



# **Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse**

**für die Bewertung einer  
neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode  
mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse  
nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)**

**Klinik für Kardiologie und Angiologie der  
Medizinischen Hochschule Hannover**

**Bezeichnung der Methode:  
Mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe  
mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer  
Therapie zur additiven Behandlung bei akutem  
Vorderwandinfarkt**

Stand: 19.01.2021

**Inhaltsverzeichnis**

Abschnitt	Allgemeine Hinweise.....	3
Abschnitt I	Administrative Informationen.....	8
Abschnitt II	Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V .....	11
Abschnitt III A	Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (vom Hersteller auszufüllen) .....	35
Abschnitt III B	Erklärung des Einvernehmens des Medizinprodukteherstellers .....	77
Abschnitt IV	Eckpunkte einer möglichen Erprobungsstudie (optional auszufüllen).....	80
Abschnitt V	Unterschrift.....	89

**Abschnitt Allgemeine Hinweise**

Dieses Formular dient Ihnen zur Übermittlung der Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Die Pflicht zur Übermittlung dieser Informationen trifft Krankenhäuser, die eine erstmalige Anfrage zu einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode gestellt haben, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts hoher Risikoklasse im Sinne von § 137h SGB V beruht. Als „erstmalige Anfrage“ gilt hier eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes, die bis zum 31.12.2015 noch nicht beim Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) gestellt wurde und die eine neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethode betrifft, die noch nicht nach § 137h SGB V geprüft wurde oder wird.

Die vollständigen Angaben im Formular und die beizulegenden Unterlagen ermöglichen dem (G-BA),

- a) zu überprüfen, ob die gegenständliche Methode dem Bewertungsverfahren unterfällt und
- b) - falls die Methode dem Verfahren unterfällt - die Bewertung nach § 137h SGB V durchzuführen.

Bitte beachten Sie, dass eine Übermittlung dieser Informationen gemäß 2. Kapitel § 33 Absatz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (VerfO) nur mit diesem Formular zulässig ist.

**Die Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V**

Ungeachtet der vorgenannten weiter reichenden Pflicht zur Übermittlung von Informationen erfolgt eine inhaltliche Bewertung nach § 137h SGB V durch den G-BA nur dann, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- Das Krankenhaus, welches die Informationen mit diesem Formular an den G-BA übermittelt, hat zugleich zu der gegenständlichen Methode eine Anfrage gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage) gestellt.
- Die NUB-Anfrage ist die erstmalige Anfrage eines Krankenhauses zu der Methode.
- Die technische Anwendung der angefragten Methode beruht maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse im Sinne von § 137h SGB V.
- Die Übermittlung der Informationen durch das Krankenhaus erfolgt im Einvernehmen mit den Herstellern der Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse, die in dem Krankenhaus bei der Methode zur Anwendung kommen sollen.
- Die angefragte Methode weist ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept auf.

Die Kriterien „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“ und „neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept“ sind im 2. Kapitel §§ 30 und 31 VerfO konkretisiert. Sie werden vom G-BA auf Grundlage der Angaben überprüft, die vom Krankenhaus in diesem Formular in Abschnitt II Nummer 3 und 4 gemacht werden.

Bitte berücksichtigen Sie in jedem Fall, dass es für die Erfüllung des Kriteriums „erstmalige NUB-Anfrage“ nicht darauf ankommt, ob ausschließlich Ihr Krankenhaus erstmalig eine Anfrage zu der Methode stellt, sondern grundsätzlich darauf, ob bislang insgesamt keine Anfrage zu der Methode an das InEK gerichtet wurde. Konkretisierungen dazu, wann genau eine NUB-Anfrage als erstmalig gilt, können Sie dem 2. Kapitel §§ 32 Absatz 1 und 34 Absatz 6 VerfO entnehmen.

Der G-BA kann bereits im Vorfeld des Bewertungsverfahrens nach § 137h SGB V prüfen und feststellen, ob eine Methode dem Verfahren unterfällt. Hierfür werden insbesondere die Voraussetzungen „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“ und „neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept“ überprüft. Sie sollten vor diesem Hintergrund die Möglichkeit in

Betracht ziehen, dass eine solche Feststellung (in Form eines Beschlusses) auf entsprechende Bitte eines Medizinprodukteherstellers oder Krankenhauses auch im Rahmen des Beratungsangebots nach § 137h Absatz 6 SGB V erfolgen kann (vgl. 2. Kapitel § 38 Absatz 2 VerfO). Falls für die gegenständliche Methode eine solche Feststellung bereits vom G-BA getroffen wurde (vgl. hierzu die Bekanntmachungen auf den Internetseiten: [www.g-ba.de/137h](http://www.g-ba.de/137h)) – sei es auf Ihre Anfrage oder die eines anderen Krankenhauses oder Medizinprodukteherstellers hin –, dann verweisen Sie darauf bitte in Abschnitt I Nummer 5 des Formulars. Dies verringert Ihren Aufwand für die Angaben zur Prüfung der Voraussetzungen in Abschnitt II. Hat der G-BA bereits festgestellt, dass die Methode dem Verfahren nicht unterfällt, ist auch keine Informationsübermittlung erforderlich.

Es ist ebenfalls möglich, dass Krankenhäuser Dritte zur Informationsübermittlung bevollmächtigen. In diesem Fall ist die entsprechende Vollmacht dem Formular beizulegen.

### Ausfüllhinweise zum Formular

Das Formular der Anlage V gliedert sich in folgende Abschnitte:

- I Administrative Informationen
- II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V
- III A Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse  
(vom Hersteller auszufüllen)
- III B Erklärung des Einvernehmens zur Informationsübermittlung  
(vom Hersteller auszufüllen)
- IV Eckpunkte einer Erprobungsstudie  
(optional auszufüllen)
- V Unterschrift

Das Formular wird auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) in Form einer Dokumentvorlage bereitgestellt. Verwenden Sie bitte unbedingt diese Vorlage für Ihre Übermittlung. An den Texten der Vorlage selbst dürfen – soweit es sich nicht um bloße Erläuterungen/Beispiele in Platzhalterfeldern handelt – keine Änderungen vorgenommen werden. Bitte denken Sie auch daran, dass die Dokumente in deutscher Sprache abgefasst sein müssen.

Folgende Elemente sind in den Dokumentvorlagen enthalten:

- Erläuterungen zum jeweiligen Abschnitt und den notwendigen Angaben (kursiv);
- Platzhalter für Informationen, die von Ihnen anzugeben sind (Pflichtfelder, d. h. grau hinterlegte Felder [auch Ankreuzfelder], in den Tabellen und Abbildungen der einzelnen Abschnitte);
- Platzhalter für Informationen, die sie optional angeben können (blau hinterlegte Felder);
- Erläuterungen/Textbeispiele in Platzhalterfeldern, die beim Ausfüllen zu überschreiben sind.

Bei den grau hinterlegten Feldern handelt es sich um **Pflichtfelder**. Sofern ein sinnvoller Eintrag in ein Pflichtfeld nicht möglich ist, tragen Sie dort bitte eine kurze Begründung ein. Die blau hinterlegten Felder sind für **optionale Angaben** vorgesehen. Wenn Sie dort keine Angaben machen möchten, können Sie das Feld einfach leer lassen.

Vergessen Sie bei Ihren Angaben nicht, dass Abkürzungen und nicht standardsprachliche oder medizinische Begriffe bei der erstmaligen Verwendung einzuführen sind.

Die Angaben im Formular sollen mit Quellen belegt werden. Die Quellen führen Sie bitte in dem im jeweils betroffenen Abschnitt dargestellten Literaturverzeichnis auf. Tragen Sie unbedingt Sorge dafür, dass der jeweilige Quellenverweis der zugehörigen Quelle

Literaturverzeichnis eindeutig zugeordnet werden kann. Hierfür können Sie beispielsweise wie folgt vorgehen:

- Verweisen Sie hinter der jeweiligen Angabe im Formular in Klammern auf die zugehörige Quelle, und zwar immer unter Nennung des Erstautors bzw. der Institution sowie der Jahreszahl der Veröffentlichung – z. B. (Mustermann 2014) oder (IQWiG 2015). Geben Sie diese kurze Zitierbezeichnung auch im jeweiligen Literaturverzeichnis bei der entsprechenden vollständigen Quelle an.
- Ergänzen Sie bei mehreren Veröffentlichungen eines Autors bzw. einer Institution aus dem gleichen Jahr die Verweise zur eindeutigen Unterscheidung um einen Buchstaben – z. B. (Mustermann 2013a) und (Mustermann 2013b).

Übermitteln Sie sämtliche im Formular zitierten Quellen als Volltexte (z. B. als PDF-Dateien). Die übermittelten Volltexte werden nicht veröffentlicht, sondern allein für den internen Gebrauch verwendet. Bitte seien Sie sich bewusst, dass eine Berücksichtigung der durch die entsprechende Quelle zu belegenden Angaben durch den G-BA nur gewährleistet werden kann, wenn die Volltexte zuzuordnen sind und diese dem G-BA zu Beginn der Bewertung nach § 137h SGB V vorliegen.

Die Abschnitte III A („Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse“) und III B sind auf der Internetseite des G-BA als **separate Dokumente** verfügbar.

Der **betroffene Medizinproduktehersteller** ist aufgefordert, in Abschnitt III A für den G-BA relevante Angaben und Informationen zu der Methode mit dem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse darzulegen, auf die Sie sich in Ihrer Informationsübermittlung beziehen. Sofern Ihrem Krankenhaus vom Hersteller der ausgefüllte und unterzeichnete Abschnitt III A zusammen mit den zugehörigen Anlagen zur Verfügung gestellt wurde, leiten Sie dies bitte unverändert im Zuge der Informationsübermittlung an den G-BA weiter.

Im Abschnitt III B ist der betroffene Medizinproduktehersteller aufgefordert, das Einvernehmen zur Informationsübermittlung ausdrücklich zu erklären. Das Krankenhaus hat die vom Hersteller jeweils ausgefüllte und unterzeichnete Erklärung des Einvernehmens unverändert im Zuge der Informationsübermittlung an den G-BA weiterzuleiten.

Wenn die technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz verschiedenartiger Medizinprodukte hoher Risikoklasse beruht, hat mindestens einer der betroffenen Hersteller je verschiedenartigem Medizinprodukt die Abschnitte III A und III B auszufüllen.

### **Wie wird mit vertraulichen und hoch vertraulichen Unterlagen umgegangen?**

Nehmen Sie bitte keine vertraulichen Informationen in das Formular auf, da es in seinen wesentlichen Inhalten durch den G-BA veröffentlicht wird.

Alle weiteren Unterlagen, die dem G-BA im Rahmen dieser Informationsübermittlung zugehen, unterliegen dem Verwaltungsgeheimnis. Das heißt, sie werden grundsätzlich vertraulich behandelt (§ 27 der Geschäftsordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [GO]). Einem gegenüber dem allgemeinen Grundsatz der Vertraulichkeit verstärkten Schutz derselben unterliegen sogenannte „hoch vertrauliche Informationen“, also solche, die von Ihnen oder dem betroffenen Medizinproduktehersteller gesondert als Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse gekennzeichnet wurden.

Der Umgang mit hoch vertraulichen Informationen ist in der Vertraulichkeitsschutzordnung des G-BA (Anlage II der GO) geregelt. Insbesondere dürfen gemäß § 2 Satz 2 der Vertraulichkeitsschutzordnung hoch vertrauliche Informationen unter besonderen Sicherungsvorkehrungen nur Personen bekannt gegeben oder zugänglich gemacht werden, die hierzu berechtigt sind und die diese aufgrund ihrer Zuständigkeit und Aufgabe kennen müssen.

Um die Kennzeichnung und Einordnung von hoch vertraulichen Informationen sicherzustellen, legen Sie die entsprechenden Unterlagen unbedingt in einem gesondert gekennzeichneten

Unterordner auf einer Digital Versatile Disc (DVD) ab, unabhängig davon, ob Sie zur elektronischen Einreichung der Unterlagen das Datenportal des G-BA oder als Datenträger eine DVD verwenden (siehe dazu Ordnerstruktur unten). Zusätzlich ist es erforderlich, dass Sie die Dokumente auch im Dateinamen durch den Zusatz „BuG“ und auf dem Deckblatt des Dokuments selbst durch den Zusatz „Dokument enthält Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse“ kennzeichnen. Behalten Sie bei Ihren Angaben stets im Blick, dass entsprechend gekennzeichnete Informationen aufgrund der Anforderungen an die Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Entscheidungen des G-BA ebenso wie unveröffentlichte Studien möglicherweise nicht in die Nutzenbewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V einbezogen werden können (Näheres dazu finden Sie im 2. Kapitel § 19 VerFO).

### Zusammenstellung und Einreichung der Unterlagen

Sie können die Unterlagen – mit Ausnahme des Abschnitts zur Unterschrift – ausschließlich in elektronischer Form einreichen.


Verwenden Sie dafür vorzugsweise das Datenportal des G-BA, sofern dieses online zur Verfügung steht. Für alle einzureichenden Dokumente gilt, dass diese nicht geschützt sein dürfen, d. h., sie müssen ohne Kennworteingabe lesbar, speicherbar und druckbar sein. Für die Unterschrift drucken Sie die entsprechende Seite im Formular aus und laden sie unterschrieben im Portal hoch.

Alternativ können sie als Datenträger eine DVD verwenden, die nicht kopiergeschützt sein darf. Zu den einzureichenden Unterlagen zählen:

- ausgefüllte Fassung dieses Formulars,
- etwaige Vollmachten gemäß Abschnitt I,
- Abschnitt III A und zugehörige Anlagen (sofern vom Hersteller zu Verfügung gestellt),
- Erklärung des betroffenen Herstellers über das Einvernehmen zur Informationsübermittlung nach Abschnitt III B
- ggf. die von einem Literaturverwaltungsprogramm importierbaren Literaturlisten (Abschnitte II, III A und IV)
- sämtliche Volltexte entsprechend den Literaturverzeichnissen aus den Abschnitten II, III A und IV.

Stellen Sie bei der Benennung der Dokumente auf der DVD sicher, dass eine eindeutige Zuordnung zu den im Formular genannten Quellen gewährleistet ist. Eine mögliche Ordnerstruktur könnte wie folgt aussehen:

 Formular

 Bevollmächtigungen

 Literatur

*(hier sind ggf. auch die von einem Literaturverwaltungsprogramm importierbaren Literaturlisten abzuspeichern)*

 Nicht hoch vertrauliche Dokumente

 Hoch vertrauliche Dokumente

 Medizinproduktbezogene Unterlagen

 Nicht hoch vertrauliche Dokumente

 Hoch vertrauliche Dokumente

 Abschnitt III A

 Abschnitt III B

Für die Unterschrift drucken Sie das auf der DVD abgelegte Formular aus, dann übermitteln Sie den unterschriebenen Ausdruck gemeinsam mit der DVD. Alternativ können Sie die Unterschrift im Formular in elektronischer Form auf der DVD unter Verwendung einer qualifizierten elektronischen Signatur übermitteln.

### **Formale Prüfung und Veröffentlichung des Formulars**

Nachdem der G-BA das Formular mit den zugehörigen Unterlagen erhalten hat, werden die übermittelten Informationen zunächst auf formale Vollständigkeit überprüft. Zur Feststellung der formalen Vollständigkeit müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Bestätigung in Abschnitt I Nummer 4.1, dass eine entsprechende NUB-Anfrage gestellt wurde,
- Angaben zu der Methode in Abschnitt I Nummer 4.2a und Abschnitt II Nummer 2.3,
- Angaben zum Medizinprodukt und über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in Abschnitt III A nebst zugehöriger Anlagen,
- Erklärung des Einvernehmens des Medizinprodukteherstellers in Abschnitt III B,
- Unterschrift einer für das Krankenhaus vertretungsberechtigten Person oder einer von ihr bevollmächtigten Person in Abschnitt V.

Fehlt es an einer dieser Voraussetzungen, gelten die übermittelten Informationen als nicht eingegangen und Sie werden hierüber informiert.

Bei Erfüllung der formalen Voraussetzungen wird der Eingang der übermittelten Informationen unter Nennung der angefragten Methode und des Medizinprodukts, das bei der Methode in Ihrem Krankenhaus zur Anwendung kommen soll, auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de/137h](http://www.g-ba.de/137h)) bestätigt.

Innerhalb von zwei Wochen nach Zugang wird das Formular im Rahmen des Verfahrens zur Einholung weiterer Informationen gemäß § 137h Absatz 1 Satz 3 SGB V auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht. Daher sind die im Formular eingearbeiteten Angaben so zu machen, dass sie keine Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse umfassen.

Von einer Veröffentlichung ausgenommen sind die Angaben zu Ihrem Krankenhaus in Abschnitt I, sofern Sie der Veröffentlichung dieser Angaben nicht zustimmen, sowie die übermittelten Anlagen.

**Abschnitt I Administrative Informationen**

<b>1. Krankenhaus</b>
1.1 Name
Klinik für Kardiologie und Angiologie der Medizinischen Hochschule Hannover
1.2 Anschrift
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
<b>ggf. Bevollmächtigte / Bevollmächtigter (natürliche Person / Unternehmen)*</b>
1.3 Name
nichtzutreffend
1.4 Anschrift
nichtzutreffend
1.5 Veröffentlichung der krankenhausesbezogenen Angaben
<input checked="" type="checkbox"/> Das Krankenhaus stimmt der Veröffentlichung der unter Nummer 1 gemachten Angaben zu.
<input type="checkbox"/> Das Krankenhaus stimmt der Veröffentlichung der unter Nummer 1 gemachten Angaben <u>nicht</u> zu.

\* Vollmacht des Krankenhauses erforderlich

<b>2. Ansprechpartnerin / Ansprechpartner</b>
2.1 Name
2.2 Anschrift
2.3 E-Mail
2.4 Telefon- und Telefaxnummer
2.5 Veröffentlichung der Angaben



<input type="checkbox"/>	Die Kontaktperson und das Krankenhaus stimmen der Veröffentlichung der unter Nummer 2 gemachten Angaben zu.
<input checked="" type="checkbox"/>	Die Kontaktperson und das Krankenhaus stimmen der Veröffentlichung der unter Nummer 2 gemachten Angaben <u>nicht</u> zu.

### 3. Medizinproduktehersteller

*Bitte geben Sie nachfolgend den Hersteller des Medizinproduktes hoher Risikoklasse an, auf dem die technische Anwendung der Methode maßgeblich beruht und das im Krankenhaus zur Anwendung kommt. Bitte beachten Sie, dass der Medizinproduktehersteller das Einvernehmen im Abschnitt III B zu erklären hat. Beruht die technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz verschiedenartiger Medizinprodukte hoher Risikoklasse, ist hier mindestens ein betroffener Hersteller je verschiedenartigem Medizinprodukt anzugeben und von jedem das Einvernehmen in Abschnitt III B zu erklären.*

#### 3.1 Angabe des Herstellers und des Medizinprodukts

a) Hersteller<sup>1</sup>b) Produkt<sup>1</sup>

TherOx Inc.

TherOx DownStream System

TherOx Inc.

SSO<sub>2</sub> Therapy Delivery System

bestehend aus:

- TherOx DownStream Kartusche
- Impulse™ Angiographiekatheter Größe 5F (Boston Scientific Corporation)

<sup>1</sup> Diese Angaben werden bereits im Rahmen der Bestätigung des Eingangs der Informationen auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

### 4. Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage)

#### 4.1 Bestätigung der NUB-Anfrage

Das unter Nummer 1 genannte Krankenhaus hat am 26.10.2020 eine NUB-Anfrage zu der in Abschnitt II Nummer 2 beschriebenen Methode gestellt.

#### 4.2 Angaben aus der NUB-Anfrage

**Übertragen Sie nachfolgend die Angaben aus den entsprechenden Feldern Ihrer NUB-Anfrage, wie Sie sie auf dem InEK-Datenportal eingegeben haben. Tragen Sie weitere Angaben aus Ihrer NUB-Anfrage in die entsprechenden Felder in Abschnitt II ein.**

a) Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode\*

Mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie zur additiven Behandlung bei akutem Vorderwandinfarkt

b) Alternative Bezeichnung(en) der Methode

SuperSaturatedOxygen-Therapie, SSO<sub>2</sub>-Therapie

\* Diese Angaben werden bereits im Rahmen der Bestätigung des Eingangs der Informationen auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

**5. Beschluss nach § 137h Absatz 6 SGB V**

*Geben Sie nachstehend an, ob nach Ihrem Kenntnisstand (z. B. nach Durchsicht des entsprechenden Bereichs der Internetseiten des G-BA oder aufgrund Ihrer Beteiligung als Beratungsinteressent oder Stellungnehmer) der G-BA zu der Frage, ob die angefragte Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V unterfällt, im Rahmen einer Beratung gemäß § 137h Absatz 6 SGB V einen entsprechenden Beschluss gefasst hat. Falls Sie Kenntnis von einem solchen Beschluss haben, geben Sie Beschlusstitel und –datum an.*

Zu der Frage, ob die angefragte Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V unterfällt, hat der G-BA im Rahmen einer Beratung von Krankenhäusern und Herstellern von Medizinprodukten gemäß § 137h Absatz 6 SGB V einen entsprechenden Beschluss gefasst.

Trifft zu. \*

Trifft nicht zu.

Falls zutreffend:

Beschlusstitel

nichtzutreffend

Beschlussdatum

nichtzutreffend

Es liegen mittlerweile Informationen vor, die nicht bereits Grundlage des zuvor genannten Beschlusses waren.

Trifft zu.

Trifft nicht zu

\* Falls der G-BA zu der Frage, ob die angefragte Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V unterfällt, einen Beschluss gemäß § 137h Absatz 6 SGB V gefasst hat, sind in Abschnitt II keine Angaben in den Textfeldern unter Nummer 3.2, 4.2 a), 4.2 b), 4.3 a) und 4.3 b) notwendig.

## Abschnitt II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V

### 1. Allgemeine Informationen zum medizinischen Hintergrund

*Fassen Sie hier die Informationen zum medizinischen Hintergrund der angefragten Methode prägnant zusammen. Ersatzweise können die Angaben unter Nummer 1.1 bis 1.3 auch durch einen Verweis auf aussagekräftige Quellen wie beispielsweise Übersichtsarbeiten oder Leitlinien erfolgen. Wie bei allen Quellen wären dann auch hier die entsprechenden Volltexte beizufügen.*

#### 1.1 Angaben zur Krankheit allgemein (insbesondere Angaben zu Ätiologie, Symptomatik, Spontanverlauf und Klassifikation[en])

Einen akuten Myokardinfarkt erleiden jährlich in Deutschland mehr als 200.000 Menschen und nach der chronisch ischämischen Herzkrankheit ist dies die zweithäufigste Todesursache in Deutschland (Destatis 2017, 2020). Unter anderem aufgrund verbesserter Notfallversorgung und der Verfügbarkeit wirksamer Behandlungsoptionen konnte bis heute eine stetige Verringerung der Mortalität erreicht werden. Starben zum Beispiel am Herzinfarkt 1990 noch 85.625 Menschen, waren es 46.207 im Jahr 2018 (Genesis-Online 2020). Dennoch sind die Krankenhaussterblichkeit (Bestehorn 2018; Kristensen et al. 2014) sowie das Auftreten erneuter ischämischer Ereignisse (inkl. Tod) nach akutem Myokardinfarkt weiterhin substantiell hoch (Ibanez et al. 2018; Jernberg et al. 2015; Kudaibergenov 2018; Varenhorst et al. 2018; Zeymer et al. 2017).

#### **Definition des Myokardinfarktes**

Der akute Myokardinfarkt ist eine durch Ischämie hervorgerufene Myokardnekrose induziert durch einen passageren oder permanenten Koronararterienverschluss. Der akute Myokardinfarkt (AMI) wird mittels klinischer, elektrokardiographischer, biochemischer und pathologischer Charakteristika definiert (Universelle Definition des Herzinfarkts; (Thygesen et al. 2019)).

#### **Ätiologie**

Der Begriff des „Myokardinfarktes“ verdeutlicht den Ischämie-bedingten Tod kardialer Myozyten. Dieser wird mit Abstand am häufigsten durch eine Arteriosklerose verursacht. Durch die Bildung fibrinöser Plaques entstehen Koronarstenosen, die den koronaren Blutfluss vermindern und ab einem bestimmten Stenosegrad zu Koronarinsuffizienz und damit zu Ischämien des Herzmuskels führen. Durch die lokale stark thrombogene Aktivität wird die intrinsische und extrinsische Gerinnungskaskade aktiviert, wodurch ein Thrombus entstehen und das Gefäß letztlich verschließen kann. Daraus resultiert eine Ischämie und in Abhängigkeit von der Dauer des Gefäßverschlusses eine Infarzierung mit irreversiblen Untergang von Herzmuskelgewebe. Deutlich seltener ist ein Herzinfarkt Folge einer anderen Erkrankung, z.B. langanhaltende Spasmen bei Prinzmetal-Angina, Embolien bei Endokarditis oder einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC).

Frühe Stadien der Erkrankung verlaufen in der Regel klinisch asymptomatisch, myokardialer Sauerstoffbedarf und -angebot sind noch ausgeglichen. Höhergradige Stenosen der Koronargefäße gehen allerdings mit einer Einschränkung der Koronarreserve einher. Hierbei handelt es sich um die Differenz zwischen Koronardurchblutung in Ruhe und maximal möglicher Koronardurchblutung. Ab einer Reduzierung des Gefäßlumens um 50% spricht man von einer „signifikanten Stenose“, Perfusionsstörungen sind die Folge. Bei „kritischen Stenosen“ von über 75% kommt es typischerweise zu belastungsabhängigen retrosternalen Schmerzen (stabile Angina pectoris/Stenokardien), die als Leitsymptom in 40% der Fälle die

Erstmanifestation einer KHK darstellen. In Folge eines Infarktes drohen Arrhythmien, Herzinsuffizienz und – v.a. in den ersten Stunden - der plötzliche Herztod.

Zu den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren zählen neben dem Alter, der Bluthochdruck, die Dyslipidämie, der Nikotinabusus, ausgeprägtes Übergewicht und der Diabetes mellitus. Treten Risikofaktoren in Kombination auf, führt dies zu einem exponentiellen Anstieg des Gesamtrisikos.

### **Pathophysiologie**

Bei vollständiger Unterbrechung der Blutzufuhr im Rahmen eines AMI setzt distal des Verschlusses das Absterben der Herzmuskulatur nach 15-30 Minuten ein. Durch eine ungenügende Myokardperfusion im Stadium der Hypoxämie werden die Zellen nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt. Es kommt zur Ansammlung von nicht metabolisierbaren Stoffwechselprodukten, die zu Zellschäden führen (Ischämieschaden). Beim transmuralen Infarkt beginnt dies in den endokardnahen Abschnitten der Herzwand und schreitet in Richtung Perikard fort. Außerdem besteht eine Dynamik in der flächenmäßigen Größenausdehnung hin zu den Randgebieten mit partieller Zusatzversorgung durch andere Herzkranzgefäße. Somit nimmt die Größe des Myokardschadens mit fortschreitender Zeit zu. Korrespondierend zu der Dynamik des Myokardverlustes ist auch die Mortalität des akuten Myokardinfarktes in den ersten Stunden am größten und nimmt exponentiell mit der Verkürzung der Zeit bis zur Reperfusion ab

Nach länger anhaltender Unterversorgung des Gewebes mit Sauerstoff entwickelt sich durch die erfolgreiche Revaskularisierung zusätzlich zu der hypoxisch bedingten Zellschädigung auch eine ausgeprägte Zellschädigung (Reperfusionsschaden). Hier kommt es aufgrund der erneuten Verfügbarkeit von Sauerstoff – in normoxämischer Konzentration - zur Freisetzung von Sauerstoffradikalen und durch eine inflammatorische Reaktion zu einer massiven Schädigung des betroffenen Myokardgewebes (Spears 2019). Manifestationen der Reperfusionsschädigung können Post-Reperfusion-Arrhythmien, sogenanntes „stunned myocardium“, mikrovaskuläre Obstruktion (MVO) und daraus folgend das „No Reflow“-Phänomen sein. In etwa der Hälfte der Patienten, welche mittels primärer perkutaner Koronarintervention (pPCI) behandelt wurden, wird mikrovaskuläre Obstruktion beobachtet (Kirma et al. 2008; Niccoli et al. 2019).

### **Grundlegende Anatomie des Koronargefäßsystems**

Das Koronargefäßsystem besteht aus den folgenden Koronararterien:

- Die rechte Koronararterie (RCA) versorgt den inferioren Bereich der Hinterwand des linken Ventrikels und den rechten Ventrikel
- Die linke Koronararterie (LCA) mit dem Hauptstamm der linken Koronararterie (LMCA) und den Hauptästen Ramus circumflexus (RCX; versorgt den posterioren Bereich der Hinterwand des linken Ventrikels) und Ramus interventricularis anterior (RIVA, engl. LAD; versorgt die Vorderwand des linken Ventrikels)

### **Formen des akuten Myokardinfarktes**

Klinisch werden alle akuten Myokardischämien unter dem Begriff des akuten Koronarsyndroms (ACS = acute coronary syndrome) zusammengefasst. Dabei werden unterschieden (Thygesen et al. 2019):

- Der „klassische“ Herzinfarkt mit charakteristischen ST-Strecken-Hebungen im EKG sowie Anstieg der kardialen Nekrosemarker (v.a. Troponin T) im Serum (STEMI = ST elevation myocardial infarction),
- der Herzinfarkt ohne ST-Strecken-Hebungen aber mit Markeranstieg (NSTEMI = Non-ST elevation myocardial infarction) und

- die instabile Angina-pectoris mit charakteristischen klinischen Beschwerden auch aus Ruhe heraus, aber ohne persistierende ST-Strecken-Hebungen und ohne Bio-Marker-Anstieg im Serum.

Eine Unterform des STEMI ist der Vorderwandinfarkt (anteriorer Myokardinfarkt, LAD-STEMI), welcher sich durch einen Verschluss der linken anterior absteigenden Koronararterie (RIVA, engl. LAD) auszeichnet. Diese Infarktform ist häufig mit einer schlechteren Prognose als andere Formen assoziiert, da sie in der Regel mit einer erhöhten Infarktgröße einhergeht (Stone et al. 1988; Reindl et al. 2020).

### Kodierung

Die zugrundeliegenden Krankheitsbilder des Myokardinfarktes werden im deutschen Gesundheitswesen nach (ICD-10-GM 2021, 2020) wie folgt kodiert:

- Angina pectoris: I20
- Akuter Myokardinfarkt: I21
- Rezidivierender Myokardinfarkt: I22
- Bestehende Komplikationen nach akutem Herzinfarkt: I23
- Sonstige akute ischämische Herzkrankheit: I24
- Chronische ischämische Herzkrankheit: I25

Die Kodierung für einen LAD-STEMI wäre gemäß Deutschen Kodierrichtlinien 2021 (InEK 2020) beispielsweise wie folgt:

- I21.0 Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Vorderwand (Hauptdiagnose)

### 1.2 Angabe der Prävalenz der Erkrankung pro 10.000 Personen der bundesdeutschen Bevölkerung

Pro Jahr erleiden etwa 26 von 10.000 Menschen in Deutschland neu einen Myokardinfarkt (vollstationäre Hospitalisierungsrate I21.- in 2015-2017 und 2018) (Herzbericht 2018 und 2019).

Die Lebenszeitprävalenz des Herzinfarktes beträgt bei Erwachsenen in Deutschland 4,7% (Frauen 2,5%; Männer 7%) (Gößwald et al. 2013). Das Risiko für einen Myokardinfarkt steigt bei Männern ab dem 40. Lebensjahr und bei Frauen ab dem 50. Lebensjahr signifikant an und erreicht den Höhepunkt sowohl bei Männern als auch bei Frauen in der Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen (Gößwald et al. 2013). Über drei Viertel der Patienten mit einem Myokardinfarkt vor dem 55. Lebensjahr sind Raucher. Des Weiteren spricht das Vorliegen einer Hypercholesterinämie und einer positiven Familienanamnese stärker für einen Myokardinfarkt in jüngeren Jahren (Gränsbo et al. 2016).

„Mehrere neuere Studien haben einen Rückgang der akuten und langfristigen Mortalität nach STEMI parallel zur verstärkten Nutzung von Reperfusionstherapie, pPCI, moderner antithrombotischer Therapie und Sekundärprävention hervorgehoben. Dennoch bleibt die Sterblichkeit erheblich: Die Krankenhaus-Sterblichkeitsrate von unselektierten Patientenkollektiven nach STEMI variiert in den nationalen Registern der ESC-Länder zwischen 4% und 12%, während die ausgewiesene einjährige Mortalität bei den STEMI-Patienten in Angiographie-Patientenregistern etwa 10% beträgt.“ (DGK 2018)

Laut Statistischem Bundesamt wurden in 2018 über 200.000 Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt (AMI; ICD-10-GM Kode I21, Hauptdiagnose) in Deutschland stationär behandelt und von diesen sind 8,22% (17.437) gestorben (Destatis 2020). Unter den stationär behandelten AMI-Patienten waren 32.272 Patienten mit einem akuten Vorderwandinfarkt (ICD-10-GM Kode I21.0, Hauptdiagnose) (siehe Tab. 1 unten). Die überwiegende Mehrheit (69,11%) dieser Patienten war 50-79 Jahre alt; je knapp ein Viertel der Gesamtanzahl fand sich in den Altersgruppen 50-59 und 60-69 Jahre (Destatis 2020).

Tab. 1: Anzahl der stationären ICD-10-GM Kodierungen (Hauptdiagnosen) in Deutschland 2018 (Destatis 2020)

ICD	Bezeichnung	Fälle
I20	Angina pectoris	223.921
I21	Akuter Myokardinfarkt	212.222
I21.0	<i>Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Vorderwand</i>	32.272
I22	Rezidivierender Myokardinfarkt	348
I23	Best. akute Komplikationen n. akutem Myokardinfarkt	139
I24	Sonstige akute ischämische Herzkrankheit	1.549

1.3 Benennung und Kurzbeschreibung der derzeit zur Therapie bzw. Diagnostik zur Verfügung stehenden Optionen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung

*Bitte beachten Sie, dass eine ausführliche Darstellung der etablierten therapeutischen oder diagnostischen Verfahren im Hinblick auf die konkret angefragte Methode unter Nummer 4.2a) erfolgt.*

Die Therapie des Myokardinfarktes besteht entsprechend den Leitlinien in der unverzüglichen Revaskularisierung der betroffenen Koronararterie mittels pPCI mit Implantation eines medikamentefreisetzenden Stents („drug eluting stent“, DES) und begleitender antithrombotischer Therapie (Thrombozytenhemmer und Antikoagulans). Ziel ist entsprechend der Leitlinien eine Reperfusion spätestens 60 Minuten nach Klinikaufnahme des Patienten zu erzielen. Bei fehlender Möglichkeit der direkten PCI kann optional auch eine Thrombolysetherapie mit PCI innerhalb von 24 Stunden durchgeführt werden (DGK 2018).

Eine zusätzliche konkomitierende Therapie zur Abschwächung der Ischämie-Reperfusionsbedingten Schädigungen wird derzeit nicht bei der PCI durchgeführt.

## 2. Angaben zur angefragten Methode

Beschreiben Sie hier möglichst konkret die Methode, die Gegenstand Ihrer in Abschnitt I Nummer 4 genannten NUB-Anfrage ist. Erläutern Sie dazu den theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz der angefragten Methode. Bitte beachten Sie: eine Methode im Sinne des § 137h SGB V wird durch zwei Komponenten definiert:

- a) das Wirkprinzip und
- b) das Anwendungsgebiet

### 2.1 Angaben aus Ihrer NUB-Anfrage zur Beschreibung der Methode

**Übertragen Sie zunächst nachfolgend die Angaben aus den entsprechenden Feldern Ihrer NUB-Anfrage, wie Sie sie auf dem InEK-Datenportal eingegeben haben. Wenn Sie dort eines der im Folgenden abgefragten Felder freigelassen haben, tragen Sie bitte in dem entsprechenden Feld dieses Formulars „keine Angabe in NUB-Anfrage“ ein.**

#### a) Beschreibung der neuen Methode

Bei der hier beschriebenen Methode der SuperSaturatedOxygen-Therapie (SSO<sub>2</sub>-Therapie) handelt es sich um einen neuartigen Ansatz zur mikrovaskulären Reperfusion von ischämischem Myokardgewebe. Ziel der Therapie sind die Reduktion Ischämie-bedingter Schäden und der Erhalt funktionsfähigen Myokardgewebes. Die Methode wird bei Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt ergänzend zur etablierten Revaskularisierung der betroffenen Koronararterie mittels perkutaner Koronarintervention (PCI) angewendet.

Als Folge des Koronargefäßverschlusses resultiert eine Ischämie des betroffenen Herzmuskelbereiches. Durch eine ungenügende Myokardperfusion (Durchblutung) werden die Zellen nicht ausreichend mit Sauerstoff versorgt. Es kommt zur Ansammlung von nicht-metabolisierbaren Stoffwechselprodukten, die zu Zellschäden führen (Ischämieschaden). Bei länger anhaltender Unterversorgung des Gewebes mit Sauerstoff entwickelt sich zusätzlich zu der hypoxisch bedingten Zellschädigung auch eine ausgeprägte Zellschädigung im Moment der Revaskularisierung (Reperfusionsschaden). Die erneute Verfügbarkeit von Sauerstoff im Gewebe (in normoxischer Konzentration) löst die Bildung freier Sauerstoffradikale und eine inflammatorische Reaktionskette aus. Dies kann zu einer deutlichen Verstärkung des Gewebeschadens führen.

Trotz des heutigen hohen Versorgungsstandards für LAD-STEMI-Patienten mittels primärer PCI und Stentimplantation bleibt regelmäßig eine erhebliche Schädigung des linken Ventrikels des Herzens bestehen - diese Schädigung oder Infarktgröße wurde in klinischen Studien ausführlich untersucht. Die Infarktgröße korreliert stark mit der Mortalität und dem Krankenhausaufenthalt bei Herzinsuffizienz. Größere Infarkte führen zu früherem Tod und erhöhten Komplikationen aufgrund der Behandlung von Herzinsuffizienz. Derzeit wird bei der primären PCI keine Therapie zur Abschwächung der Ischämie-Reperfusion-bedingten Schädigungen durchgeführt.

Die SSO<sub>2</sub>-Therapie eröffnet eine erweiterte Behandlungsoption für Patienten mit einem akuten ST-Hebungsinfarkt der Vorderwand (LAD-STEMI), die erfolgreich mittels primärer PCI mit Stentimplantation versorgt wurden. Das therapeutische Ziel einer additiven SSO<sub>2</sub>-Therapie ist eine Verringerung der durch Ischämie und Reperfusion bedingten Zellschäden und dadurch eine Erhöhung des Erhalts von funktionsfähigem Myokardgewebe zu erreichen. In Kombination mit der pPCI und Stentimplantation soll die SSO<sub>2</sub>-Therapie zusätzlich folgende positive Effekte bewirken:

- Reduzierung einer Schädigung der Herzmuskelzellen durch Verbesserung des Sauerstofftransportes im Blut, einer Anhebung der Sauerstoffkonzentration im Blut und einer Verbesserung der Sauerstoffdiffusion in das geschädigte Gewebe

- Auslösen eines antiödematösen Effektes durch Absenkung des kapillären Filtrationsdruckes und eine Förderung der Rückresorption von Flüssigkeit aus dem Gewebe in die Kapillaren

- Verringerung von Reperfusionsschäden durch Reduzierung der Permeabilität für Blutzellen in die Gefäßinnenwände und durch einen positiven Effekt auf die freien Sauerstoffradikale

Bei der SSO<sub>2</sub>-Therapie wird das TherOx DownStream System eingesetzt, welches zur Sauerstoff-Anreicherung des arteriellen Blutes des Patienten und dessen Verabreichung im Versorgungsgebiet der linken vorderen absteigenden Koronararterie (LAD; RIVA) bestimmt ist. Die neue Methode wird im Herzkatheterlabor von interventionellen Kardiologen angewendet und dauert 60 Minuten.

Die für die SSO<sub>2</sub>-Therapie erforderliche Ausrüstung besteht aus drei Komponenten: der TherOx DownStream Konsole („Konsole“), der TherOx DownStream Kartusche („Kartusche“) und dem SSO<sub>2</sub>-Applikationskatheter. Die Konsole erzeugt in der eingelegten Kartusche eine hochgradig sauerstoffangereicherte Kochsalzlösung, die als SSO<sub>2</sub>-Lösung bezeichnet wird. Eine kleine Menge autologes Blut wird mit der SSO<sub>2</sub>-Lösung gemischt. Dadurch entsteht hyperoxämisches Blut, das dann über den SSO<sub>2</sub>-Applikationskatheter in den Hauptstamm der linken Koronararterie (LCA) eingebracht wird.

Die Konsole arbeitet elektromechanisch. Sie steuert die Kartusche und überwacht die Leistung und Sicherheit während der Verabreichung der SSO<sub>2</sub>-Therapie. Die Konsole verfügt über entsprechende Sicherheitsfunktionen, die Systemparameter wie Blutflussrate und Druck kontinuierlich überwachen und potenziell unsichere Gegebenheiten wie das Vorhandensein von Luft in der Leitung erkennen. Bei der Kartusche handelt es sich um ein Einwegprodukt, das in die Konsole eingelegt wird. Die Kartusche besitzt drei Kammern. Dort wird die SSO<sub>2</sub>-Lösung erzeugt und dann mit dem arteriellen Blut in der Kartusche gemischt. Die Kartusche verfügt über ein Schlauchset, welches arterielles Blut des Patienten über die Entnahmeleitung ansaugt und sauerstoffangereichertes Blut über die Rücklaufleitung zum SSO<sub>2</sub>-Applikationskatheter führt. Die Entnahmeleitung der Kartusche wird mit einer arteriellen Schleuse verbunden. Die Schleuse kann im Ermessen des Arztes als eine einzelne arterielle Zugangsstelle (PCI mit primär femoralem Zugang) oder als zwei arterielle Zugangsstellen (PCI mit Zugang über die A. radialis) platziert werden. Der SSO<sub>2</sub>-Applikationskatheter ist ein Koronarangiographiekatheter der Größe 5 F (AD), an dessen proximalem Ende sich ein Standard-Luer-Anschluss befindet. Damit wird der Katheter an der Rücklaufleitung der Kartusche befestigt. Der SSO<sub>2</sub>-Katheter wird über eine Einführschleuse mit einem Führungsdraht im Ostium der linken Koronararterie (LCA) platziert und nach dem Primieren mit Blut mit der Kartusche verbunden.

Die Antikoagulation während der gesamten SSO<sub>2</sub>-Therapie orientiert sich an der aktuellen leitliniengerechten adjuvanten Therapie bei mit primärer PCI behandelten STEMI-Patienten.

Die derzeitige klinische Evidenz unterstreicht die Sicherheit und Wirksamkeit der SSO<sub>2</sub>-Therapie. Ein vielversprechender Behandlungseffekt wurde erstmals von O'Neill et al. (2007) bei Patienten mit anteriorem AMI beobachtet, die weniger als sechs Stunden nach Auftreten der Symptome reperfundiert waren (AMIHOT I Studie). Dieses Ergebnis wurde durch Stone et al. (2009) in der AMIHOT II Studie bestätigt, welche eine signifikante Reduzierung der Infarktgröße in dieser Patientenpopulation zeigen konnten. Die Untersuchung der Langzeit-Wirksamkeit der neuartigen Therapie zeigte, dass die Infusion von SSO<sub>2</sub> nach pPCI bei Patienten mit anteriorem STEMI mit verbesserten klinischen 1-Jahres-Ergebnissen verbunden war, einschließlich niedrigerer Todesraten und neu auftretender Herzinsuffizienz oder Krankenhausaufenthalte wegen Herzinsuffizienz ((David et al. 2019; Chen et al. 2020); IC-HOT Studie).

Es sind keine Vorkommnisse oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit dem TherOx DownStream System und der SSO<sub>2</sub>-Therapie bekannt.



b) Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

Derzeit sind keine Prozedurencodes (OPS) verfügbar.

c) Anmerkungen zu den Prozeduren

Die beschriebene Methode ist bislang nicht im Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS Version 2020 sowie vorläufige Version 2021) spezifisch kodierbar. Es wird ein Vorschlag zur Abbildung der neuartigen Methode im OPS 2022 eingereicht werden.

## 2.2 Beschreibung des Wirkprinzips

*Beschreiben Sie aufbauend auf den Angaben in Ihrer NUB-Anfrage hierbei insbesondere die einzelnen Prozessschritte, die im Rahmen der Methode bei der Patientin oder dem Patienten angewendet werden und beschreiben Sie, nach welcher Rationale das durch die Anwendung angestrebte diagnostische oder therapeutische Ziel erreicht werden soll.*

Die SSO<sub>2</sub>-Therapie unter Verwendung des TherOx DownStream Systems ist ein neuartiger Ansatz zur Verringerung der durch Ischämie und Reperfusion bedingten Zellschäden nach einem Myokardinfarkt und zur Verbesserung des Erhalts von funktionsfähigem Myokardgewebe.

### **Prozessschritte** (gemäß Gebrauchsanweisung):

Die SSO<sub>2</sub>-Therapie wird im Herzkatheterlabor als Begleittherapie unmittelbar im Anschluss an eine primäre PCI durchgeführt.

1. Die TherOx DownStream Konsole und Kartusche erzeugen im Zusammenspiel eine hochgradig sauerstoffangereicherte Kochsalzlösung, die als SuperSaturated Oxygen- („SSO<sub>2</sub>“-)-Lösung bezeichnet wird. Sauerstoff liegt darin in gelöster Form und in sehr hoher Konzentration vor.
2. Eine kleine Menge autologes Blut des zu behandelnden Patienten wird mittels des TherOx DownStream Systems mit der SSO<sub>2</sub>-Lösung gemischt. Dadurch entsteht hyperoxisches Blut.
3. Über den SSO<sub>2</sub>-Applikationskatheter wird dieses gezielt in die linke Koronararterie (LCA) des Patienten reinfundiert. Es findet keine systemische Administration bzw. Einwirkung statt.
4. Die SSO<sub>2</sub>-Therapie läuft für die Dauer von 60 Minuten mit einer Blutflussrate von 100ml/min.
5. Nachdem die SSO<sub>2</sub>-Infusion abgeschlossen ist, wird die Kartusche vom Patienten abgekoppelt und verworfen.
6. Eine weitere Koronarangiographie wird als letzter Schritt vor Entfernen des Applikationskatheters und Verlegung des Patienten auf die Intensivstation (ICU) durchgeführt.
7. Die Antikoagulation während der gesamten SSO<sub>2</sub>-Therapie orientiert sich an der aktuellen leitliniengerechten adjuvanten Therapie bei mit primärer PCI behandelten STEMI-Patienten (DGK 2018; Ibanez et al. 2018).

Eine Animation zur SSO<sub>2</sub>-Therapie findet sich [hier](#).

### **Rationale**

Als Folge der Unterbrechung des Blutflusses wird das Endothelgewebe der Kapillargefäße ödematös, da es sehr empfindlich auf hypoxische Bedingungen reagiert. Dies führt zu einer Verengung des Lumens der Kapillargefäße und kann den auf makrovaskulärer Ebene (durch pPCI) wiederhergestellten Blutfluss hemmen. Parallel dazu kommt es im unterversorgten Gewebe zu Nekrosebildung. Das grundlegende Wirkprinzip der SSO<sub>2</sub>-

Therapie besteht darin, durch einen steilen Sauerstoff-Konzentrationsgradienten und daraus folgende schnelle Diffusion von Sauerstoff in das ischämische Gewebe die mikrovaskuläre Obstruktion (MVO) und die Kaskade der Gewebenekrose gezielt im betroffenen Myokardgewebe zu unterbrechen und die Bildung von Narbengewebe (Infarktgröße) zu beschränken bzw. umzukehren. Siehe dazu auch eine kürzlich veröffentlichte Übersichtsarbeit zu MVO (Spears 2019) sowie frühe experimentelle Studien zur SSO<sub>2</sub>-Therapie in Tiermodellen (Spears et al. 2002, 2003).

### 2.3 Beschreibung des Anwendungsgebiets\*

*Beschreiben Sie die Patientengruppe, bei der das unter Nummer 2.2 beschriebene Wirkprinzip angewendet werden soll. Benennen Sie die Krankheit sowie gegebenenfalls Krankheitsstadium, Alter, Geschlecht oder Kontraindikationen. **Die Angabe in diesem Feld muss deckungsgleich mit der Angabe in dem Feld des InEK-Datenportals „Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?“ Ihrer in Abschnitt I Nummer 4 genannten NUB-Anfrage sein.***

Die neuartige SSO<sub>2</sub>-Therapie ist indiziert bei Patienten mit einem akuten transmuralen Myokardinfarkt der Vorderwand (auch: ST-Hebungsinfarkt der linken Koronararterie, LAD-STEMI; ICD-10-GM I21.0) unmittelbar im Anschluss an eine Revaskularisierung durch pPCI mit Stentimplantation.

Konkret eignen sich für die Behandlung mit der SSO<sub>2</sub>-Therapie LAD-STEMI-Patienten, die das folgende klinische Profil aufweisen:

- Alter ≥ 18 und < 80 Jahre
- Erfolgreiche Revaskularisierung per pPCI mit Stentimplantation, dokumentiert anhand eines Reststenose-Durchmessers < 50% und einer TIMI-Klassifikation (TIMI grade flow) ≥ II im Zielgefäß
- Weniger als 6 Stunden zwischen Symptombeginn und erfolgreicher Revaskularisierung
- Systemischer arterieller Sauerstoffpartialdruck pO<sub>2</sub> ≥ 10,7 kPa oder 80 mmHg

Kontraindikationen:

- Das ipsilaterale Einführen einer zweiten Schleuse in eine einzelne Femoralarterie auf derselben Körperseite für die SuperSaturated Oxygen-Therapie ist strikt kontraindiziert
- Vorhandensein einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP)
- Proximale Koronararterienstenose, die bei intrakoronar liegendem SSO<sub>2</sub>-Verabreichungskatheter den Blutfluss einschränkt
- Vorliegen einer nicht mit Stent versorgten koronaren Dissektion oder Perforation nach dem Eingriff
- Herzklappenstenose oder -insuffizienz, perikardiale Erkrankung oder nicht ischämische Kardiomyopathie
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Kardiogener Schock
- Kontraindizierte Antikoagulationstherapie
- Ventrikuläres Pseudoaneurysma, Ventrikelseptumdefekt (VSD) oder schwere Mitralklappeninsuffizienz (mit oder ohne Papillarmuskelruptur)
- Hämoglobinwert < 10 g/dl
- Gastrointestinale oder genito-urinale Blutungen innerhalb der letzten zwei Monate oder jede größere Operation (einschließlich CABG) innerhalb von sechs Wochen vor dem Verfahren

\* Diese Angaben werden bereits im Rahmen der Bestätigung des Eingangs der Informationen auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

### 3. Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

*Sofern Sie in Abschnitt I Nummer 3 mehrere Medizinprodukte angegeben haben, vervielfältigen Sie dieses Feld Nummer 3 und füllen Sie es je Medizinprodukt aus.*

3.1 Benennung und Beschreibung des in Abschnitt I Nummer 3 angegebenen Medizinprodukts und seiner Einbindung in die angefragte Methode

*Erläutern Sie hierbei insbesondere den Stellenwert des Medizinprodukts im Rahmen des unter Nummer 2.2 beschriebenen Wirkprinzips unter Berücksichtigung der Frage, ob die technische Anwendung der angefragten Methode maßgeblich auf dem Medizinprodukt beruht.*

Bei der neuen Methode wird das TherOx DownStream System eingesetzt, welches zur Anreicherung des arteriellen Blutes des Patienten mit gelöstem Sauerstoff auf hyperoxämische Konzentration und zur anschließenden Administration des autologen, hyperoxischen Blutes im Versorgungsgebiet der anterioren linken Koronararterie (LAD) bestimmt ist.

Die neue Methode wird von interventionellen Kardiologen bei Patienten mit einem akuten Vorderwandinfarkt (LAD-STEMI) angewendet unmittelbar im Anschluss an eine Revaskularisierung durch PCI mit Stentimplantation, wenn diese innerhalb von 6 Stunden nach dem Einsetzen von Symptomen erfolgt ist. Das TherOx DownStream System ist ausschließlich zur Verwendung durch entsprechend qualifizierte und geschulte medizinische Fachkräfte zur Verwendung im Herzkatheterlabor bestimmt.

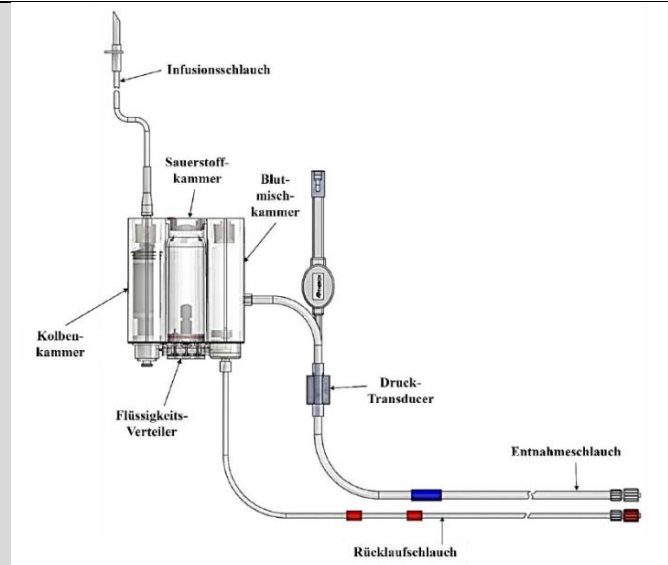
Für die Anwendung der SSO<sub>2</sub>-Therapie sind die folgenden drei Komponenten maßgeblich: das TherOx DownStream System („Konsole“) und das TherOx SSO<sub>2</sub>-Applikationsset (engl. TherOx SSO<sub>2</sub> Therapy Delivery System), bestehend aus der TherOx DownStream Kartusche und dem SSO<sub>2</sub>-Applikationskatheter.

Die Konsole arbeitet elektromechanisch. Sie steuert die Kartusche und überwacht die Leistung und Sicherheit während der Verabreichung der SSO<sub>2</sub>-Therapie. Die Konsole verfügt über entsprechende Sicherheitsfunktionen, die Systemparameter wie Blutflussrate und Druck kontinuierlich überwachen und potenziell unsichere Gegebenheiten wie das Vorhandensein von Luft in der Leitung erkennen. Ein Anzeigebildschirm führt das medizinische Fachpersonal durch die Vorbereitung des Systems und die Durchführung der Behandlung. Die Konsole ist unsteril und kommt nicht in direkten Kontakt mit dem Patienten oder dem Blutstrom. Die Konsole ist für den Netzbetrieb (mit Wechselstrom) und für den stationären Einsatz vorgesehen, besitzt aber auch einen Akku als Notstromversorgung. Die Konsole ist für den Betrieb in einem Herzkatheterlabor konzipiert. Siehe Abbildung 1.



**Abbildung 1: TherOx DownStream Konsole (gemäß Gebrauchsanweisung, TherOx Inc.)**

Bei der Kartusche handelt es sich um ein Einwegprodukt, das in die Konsole eingelegt wird. Die Kartusche besitzt drei Kammern. Dort wird die SSO<sub>2</sub>-Lösung (mit Sauerstoff angereicherte physiologische Kochsalzlösung) erzeugt und mit dem arteriellen Blut in der Kartusche gemischt. Die Kartusche verfügt über ein Schlauchset, welches arterielles Blut des Patienten über die Entnahmeleitung ansaugt und hyperoxisches Blut über die Rücklaufleitung zum SSO<sub>2</sub>-Applikationskatheter führt. Die Entnahmeleitung der Kartusche wird mit einer arteriellen Einführschleuse verbunden. Die Schleuse kann im Ermessen des Arztes als eine einzelne arterielle Zugangsstelle (PCI mit primär femoralem Zugang) oder als zwei arterielle Zugangsstellen (PCI mit Zugang über die A. radialis) platziert werden. Die pPCI kann mithilfe eines femoralen oder radialen Zugangs durchgeführt werden. Für die Blutentnahme im Rahmen der anschließenden SSO<sub>2</sub>-Therapie wird eine femoral-arterielle Zugangsstelle empfohlen, da während der SSO<sub>2</sub>-Therapie eine Blutflussrate von 100 ml/min benötigt wird. Es sollte arterielles Blut verwendet werden, da der Sauerstoffpartialdruck (pO<sub>2</sub>) im venösen Blut in der Regel nicht hoch genug ist, um den für die SSO<sub>2</sub>-Therapie angestrebten hyperoxämischen pO<sub>2</sub> zu erreichen. Siehe Abbildung 2.



**Abbildung 2: Schematische Darstellung der TherOx DownStream Kartusche (gemäß Gebrauchsanweisung, TherOx Inc.)**

Der SSO<sub>2</sub>-Applikationskatheter ist ein Koronarangiographiekatheter der Größe 5 F (AD), an dessen proximalem Ende sich ein Standard-Luer-Anschluss befindet. Damit wird der Katheter an der Rücklaufleitung der Kartusche befestigt. Der SSO<sub>2</sub>-Applikationskatheter ist 100 cm lang und so geformt, dass die Platzierung im Ostium des Hauptastes des linken Koronargefäßes über die arterielle PCI-Zugangsstelle sicher möglich wird. Der SSO<sub>2</sub>-Katheter wird über eine Einführschleuse mit einem Führungsdraht im Ostium der linken Koronararterie (LMCA) platziert und nach dem Primen mit Blut mit der Kartusche verbunden. Obgleich es sich technisch nicht um eine Sonderanfertigung, sondern um einen unveränderten, handelsüblichen Koronarangiographiekatheter handelt, darf nur ein im TherOx SSO<sub>2</sub> Applikationsset inverkehrgebrachter Katheter als SSO<sub>2</sub>-Applikationskatheter verwendet werden, um die erforderliche Patientensicherheit zu gewährleisten. Der einzige aktuell zertifizierte SSO<sub>2</sub>-Katheter ist der Impulse Angiographie-Katheter der Größe 5 F von der Fa. Boston Scientific Corporation.

Eine Animation des Verfahrens und des TherOx DownStream Systems findet sich unter folgenden Links:

- Animation zur TherOx DownStream Kartusche: [hier](#)
- Klinische Daten zur SSO<sub>2</sub>-Therapie und zwei Patientenverläufe (C3 Webinar): [hier](#)

## 3.2 Angaben zum Kriterium „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“

## Einordnung des Medizinprodukts

aktives implantierbares Medizinprodukt gemäß Richtlinie 90/385/EWG (weiter mit 4.)

Medizinprodukt der Klasse III gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG

*Geben Sie an, ob mit dem Einsatz des Medizinprodukts in Funktionen von Organen oder Organsystemen eingegriffen wird. Falls ja, beschreiben Sie, in welche Funktionen eingegriffen wird und zu welchem Ausmaß die Funktionen beeinflusst werden (bspw. Angabe von Dauer, Intensität oder Frequenz der Beeinflussung).*

*Diese Angaben sind für den G-BA relevant um zu prüfen, ob die Anwendung des Medizinprodukts einen besonders invasiven Charakter gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 3 VerfO aufweist. Ein besonders invasiver Charakter liegt bei Anwendung eines Medizinprodukts der Klasse III demnach vor, wenn mit dem Einsatz des Medizinproduktes ein erheblicher Eingriff in wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einhergeht. Erheblich ist 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. Für die Bestimmung, ob der Eingriff die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems verändert oder ersetzt, sind nach 2. Kapitel § 30 Absatz 3a Satz 2 VerfO auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten.*

Die neuartige SSO<sub>2</sub>-Therapie dient der zeitlich limitierten, ergänzenden Versorgung ischämischen Myokardgewebes mit hyperoxischem Blut nach Auftreten und primärer Behandlung eines akuten transmuralen Myokardinfarktes der Vorderwand. Da mit der gegenständlichen Methode Herzmuskelgewebe behandelt wird, wirkt sie auf die Funktion des Herzens ein. Die SSO<sub>2</sub>-Therapie beruht maßgeblich auf dem Einsatz des TherOx DownStream Systems (Konsole und Applikationsset).

Mithilfe des SSO<sub>2</sub>-Applikationskatheters wird das mit Sauerstoff angereicherte, arterielle Patientenblut intrakoronar in den Hauptstamm der linken Koronararterie (LMCA) re-infundiert zur gezielten lokalen Behandlung des vom LAD-STEMI betroffenen Myokardgewebes. Aufgrund der Platzierung der Katheterspitze im Ostium des Hauptastes des linken Koronargefäßes wird ein direkter Kontakt mit dem Herzen angenommen. Der im Rahmen der pPCI (ggfs. mit Stentimplantation) wiederhergestellte Blutfluss wird während der Verabreichung der SSO<sub>2</sub>-Therapie nicht unterbrochen.

Es handelt sich bei dem SSO<sub>2</sub>-Applikationskatheter um einen technisch unveränderten Angiographiekatheter, wie sie heute regelhaft im Rahmen von Angiographieuntersuchungen in der interventionellen Kardiologie verwendet werden. Der SSO<sub>2</sub>-Applikationskatheter ermöglicht die gezielte intrakoronare Verabreichung (siehe auch Beschreibung des Wirkprinzips Kapitel 2.2).

Medizinprodukt der Klasse IIb gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG

*Erläutern Sie, ob das Medizinprodukt mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt in Funktionen von Organen oder Organsystemen eingreift. Falls ja, beschreiben Sie, in welche Funktionen eingegriffen wird und zu welchem Ausmaß die Funktionen beeinflusst werden (bspw. Angabe von Dauer, Intensität oder Frequenz der Beeinflussung).*

*Diese Angaben sind für den G-BA relevant um zu prüfen, ob die Anwendung des Medizinprodukts einen besonders invasiven Charakter gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 4 VerfO aufweist. Ein besonders invasiver Charakter liegt bei Anwendung eines Medizinprodukts der Klasse IIb demnach vor, wenn das Medizinprodukt 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 einwirkt. Für die Bestimmung, ob der Eingriff die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems verändert oder ersetzt, sind nach 2. Kapitel § 30 Absatz 4a Satz 2 VerfO auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten.*

Mithilfe des TherOx DownStream Systems (Konsole) wird das arterielle Blut des Patienten extrakorporal in der TherOx DownStream Kartusche mit gelöstem Sauerstoff auf ein hyperoxämisches Sättigungsniveau angereichert. Weder die Konsole noch die Kartusche wirken dabei mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen ein (siehe auch Beschreibung des Wirkprinzips Kapitel 2.2).

#### 4. Angaben für die Prüfung der Neuheit des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der angefragten Methode

*Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 1 VerfO weist eine angefragte Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept auf, wenn sich ihr Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet von anderen, in der stationären Versorgung bereits systematisch eingeführten Herangehensweisen (im Folgenden: bereits eingeführte Methoden) wesentlich unterscheidet. Die Neuheit des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der angefragten Methode kann daher sowohl auf einem Unterschied im Wirkprinzip als auch auf einem Unterschied im Anwendungsgebiet beruhen. Vereinfacht betrachtet bedeutet dabei ein „Unterschied im Wirkprinzip“, dass im Rahmen der angefragten Methode bei der gleichen Patientengruppe nunmehr ein gegenüber dem bei den bereits eingeführten Methoden eingesetzten medizinischen Verfahren neues oder wesentlich weiterentwickeltes Verfahren (unter Einsatz des unter Nummer 3 benannten Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse) angewendet werden soll. Ein „Unterschied im Anwendungsgebiet“ bedeutet, dass mit dem medizinischen Verfahren einer bereits eingeführten Methode (unter Einsatz des unter Nummer 3 benannten Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse) nunmehr eine neue, bisher anderweitig behandelte Patientengruppe behandelt werden soll. Nähere Erläuterungen insbesondere zu den Begrifflichkeiten „bereits eingeführte systematische Herangehensweisen“, „Wirkprinzip“ und „Anwendungsgebiet“ finden Sie im 2. Kapitel § 31 VerfO.*

*Aufgrund Ihrer nachfolgenden Angaben prüft der G-BA, ob die von Ihnen angefragte Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept aufweist. In diesem Zusammenhang prüft der G-BA beispielsweise auch die Übertragbarkeit der vorhandenen Erkenntnisse auf den Anwendungskontext der angefragten Methode.*

##### 4.1 Angaben aus Ihrer NUB-Anfrage zur Neuheit der angefragten Methode

**Übertragen Sie nachfolgend die Angaben aus den entsprechenden Feldern Ihrer NUB-Anfrage, wie Sie sie auf dem InEK-Datenportal eingegeben haben.**

##### a) Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?

Die Therapie des akuten Myokardinfarktes mit ST-Streckenhebung (STEMI, inkl. LAD-STEMI) besteht entsprechend den aktuellen Leitlinien (ESC- und DGK-Leitlinien 2017; (DGK 2018; Ibanez et al. 2018)) in der unverzüglichen Revaskularisierung der betroffenen Koronararterie mittels PCI mit Implantation eines medikamentefreisetzenden Stents („drug eluting stent“, DES). Ziel ist entsprechend der Leitlinien eine Reperfusion spätestens 60 Minuten nach Klinikaufnahme des Patienten zu erzielen. Bei fehlender Möglichkeit der primären PCI kann optional auch eine Thrombolyse Therapie mit anschließender, sekundärer PCI innerhalb von 24 Stunden durchgeführt werden.

Als adjuvante Therapie wird gemäß Leitlinienempfehlung bislang bei allen Patienten eine antithrombotische Therapie (Thrombozytenhemmer und Antikoagulans) durchgeführt. Eine zusätzliche konkomitierende Therapie zur Abschwächung der Ischämie-Reperusionsbedingten Schädigungen wird derzeit nicht bei der pPCI durchgeführt.

Trotz des hohen Versorgungsstandards für die Patienten mit primärer PCI bleibt jedoch eine erhebliche Schädigung des linken Ventrikels des Herzens bestehen - diese Schädigung oder Infarktgröße wurde in klinischen Studien ausführlich untersucht. Die Infarktgröße korreliert stark mit der Mortalität und dem Krankenhausaufenthalt bei Herzinsuffizienz. Größere Infarkte führen zu frühem Tod und erhöhten Komplikationen aufgrund der Behandlung von Herzinsuffizienz.

In den vergangenen 10 Jahren sind die klinischen Ergebnisraten nach PCI auf einem konstanten Niveau stagniert: Auswertungen großer Registerstudien und weitere klinische Studien zeigen, dass die Rate ischämischer Ereignisse (Tod, erneuter Herzinfarkt und



Schlaganfall) in den Jahren nach einem akuten Myokardinfarkt weiterhin mit bis zu 10% hoch ist (EPICOR-Register (Zeymer et al. 2015); SWEDEHEART-Register (Szummer et al. 2017; Varenhorst et al. 2018); EORP-STEMI-Register (Zeymer 2019)).

Dies zeigt, dass ein großer medizinischer Bedarf an neuartigen Therapien, wie die SSO<sub>2</sub>-Therapie, besteht, welche die ischämie-bedingten Schäden eines Myokardinfarktes adressieren (siehe auch Niccoli et al.(2019)). Die SSO<sub>2</sub>-Therapie erfüllt diesen ungedeckten Bedarf bei der AMI-Behandlung mit ST-Hebung durch Reduzierung der Infarktgröße im Vergleich zum Standard der Behandlung, PCI mit Stenting allein. In der randomisierten klinischen AMIHOT II-Studie wurde gezeigt, dass der Grad des Nutzens bei SSO<sub>2</sub>-behandelten Probanden eine absolute Verringerung der Infarktgröße von 6,5% im Vergleich zu mit PCI allein behandelten Probanden darstellt. Darüber hinaus reduziert die SSO<sub>2</sub>-Therapie den in der behandelten Population beobachteten Grad der linksventrikulären Dilatation oder Remodellierung. Die Folge einer übermäßigen Narbenbildung im linken Ventrikel ist, dass die Kontraktionsfähigkeit beeinträchtigt und das gesunde Herzmuskelgewebe überlastet wird, was zu einer Volumenvergrößerung des linken Ventrikels (Dilatation) und einer schlechten linksventrikulären (LV)-Funktion führt. Die linksventrikuläre Dilatation kann bei einem schweren akuten Myokardinfarkt mit großem Infarktareal im Verlauf zu einer Herzinsuffizienz führen. Es wurde gezeigt, dass die SSO<sub>2</sub>-Therapie das LV-Volumen im Vergleich zu PCI-behandelten Patienten stabilisiert und einen weiteren klinischen Nutzen bietet.

Durch das neuartige SSO<sub>2</sub>-Verfahren besteht für die Patientenpopulation mit LAD-STEMI eine erweiterte Behandlungsoption, um gesundes Herzmuskelgewebe zu retten und das Risiko für eine konsekutive Verschlechterung der Herzfunktion zu minimieren. Bislang zielt kein anderer Therapieansatz auf die infarkt-induzierte Sauerstoff-Deprivation im Myokardgewebe ab.

b) Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu, und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?

Die SSO<sub>2</sub>-Therapie zur Regeneration ischämischen Gewebes nach akutem Vorderwandinfarkt (LAD-STEMI) ist neu im technischen, klinischen und ökonomischen Sinne.

Es handelt sich um einen vollständig neuen und einzigartigen Therapieansatz, welcher auf der gezielten Versorgung ischämischen Myokardgewebes mit hyperoxämischem Blut durch einen intrakoronar platzierten Applikationskatheter basiert. Die Anwendung der Methode stellt ein ergänzendes Verfahren zur primären PCI dar, welches im Anschluss an die PCI zur weiteren Myokardprotektion und Rettung vitalen Herzmuskelgewebes durchgeführt werden kann. Dadurch eröffnet die neue adjuvante Methode unter Verwendung des TherOx DownStream Systems eine erweiterte Behandlungsoption für Patienten mit einem akuten Vorderwandinfarkt (LAD-STEMI). Für diese Patientengruppe gibt es zurzeit kein alternatives medikamentöses oder medizintechnisches Behandlungsverfahren.

Neu ist die Methode in der medizinischen Versorgung in Deutschland, da das einzusetzende Produkt erst seit 2020 verfügbar ist (CE-Zertifizierung). Aufgrund dessen und wegen der fehlenden Abbildung im OPS-Katalog ist die Methode neu im G-DRG-System. Folglich sind die mit der Methode verbundenen spezifischen Kosten noch nicht im G-DRG-System sachgerecht abgebildet.

c) Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?

Die Anwendung der hier beschriebenen, neuartigen Methode ist mit der Erwartung verbunden die Morbidität und das Mortalitätsrisiko von Patienten im Anschluss an einen Myokardinfarkt zu reduzieren. Dieser Effekt ist in der Regel erst einige Zeit nach der Akutbehandlung und damit im Anschluss an einen regelhaften Krankenhausaufenthalt zu beobachten, weshalb nicht mit einer relevanten Verkürzung der durchschnittlichen Verweildauer dieser Patienten im Krankenhaus verglichen mit konventionell behandelten Patienten gerechnet wird.

d) Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

Der erstmalige Einsatz dieser Methode in Deutschland ist für Anfang 2021 geplant.

4.2 Angabe zu den bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode

*a) Benennen und beschreiben Sie in einem ersten Schritt welche medizinischen Verfahren in der Versorgung der unter Nummer 2.3 genannten Patientengruppe bereits angewendet werden. Geben Sie an, welche Informationen für die Anwendung der Verfahren vorliegen: Gibt es Informationen aus Leitlinien oder systematischen Übersichtsarbeiten? Sind für diese medizinischen Verfahren spezifische OPS-Kodes vorhanden?*

Die Therapie des akuten Myokardinfarktes besteht entsprechend den ESC- und DGK-Leitlinien (DGK 2018; Ibanez et al. 2018) in der unverzüglichen Revaskularisierung der betroffenen Koronararterie mittels PCI mit Implantation eines Medikamenten-freisetzenden Stents („drug eluting stent“, DES) und begleitender antithrombotischer Therapie (Thrombozytenhemmer und Antikoagulans). Ziel ist entsprechend der Leitlinien eine Reperfusion spätestens 60 Minuten nach Klinikaufnahme des Patienten. Bei fehlender Möglichkeit der direkten PCI kann optional auch eine Thrombolyse Therapie mit PCI innerhalb von 24 Stunden durchgeführt werden.

Als adjuvante Therapie wird bislang bei allen Patienten im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung eine antithrombotische Therapie nach Guidelines durchgeführt. Eine zusätzliche konkomitierende Therapie zur Abschwächung der Ischämie-Reperfusionsbedingten Schädigungen wird derzeit nicht bei der PCI durchgeführt.

Die Leitlinien werden ständig von der European Society for Cardiology (ESC) und der Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) aktualisiert und publiziert.

Für das etablierte medizinische Verfahren sind verschiedene OPS-Codes in Abhängigkeit vom verwendeten Stent (Art, Anzahl) vorhanden (OPS 2021, 2020):

- Ballon-Angioplastie (8-837.00/-1)
- Ballon-Angioplastie mit Drug Eluting Balloon (8-837.00/-1 + 8-83b.b6/-7/-8/-9)
- Implantation von bis zu zwei Drug Eluting Stents (DES) (8-837.m0/-1/-2 + 8-83b.0 ff.)

Trotz des heutigen hohen Versorgungsstandards für STEMI-Patienten mit pPCI bleibt in vielen Fällen jedoch eine erhebliche Schädigung des linken Ventrikels des Herzens bestehen - diese Schädigung oder Infarktgröße wurde in klinischen Studien ausführlich untersucht (Burns et al. 2002; Gibbons et al. 2004; Gerber et al. 2016; Stone et al. 2016; de Waha et al. 2017). Auch die aktuelle ESC-Leitlinie zur Versorgung von STEMI-Patienten betont die Bedeutung der Infarktgröße als Prädiktor für langfristige unerwünschte Ereignisse in STEMI-Patienten (Ibanez et al. 2018). Die Folge einer übermäßigen Narbenbildung im linken Ventrikel ist, dass die Kontraktionsfähigkeit beeinträchtigt und das gesunde Herzmuskelgewebe überlastet wird, was zu einer Volumenvergrößerung des linken Ventrikels (Dilatation) und einer schlechten linksventrikulären (LV)-Funktion führt. Die

linksventrikuläre Dilatation kann bei einem schweren akuten Myokardinfarkt mit großem Infarktareal im Verlauf zu einer Herzinsuffizienz führen. Die Infarktgröße korreliert in der Tat stark mit Mortalität und wiederholten Krankenhausaufenthalten aufgrund von sich entwickelnder Herzinsuffizienz. Größere Infarkte führen zu frühem Tod und erhöhten Komplikationen aufgrund der Behandlung von Herzinsuffizienz.

Die Etablierung neuer, effektiver Behandlungsmöglichkeiten wie pPCI und medikamentefreisetzende Stents in der klinischen Versorgung hatte zu einer erheblichen Verbesserung der Morbidität und insbesondere Mortalität von AMI-Patienten geführt (Jernberg 2018). Während seither die kontinuierliche Weiterentwicklung der eingesetzten Technologien diese Standardversorgung sicherer und effektiver gemacht hat, wurden in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität und Morbidität (Entwicklung von Herzinsuffizienz und daraus resultierende Hospitalisierung) jedoch keine sichtbaren Verbesserungen für STEMI-Patienten erreicht (Burns et al. 2002; Bulluck et al. 2016; Kalesan et al. 2012; Stone et al. 2016; Szummer et al. 2017).

*b) Stellen Sie in einem zweiten Schritt dar, ob und wie sich die angefragte Methode von den unter a) beschriebenen Verfahren in ihrem Wirkprinzip unterscheidet. Hierbei können mitunter der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der angefragten Methode, eine veränderte Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten oder andere Eigenschaften und Funktionsweisen des unter Nummer 3 beschriebenen Medizinprodukts relevant sein.*

Die Anwendung der Methode stellt ein ergänzendes Verfahren zur alleinigen PCI dar. Während die PCI auf die Wiederherstellung einer makrovaskulären Reperfusion durch Revaskularisierung der Koronararterien abzielt, adressiert die SSO<sub>2</sub>-Therapie unter Verwendung des TherOx DownStream Systems die Schädigung im Myokardgewebe durch Förderung der mikrovaskulären Reperfusion. Dadurch eröffnet die neue Methode eine erweiterte Behandlungsoption für Patienten mit einem akuten Vorderwandinfarkt (AMI), um gesundes Herzmuskelgewebe zu retten und das Risiko für eine konsekutive Verschlechterung der Herzfunktion sowie in der Folge frühzeitige Mortalität zu minimieren. Für diese Patientengruppe gibt es zurzeit kein alternatives medikamentöses oder medizintechnisches Behandlungsverfahren mit dem gleichen theoretisch-wissenschaftlichen Ansatz.

4.3 Angabe zu Anwendungsgebieten, in denen das Wirkprinzip der angefragten Methode bereits angewendet wird

*a) Benennen und beschreiben Sie in einem ersten Schritt, ob und falls ja bei welchen Patientengruppen das unter Nummer 2.2 genannte medizinische Verfahren der angefragten Methode bereits angewendet wird. Stellen Sie zudem den theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz des medizinischen Verfahrens bei der hier genannten Patientengruppe (bisheriges Anwendungsgebiet) dar. Benennen Sie die wesentliche Datengrundlage für die Anwendung des medizinischen Verfahrens der angefragten Methode bei den hier benannten Patientengruppen. Berücksichtigen Sie dabei insbesondere Informationen aus Leitlinien oder systematischen Übersichtsarbeiten.*

Nichtzutreffend

*b) Stellen Sie in einem zweiten Schritt dar, worin der Unterschied zwischen der unter 2.3 beschriebenen Patientengruppe und den unter a) beschriebenen Patientengruppen (beispielsweise im Hinblick auf Krankheit, Krankheitsstadium, Alter, Geschlecht, erwartete oder bezweckte Auswirkung des angewendeten medizinischen Verfahrens) besteht. Falls Sie unter a) keine Patientengruppe benannt haben, kann ein Eintrag hier entfallen.*

Nichtzutreffend

**5. Zusammenfassende Darstellung der Vorteile der Methode im Vergleich zu bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode.**

*Beschreiben Sie nachstehend möglichst kurz und präzise, welche Vorteile die Methode im Vergleich zu bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode bietet.*

*Diese/r postulierte/n Vorteil/e kann/können sich ggü. der in Nummer 4.2 genannten angemessenen Vergleichsintervention(en) etwa durch folgende Eigenschaften ergeben:*

- *Verbesserung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, zur Morbidität und/oder zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität*
- *weniger invasiv oder weniger Nebenwirkungen*
- *Anwendung bei bestimmten Patienten, bei denen bereits verfügbare Verfahren nicht erfolgreich anwendbar sind*

*Sofern die postulierten Vorteile sich zwischen einzelnen Teilindikationen unterscheiden, stellen Sie die jeweiligen Vorteile bitte separat je Teilindikation dar.*

Der etablierte Goldstandard pPCI bei STEMI eröffnet die Koronararterien, behandelt aber nicht die Schädigung des Herzmuskels, die für die Rettung des Herzmuskels entscheidend ist. Die SSO<sub>2</sub>-Therapie verbessert die klinischen Ergebnisse durch gezielte Behandlung des geschädigten Myokards, nachdem die pPCI zur Öffnung des blockierten Gefäßes eingesetzt wurde.

Trotz Verbesserungen seit Einführung in die klinische Versorgung hat der Goldstandard die Mortalitätsrate und Herzinsuffizienzrate bei Patienten mit anteriorem STEMI nicht verbessert. Der wesentliche Vorteil der SSO<sub>2</sub>-Therapie besteht darin, die Größe des Infarkts zu verringern und damit das Risiko für das Auftreten von Herzinsuffizienz und das Mortalitätsrisiko zu senken sowie die Lebensqualität dieser Patientengruppe zu verbessern.

- Die Reduktion der Infarktgröße verbessert die Sterblichkeitsergebnisse (Burns 2002, Gibbons 2004)
- Die Reduktion der Infarktgröße verbessert die klinischen Ergebnisse bzgl. Auftretens von Herzinsuffizienz (Stone et al. 2016)
- Die SSO<sub>2</sub>-Therapie reduziert die Größe des Infarktes signifikant (AMIHOT I & II - (O'Neill et al. 2007; Stone et al. 2009))
- Die SSO<sub>2</sub>-Therapie verhindert eine linksventrikuläre Dilatation (Leiden-Studie & IC-HOT - (David et al. 2019; Warda et al. 2005))
- Die SSO<sub>2</sub>-Therapie reduziert Tod und Herzinsuffizienz nach 1 Jahr (IC-HOT - (Chen et al. 2020))

Die detaillierte Darstellung der wissenschaftlichen Untersuchungen findet sich in Abschnitt III A sowie in der Klinischen Bewertung (Clinical Evaluation Report) des Herstellers zum TherOx DownStream System, welche mit diesem Antrag zur Verfügung gestellt wird (SSO<sub>2</sub> Therapy Clinical Evaluation Report, June 2, 2020).

**6. Erfahrungen bei der Anwendung des Medizinprodukts**

Beschreiben Sie nachstehend, welche Erfahrungen Sie in der bisherigen Anwendung des in Abschnitt I Nummer 3 genannten Medizinprodukts gesammelt haben.

a) Welche Aspekte müssen bei der Handhabung beachtet werden? Haben sich bei der Anwendung besondere Vorteile oder Probleme ergeben? Gibt es bei der Anwendung des Produkts aus Ihrer Sicht spezifische Risiken für Patientinnen und Patienten?

b) Welche Anforderungen für die Anwendung können Sie nach diesen Erfahrungen empfehlen (u. a. die Qualifikation der Ärztinnen und Ärzte und des weiteren medizinischen Personals, spezielles Training (auch des Behandlungsteams), Überwachungsbedarf der Patientinnen oder Patienten, spezielle (Notfall-)Maßnahmen, erforderliche apparativ-technische Rahmenbedingungen)? Bitte begründen Sie die Anforderungen soweit möglich (optionale Angabe)

- Das TherOx DownStream System darf nur von geschultem Personal unter der Aufsicht eines in Angiographie und PCI ausgebildeten Arztes verwendet werden.
- Die TherOx DownStream Kartusche, der SSO<sub>2</sub>-Verabreichungskatheter oder die Einweg-Zubehörartikel dürfen nicht erneut sterilisiert oder wiederverwendet werden. Diese Produkte sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.
- Die TherOx DownStream Konsole („Konsole“) darf nur von ZOLL Personal oder autorisierten Vertretern befördert, installiert und gewartet werden.
- Das TherOx DownStream System darf nicht unter Magnetresonanztomographie betrieben werden.
- Die SuperSaturated Oxygen-Therapie (SSO<sub>2</sub>-Therapie) darf nur von Ärzten mit entsprechender Schulung in der Anwendung des DownStream Systems angewendet werden.
- Die SSO<sub>2</sub>-Therapie muss in einem Herzkatheterlabor erfolgen. Der Patient darf bei liegendem Katheter nicht bewegt werden.
- Unter keinen Umständen darf der extrakorporale Kreislauf außerhalb des Herzkatheterlabors abgetrennt und neu gestartet werden.
- Die SSO<sub>2</sub>-Therapie darf ausschließlich mit dem geeigneten SSO<sub>2</sub>-Verabreichungskatheter erfolgen. Den SSO<sub>2</sub>-Verabreichungskatheter und die Verpackung vor Gebrauch auf Beschädigung und Knickbildung begutachten. Nicht verwenden, wenn der Katheter oder die Verpackung beschädigt ist.
- Während des gesamten Verfahrens aseptische Kautelen einhalten.
- Vor und während der Therapie eine angemessene Antikoagulation gemäß klinischer Standardpraxis durchführen.
- Ausschließlich 0,9%ige normale Kochsalzlösung (isotonische Lösung) verwenden.
- Vor initiieren des Priming-Vorgangs sicherstellen, dass alle Verbindungen sicher und festsitzen.
- Vor initiieren des Priming-Vorgangs sicherstellen, dass die Rücklaufleitung der Kartusche nicht mit dem SSO<sub>2</sub>-Verabreichungskatheter verbunden ist.
- Der Blasendetektor ist während des Priming-Vorgangs deaktiviert. Sicherstellen, dass die Rücklaufleitung komplett mit Blut geprimed ist und keine Luft oder Blasen in der Leitung vorhanden sind, bevor die Verbindung zum SSO<sub>2</sub>-Verabreichungskatheter hergestellt wird.
- Die Rücklaufleitung nicht bei laufender Therapie vom SSO<sub>2</sub>-Verabreichungskatheter trennen oder von der Schleuse abziehen. Vor dem Trennen muss das Verfahren erst gestoppt werden.
- Eine SSO<sub>2</sub>-Therapiedauer von 60 Minuten nicht überschreiten.
- Die Einweg-Kartusche und der Einweg-SSO<sub>2</sub>-Applikationskatheter dürfen nicht wiederverwendet werden. Die Wiederverwendung der Kartusche und des SSO<sub>2</sub>-Verabreichungskatheters kann eine Infektion beim Patienten zur Folge haben. Darüber

hinaus ist die Kartusche nur für den einmaligen Gebrauch programmiert, und bei einer versuchten Wiederverwendung wird keine Therapie ausgeführt.

- Die Entsorgung von gebrauchten Kartuschen und SSO<sub>2</sub>-Kathetern muss anhand der üblichen Verfahren der Einrichtung für die Entsorgung von gefährlichem Abfallmaterial erfolgen.
- Die Sauerstoffflasche darf nur von qualifiziertem, im sicheren Umgang mit Sauerstoff geschultem Personal gewechselt werden.
- Zur Vermeidung von Stromschlaggefahr darf dieses Gerät ausschließlich an eine vorschriftsmäßig geerdete Netzstromversorgung angeschlossen werden.
- Das Gerät darf nicht modifiziert werden.

Siehe hierzu auch die Gebrauchsanweisung und die Klinische Bewertung (Clinical Evaluation Report) des Herstellers zum Medizinprodukt.

**7. Als Volltexte beigefügte Literatur**

*Führen Sie nachfolgend sämtliche von Ihnen in Abschnitt II zitierten Quellen in alphabetischer Reihenfolge des Nachnamens des Erstautors auf Grundlage einer gängigen wissenschaftlichen Formatierung (zum Beispiel Vancouver Style) auf.*

*Diese Quellen sind als Volltexte beizufügen.*

**Peer reviewed Publikationen und Publikationen von Fachgesellschaften und Behörden**

Bestehorn K. Different in-hospital mortality and treatment for men and women? A risk adjusted analysis of German quality assurance data. Clin Res Cardiol. 2018 Apr;107(Suppl 1).

Bulluck H, Yellon DM, Hausenloy DJ. Reducing myocardial infarct size: challenges and future opportunities. Heart. 2016 Mar 1;102(5):341–8.

Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD, Schaer GL, et al. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. J Am Coll Cardiol. 2002 Jan;39(1):30–6.

Chen S, David SW, Khan ZA, Metzger DC, Wasserman HS, Lotfi AS, et al. One-year outcomes of supersaturated oxygen therapy in acute anterior myocardial infarction: The IC-HOT study. Catheter Cardiovasc Interv. 2020 Jul 10;ccd.29090.

David SW, Khan ZA, Patel NC, Metzger DC, Wood FO, Wasserman HS, et al. Evaluation of intracoronary hyperoxemic oxygen therapy in acute anterior myocardial infarction: The IC-HOT study. Catheter Cardiovasc Interv. 2019 Apr;93(5):882–90.

Destatis. Todesursachen in Deutschland 2015 - Fachserie 12, Reihe 4 [Internet]. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2017 [cited 2020 Oct 19]. Available from: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Publikationen/Downloads-Todesursachen/todesursachen-2120400157004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Publikationen/Downloads-Todesursachen/todesursachen-2120400157004.pdf?__blob=publicationFile)

Destatis. Tiefgegliederte Diagnosedaten der Krankenhauspatientinnen und -patienten 2018. [Internet]. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2020. Available from: [https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft\\_mods\\_00131401](https://www.statistischebibliothek.de/mir/receive/DEHeft_mods_00131401)

DGK. ESC Pocket Guidelines. Therapie des akuten Herzinfarktes bei Patienten mit ST-Streckenhebung (STEMI), Version 2017. Vol. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag GmbH; 2018.

Genesis-Online. Todesursachenstatistik Tabelle 23211-0001 [Internet]. Statistisches Bundesamt. 2020 [cited 2020 Sep 25]. Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>

Gerber Y, Weston SA, Enriquez-Sarano M, Berardi C, Chamberlain AM, Manemann SM, et al. Mortality Associated With Heart Failure After Myocardial Infarction: A Contemporary Community Perspective. Circ Heart Fail [Internet]. 2016 Jan [cited 2020 Oct 21];9(1). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002460>

Gibbons RJ, Valeti US, Araoz PA, Jaffe AS. The quantification of infarct size. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Oct;44(8):1533–42.

Gößwald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz.* 2013 May;56(5–6):650–5.

Gränsbo K, Almgren P, Nilsson PM, Hedblad B, Engström G, Melander O. Risk factor exposure in individuals free from cardiovascular disease differs according to age at first myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2016 Jul 1;37(25):1977–81.

Herzbericht 2018 - Deutsche Herzstiftung e.V. Deutscher Herzbericht 2018 30. Bericht/Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. Frankfurt am Main: Deutsche Herzstiftung e.V.; 2019.

Herzbericht 2019 - Deutsche Herzstiftung e.V. Deutscher Herzbericht 2019 31. Bericht/Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland. Frankfurt am Main: Deutsche Herzstiftung e.V.; 2020.

Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018 Jan 7;39(2):119–77.

ICD-10-GM 2021,. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2021. [Internet]. BfArM (ehemals DIMDI). 2020. Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/index.htm>

InEK. Deutsche Kodierrichtlinien - Allgemeine und Spezielle Kodierrichtlinien für die Verschlüsselung von Krankheiten und Prozeduren, Version 2021 [Internet]. Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG), GKV-Spitzenverband, Verband der privaten Krankenversicherung (PKV), Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK GmbH); 2020. Available from: [https://www.g-drg.de/aG-DRG-System\\_2021/Kodierrichtlinien/Deutsche\\_Kodierrichtlinien\\_2021](https://www.g-drg.de/aG-DRG-System_2021/Kodierrichtlinien/Deutsche_Kodierrichtlinien_2021)

Jernberg T. No changes in survival after acute myocardial infarction in the last decade – new data from SWEDEHEART [Internet]. Kongress der European Society of Cardiology (ESC) 2018; 2018. Available from: <https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/ESC-Congress/Congress-resources/Congress-news/no-changes-in-survival-after-acute-myocardial-infarction-in-the-last-decade-new-data-from-swedeheart>

Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J.* 2015 May 14;36(19):1163–70.

Kalesan B, Pilgrim T, Heinemann K, Räber L, Stefanini GG, Valgimigli M, et al. Comparison of drug-eluting stents with bare metal stents in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012 Apr;33(8):977–87.



- Kirma C, Izgi A, Dundar C, Tanalp AC, Oduncu V, Aung SM, et al. Clinical and procedural predictors of no-reflow phenomenon after primary percutaneous coronary interventions: experience at a single center. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2008 May;72(5):716–21.
- Kristensen SD, Laut KG, Fajadet J, Kaifoszova Z, Kala P, Di Mario C, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries. *Eur Heart J.* 2014 Aug 1;35(29):1957–70.
- Kudaibergenov A. 5-Jahes-Outcome nach STEMI - welche Patienten haben den besten Langzeit-Verlauf? *Dtsch Ges Für Kardiologie - Herz- Kreislaufforsch EV [Internet].* 2018 Apr [cited 2020 Oct 14];(Presstext DGK 04/2018). Available from: <https://dgk.org/daten/Kudaibergenov-Lanzzeitmortalitaet-STEMI.pdf>
- Niccoli G, Montone RA, Ibanez B, Thiele H, Crea F, Heusch G, et al. Optimized Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction: The Unmet Need to Target Coronary Microvascular Obstruction as Primary Treatment Goal to Further Improve Prognosis. *Circ Res.* 2019 Jul 5;125(2):245–58.
- O'Neill WW, Martin JL, Dixon SR, Bartorelli AL, Trabattoni D, Oemrawsingh PV, et al. Acute Myocardial Infarction with Hyperoxemic Therapy (AMIHOT): a prospective, randomized trial of intracoronary hyperoxemic reperfusion after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Jul 31;50(5):397–405.
- OPS 2021,. Vorabfassung des OPS Version 2021, vorläufige Fassung, Änderungen vorbehalten. [Internet]. BfArM (ehemals DIMDI). 2020. Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2021/>
- Reindl M, Holzknicht M, Tiller C, Lechner I, Schiestl M, Simma F, et al. Impact of infarct location and size on clinical outcome after ST-elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2020 Feb;301:14–20.
- Spears JR. Reperfusion Microvascular Ischemia After Prolonged Coronary Occlusion: Implications And Treatment With Local Supersaturated Oxygen Delivery. *Hypoxia.* 2019 Oct;Volume 7:65–79.
- Spears JR, Henney C, Prcevski P, Xu R, Li L, Brereton G, et al. Aqueous oxygen hyperbaric reperfusion in a porcine model of myocardial infarction. *J Invasive Cardiol.* 2002 Apr 1;14:160–6.
- Spears JR, Prcevski P, Xu R, Li L, Brereton G, DiCarli M, et al. Aqueous oxygen attenuation of reperfusion microvascular ischemia in a canine model of myocardial infarction. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2003 Dec;49(6):716–20.
- Stone GW, Martin JL, de Boer M-J, Margheri M, Bramucci E, Blankenship JC, et al. Effect of Supersaturated Oxygen Delivery on Infarct Size After Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009 Oct;2(5):366–75.
- Stone GW, Selker HP, Thiele H, Patel MR, Udelson JE, Ohman EM, et al. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Apr;67(14):1674–83.
- Stone PH, Raabe DS, Jaffe AS, Gustafson N, Muller JE, Turi ZG, et al. Prognostic significance of location and type of myocardial infarction: independent adverse

outcome associated with anterior location. *J Am Coll Cardiol.* 1988 Mar;11(3):453–63.

Szumner K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995–2014. *Eur Heart J.* 2017 Nov 1;38(41):3056–65.

Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019 Jan 14;40(3):237–69.

Varenhorst C, Hasvold P, Johansson S, Janzon M, Albertsson P, Leosdottir M, et al. Culprit and Nonculprit Recurrent Ischemic Events in Patients With Myocardial Infarction: Data From SWEDEHEART (Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies). *J Am Heart Assoc [Internet].* 2018 Jan 9 [cited 2020 Oct 20];7(1). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.007174>

de Waha S, Patel MR, Granger CB, Ohman EM, Maehara A, Eitel I, et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur Heart J.* 2017 Dec 14;38(47):3502–10.

Warda HM, Bax JJ, Bosch JG, Atsma DE, Jukema JW, van der Wall EE, et al. Effect of Intracoronary Aqueous Oxygen on Left Ventricular Remodeling After Anterior Wall ST-Elevation Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2005 Jul;96(1):22–4.

Zeymer U. One-year outcomes after ST elevation myocardial infarction. The EORP ACCA EAPCI registry on ST-elevation myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). “Late Breaking Science in Acute Coronary Syndromes 2” beim Kongress der European Society of Cardiology (ESC) 2019; 2019.

Zeymer U, Heuer H, Schwimmbeck P, Genth-Zotz S, Wolff K, Nienaber CA, et al. Guideline-adherent therapy in patients with acute coronary syndromes. The EPICOR registry in Germany. *Herz.* 2015 Mar;40 Suppl 1:27–35.

Zeymer U, Riedel K, Hahn M. Medical Therapy and Recurrent Ischemic Events in High Risk Patients Surviving their Myocardial Infarction for at Least 12 Months: Comparison of Patients with ST Elevation Versus Non-ST Elevation Myocardial Infarction. *Cardiol Ther.* 2017 Dec;6(2):273–80.

### Weitere Anlagen

- Gebrauchsanweisung des TherOx DownStream Systems, TherOx Inc.
- Gebrauchsanweisung des Impulse Angiographiekatheters, Boston Scientific Corporation
- Klinische Bewertung (Clinical Evaluation Report) des TherOx DownStream Systems, TherOx Inc.

## Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V

### Abschnitt III A Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (vom Hersteller auszufüllen)

Wird hinsichtlich einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse beruht, erstmalig eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes gestellt, ist das anfragende Krankenhaus gemäß § 137h SGB V verpflichtet, dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zugleich Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu dieser Methode, insbesondere Daten zum klinischen Nutzen und vollständige Daten zu durchgeführten klinischen Studien mit dem Medizinprodukt, sowie zu der Anwendung des Medizinprodukts zu übermitteln. Die Übermittlung der Unterlagen erfolgt im Einvernehmen mit dem Hersteller derjenigen Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse, die in dem Krankenhaus bei der Methode zur Anwendung kommen sollen.

Dieser Abschnitt III A des Formulars zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gemäß § 137h Absatz 1 SGB V dient der Erfassung der für den G-BA relevanten Angaben und Informationen zur Anwendung des Medizinprodukts, die dem Hersteller des Produkts, nicht jedoch dem anfragenden Krankenhaus bekannt sind.

Die Angaben in diesem Abschnitt sollen von Ihnen als **Hersteller** desjenigen Medizinprodukts, das bei der jeweiligen Methode im Krankenhaus zur Anwendung kommen soll, gemacht werden. Sofern dem Krankenhaus vom Hersteller im Rahmen der Einvernehmensherstellung der ausgefüllte und unterzeichnete Abschnitt III A nebst zugehörigen Anlagen zur Verfügung gestellt wurde, leitet das Krankenhaus die Unterlagen im Rahmen der Informationsübermittlung an den G-BA weiter. Alternativ können Sie die Unterlagen auch unmittelbar an den G-BA (ohne Weitergabe an das Krankenhaus) übersenden. Stellen Sie den Abschnitt III A auch in elektronischer Form zur Verfügung.

Die vollständigen Angaben in diesem Abschnitt sind für den G-BA relevant, um zu prüfen, ob die Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V erfüllt sind und um vollumfängliche Informationen zur Bewertung nach § 137h SGB V der angefragten Methode vorliegen zu haben. Die Angaben des Abschnitts III A werden auf der Internetseite des G-BA im Rahmen des Verfahrens zur Einholung weiterer Informationen gemäß § 137h Absatz 1 Satz 3 SGB V veröffentlicht. Daher sind die im Formular eingearbeiteten Angaben so zu machen, dass sie **keine Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse umfassen**. Von einer Veröffentlichung ausgenommen sind die Angaben in Nummer 5 (Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse) sowie die übermittelten Anlagen.

#### Wie wird mit vertraulichen und hoch vertraulichen Unterlagen umgegangen?

*Nehmen Sie bitte keine vertraulichen Informationen in das Formular auf.*

*Ansonsten gilt, dass Unterlagen, die dem G-BA zusammen mit dem ausgefüllten Abschnitt III A zugehen, dem Verwaltungsgeheimnis unterliegen. Das heißt, sie werden grundsätzlich vertraulich behandelt (§ 27 der Geschäftsordnung des G-BA [GO]).*

*Einem gegenüber dem allgemeinen Grundsatz der Vertraulichkeit verstärkten Schutz unterliegen sogenannte „hoch vertrauliche Informationen“, also solche, die von Ihnen*

*gesondert als Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse gekennzeichnet wurden. Stellen Sie sicher, dass Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse, die in Ihren eingereichten Unterlagen enthalten sind, eindeutig als solche identifiziert werden können. Behalten Sie bei Ihren Angaben stets im Blick, dass entsprechend gekennzeichnete Informationen aufgrund der Anforderungen an die Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Entscheidungen des G-BA ebenso wie unveröffentlichte Studien möglicherweise nicht in die Nutzenbewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V einbezogen werden können (Näheres dazu finden Sie im 2. Kapitel § 19 VerfO).*

*Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, können Sie auch unmittelbar an den G-BA (ohne Weitergabe an das Krankenhaus) übermitteln.*

*Der Umgang mit hoch vertraulichen Informationen ist in der Vertraulichkeitsschutzordnung des G-BA (Anlage II der GO) geregelt. Insbesondere dürfen gemäß § 2 Satz 2 der Vertraulichkeitsschutzordnung hoch vertrauliche Informationen unter besonderen Sicherungsvorkehrungen nur Personen bekannt gegeben oder zugänglich gemacht werden, die hierzu berechtigt sind und die diese aufgrund ihrer Zuständigkeit und Aufgabe kennen müssen.*

*Daher sind die im Formular eingearbeiteten Angaben so zu machen, dass sie **keine Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten**.*

<b>1. Angaben zum Hersteller und zum Medizinprodukt</b>
1.1 Name des Herstellers
TherOx Inc. (vertreten durch ZOLL Medical Deutschland GmbH)
1.2 Anschrift
17500 Cartwright Road, Suite 100 Irvine, CA 92614 USA
1.3 Name des Medizinprodukts
TherOx SSO <sub>2</sub> System (DownStream System DS-2) TherOx SSO <sub>2</sub> Therapy Delivery System (SSO <sub>2</sub> Kartusche DSC-2EU, SSO <sub>2</sub> -Applikationskatheter: Impulse Angiographiekatheter, Boston Scientific Corporation)
1.4 Informationen zum Inverkehrbringen
<i>Fügen Sie den Scan oder die Kopie des aktuellen Nachweises der Erfüllung der Voraussetzungen für das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme gemäß § 6 des Gesetzes über Medizinprodukte (MPG) mit ersichtlicher Gültigkeitsdauer und ausstellender benannter Stelle bei. Übermitteln Sie außerdem, falls vorhanden, weitere Dokumente, die die Funktionsweise des Medizinprodukts illustrieren.</i>
a) Gültigkeitsdauer
26.05.2024 (DownStream System DS-2 und SSO <sub>2</sub> Kartusche DSC-2E) und 26.05.2024 (Impulse Angiographiekatheter, Boston Scientific Corporation)
b) Benannte Stelle
TÜV Süd Product Service GmbH und BSI Group The Netherlands B.V.
c) Zweckbestimmung
<i>Gemäß Artikel 2 Nummer 12 der Verordnung (EU) 2017/745 bezeichnet die Zweckbestimmung die Verwendung, für die ein Produkt entsprechend den Angaben des Herstellers auf der Kennzeichnung, in der Gebrauchsanweisung oder dem Werbe- oder Verkaufsmaterial bzw. den Werbe- oder Verkaufsangaben und seinen Angaben bei der klinischen Bewertung bestimmt ist.</i>
Das TherOx DownStream-System ist für die Vorbereitung der SuperSaturated Oxygen-Therapie (SSO <sub>2</sub> -Therapie) und deren Verabreichung an gezielte, durch die linke Koronararterie (LAD) versorgte Ischämieareale unmittelbar im Anschluss an eine Revaskularisierung durch perkutane Koronarintervention (PCI) mit Stentimplantation bei Patienten mit einem akuten Vorderwandinfarkt (AMI) indiziert, wenn diese innerhalb von 6 Stunden nach dem Einsetzen von Symptomen eines akuten Vorderwandinfarkts (AMI), erfolgt ist.

1.5 Zulassungsstatus international <i>Herstellerseitige Darstellung des internationalen Zulassungsstatus inklusive der zugelassenen Zweckbestimmung/Anwendungsgebiete mit Nachweis (ggf. unter Angabe der Ablehnungsgründe bei Versagen oder Entziehung der Zulassung).</i>
CE Kennzeichnung (Europa) CE-Kennzeichen: G1 031306 0032 (22.05.2020)
FDA Zulassung (U.S.A.) PMA-Nummer: P170027 (02.04.2019)

<b>2. Ansprechpartnerin / Ansprechpartner</b>
2.1 Name
Mathilda Diel
2.2 Anschrift
Emil-Hoffmann-Str. 13 50996 Köln
2.3 E-Mail
mdiel@zoll.com
2.4 Telefon- und Telefaxnummer
0151 53538155

<b>3. Liste aller nach § 3 MPSV gemeldeten und dem Hersteller bekannten Vorkommnisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse</b>	
<i>Bitte listen Sie nachstehend die Vorkommnisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie ggf. die Maßnahmen, die im Zusammenhang mit einem Vorkommnis oder einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (gemäß der Begriffsbestimmungen entsprechend § 2 MPSV) eingeleitet wurden sowie präventiv ergriffene Maßnahmen zum unter Nummer 1 genannten Medizinprodukt auf. Hierbei sind auch Veröffentlichungen auf der Internetseite des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu berücksichtigen.</i>	
Vorkommnis (inklusive Bewertung [z. B. Anwender- oder Produktionsfehler]) / unerwünschtes Ereignis, Grund für präventive Maßnahme	Art der Maßnahme entsprechend der MEDDEV 2.12-1 rev 6 (einschließlich Einordnung korrektiv/präventiv)
Das SSO <sub>2</sub> -Therapiesystem wurde bislang nicht für den kommerziellen Vertrieb vermarktet, und alle Anwendungen konzentrierten sich auf die kontrollierte Erfassung klinischer Daten in vom Hersteller durchgeführten klinischen Prüfungen (Klinische Studien).	Für die SSO <sub>2</sub> -Therapiegeräte der aktuellen Generation gab es keine Vorfallberichte, Beschwerden oder Korrekturmaßnahmen (Klinische Bewertung zur SSO <sub>2</sub> -Therapie, 02. Juni 2020).

#### 4. Angaben zur klinischen Bewertung

*Fügen Sie die vollständigen klinischen Daten (klinische Prüfungen inklusive Updates zur klinischen Nachbeobachtung, sonstige Studien, sonstige veröffentlichte oder unveröffentlichte Berichte) im Volltext bei.*

4.1 Herstellerseitige Beschreibung der klinischen Daten, die die Eignung des Medizinprodukts für den vorgesehenen Verwendungszweck zeigen (insbesondere Darstellung, ob die klinischen Daten aus einer klinischen Prüfung oder aus sonstigen in der wissenschaftlichen Fachliteratur wiedergegebenen Studien über ein ähnliches Produkt [Literaturbewertung] entsprechend § 3 Nummer 25 MPG stammen)

TherOx Inc./ZOLL Medical hat mehrere klinische Untersuchungen zur SSO<sub>2</sub>-Therapie als von der FDA genehmigte IDE-Studien durchgeführt. Insbesondere umfassten die klinischen Studien AMIHOT I und II zusammen die Aufnahme von 570 randomisierten Probanden. Nach AMIHOT II wurden zwei weitere Studien durchgeführt, die sogenannte „Optimized SSO<sub>2</sub> Pilot“ Studie und die IC-HOT Studie, welche zusammen 120 Probanden umfassten. Diese Studiendaten befinden sich im Besitz von TherOx Inc./ZOLL Medical und sind in den Abschnitten 4.5 und 4.6 des Berichts zur Klinischen Bewertung (Clinical Evaluation Report) zusammengefasst.

##### **Hinweise zu den Produktgenerationen:**

Das TherOx AO-System der ersten Generation und die TherOx AO-Kartusche wurden sowohl in den klinischen Studien AMIHOT I als auch II mit einem ähnlichen Therapieschema für superoxygenierte Infusionen wie das aktuelle TherOx DownStream System und die TherOx DownStream Kartusche verwendet. Die Daten der klinischen Prüfungen AMIHOT I und AMIHOT II unterstützen das Leistungs- und Sicherheitsprofil des TherOx DownStream Systems und der Kartusche aufgrund der therapeutischen Gleichwertigkeit der Geräte. Die klinischen Daten aus den klinischen Prüfungen AMIHOT I und AMIHOT II unterstützen die Verwendung des TherOx DownStream Systems zur Erfüllung der Anforderungen von „Abschnitt 1: Allgemeine Anforderungen“ der in Anhang 1 der Richtlinie 2007/47 / EG genannten grundlegenden Anforderungen. Die aus diesen von TherOx/ZOLL Medical gesponserten klinischen Untersuchungen gesammelten Daten unterstützen die klinische Verwendung des TherOx DownStream Systems zur klinischen Anwendung der SSO<sub>2</sub>-Therapie gemäß der beabsichtigten Verwendung (Zweckbestimmung).

Das TherOx DownStream System der nächsten Generation (Modell DS-1) und die TherOx DownStream Kartusche (Modell DSC-2) wurden in der klinischen IC-HOT-Studie mit dem SSO<sub>2</sub>-Applikationskatheter (Impulse Angiographiekatheter Boston Scientific Corporation) verwendet. Die generierten Daten zeigen eine therapeutische Äquivalenz zu den früheren AMIHOT I- und II-Studien für die Zielpopulation.

Das TherOx DownStream System (Konsole) der aktuellen Generation wurde von Modell DS-1 auf Modell DS-2 aktualisiert, es wurden jedoch keine Änderungen an der therapeutischen Anwendung der SSO<sub>2</sub>-Therapie vorgenommen. Die DS-2-Konsole wird mit derselben TherOx DownStream Kartusche und demselben SSO<sub>2</sub>-Katheter bei denselben Behandlungsparametern verwendet. Diese Einweggeräte können austauschbar mit beiden Konsolenmodellen verwendet werden. Die Neugestaltung der Konsole beruht auf der Überalterung bestimmter Komponenten und auf der Erfüllung der Anforderungen der RoHS (Restriction of Hazardous Substances) in der EU. Daher sind die in der Klinischen Bewertung dargestellten klinischen Daten auf das aktuelle Gerätemodell anwendbar.

Die spezifischen Kriterien für die Patientenauswahl für die Zielpopulation sowie Warnungen, Vorsichtsmaßnahmen und Kontraindikationen sind in der Gebrauchsanweisung enthalten (siehe Clinical Evaluation Report Anhang A, Dokumentnummer 30134).

#### 4.2 Herstellerseitige Beschreibung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses nach § 19 MPG

Die klinischen Prüfungen zur SSO<sub>2</sub>-Therapie zeigen ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für die beabsichtigte Verwendung in der Zielpopulation. Die Einhaltung der relevanten grundlegenden Anforderungen (Essential Requirements) wird durch die verfügbare klinische Evidenz belegt. (siehe auch Clinical Evaluation Report, ZOLL 2020, S. 29-39)

Insbesondere zeigen die klinischen Daten:

##### Performance

Die SSO<sub>2</sub>-Therapie ist wirksam bei der Verringerung der Infarktgröße, wenn sie nach primärer PCI mit Stentimplantation (Stenting) für die beabsichtigte Population verabreicht wird: Patienten mit Vorderwand-STEMI mit Culprit-LAD-Läsionen, die innerhalb von sechs Stunden nach Auftreten der Symptome revaskularisiert werden. Die Ergebnisse der grundlegenden klinischen AMIHOT II Studie zeigten eine Verringerung der mittleren Infarktgröße (% LV-Masse), gemessen mittels Tc-99m-Sestamibi-SPECT-Bildgebung, von 26,5% in der Kontrollgruppe auf 20,0% in der SSO<sub>2</sub>-Therapiegruppe. Diese Verringerung der Infarktgröße erreichte den Studienendpunkt erfolgreich mit einer posterioren Überlegenheitswahrscheinlichkeit von 96,9%, basierend auf einem vorab festgelegten Bayes'schen Modell, das auch Daten aus der AMIHOT I-Studie enthielt. Die Ergebnisse der einarmigen, treatment only (nur Behandlung) IC-HOT-Studie stimmten sehr gut mit den AMIHOT II-Ergebnissen überein und ergaben eine mittlere Infarktgröße von 19,4%, gemessen mittels cMRT (Kardio-MRT). Die IC-HOT-Ergebnisse zeigten auch eine signifikante Abnahme von Mortalität und Herzinsuffizienz nach 1 Jahr im Vergleich zu einer übereinstimmenden Kontrollpopulation (1,2% gegenüber 12,7%; p = 0,005), was die therapeutische Wirksamkeit weiter unterstützt.

##### Sicherheit

Die Risiken der SSO<sub>2</sub>-Therapie basieren auf nicht-klinischen Labor- und Tierstudien sowie auf Daten, die in klinischen Prüfungen (Studien) gesammelt wurden, und sind in der Risikoanalyse in der Klinischen Bewertung gut dokumentiert. Die Biokompatibilität und die In-vivo-Leistungsmerkmale der Therapie bieten eine angemessene Sicherheit und Akzeptanz für die klinische Anwendung.

Der primäre Sicherheitsendpunkt der AMIHOT II Zulassungsstudie war die Bewertung von schweren unerwünschten kardialen Ereignissen (Major Adverse Cardiac Events; MACE) innerhalb 30 Tagen, einschließlich der kombinierten Inzidenz von Tod, Reinfarkt, Revaskularisierung der Zielgefäße und Schlaganfall, mit einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 6%. Die AMIHOT II Studie erreichte 30-Tage-MACE-Raten von 5,4% (12/222) in der SSO<sub>2</sub>-Therapiegruppe und 3,8% (3/79) in der Kontrollgruppe. Der Endpunkt der Nichtunterlegenheit wurde mit einer A-posteriori-Wahrscheinlichkeit der Nichtunterlegenheit von 99,5% unter Verwendung eines vorab festgelegten Bayes'schen Modells erreicht, das auch Daten aus der AMIHOT I Studie enthielt.

Die IC-HOT-Studie wurde entwickelt, um weitere Daten für die SSO<sub>2</sub>-Therapie zu sammeln. Ein Endpunkt dieser Studie war die Netto-Rate an unerwünschten Ereignissen innerhalb 30 Tagen (Net Adverse Clinical Events; NACE), der die Gesamtinzidenz von Tod, Reinfarkt, Revaskularisierung der Zielgefäße, Stentthrombose, schwere oder geringfügige Blutungen gemäß TIMI und neu auftretende schwere Herzinsuffizienz umfasste. Die IC-HOT-Studie erreichte ihren Sicherheitsendpunkt mit einer beobachteten 7-Tage-NACE-Rate von 7,1% (7/98) im Vergleich zu dem vorgegebenen Schwellenwert von 10,7%, der auf der beobachteten NACE-Rate der zeitgemäß vergleichbaren INFUSE-AMI Studie basierte.

Die Ergebnisse der präklinischen und klinischen Studien zur SSO<sub>2</sub>-Therapie zeigen, dass sie bei bestimmungsgemäßer Anwendung sicher ist und keine neuen Risiken mit sich bringt, die über die bei perkutanen koronaren Eingriffen möglichen Risiken hinausgehen.



Nutzen-Risiko-Bewertung

Die Vorteile der Anwendung der SSO<sub>2</sub>-Therapie bei der beabsichtigten Patientenpopulation basieren auf Daten, die in mehreren klinischen Prüfungen wie oben beschrieben gesammelt wurden. Es hat sich gezeigt, dass die SSO<sub>2</sub>-Therapie bei der Verringerung der Infarktgröße, d.h. des Ausmaßes der Narbenbildung im linken Ventrikel des Herzens, im Vergleich zur alleinigen Verabreichung von PCI mit Stenting zur Verbesserung der linksventrikulären Struktur und Funktion bei behandelten Patienten wirksam ist. Die Risiken einer SSO<sub>2</sub>-Therapie sind ähnlich wie bei perkutanen koronaren Eingriffen. Die SSO<sub>2</sub>-Therapie verlängert die Gesamtzeit im Herzkatheterlabor um ungefähr eine Stunde, da die Infusion in dieser kontrollierten Umgebung durchgeführt werden muss. Es gibt derzeit keine alternativen ergänzenden Therapien, die einen zusätzlichen Vorteil bei der Verringerung der Infarktgröße bei dieser Patientenpopulation bieten.

Die Vorteile der Anwendung der SSO<sub>2</sub>-Therapie überwiegen die Risiken für die beabsichtigte Indikation und Zweckbestimmung in der vorgesehenen Patientenpopulation.

(vertreten durch ZOLL Medical Deutschland GmbH)	
3.2	<b>Anschrift</b>
17500 Cartwright Road, Suite 100 Irvine, California 92614 USA	
3.3	<b>Name des Medizinprodukts</b>
<i>Fügen Sie den Scan oder die Kopie des aktuellen Nachweises der Erfüllung der Voraussetzungen für das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme gemäß § 6 des Gesetzes über Medizinprodukte (MPG) mit ersichtlicher Gültigkeitsdauer und ausstellender Benannter Stelle bei.</i>	
TherOx SSO <sub>2</sub> System (DownStream System DS-2) TherOx SSO <sub>2</sub> Therapy Delivery System (SSO <sub>2</sub> Kartusche DSC-2EU, SSO <sub>2</sub> -Applikationskatheter: Impulse Angiographiekatheter, Boston Scientific Corporation)	

<b>4.</b>	<b>Ansprechpartnerin / Ansprechpartner</b>
4.1	<b>Name</b>
Mathilda Diel	
4.2	<b>Anschrift</b>
Emil-Hoffmann-Str. 13 50996 Köln	
4.3	<b>E-Mail</b>
mdiel@zoll.com	
4.4	<b>Telefon- und Telefaxnummer</b>
0151 53538155	

**5. Erklärung des Einvernehmens**

Hiermit erklärt der unter Nummer 3 genannte Medizinproduktehersteller sein Einvernehmen dazu, dass die Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu der angegebenen Methode von dem anfragenden Krankenhaus an den G-BA übermittelt werden.

Der ausgefüllte und unterzeichnete Abschnitt III A nebst Anlagen wird von dem unter Nummer 3 genannten Medizinproduktehersteller

dem Krankenhaus für die Informationsübermittlung an den G-BA zur Verfügung gestellt.

unmittelbar an den G-BA (in Kopie an das Krankenhaus) übermittelt.

Datum	Name der Unterzeichnerin / des Unterzeichners	Unterschrift
TT.MM.JJJJ	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	

Die Vollmacht, nach der die Zoll Medical Deutschland GmbH berechtigt ist, den das Einvernehmen mit der Informationsübermittlung erklärenden Hersteller TherOx Inc. im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 SGB V zu vertreten, wurde im Rahmen einer ersten Nachforderung im November 2020 im Original an den Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelt. Eine Kopie der Vollmacht findet sich auf der beigefügten DVD unter Bevollmächtigungen.

**Abschnitt IV Eckpunkte einer möglichen Erprobungsstudie (optional auszufüllen)**

*Ein mögliches Ergebnis der Bewertung des Nutzens durch den G-BA kann sein, dass weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als belegt anzusehen ist (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V). In diesem Fall hat der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem entsprechenden Beschluss über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V zu entscheiden.*

*In diesem Abschnitt können Sie **optional** mögliche Eckpunkte einer Erprobungsstudie darlegen. Die hier dargelegten Eckpunkte werden bei der Konzeption der Erprobungsstudie berücksichtigt. Beachten Sie dabei bitte, dass die mit den Eckpunkten zu skizzierende Erprobungsstudie eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau (vgl. 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerfO) bezweckt. Für die Angaben zu den Eckpunkten sind klinisch-wissenschaftliche Begründungen wichtig.*

*Angaben in diesem Abschnitt haben keinen Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung. Der G-BA ist jedoch sehr an Informationen in diesem Bereich interessiert, insbesondere für den Fall, dass von Fachgesellschaften, Studiengruppen oder einzelnen Krankenhäusern bereits konkrete Studienkonzepte zur angefragten Methode in der Entwicklung befindlich sind. Die Informationen können dazu beitragen, dass die Erstellung einer Erprobungs-Richtlinie erleichtert wird.*

*Bei der Darlegung möglicher Eckpunkte beachten Sie bitte folgende Aspekte:*

- Die Anforderungen an die Erprobung nach § 137e SGB V haben unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu gewährleisten.*
- Die Erprobung ist in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist.*

*Unter Punkt A können Sie daher mögliche Eckpunkte einer Studie benennen, die den Nutzenbeleg erbringen soll.*

**A. Mögliche Eckpunkte einer Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll****1. Fragestellung**

Formulieren Sie hier die Fragestellung der Erprobungsstudie unter kurzer Benennung der Zielpopulation, der Intervention und der Kontrollintervention sowie der Endpunkte.

Die Erprobungsstudie soll bestätigen, dass Patienten mit einem akuten transmuralen Vorderwandinfarkt (Population), die ergänzend mit der SSO2-Therapie behandelt werden (Intervention), eine verringerte Sterblichkeit und reduzierte herzinsuffizienzbedingte Krankenhausaufnahmen haben sowie darüber hinaus die Behandlung mit SSO2-Therapie mit geringeren Kosten assoziiert ist (Endpunkte) im Vergleich zur etablierten Versorgung, d.h. alleinige PCI.

**2.. Studienpopulation**

Die Angaben in Abschnitt II Nummer 2.3 können hier, soweit erforderlich, konkretisiert werden; Abweichungen (z. B. im Sinne von Ein- und Ausschlusskriterien) gegenüber dem Anwendungsgebiet in Abschnitt II Nummer 2.3 bedürfen der Begründung.

Die hier beschriebene Studienpopulation ist identisch mit den Angaben in Abschnitt II Nummer 2.3.

**Patientinnen und Patienten**

- mit einem akuten transmuralen Myokardinfarkt der Vorderwand (auch: ST-Hebungsinfarkt der linken Koronararterie, LAD-STEMI),
- die ein Alter  $\geq 18$  und  $< 80$  Jahren haben
- die unmittelbar vor Studieneinschluss eine leitlinienkonforme optimale Behandlung, d.h. Revaskularisierung durch pPCI mit Stentimplantation erhalten haben,
- deren Revaskularisierung per pPCI mit Stentimplantation erfolgreich war, dokumentiert anhand eines Reststenose-Durchmessers  $< 50\%$  und einer TIMI-Klassifikation (TIMI grade flow)  $\geq II$  im Zielgefäß
- bei denen weniger als 6 Stunden zwischen Symptombeginn und erfolgreicher Revaskularisierung vergangen sind
- die einen systemischen arteriellen Sauerstoffpartialdruck  $pO_2 \geq 10,7$  kPa oder  $\geq 80$  mmHg aufweisen
- die keine Kontraindikationen gegenüber der Prüfindervention aufweisen (siehe unten)

**Kontraindikationen:**

- Das ipsilaterale Einführen einer zweiten Schleuse in eine einzelne Femoralarterie auf derselben Körperseite für die SuperSaturated Oxygen-Therapie ist strikt kontraindiziert
- Vorhandensein einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP)
- Proximale Koronararterienstenose, die bei intrakoronar liegendem SSO2-Verabreichungskatheter den Blutfluss einschränkt
- Vorliegen einer nicht mit Stent versorgten koronaren Dissektion oder Perforation nach dem Eingriff
- Herzklappenstenose oder -insuffizienz, perikardiale Erkrankung oder nicht ischämische Kardiomyopathie
- Schwangerschaft oder Stillzeit

- Kardiogener Schock
- Kontraindizierte Antikoagulationstherapie
- Ventrikuläres Pseudoaneurysma, Ventrikelseptumdefekt (VSD) oder schwere Mitralklappeninsuffizienz (mit oder ohne Papillarmuskelruptur)
- Hämoglobinwert < 10 g/dl
- Gastrointestinale oder genito-urinale Blutungen innerhalb der letzten zwei Monate oder jede größere Operation (einschließlich CABG) innerhalb von sechs Wochen vor dem Verfahren

### 3. Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)

Hier können Sie die in Abschnitt II Nummer 2.2 gemachten Angaben zur Intervention konkretisieren. Beschreiben und begründen Sie zudem auf Grundlage Ihrer Angaben in Abschnitt II Nummer 4.2a) die angemessene Vergleichsintervention für die mögliche Erprobungsstudie.

Die Prüfindervention wird den Angaben in Abschnitt II Nummer 2.2 entsprechend durchgeführt.

Die Studie wird einarmig durchgeführt (siehe Nummer 5 Studientyp).

### 4. Endpunkte

Benennen Sie einen patientenrelevanten primären Endpunkt. Schätzen Sie bezogen auf den primären Endpunkt den erwarteten Effekt begründet ab und legen Sie die klinische Relevanz des Effekts dar. Zudem sind mögliche weitere Endpunkte (sekundäre Endpunkte) sowie erwartete unerwünschte Ereignisse zu benennen. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt valide Erhebungsinstrumente und -methoden.

Primärer Endpunkt:

Zusammengesetzter Endpunkt aus herzinsuffizienzbedingten Krankenhausaufnahmen oder Tod jeder Ursache im Zeitraum 1 Jahr nach der Prüfindervention

Der akute anteriore Myokardinfarkt ist häufig mit einer schlechteren Prognose als andere Formen assoziiert, da er in der Regel mit einer erhöhten Infarktgröße einhergeht (Stone et al. 1988; Reindl et al. 2020). Die Infarktgröße korreliert stark mit Mortalität und wiederholten Krankenhausaufenthalten aufgrund von sich entwickelnder Herzinsuffizienz. Der primäre Endpunkt, die Kombination aus Gesamtmortalität und herzinsuffizienzbedingten Krankenhausaufnahmen berücksichtigt die beiden wesentlichen Risiken für Patienten nach akutem Vorderwandinfarkt.

Es wird ausschließlich ein wirksamkeitsbezogener primärer Endpunkt vorgeschlagen, denn die Sicherheit dieses Geräts wurde bereits nachgewiesen und das TherOx DownStream System sowie das SSO2 Therapy Delivery System sind in der EU und den USA kommerziell zugelassene Produkte (siehe Abschnitt IIIA Nummer 1.4).

Sekundäre Endpunkte:

- Kosten im Vergleich zur alleinigen PCI
- Ejektionsfraktion
- signifikante Arrhythmien (ventrikuläre Tachykardie - VT und Kammerflimmern - VF)
- malignes Vorhofflimmern
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Anteil der Patienten, die Herzinsuffizienz entwickeln
- Schweregrad der Herzinsuffizienz zu Beginn der Diagnose nach dem Eingriff
- Zeit bis zur Herzinsuffizienz-Diagnose
- Unerwünschte Ereignisse (Mortalität, gerätebedingte Ereignisse)

Folgende Erhebungsinstrumente werden vorgeschlagen:

Für die kardiologisch-klinischen Endpunkte:

- Klinische Untersuchung
- Echokardiogramm
- Herzinsuffizienz Stadium (NYHA)
- Brain Natriuretic Peptide (BNP)

Für die gesundheitsökonomischen Daten:

- GKV-Kosten aus GKV-Routinedaten (Patientenkontakte KV-Ärzte und Krankenhausaufnahmen – in Assoziation mit Herzinsuffizienz und Folgeerkrankungen)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- Herzinsuffizienzspezifische Lebensqualitätsmessinstrumente: The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) (Green et al. 2020)



## 5. Studientyp

*Die Studie muss geeignet sein, eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau zu erlauben.*

*Hierbei soll es sich soweit möglich, um eine Studie der Evidenzstufe I gemäß 2. Kapitel § 11 VerfO mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) handeln. Bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen kann es unmöglich oder unangemessen sein, Studien dieser Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen. Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch - auch unter Berücksichtigung der jeweiligen medizinischen Notwendigkeit - zum Schutz der Patientinnen und Patienten umso mehr einer Begründung je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird. Dafür ist der potenzielle Nutzen einer Methode, insbesondere gegen die Risiken der Anwendung bei Patientinnen oder Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen. Hierbei ist insbesondere sicherzustellen, dass die methodischen Anforderungen an die Studiendurchführung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität so ausgestaltet werden, dass sie hinreichend praktikabel sind.*

*Falls eine randomisierte kontrollierte Studie für die Erprobung nicht in Frage kommt, ist das zu begründen und darzulegen, wie mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses vermieden werden sollen.*

*Legen Sie Maßnahmen dar, mit denen eine effektive Verblindung gewährleistet werden kann.*

*Spezifische Besonderheiten (z. B. mehr als 2 Behandlungsarme, Crossover- oder faktorielles Design, Nicht-Unterlegenheitsstudie etc.) sind spezifisch darzustellen und ggf. zu begründen.*

Die Erprobung wird als einarmiges Beobachtungsregister durchgeführt.

Ein Beobachtungsregister ist angemessen, da sich die SSO2-Therapie bei der Behandlung des akuten Myokardinfarkts für die Zielpopulation als sicher und wirksam erwiesen hat. Die klinische Studie AMIHOT II (Stone et al. 2009) zeigte eine statistisch und klinisch signifikante Reduktion der Infarktgröße, die nachweislich mit einer langfristigen Reduktion sowohl der Mortalität als auch der Herzinsuffizienz korreliert (Stone et al. 2016). Die klinische Studie IC-HOT (David et al. 2019) bestätigte diese Ergebnisse und zeigte ein ausgezeichnetes Sicherheitsprofil über die einjährige Nachbeobachtung, einschließlich 0,0% Mortalität nach einem Jahr. Die Ein-Jahres-Daten der IC-HOT-Studie zeigten darüber hinaus eine signifikante Reduktion von Mortalität und Herzinsuffizienz in diesem Zeitraum in einer Propensity-Score-Matched-Analyse im Vergleich zu Kontrollpatienten mit Standardversorgung (primäre PCI) (Chen et al. 2020).

Die SSO2-Therapie ist ein die Standardbehandlung (primäre PCI plus Stenting) ergänzendes Verfahren, dessen zweckmäßige Kontrolle eine Nicht-Behandlung, d.h. primäre PCI plus Stenting ohne ergänzende Interventionen wäre. Angesichts der klinischen Bedeutsamkeit der durch die SSO2-Therapie positiv beeinflussten, patientenrelevanten Endpunkte wäre eine randomisierte Zuteilung zur Prüfintervention unangemessen.

Ein Vergleich sollte mit verfügbaren Daten zur etablierten Versorgung (alleinige primäre PCI) durchgeführt und durch die Ergebnisse der bereits zur SSO2-Therapie durchgeführten Studien (AMIHOT I, AMIHOT II, IC-HOT) ergänzt werden.

Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden. Die Aussagekraft multizentrischer

Studien ist im Allgemeinen höher als bei monozentrischen Studien. Es wird vorgeschlagen 15-20 Zentren in Deutschland in die Erprobung einzubeziehen.

Verblindung ist nicht anwendbar aufgrund des einarmigen Designs. Die Rekrutierung entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien soll konsekutiv erfolgen, um einem Selektionsbias vorzubeugen.

**6. Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität**

In jedem Studienzentrum sollen die fachlichen und infrastrukturellen Voraussetzungen für die Betreuung von Patientinnen und Patienten mit akutem transmuralen Vorderwandinfarkt sowohl für die Standardbehandlung als auch die Prüfintervention gegeben sein. Diese Anforderung erfüllen nach Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) als Chest-Pain-Unit zertifizierte Kliniken (Post et al. 2015).

Darüber hinaus soll die Erprobungsstudie nach dem Standard der Guten Klinischen Praxis (GCP) durchgeführt werden.

**7. Fallzahlabeschätzung und Studiendauer**

*Nehmen Sie basierend auf dem unter Nummer 3 dargestellten erwarteten Effekt bezogen auf den primären Endpunkt eine vorläufige Fallzahlschätzung vor.*

*Geben Sie die geschätzte Studiendauer einschließlich der Nachbeobachtungszeit (ungefährer Zeitablaufplan untergliedert in Rekrutierung - Intervention - Beobachtung - Auswertung) sowie Erhebungszeitpunkte für die unter 3. benannten Endpunkte an. Das Follow-up ist unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs und der erwarteten Effekte zu begründen. Nehmen Sie anhand der Fallzahlplanung eine Abschätzung des Rekrutierungszeitraums vor und legen Sie das Vorgehen zur Rekrutierung der Studienteilnehmer dar.*

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität und herzinsuffizienzbedingte Krankenhausaufnahmen“ wurde eine Reduktion der Ereignisrate um 12,3% in der IC-HOT Studie (Chen et al. 2020) beobachtet. Davon ableitend ist eine Kohorte von ca. 200 Patienten, die nach einem Myokardinfarkt-Ereignis mit SSO2-Therapie behandelt werden, ausreichend, um einen aussagekräftigen Trend in der Reduktion dieser Ereignisraten im Vergleich zu den verfügbaren Daten für den relevanten Versorgungsstandard (primäre PCI) zu zeigen.

Bei Erfüllung der Indikationskriterien werden die Patienten nach der Entscheidung für primäre PCI gefolgt von SSO2-Therapie rekrutiert.

Die Patienten werden nach dem Standardbehandlungsplan nachuntersucht, einschließlich einer 3-monatigen, 6-monatigen und 12-monatigen Nachuntersuchung. Für jeden Zeitpunkt der Nachuntersuchung ist ein 14-Tage-Fenster vorgesehen. Die Dauer des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten orientiert sich an vergleichbaren Studien, die Patienten nach akutem Vorderwandinfarkt zu ähnlichen Fragestellungen untersucht haben, und an den dort beobachteten Ereignisraten (David et al. 2019, Stone et al. 2016).

Bei einer Rekrutierungszeit von maximal 36 Monaten, der einzeitigen Intervention im Rahmen der Akutversorgung nach Myokardinfarkt, und einer Nachbeobachtung von 12 Monaten ist insgesamt eine Studiendauer von etwa 4 Jahren abzuschätzen.

**8. Studienkosten**

*Eine erste Schätzung der möglichen Kosten einer Erprobungsstudie unter Berücksichtigung der Ausführungen unter Nummer 1 bis 7 kann angegeben werden.*

Unter Annahme eines studienspezifischen Aufwandes in Höhe von etwa 3.000 € bis 3.500 € je Studienteilnehmer, werden die Kosten der Studiendurchführung und -auswertung auf ca. 600.000 bis 700.000 € geschätzt. Die Beauftragungskosten für die unabhängige wissenschaftliche Institution eingeschlossen, belaufen sich die möglichen Gesamtkosten der Studie auf rund 2 Mio. €. Diese Kosten sind abhängig von den festgelegten Endpunkten und möglichem resultierendem erhöhten Aufwand sowie weiteren Faktoren in der Studienplanung.

**9. Als Volltexte beigefügte Literatur**

*Führen Sie nachfolgend sämtliche von Ihnen in Abschnitt IV zitierten Quellen in alphabetischer Reihenfolge des Nachnamens des Erstautors auf Grundlage einer gängigen wissenschaftlichen Formatierung (zum Beispiel Vancouver Style) auf.*

*Diese Quellen sind als Volltexte beizufügen.*

Chen S, David SW, Khan ZA, Metzger DC, Wasserman HS, Lotfi AS, et al. One-year outcomes of supersaturated oxygen therapy in acute anterior myocardial infarction: The IC-HOT study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020 Jul 10;ccd.29090.

David SW, Khan ZA, Patel NC, Metzger DC, Wood FO, Wasserman HS, et al. Evaluation of intracoronary hyperoxemic oxygen therapy in acute anterior myocardial infarction: The IC-HOT study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019 Apr;93(5):882–90.

Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, Spertus JA. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Apr;35(5):1245–55.

Post F, Giannitsis E, Darius H, Baldus S, Hamm CW, Hambrecht R, et al. Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung für „Chest Pain Units“: Update 2015. *Kardiologe.* 2015 Apr;9(2):171–81.

Reindl M, Holzknicht M, Tiller C, Lechner I, Schiestl M, Simma F, et al. Impact of infarct location and size on clinical outcome after ST-elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2020 Feb;301:14–20.

Stone GW, Martin JL, de Boer M-J, Margheri M, Bramucci E, Blankenship JC, et al. Effect of Supersaturated Oxygen Delivery on Infarct Size After Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009 Oct;2(5):366–75.

Stone GW, Selker HP, Thiele H, Patel MR, Udelson JE, Ohman EM, et al. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Apr;67(14):1674–83.

Stone PH, Raabe DS, Jaffe AS, Gustafson N, Muller JE, Turi ZG, et al. Prognostic significance of location and type of myocardial infarction: independent adverse outcome associated with anterior location. *J Am Coll Cardiol.* 1988 Mar;11(3):453–63.

**Abschnitt V      Unterschrift**

Hiermit erklärt das Krankenhaus,

- dass die von ihm getätigten Angaben vollständig und richtig sind,
- dass die Hinweise zu Beginn des Formulars zur Kenntnis genommen wurden,
- dass das Formular keine Betriebs- oder Geschäftsgeheimnisse enthält und dass etwaige Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, entsprechend der Allgemeinen Hinweise gekennzeichnet und auf der DVD abgespeichert wurden und
- dass es der Veröffentlichung der Einträge im Formular anlässlich des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen gemäß 2. Kapitel § 35 Verfo zustimmt und dass der Veröffentlichung keine Rechte Dritter (insbesondere Urheberrechte und Datenschutzrechte) entgegenstehen. Ausgenommen von der Veröffentlichung sind die Angaben zum anfragenden Krankenhaus in Abschnitt I Nummer 1 und 2, sofern das Krankenhaus der Veröffentlichung dieser Angaben nicht zugestimmt hat, sowie die eingereichten Anlagen.

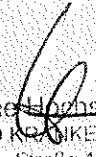
<b>Datum</b>	<b>Name der Unterzeichnerin / des Unterzeichners</b>	<b>Unterschrift*</b>

\* Eine für das Krankenhaus im Umfang der vorstehenden Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 SGB V vertretungsberechtigte Person oder eine von ihr bevollmächtigte Person muss die Unterschrift leisten. Fehlt es an einer solchen Unterschrift, gilt die Information als nicht eingegangen.

**Abschnitt V    Unterschrift**

Hiermit erklärt das Krankenhaus,

- dass die von ihm getätigten Angaben vollständig und richtig sind,
- dass die Hinweise zu Beginn des Formulars zur Kenntnis genommen wurden,
- dass das Formular keine Betriebs- oder Geschäftsgeheimnisse enthält und dass etwaige Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, entsprechend der Allgemeinen Hinweise gekennzeichnet und auf der DVD abgespeichert wurden und
- dass es der Veröffentlichung der Einträge im Formular anlässlich des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen gemäß 2. Kapitel § 35 VerfO zustimmt und dass der Veröffentlichung keine Rechte Dritter (insbesondere Urheberrechte und Datenschutzrechte) entgegenstehen. Ausgenommen von der Veröffentlichung sind die Angaben zum anfragenden Krankenhaus in Abschnitt I Nummer 1 und 2, sofern das Krankenhaus der Veröffentlichung dieser Angaben nicht zugestimmt hat, sowie die eingereichten Anlagen.

Datum	Name der Unterzeichnerin / des Unterzeichners	Unterschrift*
19.01.2021	Prof. Dr. T. Welte	 Medizinische Hochschule Hannover VORSTAND KRANKENVERSORGUNG Carl-Neuberg-Straße 1 • 30625 Hannover Telefon 0511 632-6036

\* Eine für das Krankenhaus im Umfang der vorstehenden Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 SGB V vertretungsberechtigte Person oder eine von ihr bevollmächtigte Person muss die Unterschrift leisten. Fehlt es an einer solchen Unterschrift, gilt die Information als nicht eingegangen.

### 7. Unterschrift

Hiermit erklärt der unter Nummer 1 genannte Medizinproduktehersteller,

- dass die Inhalte des Abschnitts III A vollständig und richtig sind,
- dass der Abschnitt III A vollständige Daten zu durchgeführten klinischen Studien mit dem Medizinprodukt enthält,
- dass die Hinweise zu Beginn des Abschnitts III A zur Kenntnis genommen wurden,
- dass der Abschnitt III A keine Betriebs- oder Geschäftsgeheimnisse enthält und dass Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, entsprechend der Hinweise zu Beginn des Abschnitts gekennzeichnet wurden,
- dass es der Veröffentlichung der Einträge im Formular anlässlich des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen gemäß 2. Kapitel § 35 Verfo zustimmt und dass der Veröffentlichung keine Rechte Dritter (insbesondere Urheberrechte und Datenschutzrechte) entgegenstehen.

Datum	Name der Unterzeichnerin/des Unterzeichners	Unterschrift
26. Januar 2021	Thorsten Fischer, Vice President EMEA/LATAM	<p><b>ZOLL</b> Medical Deutschland GmbH  ZOLL Circulation  <del>Emmeltstr. 21, 50996 Köln</del>  Tel: +49 (0) 2236 8787-27  Fax: +49 (0) 2236 8787-78  E-mail: info@zoll.com  www.zoll.com/de</p>

**5. Erklärung des Einvernehmens**

Hiermit erklärt der unter Nummer 3 genannte Medizinproduktehersteller sein Einvernehmen dazu, dass die Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu der angegebenen Methode von dem anfragenden Krankenhaus an den G-BA übermittelt werden.

Der ausgefüllte und unterzeichnete Abschnitt III A nebst Anlagen wird von dem unter Nummer 3 genannten Medizinproduktehersteller

dem Krankenhaus für die Informationsübermittlung an den G-BA zur Verfügung gestellt.

unmittelbar an den G-BA (in Kopie an das Krankenhaus) übermittelt.

Datum	Name der Unterzeichnerin / des Unterzeichners	Unterschrift
26. Januar 2021	Thorsten Fischer, Vice President EMEA/LATAM	ZOLL Medical Deutschland GmbH ZOLL Circulation Emil-Hoffmann-Str. 13 – 50996 Köln Tel.: +49 (0) 2236 8767-27 Fax: +49 (0) 2236 8767-78 E-mail: <a href="mailto:zoll@zoll.com">zoll@zoll.com</a> <a href="http://www.zoll.com/de">www.zoll.com/de</a>

Die Vollmacht, nach der die Zoll Medical Deutschland GmbH berechtigt ist, den das Einvernehmen mit der Informationsübermittlung erklärenden Hersteller TherOx Inc. im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 SGB V zu vertreten, wurde im Rahmen einer ersten Nachforderung im November 2020 im Original an den Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelt. Eine Kopie der Vollmacht findet sich auf der beigefügten DVD unter Bevollmächtigungen.