfunktion der Leberzellen unterstützt, die Ansammlung von schädlichen Stoffwechselprodukten verringert und die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies nach Implantation minimiert werden. Auf diese Weise soll die Funktion der Leber erhalten bleiben, der Ischämie bedingte Reperfusionsschaden der Leber nach Transplantation reduziert und damit eine bessere postoperative Transplantatfunktion erreicht werden. Mit dem Einsatz der oxygenierten Perfusionslösung geht auch eine langzeitige Veränderung der Leberfunktion und Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation der Patientin oder des Patienten einher. Ein teilweiser Gewebeuntergang und konsekutiver Funktionsverlust der Leber ist ein unumkehrbarer Prozess, der auch die Gesundheit einer Patientin oder eines Patienten nach Implantation einer Leber in solchem Zustand langfristig beeinflusst. Der Zustand der transplantierten Leber kann Auswirkungen auf die spätere Organfunktion, auf die Organlebensdauer nach der Transplantation sowie auf mögliche Abstoßungsreaktionen durch das Immunsystem des Organempfängers haben. Im Umkehrschluss kann auch die Implantation einer Leber, bei der durch hypotherme oxygenierte Maschinenperfusion einen Gewebsuntergang und Funktionsverlust vermieden wurde, langzeitige Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation der Patientin oder des Patienten haben.

Damit erfüllt das für die technische Anwendung der Methode maßgebliche Medizinprodukt der Perfusionslösung die Kriterien nach 2. Kapitel § 30 VerfO und ist als Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V anzusehen.

2.4.2 Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept

Die gegenständlichen Methode weist ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept auf.

2.4.2.1 Vorgaben in der Verfahrensordnung des G-BA

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 1 VerfO weist eine Methode dann ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept auf, wenn sich ihr Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet von anderen, in der stationären Versorgung bereits eingeführten systematischen Herangehensweisen wesentlich unterscheidet.

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 2 VerfO gilt als eine bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise jede Methode, deren Nutzen einschließlich etwaiger Risiken im Wesentlichen bekannt ist. Wird eine Methode in jeweils einschlägigen methodisch hochwertigen Leitlinien oder anderen systematisch recherchierten Evidenzsynthesen als zweckmäßiges Vorgehen empfohlen, kann die Beurteilung insbesondere hierauf gestützt werden. Als eine bereits in der stationären Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise gilt gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 2 Satz 3 VerfO auch eine Methode, die maßgeblich auf Operationen oder sonstigen Prozeduren beruht, die spezifisch in dem vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit gemäß § 301 Absatz 2 Satz 2 SGB V herausgegebenen Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) in der am 23. Juli 2015 geltenden Fassung aufgeführt sind.

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 4 VerfO unterscheidet sich das Wirkprinzip einer Methode wesentlich von einer bereits eingeführten systematischen Herangehensweise, wenn der Unterschied in den beschriebenen Prozessschritten

- dazu führt, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der eingeführten systematischen Herangehensweise nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz der zu untersuchenden Methode bezweckten diagnostischen oder therapeutischen Effekt zu erklären und ihre systematische Anwendung zu rechtfertigen

oder

- zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten führt, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise auf die zu untersuchende Methode medizinisch wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 5 VerfO unterscheidet sich das Anwendungsgebiet einer Methode wesentlich von einer bereits eingeführten systematischen Herangehensweise mit gleichem Wirkprinzip, wenn

- der Unterschied in der spezifischen Indikation dazu führt, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der eingeführten systematischen Herangehensweise nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz in der zu untersuchenden spezifischen Indikation bezweckten diagnostischen oder therapeutischen Effekt zu erklären und die systematische Anwendung in dieser Indikation zu rechtfertigen

oder

- bei der zu untersuchenden spezifischen Indikation im Unterschied zu der spezifischen Indikation der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise eine derart abweichende Auswirkung zu erwarten ist oder bezweckt wird, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise auf die zu untersuchende spezifische Indikation medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

2.4.2.2 Prüfung auf Unterschied im Wirkprinzip

Das Wirkprinzip der Methode „Hypotherme oxygenierte Maschinenperfusion bei Lebertransplantationen“ unterscheidet sich wesentlich von anderen, in die stationäre Versorgung bereits eingeführten systematischen Herangehensweisen.

2.4.2.2.1 Vorgehensweise bei der Prüfung auf wesentlichen Unterschied im Wirkprinzip

Bei der Prüfung, ob sich das Wirkprinzip der hypothermen oxygenierten Maschinenperfusion bei der Behandlung der gegenständlichen Indikation von den Wirkprinzipien der jeweils bereits in die stationäre Versorgung eingeführten systematischen Herangehensweisen wesentlich unterscheidet, geht der G-BA wie folgt vor:

Die in der Beratungsanforderung benannten sowie dem G-BA zusätzlich bekannt gewordenen im gegenständlichen Anwendungsgebiet in Frage kommenden Herangehensweisen werden daraufhin geprüft, ob

- sich ihre jeweiligen Wirkprinzipien wesentlich von dem Wirkprinzip der hypothermen oxygenierten Maschinenperfusion unterscheiden

oder

- es sich bei diesen Herangehensweisen nicht um bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweisen handelt.

Wird für alle in Frage kommenden Herangehensweisen einer dieser Aspekte bejaht, ist jeweils die Prüfung des anderen Aspekts entbehrlich.

2.4.2.2.2 Für die Prüfung herangezogene Herangehensweisen

Als bereits in der stationären Versorgung angewendete systematische Herangehensweisen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Indikation zur Lebertransplantation führt die BI mit Verweis auf die aktuelle AWMF S2k-Leitlinie Lebertransplantation¹ 2023 die Kaltkonservierung mittels statischer hypothermer Lagerung auf Eis in Konservierungslösung im Rahmen einer Lebertransplantation auf.

In dieser von der BI genannten S2k-Leitlinie wird auch auf die hypotherme Maschinenperfusion jedoch noch ohne die Möglichkeit der Beurteilung der Viabilität des Organs vor der Transplantation eingegangen. Gemäß dieser Leitlinie kann die Maschinenperfusion zur Testung der Funktion und Verbesserung von marginalen Organen angewendet werden. Jedoch sollte dies, wann immer möglich, im Rahmen von klinischen Studien geschehen.

Die statische Kaltkonservierung sowie die Maschinenperfusion zur Organkonservierung im Rahmen von Lebertransplantationen findet auch Erwähnung in den Richtlinien der Bundesärztekammer (BÄK). So steht in der Richtlinie zur Organtransplantation gemäß

¹Berg T, Aehling NF, Bruns T, Welker M-W, Weismüller T, Trebicka J, et al. S2k-Leitlinie Lebertransplantation der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV). Z Gastroenterol 2024;62(9):1397-1573.

§ 16 Absatz 1 Satz 1 Nummer 4a) und b) des Transplantationsgesetzes², dass die Basis bei einer nicht maschinengestützten Organkonservierung eine von Beginn an kontinuierliche Kühlung und eine im Einzelfall ausreichende Perfusatsmenge und Perfusionsdauer mit einer hierfür arzneimittelrechtlich zugelassenen oder nach Medizinproduktegesetz gekennzeichneten, bestimmungsgemäß eingesetzten Perfusionslösung ist. Die Aufbewahrung des so verpackten Transplantates müsse in einem dafür geeigneten Kühlsystem erfolgen. Zudem wird erwähnt, dass zugelassene maschinengestützte Konservierungsverfahren angewendet werden können, sofern dies in den organbezogenen Richtlinien vorgesehen ist. In der organbezogenen BÄK-Richtlinie gemäß § 16 Absatz 1 Satz 1 Nummern 2 und 5 des Transplantationsgesetzes für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation³ findet sich wiederum die Angabe, dass zugelassene maschinengestützte Konservierungsverfahren für den Organtransport oder im Transplantationszentrum angewendet werden können, sofern in den besonderen Regelungen dieser Richtlinie nichts abweichendes bestimmt ist. Gemäß dieser Richtlinie soll grundsätzlich der Einsatz zugelassener maschinengestützter Konservierungsverfahren durch Studien begleitet werden.

Die BI benennt folgenden im OPS in der Version 2018 abgebildete Herangehensweise:

5-939.1 Organkonservierung, mit Anwendung einer kontinuierlichen Ex-vivo-Perfusion und ohne Organfunktionsüberwachung

Im OPS in der Version 2018 ist auch folgende Herangehensweise abgebildet:

5-939.2 Organkonservierung, mit Anwendung einer kontinuierlichen Ex-vivo-Perfusion und mit Organfunktionsüberwachung

Da diese beiden OPS-Kodes jedoch im OPS in der Version 2015 noch nicht enthalten waren, sind diese im OPS 2018 abgebildeten Herangehensweisen ohne Relevanz für die Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Wirkprinzip und werden daher nicht berücksichtigt.

Der G-BA geht davon aus, dass die in der S2k-Leitlinie benannte hypotherme Maschinenperfusion bzw. die in den BÄK-Richtlinien mehr allgemein benannten maschinengestützten Konservierungsverfahren bislang keine im gegenständlichen Anwendungsgebiet in der stationären Versorgung eingeführten systematischen Herangehensweisen darstellen, deren Nutzen einschließlich etwaiger Risiken im Wesentlichen bekannt sind (vgl. 2. Kapitel § 31 Absatz 2 Verfo). Diese Annahme stützt sich darauf, dass die Anwendung der (hypothermen) Maschinenperfusion bislang im Rahmen von Studien vorgesehen zu sein scheint. Auch das beratungsgegenständliche Medizinproduktesystem wird den Angaben im Beratungsformular nach in Deutschland bislang nur im Rahmen von Studien eingesetzt. Auch internationale Leitlinienempfehlungen wie der British Transplantation Society (2024)⁴ und der EASL 2024⁵ legen nahe, dass es sich bei der hypothermen Maschinenperfusion um keine in der stationären Versorgung eingeführte systematische Herangehensweisen handelt. In diesen Leitlinien wird bei den Empfehlungen nicht zwischen normothermer und hypothermer Maschinenperfusion differenziert bzw. die hypotherme Maschinenperfusion nur im Hintergrundtext der Empfehlungen erwähnt. Die British

²Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nr. 4 a) und b) TPG betreffend die Anforderungen an die im Zusammenhang mit einer Organentnahme zum Schutz der Organempfänger erforderlichen Maßnahmen (RL BÄK Empfängerschutz) in der Fassung vom 16.10.2021; DOI: 10.3238/arztebl.2021.RiliOrgaEmpfaengerschutz20211015

³Richtlinie gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 und 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation in der Fassung vom 12.09.2023; DOI: 10.3238/arztebl.2023.RiliOrgaWIOvLeberTx20230912

⁴Phillips B, Asgari E, Berry M, Callaghan C, Cerisuelo MC, Johnson P, et al. British Transplantation Society guidelines on abdominal organ transplantation from deceased donors after circulatory death. *Transplant Rev (Orlando)* 2024;38(1):100801.

⁵Samuel D. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *J Hepatol* 2024;81(6):1040-1086.

Transplantation Society Guidelines beziehen sich zudem auf Lebern von verstorbenen Spendern nach dem Kreislauftod, welche in Deutschland nicht transplantiert werden. Auch in diesen internationalen Leitlinien wird erwähnt, dass die Maschinenperfusion nur mit besonderen Vorkehrungen z.B. im Rahmen von Forschung angewendet werden soll bzw. dass aussagekräftigere Daten erforderlich sind, um die Kosteneffizienz und den Nutzen von Strategien zur Erhaltung der Leberperfusion *in situ* oder *ex situ* endgültig bestätigen zu können.

Da die (hypotherme) Maschinenperfusion somit weder spezifisch im OPS in der am 23. Juli 2015 geltenden Fassung aufgeführt wird, noch aktuell in jeweils einschlägigen methodisch hochwertigen Leitlinien oder anderen systematisch recherchierten Evidenzsynthesen als zweckmäßiges Vorgehen empfohlen wird, zieht der G-BA die hypotherme Maschinenperfusion bzw. maschinengestützte Konservierungsverfahren nicht für die Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Wirkprinzip heran.

Über die von der BI genannten Herangehensweisen hinaus konnte der G-BA keine weiteren im gegenständlichen Anwendungsgebiet bereits angewendeten Herangehensweisen identifizieren, die zur Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Wirkprinzip heranzuziehen wären.

Für die Prüfung der Wesentlichkeit des Unterschieds im Wirkprinzip zieht der G-BA somit die Kaltkonservierung mittels statischer hypothermer Lagerung auf Eis im Rahmen einer Lebertransplantation als im Anwendungsgebiet bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise heran.

2.4.2.2.3 Wesentlichkeit des Unterschieds im Wirkprinzip

Das Wirkprinzip der gegenständlichen Methode unterscheidet sich wesentlich von dem Wirkprinzip der im Anwendungsgebiet bereits in die stationäre Versorgung eingeführten systematischen Herangehensweise der Kaltkonservierung mittels statischer hypothermer Lagerung auf Eis im Rahmen einer Lebertransplantation. Dies wird folgendermaßen begründet:

Bei der statischen Kaltkonservierung wird die Leber nach Explantation mit einer hypothermen Konservierungslösung perfundiert und auf Eis bis zur Implantation bei etwa 0-8°C gelagert. Im Unterschied hierzu wird bei der gegenständlichen Methode die entnommene Leber nur für den Zeitraum des Transports zum Empfängerkrankenhaus statisch kaltkonserviert und dort an das Maschinenperfusionsgerät angeschlossen.

Vergleichbar zur statischen Kaltkonservierung wird auch bei der gegenständlichen Maschinenperfusion die Leber hypotherm gelagert, hier jedoch bei einer konstanten Temperatur von etwa 12°C im Gewebe, um den Sauerstoff- und Nährstoffbedarf durch Verlangsamung der metabolischen Aktivität der Leber zu minimieren. Während bei der statischen Kaltkonservierung die Leber in der Zeit zwischen Explantation und Implantation vollständig von der Blutzirkulation und damit von der Sauerstoff- und Nährstoffversorgung abgeschnitten ist, wird die Leber bei der hypothermen Maschinenperfusion im Empfängerkrankenhaus mit einer Sauerstoff angereicherten Nährstofflösung für maximal 24 Stunden perfundiert.

Nach Angaben der BI führe die statische Kaltkonservierung unter anaeroben Bedingungen zu einer Ischämie im Gewebe und zu einer Anhäufung von schädlichen Metaboliten wie Succinat in den Mitochondrien. Bei der anschließenden Reperfusion des Organs, wenn das Organ wieder aufgewärmt und mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt wird, würden die angereicherten schädlichen Metaboliten zu einer vermehrten Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies führen, welche mit einem erhöhten Risiko für erhebliche Zellschäden einhergingen. Es kommt zu einem Ischämie-bedingten Reperfusionsschaden aufgrund des

Mangels an Sauerstoff und Nährstoffen während der Kaltkonservierung. Im Unterschied hierzu wird bei der gegenständlichen Methode partiell der Zellstoffwechsel aufrechterhalten und gleichzeitig durch die Sauerstoffversorgung anaerobe Stoffwechselfvorgänge reduziert. Auf diese Weise soll die Bildung und Anreicherung schädlicher Metaboliten während der Lagerung des Organs im Empfängerkrankhaus minimiert und das Organ durch Erhalt und Regenerierung der Leberzellfunktion (mitochondriale Reprogrammierung) für die spätere Reperfusion im Körper vorbereitet werden. Zudem werden im Unterschied zur statischen Kaltkonservierung die sich bildenden schädlichen Metabolite bei der gegenständlichen Intervention durch die kontinuierliche Perfusion entfernt.

Auch soll die kontinuierliche, pulsatile Maschinenperfusion im Vergleich zur statischen Kaltkonservierung eine gleichmäßigere Verteilung des Perfusats und eine Simulation einer physiologischen Umgebung bewirken, welche zum besseren Schutz der Organfunktion beitragen soll.

Schließlich erfolgt bei der hypothermen Maschinenperfusion eine kontinuierliche Überwachung funktioneller Parameter und eine Analyse von Stoffwechselprodukten und Biomarkern bei Bedarf, sodass im Unterschied zur statischen Kaltkonservierung, bei der diese Überwachung und Analyse nicht erfolgt, eine Bewertung der Organqualität und Transplantabilität des Organs vor Transplantation ermöglicht wird.

Die beschriebenen Unterschiede zwischen beiden Herangehensweisen sind als wesentlich zu beurteilen, da die Form der Einwirkung auf die zu transplantierende Leber und damit die Auswirkung auf die gesundheitliche Situation der Patientin oder des Patienten nach Organtransplantation derart abweicht, dass eine Übertragung der Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der in der stationären Versorgung eingeführten systematischen Herangehensweise der Kaltkonservierung mittels statischer hypothermer Lagerung auf Eis auf die gegenständliche Methode aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht nicht zu rechtfertigen ist. Dies ergibt sich zum einen aus anders zu erwartenden Erkenntnissen zum Nutzen der gegenständlichen Methode in Hinblick auf einen verbesserten Organfunktionserhalt und damit eine möglicherweise verbesserte Organfunktion nach Transplantation sowie in Hinblick auf die Sicherstellung der Funktionalität des Spenderorgans durch Bewertung der Organqualität vor Transplantation. Zum anderen sind andere Erkenntnisse zu den Anwendungsrisiken aufgrund der von der BI reklamierten Reduzierung des Risikos für einen Ischämie-bedingten Reperfusionsschaden zu erwarten. Damit weist die gegenständliche Methode ein eigenes theoretisch-wissenschaftliches Konzept auf, welches sich wesentlich von dem Wirkprinzip der Kaltkonservierung mittels statischer hypothermer Lagerung auf Eis unterscheidet.

2.4.2.3 Prüfung auf Unterschied im Anwendungsgebiet

Das Anwendungsgebiet der gegenständlichen Methode unterscheidet sich wesentlich von anderen, in die stationäre Versorgung bereits eingeführten systematischen Herangehensweisen mit gleichem Wirkprinzip.

2.4.2.3.1 Vorgehensweise bei der Prüfung auf wesentlichen Unterschied im Anwendungsgebiet

Bei der Prüfung, ob sich das Anwendungsgebiet der hypothermen oxygenierten Maschinenperfusion bei Lebertransplantationen von den Anwendungsgebieten der jeweils bereits in die stationäre Versorgung eingeführten systematischen Herangehensweisen wesentlich unterscheidet, geht der G-BA wie folgt vor:

Die in der Beratungsanforderung benannten sowie dem G-BA zusätzlich bekannt gewordenen Herangehensweisen mit gleichem Wirkprinzip werden daraufhin geprüft, ob

- sich ihre jeweiligen Anwendungsgebiete wesentlich von dem Anwendungsgebiet der hypothermen oxygenierten Maschinenperfusion bei Lebertransplantationen unterscheiden oder

- es sich bei diesen Herangehensweisen nicht um bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweisen handelt.

Wird für alle in Frage kommenden Herangehensweisen einer dieser Aspekte bejaht, ist jeweils die Prüfung des anderen Aspekts entbehrlich.

2.4.2.3.2 Für die Prüfung herangezogene Herangehensweisen

Die BI benennt keine weiteren Anwendungsgebiete, in denen die hypotherme oxygenierte Maschinenperfusion zum Einsatz kommt.

Maschinengestützte Konservierungsverfahren werden in den organbezogenen BÄK Richtlinien gemäß § 16 Absatz 1 Satz 1 Nummern 2 und 5 Transplantationsgesetz für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Herz- und Herz-Lungentransplantation⁶, zur Lungentransplantation⁷, zur Nierentransplantation⁸, zur Pankreas- und Pankreas-Nierentransplantation⁹ sowie zur Darmtransplantation und zu kombinierten Transplantationen unter Einschluss des Darms¹⁰ beschrieben. Auch hier findet sich jeweils folgende Aussage: *„Zugelassene maschinengestützte Konservierungsverfahren können für den Organtransport oder im Transplantationszentrum angewendet werden, sofern in den besonderen Regelungen dieser Richtlinie nichts abweichendes bestimmt ist. Grundsätzlich soll der Einsatz zugelassener maschinengestützter Konservierungsverfahren durch Studien begleitet werden.“* Aus der sehr allgemeinen Bezeichnung maschinengestützte Konservierungsverfahren geht nicht hervor, ob hiervon auch die hypotherme Maschinenperfusion für diese Anwendungsgebiete umfasst ist. Selbst wenn dies zutreffen sollte, geht der G-BA jedoch in analoger Weise zur Anwendung bei Lebertransplantationen davon aus, dass es sich hierbei um keine in die stationäre Versorgung bereits eingeführte systematische Herangehensweisen handelt, deren Nutzen einschließlich etwaiger Risiken im Wesentlichen bekannt sind (siehe Ausführungen in Kapitel 2.4.2.2.2). Somit zieht der G-BA diese maschinengestützten Konservierungsverfahren in anderen Anwendungsgebieten nicht für einen Vergleich auf wesentliche Unterschiede im Anwendungsgebiet heran.

⁶ Richtlinie gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Herz- und Herz-Lungentransplantation in der Fassung vom 21.01.2023; DOI:10.3238/arztebl.2023.RiliOrgaWIOvHerzTx20230121

⁷ Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lungentransplantation in der Fassung vom 21.01.2023; DOI:10.3238/arztebl.2023.RiliOrgaWIOvLungeTx20230121

⁸ Richtlinie gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 und 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Nierentransplantation in der Fassung vom 27.06.2023; DOI: 10.3238/arztebl.2023.RiliOrgaWIOvNiereTx20230627

⁹ Richtlinie gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur Pankreastransplantation und kombinierten Pankreas-Nierentransplantation in der Fassung vom 12.09.2023; DOI:10.3238/arztebl.2023.RiliOrgaWIOvPankreasTx20230912

¹⁰ Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Darmtransplantation und zu kombinierten Transplantationen unter Einschluss des Darms (RL BÄK Darm) in der Fassung vom 25.03.2025; DOI: 10.3238/arztebl.2025.RiliOrgaWIOvDarmTx20250124

2.4.3 Leistungsanspruch der gesetzlich Krankenversicherten bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V

Dem G-BA sind keine Informationen bekannt, die bei Erfüllung der Kriterien nach § 137c SGB V einer Leistungserbringung der gegenständlichen Methode zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen entgegenstehen würden.

Insbesondere erfüllen die im Kapitel 2.2.1 genannten Medizinprodukte, auf deren Einsatz die technische Anwendung der Methode maßgeblich beruht, ausweislich der vom Krankenhaus eingereichten Produktinformationen und Nachweise die Voraussetzungen für das Inverkehrbringen. Der Einsatz der Medizinprodukte im Rahmen der gegenständlichen Methode ist vom medizinerproduktrechtlich zulässigen Anwendungsbereich umfasst.

Die Feststellung, dass die Methode bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V vom Leistungsanspruch der oder des gesetzlich Krankenversicherten umfasst wäre, ist nicht als rechtlich abschließend anzusehen; sollten zu einem späteren Zeitpunkt Rechtshindernisse eintreten oder offenkundig werden, kann der G-BA diese Feststellung revidieren und auch ein bereits begonnenes Bewertungsverfahren gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V ohne Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 1 VerFO durch Beschluss nach 2. Kapitel § 34 Absatz 8 Satz 2 VerFO beenden (vgl. 2. Kapitel § 33 Absatz 2 Satz 2, 2. Halbsatz VerFO).

2.4.4 Noch keine Prüfung nach § 137h SGB V durch den G-BA

Der G-BA hat bislang keine Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V zu der gegenständlichen Methode durchgeführt; es wurde auch noch keine Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V zu der Methode begonnen.

3. Stellungnahmeverfahren

Kapitel wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt.

4. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
13.09.2024		Eingang der Beratungsanforderung gemäß § 137h Absatz 6 SGB V
27.03.2025	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 137 Absatz 6 Satz 3 SGB V i. V. m. 2. Kapitel § 38 Absatz 3 VerFO (Veröffentlichung im Internet)
TT.MM.JJJJ	AG 137e/h	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen
TT.MM.JJJJ	UA MB	Anhörung und orientierende Befassung
TT.MM.JJJJ	AG 137e/h	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen Abschließende Befassung
TT.MM.JJJJ	UA MB	Abschließende Beratung und Beschlussempfehlung für das Plenum
TT.MM.JJJJ	Plenum	Beschlussfassung

5. Fazit

Die Methode der „Hypothermen oxygenierten Maschinenperfusion bei Lebertransplantationen“ unterfällt dem Verfahren nach 2. Kapitel § 33 Absatz 1 Verfo, da sie die Voraussetzungen für eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfüllt:

- Ihre technische Anwendung beruht maßgeblich auf einem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 Verfo,
- sie weist ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept gemäß 2. Kapitel § 31 Verfo auf,
- bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V wäre sie vom Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten umfasst und
- sie wurde oder wird noch nicht vom G-BA nach § 137h SGB V geprüft.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken