zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung:

**Endovaskuläre Arterialisierung tiefer Venen bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist im Rahmen eines Antrags auf Erprobung gemäß § 137 e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuches (SGB V) zur Auffassung gelangt, dass der Nutzen der

**Endovaskulären Arterialisierung tiefer Venen bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit**

zwar noch nicht hinreichend belegt ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet.

Am 15. Februar 2024 hat der G-BA beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V zur Erprobung dieser Methode aufzunehmen.

Umfasst von diesem Beschluss sind Patientinnen und Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) und kritischer Extremitätenischämie (CLTI) im Rutherford-Stadium 5 oder 6, bei denen alle bisherigen interventionellen Optionen einer gliedmaßenerhaltenden Behandlung ausgeschöpft sind.

Die vorliegenden Ergebnisse der potenzialbegründenden Studien[[1]](#footnote-1),[[2]](#footnote-2) deuten in Bezug auf den indirekten Vergleich zu den Endpunkten amputationsfreies Überleben (AFS) und Majoramputation auf vorteilhafte Effekte der gegenständlichen Methode hin. Diesen möglichen vorteilhaften Effekten steht eine hohe Rate an Reinterventionen und auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gegenüber, welche vermutlich im Zusammenhang mit der Krankheitsschwere der Zielpopulation zu sehen sind. Dies spricht jedoch nicht gegen einen möglichen Vorteil der endovaskulären Arterialisierung tiefer Venen gegenüber der Standardtherapie.

Ein Beleg für den Nutzen der Methode konnte auf Basis der mit dem Antrag vorgelegten Unterlagen nicht abgeleitet werden. Unter anderem besitzen die Ergebnisse der potenzialbegründenden Studien nur eine höchstens sehr geringe qualitative Ergebnissicherheit. Auch liegen keine direkt vergleichenden Ergebnisse vor.

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

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

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

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an **erprobung137e@g-ba.de** zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 12. August 2024.

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).

|  |
| --- |
|  |

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit kritischer Extremitätenischämie (CLTI), bei denen keine Revaskularisierung erfolgen kann oder bei denen alle interventionellen Optionen zur Revaskularisierung ausgeschöpft sind, eine endovaskuläre (perkutane) Arterialisierung tiefer Venen im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie bezüglich einer Vermeidung von Majoramputationen überlegen ist, ohne dass dies mit einer höheren Mortalität einhergeht.

| Überlegungen des G-BA | Fragen des G-BA | Einschätzung |
| --- | --- | --- |
| Population |
| In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit* einer CLTI im Fontaine-Stadium IV (bzw. Rutherford-Stadium 5 oder 6), mit nicht heilenden Wunden und ohne Option für konventionelle Revaskularisierung („no-option“-CLTI)
* ausreichend vorhandenem lebensfähigem Gewebe (also kein „no-option“-Typ III gemäß Kim 2021[[3]](#footnote-3)).
* intaktem venösem Fußbogen
* ausreichend restlicher Lebenserwartung (z. B. mindestens 12 Monate)
* ausreichendem Venendurchmesser zur Durchführung der endovaskulären Arterialisierung tiefer Venen

**Ausgeschlossen** werden sollten Patientinnen und Patienten mit temporär oder dauerhaft eingeschränktem Gesundheitszustand (z. B. ein reduzierter Allgemeinzustand, eine akute Infektion oder eine schwerwiegende Herzerkrankung), der keinen minimalinvasiven Eingriff und / oder keine dafür nötige Anästhesie zulässt (d.  h. „no-option“-Typ IV gemäß Kim 2021).  | Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation? | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Intervention |
| Die Prüfintervention besteht in der endovaskulären bzw. perkutanen Arterialisierung tiefer Venen, d.h. dem Verbinden von arterieller und venöser Strombahn unterhalb des Knies mittels eines Stentgraft in endovaskulärer Durchführung mit Umkehrung des Blutflusses in der Vene und Entfernung bzw. Umgehung der Venenklappen distal der Gefäßverbindung als zusätzliche Behandlung zur gegenwärtigen leitliniengerechten konservativen Standardtherapie. | Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren? | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Vergleichsintervention/Kontrolle |
| Die Vergleichsintervention für die endovaskuläre (perkutane) Arterialisierung tiefer Venen stellt die Fortführung der leitliniengerechten konservativen Standardtherapie (medikamentöse Behandlung, Wund- und Ulzerationsbehandlung, Druckentlastung, Schmerztherapie sowie ggf. eine Antibiose) dar. Eine möglichst hohe Standardisierung dieser Therapien in beiden Studienarmen ist anzustreben, um das Risiko für Verzerrungen durch ggf. in den Behandlungsgruppen unterschiedliche Intensität der Basistherapie (möglicher Kointerventionsbias) zu minimieren. | Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren? | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Endpunkte |
| Als primärer Endpunkt wird das amputationsfreie Überleben (AFS) nach 12 Monaten vorgeschlagen. Die genaue Definition des Endpunkts muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen. | Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt?  | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:* Gesamtmortalität
* Morbidität (insbesondere Major- und Minoramputationen, Schmerzen, Alltagsfunktion bzw. Abhängigkeit von Fremdhilfe, vollständiger Wundverschluss, Reinterventionen)
* gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu messen)
* (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden. | Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.  | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Studientyp und Beobachtungszeitraum |
| Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen. | Der G-BA zieht gemäß seiner Verfahrensordnung für seine abschließende Nutzenbewertung möglichst hochwertige Evidenz (Evidenzstufe I) heran. Deshalb sieht der G-BA hier ein RCT-Design vor. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum bei der vorliegenden Fragestellung ein RCT-Design nicht möglich sein sollte? Wie könnte ein alternatives Design zur Generierung einer möglichst hochwertigen Evidenz im Sinne einer nutzenbegründenden Studie aussehen? |  |
| Die **Nachbeobachtung** sollte einen Zeitraum von mindestens einem Jahr ab Randomisierung umfassen. | Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe? Eine Nachbeobachtungszeit von mindestens einem Jahr (ab Randomisierung) wird als angemessen angesehen, um die Dauerhaftigkeit der Veränderungen abschätzen zu können. | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Eine **Verblindung** des die Intervention durchführenden medizinischen Personals ist aufgrund der Art der Prüfintervention nicht möglich. Eine Verblindung der Patientinnen und Patienten sowie der endpunkterhebenden Personen ist angesichts der hier wesentlichen Endpunkte (siehe oben Überlegungen zu Endpunkten) nicht notwendig. | Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie gegen diese Vorgaben? | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |

| **Ergänzende Fragen** |
| --- |
| Wie hoch schätzen Sie die Relevanz der endovaskulären Arterialisierung tiefer Venen in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit ein?  | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen für die Studie in Frage? | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen? | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten? | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie) | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung. | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt? | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |
| Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten. | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |

| Überlegungen des G-BA zur näherungsweisen Fallzahlschätzung*Die im folgenden genannten Überlegungen beruhen beispielhaft auf dem Vergleich der endovaskulären Arterialisierung tiefer Venen mit der Fortführung der Standardtherapie und dem amputationsfreien Überleben (AFS) nach 12 Monaten als primären Endpunkt.* | Wie lautet Ihre Einschätzung? |
| --- | --- |
| Mit einer Studie der Größenordnung von 200 bis 500 Patientinnen und Patienten wäre es möglich (bei Zugrundelegung eines Signifikanzniveaus von 5 % bei 2-seitiger Testung und einer Power von 90 %), einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich AFS nach 12 Monaten zu zeigen, wenn der wahre Effekt eine Größe von OR = 0,40 (nachweisbar mit 200 Patientinnen und Patienten) bzw. OR = 0,55 (nachweisbar mit 500 Patientinnen und Patienten) besäße. Läge der Effekt bei OR = 0,40, würde dies einem um 22%-Punkte höheren AFS in der Interventions- gegenüber der Kontrollgruppe entsprechen (66 % versus 44 %) – also einem etwas kleineren Unterschied als dem zwischen den Studienpopulationen PROMISE II und CLariTI („no-option“-Kohorte) mittels des Propensity Score adjustierten Vergleichs. Bei 500 Patientinnen und Patienten würde dies einem um 14 %-Punkte höheren AFS entsprechen (66 % versus 52 %). | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |

| **Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)** | **Wie lautet Ihre Einschätzung?** |
| --- | --- |
| Der studienbezogene Mehraufwand für die vorgeschlagene Studie wird als vergleichsweise hoch eingeschätzt, bedingt durch die Schwere der Erkrankung, durch eine hohe antizipierte Screen-Failure-Rate und durch einen erwartbar aufwendigen Prozess der Aufklärung. Für Studien mit mittlerer Fallzahl (hier ca. 200 bis 500 Patientinnen und Patienten) und hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 7000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,4 bis 3,5 Millionen € berechnen.  | Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben. |

1. Publikation zur PROMISE-II-Kohorte: Shishehbor MH, Powell RJ, Montero-Baker MF et al. Transcatheter Arterialization of Deep Veins in Chronic Limb-Threatening Ischemia. N Engl J Med 2023; 388(13): 1171-1180. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212754>. [↑](#footnote-ref-1)
2. NAMSA. 1.0 ClariTI Propensity Analysis [unveröffentlicht]. 2023. [↑](#footnote-ref-2)
3. Kim TI, Vartanian SS, Schneider PA. A Review and Proposed Classification System for the No-Option Patient With Chronic Limb-Threatening Ischemia. J Endovasc Ther 2021; 28(2): 183-193. https://dx.doi.org/10.1177/1526602820963911. [↑](#footnote-ref-3)