

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V:
CRP-Apherese bei akutem Herzinfarkt

Vom 20. Februar 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Hintergrund.....	2
2.2	Zu § 1 Zielsetzung.....	3
2.3	Zu § 2 Fragestellung.....	3
2.4	Zu § 3 Population.....	4
2.5	Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention.....	5
2.6	Zu § 5 Endpunkte.....	5
2.7	Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum.....	6
2.8	Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung.....	7
2.9	Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung.....	7
3.	Würdigung der Stellungnahmen.....	9
4.	Bürokratiekostenermittlung.....	10
5.	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 Verfo..	10
6.	Verfahrensablauf.....	11
7.	Fazit.....	11

1. Rechtsgrundlage

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 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 20. April 2023 den Antrag auf Erprobung der Apherese des C-reaktiven Proteins (CRP-Apherese) bei akutem Herzvorderwandinfarkt positiv beschieden. Danach weist die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative im Vergleich zur alleinigen Standardbehandlung nach perkutaner Koronarintervention (PCI) auf, denn die Ergebnisse der potenzialbegründenden nichtrandomisiert-kontrollierten CAMI-1-Studie¹ zeigten positive Effekte der Surrogatendpunkte Infarktgröße und linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bei Einsatz der CRP-Apherese zusätzlich zur Standardtherapie im Vergleich zur alleinigen Standardbehandlung. Auf der Basis dieser Studie ließ sich jedoch kein Beleg für einen Nutzen der CRP-Apherese im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie nach PCI ableiten, zum einen weil die Ergebnisse der Studie eine zu geringe Ergebnissicherheit aufweisen und zum anderen, weil das Potenzial allein auf Ergebnissen zu Surrogatendpunkten beruht.

Gleichzeitig mit dem oben genannten Beschluss leitete der G-BA das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der CRP-Apherese bei akutem Herzvorderwandinfarkt ein. In der Folge hat sich der G-BA versichert, dass keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien vorlagen, die grundsätzlich geeignet wären, derzeit oder in naher Zukunft den Nachweis des Nutzens dieser Methode zu liefern.

¹ Ries W, Torzewski J, Heigl F et al. C-Reactive Protein Apheresis as Anti-inflammatory Therapy in Acute Myocardial Infarction: Results of the CAMI-1 Study. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 591714. <https://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2021.591714>.

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat mit Beschluss vom 25. Juli 2024 das Stellungnahmeverfahren gemäß § 91 Absatz 5 sowie § 92 Absatz 7d SGB V vor einer abschließenden Entscheidung über die Richtlinie zur Erprobung der gegenständlichen Methode eingeleitet. Nach Durchführung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde gemäß § 91 Absatz 9 SGB V eine mündliche Anhörung durchgeführt.

2.2 Zu § 1 Zielsetzung

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

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

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

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß **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 Anzahl der Studienvisiten sowie der Maßnahmen zur Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 3 VerfO neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der UWI.

2.3 Zu § 2 Fragestellung

Mit der im § 2 definierten Fragestellung adressiert der G-BA die am 20. April 2023 im Rahmen der Potenzialbescheidung festgestellte Erkenntnislücke sowie die im Einschätzungsverfahren gewonnenen Erkenntnisse. Der G-BA nimmt jedoch keine Einschränkung bezüglich der Lokalisation des Herzinfarktes vor, sondern überlässt der UWI die Definition und Begründung der Studienpopulation, da auch in der potentialbegründenden Studie CAMI-1 keine Eingrenzung der Population auf den akuten Herzvorderwandinfarkt erfolgte und im Einschätzungsverfahren die Erweiterung der Population diskutiert wurde.

Mit der geplanten Erprobungsstudie soll die benötigte Erkenntnissicherheit im Sinne der Zielsetzung im § 1 erreicht werden.

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

2.4 Zu § 3 Population

Zu Satz 1

Die Studienpopulation baut auf der im Erprobungsantrag durch die Antragstellerin definierten Patientenpopulation auf.

In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit einem erstmaligen akuten Herzinfarkt, bei denen bereits eine PCI durchgeführt wurde und deren CRP-Plasmaspiegel erhöht ist. Da in der potenzialbegründenden Studie CAMI-1 neben den auch im Erprobungsantrag adressierten Patientinnen und Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt auch Patientinnen und Patienten mit akutem Hinterwandinfarkt eingeschlossen wurden, und sich ein Teil der Fachgesellschaften in den ersten Einschätzungen sowie im Stellungnahmeverfahren für eine Erweiterung der Population ausgesprochen hat, wurde die Fragestellung auf Patientinnen und Patienten mit akutem Herzinfarkt erweitert. Die genaue Studienpopulation ist jedoch von der UWI zu definieren und zu begründen.

Zu Satz 2

Von der UWI ist der Grenzwert einer behandlungsbedürftigen, systemisch starken Erhöhung des CRP-Plasmaspiegels nach Symptombeginn derart festzulegen und zu begründen, dass sicherstellt ist, dass nur diejenigen Patientinnen und Patienten die Intervention erhalten, die auch tatsächlich von dieser profitieren können. So betrug der mediane Grenzwert zum Zeitpunkt der (ersten) Apherese in der potenzialbegründenden nichtrandomisiert-kontrollierten CAMI-1-Studie 23,0 mg/l. Jedoch war die Spannweite mit 9 mg/l bis 279 mg/l sehr groß. Andere Studien, die dem Antrag auf Erprobung beigelegt waren, definieren systemisch leicht bzw. stark erhöhte CRP-Spiegel mit 10 mg/l bzw. 100 mg/l.² Unter anderem im Stellungnahmeverfahren wurde angegeben, dass ein Plasmaspiegel von 18 mg/l innerhalb von 24 h nach Symptombeginn einen adäquaten Grenzwert für den Einsatz der CRP-Apherese darstelle.

Aus dem Einschätzungsverfahren wiederum ist dem G-BA bekannt, dass z. B. bereits die Durchführung einer PCI den CRP-Plasmaspiegel zumindest temporär erhöhen kann. Entsprechend ist ein Grenzwert so zu wählen, dass nur diejenigen Patientinnen und Patienten die Intervention erhalten, die auch tatsächlich von dieser profitieren können.

Zu Satz 3

Sofern die UWI in der Studie mehrere Infarktlokalisationen (akute Vorderwand- und Hinterwandinfarkte) zulässt, sind Subgruppenanalysen durchzuführen.

Zu Satz 4

Bei der Studienplanung sollten weitere Ein- und geeignete Ausschlusskriterien, wie z. B. Alter und Komorbiditäten festgelegt werden. Dabei ist darauf zu achten, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation (gemäß § 3 Satz 1) nicht gefährdet wird.

² Mattecka S, Brunner P, Hahnel B, Kunze R, Vogt B, Sheriff A. PentraSorb C-Reactive Protein: Characterization of the Selective C-Reactive Protein Adsorber Resin. Ther Apher Dial. 2019;23(5):474-81.

2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Zu Absatz 1

Satz 1

Für das für die Prüfintervention eingesetzte Medizinprodukt muss die Verkehrsfähigkeit vorliegen und sowohl die Studienpopulation als auch der insoweit verfolgte Einsatzzweck von der Zweckbestimmung umfasst sein. Die vorgeschlagene Prüfintervention umfasst eine CRP-Apheresebehandlung. Ihre Durchführung erfolgt ergänzend nach Rekanalisation mittels PCI. Die daneben indizierte standardmäßige Nachversorgung nach PCI, die insbesondere eine leitliniengerechte antithrombotische Begleittherapie umfasst, soll fortgeführt werden.

Satz 2

Sofern erforderlich, kann die Apheresebehandlung höchstens zwei weitere Male wiederholt werden. Dies entspricht der Anzahl an maximal durchgeführten Apheresen sowohl in der potenzialbegründenden nichtrandomisiert-kontrollierten CAMI-1-Studie als auch der Gebrauchsanweisung sowie der Informationen aus weiteren, dem Antrag auf Erprobung beigefügten Unterlagen.³

Zu Absatz 2

Als Vergleichsintervention ist die standardmäßige Nachversorgung nach Rekanalisation mittels PCI durchzuführen. Diese umfasst insbesondere die leitliniengerechte antithrombotische Begleittherapie.

2.6 Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz 1

Der primäre Endpunkt ist die Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 24-monatigem Beobachtungszeitraum (siehe § 6). Bei diesem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der mindestens die Komponenten kardiovaskuläre Mortalität, herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung und nicht tödlicher Myokardinfarkt umfassen sollte. Damit schließt sich der G-BA den Erkenntnissen aus der potenzialbegründenden Evidenz an, wonach der zu erwartende patientenrelevante Nutzen der CRP-Apherese in der Reduktion schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse liegt. Sofern der kombinierte Endpunkt um weitere Einzelkomponenten ergänzt werden soll, muss es sich dabei um patientenrelevante Endpunkte vergleichbarer Schwere handeln (bspw. nicht tödlicher Schlaganfall oder Gesamtmortalität).

Zu Absatz 2

Die gewählten sekundären Endpunkte Gesamtmortalität, kardiale Morbidität (zum Beispiel akutes Koronarsyndrom oder neu auftretende Herzinsuffizienz), Hospitalisierungen (gesamt, aus kardialen Gründen), gesundheitsbezogene Lebensqualität und (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse ergänzen den primären Endpunkt durch weitere patientenrelevante Endpunkte und dienen zur weiteren Beurteilung möglicher Effekte. Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte wie auch die Festlegung zusätzlicher Endpunkte obliegt der UWI, die diese jeweils zu begründen hat. Bei den (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen sollen vor allem Schlaganfälle, koronare Revaskularisierung sowie interventionsassoziierten Komplikationen ausgewiesen werden.

³ Buerke M, Sheriff A, Garlichs CD. CRP-Apherese bei akutem Myokardinfarkt bzw. COVID-19. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2022;1-8.

Zu Absatz 3

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

2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Zu Absatz 1

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

Weitere Konkretisierungen des Designs, sollen von der UWI vorgenommen und begründet werden.

Zu Absatz 2

Um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses zu vermeiden, die aufgrund der Kennntnis der Gruppenzuordnung entstehen können, sind die Personen, die die Endpunkte erheben und auswerten, gegen die Intervention zu verblinden.

Eine Verblindung der Studienteilnehmenden und behandelnden Personen ist aufgrund des invasiven Charakters der Intervention (Apherese) nicht möglich. Eine Sham-Apherese soll aus ethischen Gründen nicht durchgeführt werden.

Zu Absatz 3

Dieser Absatz regelt, dass eine ausreichend lange patientenindividuelle (Nach-)Beobachtungszeit für die Studie eingeplant werden soll, um hinreichende Informationen zu den Effekten der Intervention zu erhalten. Nach Einschätzung des G-BA ist dies jedenfalls nicht bei einer patientenindividuelle Beobachtungszeit von weniger als 24 Monaten gewährleistet. Aus der Literatur (Studie CAMI-1) zeigte sich innerhalb von 12 Monaten das Auftreten von Ereignissen, die eine stationäre Behandlung und koronare Revaskularisierung notwendig machten. Eine Beobachtungszeit von 24 Monaten nach Beendigung der Intervention bzw. Vergleichsintervention wird allerdings als angemessen angesehen, weil innerhalb von 24 Monaten mehr Ereignisse auftreten, sodass sich dies günstig auf die erforderliche Fallzahl auswirken und damit auch die Erfolgsaussichten verbessern könnte.

Zu Absatz 4

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

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

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

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

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

Zu Absatz 1

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

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

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

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

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

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

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

Gemäß Buchstabe i) ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Möglichkeit einzuräumen, auf eigene Kosten Datenauswertungen bei der UWI durchführen zu lassen. Die Datenhoheit verbleibt bei den durch Unternehmen und Hersteller durchgeführten Erprobungen grundsätzlich bei diesen Sponsoren. Da jedoch gesichert sein muss, dass die Bewertung der Studie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss dadurch nicht beeinträchtigt wird, muss er die durch den Studienbericht nicht eindeutig beantworteten relevanten Fragen aufklären können.

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

Zu Absatz 2

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

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

Zu Absatz 3

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

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

3. Würdigung der Stellungnahmen

Der G-BA hat die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen gewürdigt. Eine detaillierte Auswertung der Stellungnahmen zur Erprobungs-Richtlinie ist in der Zusammenfassenden Dokumentation dargestellt.

Aufgrund der Stellungnahmen wird der Beschlussentwurf folgendermaßen geändert:

§ 1 Satz 1 wird wie folgt gefasst: „Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der Apherese des C-reaktiven Proteins (CRP-Apherese) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit akutem Herzinfarkt durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung [...] gewonnen werden.“

§ 2 wird wie folgt gefasst: „Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit akutem Herzinfarkt [...] überlegen ist.“

§ 3 Satz 1 wird wie folgt gefasst: „In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit einem erstmaligen akuten Herzinfarkt [...] deren CRP-Plasmaspiegel erhöht ist.“

In § 3 werden als die Sätze 2 und 3 eingefügt: „Durch die UWI ist der Grenzwert einer behandlungsbedürftigen Erhöhung des CRP-Plasmaspiegels nach Symptombeginn derart festzulegen und zu begründen, dass sicherstellt ist, dass nur Patientinnen und Patienten mit systemisch starker Erhöhung des CRP-Plasmaspiegels die Intervention erhalten. Sofern die UWI in der Studie mehrere Infarktlokalisationen (akute Vorderwand- und Hinterwandinfarkte) zulässt, sind Subgruppenauswertungen durchzuführen.“

§ 4 Absatz 1 wird wie folgt gefasst: „¹Die Prüfintervention besteht in der Abreicherung von CRP aus dem Blutplasma in einem extrakorporalen Verfahren (Apherese) als zusätzliche therapeutische Maßnahme zu einer standardmäßigen Nachversorgung nach Rekanalisation mittels PCI. ²Eine Wiederholung der Apheresebehandlung erfolgt höchstens zwei weitere Male.“

4. Bürokratiekostenermittlung

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

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

Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahlen zu verstehen [auf Basis der oben aufgeführten Überlegungen zum Studiendesign und unter Annahme einer Rekrutierungszeit von 30 Monaten].

Zum Zwecke der vorliegenden Fallzahlschätzung wurden die vorhandenen Daten zum kombinierten Endpunkt Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 24 Monaten aus den Registerstudien Karwowski et al. 2017 und Entezarjou 2018 herangezogen. Basierend auf diesen Ergebnissen wird für die Kontrollgruppe (Standardversorgung) als Basisrisiko eine Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 24 Monaten von 20 % angenommen. Mit einer Studie der Größenordnung von 500 bis 1000 Patientinnen und Patienten wäre es möglich (bei Zugrundelegung eines Signifikanzniveaus von 5 % bei zweiseitiger Testung und einer Power von 90 %) einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich der Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse zu zeigen, wenn der wahre Effekt eine Größe von OR = 0,6 (1000 Patientinnen und Patienten) bzw. von OR = 0,5 (500 Patientinnen und Patienten) besäße. Bei 1000 Patientinnen und Patienten würde dies einer um 30 % geringeren Rate an Ereignissen des primären Endpunkts nach 24 Monaten in der Interventions- gegenüber der Kontrollgruppe entsprechen (14 % versus 20 %). Bei 500 Patientinnen und Patienten würde dies einer um 45 % geringeren Rate entsprechen (11 % versus 20 %).

Eine exakte Fallzahlkalkulation muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.

Die UWI kann dabei weitere Überlegungen zur Verbesserung der Machbarkeit der Studie begründet darlegen. So wäre z.B. zu prüfen, ob sich eine längere als die derzeit vorgeschlagene Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten günstig auf die Erfolgsaussichten auswirkt, da auf diese Weise mehr Ereignisse zu erwarten sind. Eventuell lässt sich auch für das am Studienbeginn rekrutierte Patientenkollektiv eine zusätzliche Nachbeobachtung nach 36 Monaten einrichten, um bei unveränderter Gesamtstudiendauer die Zahl der Zielereignisse zu erhöhen. Zudem sollte im Rahmen der konkreten Studienplanung abgewogen werden, ob durch eine Auswertung mittels Win-Ratio-Methode ein zusätzlicher Powergewinn erwartbar wäre. Ebenso könnte sich eine Kalkulation mit einer Power von 80 % statt 90 % positiv auf die Erfolgsaussichten auswirken. Schließlich sollte durch die UWI geprüft werden, ob für eine mögliche metaanalytische Auswertung im Rahmen der Nutzenbewertung die Daten der laufenden CRP-STEMI-Studie zur Evidenzgenerierung hinzugezogen werden können.

Für Studien mit großer Fallzahl (hier ca. 500 bis 1000 Patientinnen und Patienten) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3.000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,5 bis 3 Millionen € berechnen.

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

6. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
20.04.2023	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
21.09.2023		Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen (gemäß 2. Kapitel § 6 Verfo) sowie zur Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller
25.07.2024	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
24.10.2024	UA MB	Anhörung
13.02.2025	UA MB	Würdigung der Stellungnahmen und abschließende Beratung der Beschlussempfehlung
20.02.2025	Plenum	Abschließende Beratung und Beschlussfassung

7. Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung der CRP-Apherese bei akutem Herzinfarkt.

Berlin, den 20. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken