

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches Sozialgesetzbuch:

In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie

Vom 18. April 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Anlass und Hintergrund der Entscheidung.....	2
2.2	Beschreibung der Methode	3
2.3	Evidenzlage	3
2.4	Fragestellung der Erprobung und Anforderungen an das Studiendesign.....	4
2.5	Laufende Studie zur gegenständlichen Methode	4
2.5.1	Beschreibung der laufenden PEERLESS-Studie.....	4
2.5.2	Abgleich der laufenden PEERLESS-Studie mit der Erprobungsfragestellung	5
2.6	Gesamtbewertung.....	7
3.	Würdigung der Stellungnahmen	8
4.	Bürokratiekostenermittlung	8
5.	Verfahrensablauf	8
6.	Fazit	8

1. Rechtsgrundlage

Stellt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) fest, dass für die zu bewertende Methode weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V), entscheidet er innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach § 137h Absatz 1 Nummer 3 SGB V über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen.

Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

Ist zu erwarten, dass in naher Zukunft Studien vorliegen werden, die geeignet sind, die notwendigen Erkenntnisse für eine abschließende Nutzenbewertung zu liefern, kann der G-BA gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 7 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung im Sinne von 2. Kapitel § 14 Absatz 1 VerfO aussetzen. Für den Aussetzungsbeschluss gilt nach 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 8 VerfO das Stellungnahmerecht nach § 92 Absatz 7d SGB V. Die Beschlussfassung soll mit Anforderungen an die Strukturqualität, Prozessqualität und/oder an die Ergebnisqualität der Leistungserbringung gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation verbunden werden (2. Kapitel § 14 Absatz 1 Satz 3 VerfO).

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Anlass und Hintergrund der Entscheidung

Mit Beschluss vom 19. Januar 2023 hat der G-BA als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V festgestellt, dass für die In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist. Mit dem vorgenannten Beschluss hat der G-BA zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode sowie das Einschätzungsverfahren nach 2. Kapitel § 6 der VerfO eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht¹.

Auf Basis der von einem Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelten Informationen und einer im Rahmen der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführten systematischen Überprüfung der Evidenz durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat der G-BA festgestellt, dass eine Erprobungsstudie grundsätzlich konzipiert werden kann, die eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

1 Beschluss des G-BA über das Bewertungsergebnis nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V: In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie vom 19.01.2023 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2023. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/verfahren-137h/52>. [Zugriff: 02.08.2023].

Über das Informationsübermittlungsformular gelangte der G-BA in Kenntnis der randomisiert kontrollierten Studie (engl. randomized controlled trial, RCT) PEERLESS (engl. The PEERLESS Study; NCT05111613). Diese rekrutiert laut Studienregistereintrag² seit dem 14. Februar 2022 Patientinnen und Patienten.

Das Einschätzungsverfahren nach 2. Kapitel § 6 Verfo wurde am 19. Januar 2023 eingeleitet. Der Fragebogen, der in das Einschätzungsverfahren gegeben wurde und die eingegangenen Einschätzungen sind in der Zusammenfassenden Dokumentation dargestellt.

2.2 Beschreibung der Methode

Die **Intervention** stellt die mechanische, kathetergesteuerte Entfernung einschließlich Aspiration von Blutgerinnseln ohne deren Zertrümmerung (im Sinne einer therapeutischen Fragmentierung) dar. Durch die Fixation des Thrombus im Retriever-/Aspirationssystem wird die vollständige Entfernung des thrombotischen Materials aus der Pulmonalarterie angestrebt (In-toto-Thrombektomie).

Das **Anwendungsgebiet** lässt sich wie folgt definieren:

Personen mit akuter Lungenarterienembolie, bei denen

- 1) eine systemische Thrombolysetherapie nicht infrage kommt
und bei denen
- 2) eine interventionelle Behandlung (kathetergesteuert oder operativ) zur Entfernung von Blutgerinnseln indiziert ist.

2.3 Evidenzlage

Für die Bewertung der gegenständlichen Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V lagen Ergebnisse aus drei Studien (eine nicht-randomisierte vergleichende Studie und zwei nicht-vergleichende Studien) vor. Zudem wurde auf die zum Zeitpunkt der Bewertung laufende PEERLESS-Studie hingewiesen.

Bei den vorgenannten drei Studien handelt es sich um die Studien Graif 2020, FLARE, und FLASH. Im Rahmen der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V konnte der G-BA auf Basis der mit der Informationsübermittlung eingereichten Studien einen hinreichenden Nutzen der gegenständlichen Methode nicht ableiten. Die Sichtung der oben genannten drei Studien ließ nicht auf eine Schädlichkeit oder Unwirksamkeit der Methode schließen.

Darüber hinaus hatte der G-BA das IQWiG am 20. Januar 2023 mit einer systematischen Erfassung und Bewertung der Evidenz zu dieser Methode im Rahmen eines Addendums beauftragt. Im Ergebnis wurden über die bereits in der § 137h-Bewertung berücksichtigten Studien hinaus keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien vom IQWiG identifiziert.

2 The PEERLESS Study (PEERLESS URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05111613>. [Zugriff: 30.11.2023])

2.4 Fragestellung der Erprobung und Anforderungen an das Studiendesign

Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie die In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem im Vergleich zur Standardbehandlung zu Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte führt.

Zur Beantwortung der vorgenannten Fragestellung ist eine RCT erforderlich, die das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte nach Möglichkeit unter Berücksichtigung definierter klinisch relevanter Veränderungen untersucht, da dieser Studientyp die Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sichereren Erkenntnisniveau erlaubt.

Geeignete patienten- und damit bewertungsrelevante Endpunkte sind:

- Gesamtmortalität,
- Morbiditätsendpunkte (insbesondere hinsichtlich Symptomatik, z. B. Dyspnoe),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität und
- (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse ([S]UEs), insbesondere schwere Blutungen.

2.5 Laufende Studie zur gegenständlichen Methode

Auf Basis der von einem Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelten Informationen und einer im Rahmen der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführten systematischen Überprüfung der Evidenz durch das IQWiG konnte der G-BA die laut Registereintrag mittlerweile rekrutierende PEERLESS-Studie identifizieren.

2.5.1 Beschreibung der laufenden PEERLESS-Studie

Studientyp

Bei der PEERLESS-Studie handelt es sich um eine multizentrische, unverblindete RCT. Außerhalb der beiden randomisierten Studienarme gibt es einen dritten, nicht randomisierten Studienarm, in dem Patientinnen und Patienten mit einer absoluten Kontraindikation gegen Thrombolytika die Prüfintervention erhalten. Dieser dritte Studienarm wird im Folgenden nicht betrachtet, da er für die Beantwortung der Fragestellung irrelevant ist.

Studienpopulation

Die Population umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer akuten Lungenarterienembolie inkl. Nebendiagnosen wie z. B. Herzinsuffizienz und chronische Lungenerkrankung. Wesentliche Ausschlusskriterien umfassen eine Kontraindikation gegen Antikoagulanzen bzw. kathetergesteuerte Interventionen, eine hämodynamische Instabilität sowie eine systemische Thrombolyse oder eine mechanische Thrombektomie innerhalb von 48 Stunden vor der Aufnahme in die Studie. Des Weiteren werden Patientinnen und Patienten mit chronisch-thromboembolischer Lungenerkrankung ohne Hypertonie oder mit chronisch-thromboembolischer pulmonaler Hypertonie ausgeschlossen.

Prüfintervention und Vergleichsintervention

Die In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem stellt die Prüfintervention dar. In der Vergleichsgruppe erfolgt der Einsatz der kathetergesteuerten Thrombolyse [Catheter directed Thrombolysis (CDT)], die nicht weiter erläutert wird.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt soll mittels Win Ratio zum Zeitpunkt der Entlassung oder sieben Tage nach Behandlung (je nachdem, was zuerst zutrifft) unter Anwendung der folgenden Hierarchie seiner Komponenten ausgewertet werden: Gesamtmortalität, intrakranielle Blutungen, schwere Blutungen (gemäß der Definition der International Society on Thrombosis and Haemostasis [ISTH]), klinische Verschlechterung (definiert durch eine hämodynamische oder respiratorische Verschlechterung und/oder eine Eskalation zu einer Notfalltherapie) und Aufnahme auf die Intensivstation bzw. Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation während des Index-Krankenhausaufenthalts und nach dem Index-Verfahren.

Als sekundäre Endpunkte werden die einzelnen Komponenten des primären Endpunkts betrachtet. Darüber hinaus umfassen sie u. a. Krankenhauswiederaufnahme, Krankenhausverweildauer, medizinerproduktbedingte und arzneimittelbedingte schwere unerwünschte Ereignisse und Gesundheitszustand. Die Nachbeobachtungsdauer endet nach 30 Tagen ab Behandlungsabschluss.

Fallzahlabeschätzung und Studienplanung

Es sollen insgesamt 550 Patientinnen und Patienten in den Interventions- oder Vergleichsarm randomisiert werden. Es liegen keine Angaben zu den gemachten Annahmen für die Fallzahlplanung vor.

Die Studie soll an 60 Studienzentren durchgeführt werden, von denen 56 in den USA, drei in Deutschland und ein Studienzentrum in der Schweiz liegen. Eins der Zentren hat die Rekrutierung bereits abgeschlossen, 58 Zentren rekrutieren derzeit, ein weiteres hat damit noch nicht begonnen (Stand 28.09.2023). Das Studienende wird gemäß den Angaben im Studienregistereintrag für Ende März 2024 erwartet. Zu den Studienkosten liegen keine Angaben vor.

2.5.2 Abgleich der laufenden PEERLESS-Studie mit der Erprobungsfragestellung

Der G-BA hat die PEERLESS-Studie anhand des Studienregistereintrags daraufhin geprüft, ob sie nach derzeitigem Erkenntnisstand geeignet ist, die in Kapitel 2.4 definierte Fragestellung der Erprobung zu beantworten.

Studienziel

Dem Studienregistereintrag konnte keine konkret formulierte Studienhypothese entnommen werden. Auf Nachfrage teilte die Studienleitung mit, dass mit dieser Studie die Überlegenheit der In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem im Vergleich zur CDT bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenarterienembolie bezüglich eines kombinierten Endpunkts gezeigt werden soll. Damit wird in dieser Studie die in Kapitel 2.4 formulierte Fragestellung adressiert.

Studientyp

Das gewählte Studiendesign einer RCT ist nachvollziehbar und sinnvoll. Eine Verblindung des ärztlichen Personals, das die Therapien durchführt, und der weiterbehandelnden Personen ist aufgrund der Art der Prüf- und Vergleichsintervention nicht möglich. Zwar wäre eine Verblindung mindestens der Endpunkterhebenden grundsätzlich möglich gewesen. Mit Blick

auf die Ergebnissicherheit scheint die fehlende Verblindung jedoch aufgrund der hauptsächlich objektiv erhobenen Endpunkte vernachlässigbar.

Studienpopulation

Die Zielpopulation der PEERLESS-Studie deckt das unter Kapitel 2.2 adressierte Anwendungsgebiet ab und ist damit geeignet zur Beantwortung der Fragestellung (Kapitel 2.4).

Prüfintervention und Vergleichsintervention

Anhand der Angaben im Studienregistereintrag stellt die angefragte Methode in der PEERLESS-Studie die Prüfintervention dar.

Als Vergleichsintervention können alle handelsüblichen CDT-Systeme zum Einsatz kommen. Dieses Vorgehen ist von der in Kap. 2.4 vorgegebenen Standardbehandlung umfasst.

Gemäß der fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik aus 2020 wurden in Deutschland 429 CDT durchgeführt (OPS-Code 8-838.60). Mit Blick auf andere mögliche Vergleichsinterventionen bzw. -verfahren (etwa die chirurgische Embolektomie [OPS-Code 5-380.42] mit 147, die Thrombusfragmentation [OPS-Code 8-838.70] mit 107 und die Rotationsthrombektomie [OPS-Code 8 838.d0] mit 4 durchgeführten Prozeduren) kommt die CDT häufig im deutschen Versorgungskontext zur Anwendung. Der mit der PEERLESS-Studie untersuchte Vergleich scheint daher eine im Rahmen der vorliegenden Bewertung besonders relevante Fragestellung zu adressieren.

Endpunkte

Der kombinierte primäre Endpunkt umfasst die patientenrelevanten Komponenten Gesamtmortalität, schwere Blutungen gemäß ISTH-Definition, die Aufnahme auf die Intensivstation bzw. Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation sowie intrakranielle Blutungen. Die Endpunktkomponente hämodynamische oder respiratorische Verschlechterung und/oder eine Eskalation zu einer Notfalltherapie ist ausweislich des Studienprotokolls nur in Teilen patientenrelevant operationalisiert. Da die Endpunktkomponenten jeweils auch einzeln als sekundäre Endpunkte berichtet werden, kann diesem Umstand in einer späteren endpunktübergreifenden Bewertung der Studie Rechnung getragen werden, indem nur die patientenrelevant operationalisierten Einzelkomponenten in der Nutzenbewertung entsprechend herangezogen werden.

Die Auswahl der weiteren sekundären Endpunkte in der PEERLESS-Studie ist grundsätzlich sinnvoll und nachvollziehbar.

Eine Nachbeobachtungsdauer des primären Endpunkts bis zur Entlassung oder sieben Tage nach Behandlung (je nachdem, was zuerst zutrifft) sowie von bis zu 30 Tagen für sekundäre Endpunkte wird mit Blick auf die Akutsituation als ausreichend erachtet.

Studienplanung und Fallzahlabeschätzung

Die Einbindung von 60 Studienzentren in der PEERLESS-Studie erscheint nachvollziehbar und notwendig, um das Rekrutierungsziel von 550 Patientinnen und Patienten innerhalb eines Zeitraums von etwa zwei Jahren zu erreichen. Dies bedeutet, dass etwa neun Patientinnen und Patienten pro Zentrum eingeschlossen werden, was mit Blick auf die Seltenheit der Indikation realistisch erscheint. Gemäß den Angaben im Studienregistereintrag erscheint das geplante Studienende (März 2024) erreichbar.

Im Studienregistereintrag finden sich keine Angaben zu den gemachten Annahmen für die Fallzahlplanung. Die Studienleitung teilte auf Nachfrage mit, dass die Fallzahlplanung für die PEERLESS-Studie auf dem primären Endpunkt und einer Überlegenheitshypothese basiert.

2.6 Gesamtbewertung

Die jetzt schon rekrutierende PEERLESS-Studie wird als geeignet angesehen, in naher Zukunft die notwendigen Erkenntnisse für eine abschließende Nutzenbewertung der gegenständlichen Methode zu liefern.

Unter der Prämisse, dass die PEERLESS-Studie wie geplant durchgeführt und abgeschlossen wird, ist das Vorliegen der erforderlichen Erkenntnisse für die Nutzenbewertung der gegenständlichen Methode zu erwarten. Daher wird eine separate Erprobungsstudie derzeit nicht als erforderlich angesehen.

Der G-BA setzt das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der gegenständlichen Methode im Hinblick auf die vorgenannte laufende Studie und unter Berücksichtigung eines entsprechenden Zeitfensters bis zur erwartbaren Publikation der Ergebnisse zunächst bis zum 31. März 2025 aus.

Gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 5 Verfo kann der G-BA die Beratungen auch vor Ablauf dieser Frist wiederaufnehmen; dies gilt insbesondere, wenn der G-BA im Rahmen seiner jährlichen Überprüfungspflicht zu ausgesetzten Beschlüssen feststellen sollte, dass die für die Entscheidung erforderlichen Erkenntnisse bereits zu einem früheren Zeitpunkt vorliegen oder wenn erkennbar ist, dass auch bis zum Ablauf der Frist keine erhebliche Änderung des Kenntnisstandes erreicht werden wird.

Der G-BA sieht davon ab, Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung zu regeln. Er geht davon aus, dass diese Methode ausschließlich von Leistungserbringern angeboten wird, die bereits andere interventionelle Verfahren im Bereich der Lungenarterien durchführen und über die dafür notwendigen strukturellen und personellen Voraussetzungen verfügen.

Die hier gegenständliche Methode kommt bei Patientinnen und Patienten mit Hochrisiko-Lungenembolie zum Einsatz, welche definitionsgemäß aufgrund der Risiko-Indikatoren, wie hämodynamische Instabilität und Rechtsherzbelastung, ein frühes Sterberisiko aufweisen. Dabei handelt es sich zweifelsfrei um eine mindestens schwerwiegende, die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende, zumeist sogar lebensbedrohliche Erkrankung.

Gemäß Leitlinien existieren für diese Patientinnen und Patienten insbesondere mit der systemischen Lysetherapie und kathetergestützten lokalen Lysetherapie Therapieformen der ersten Wahl, die jedoch nicht allen Betroffenen zur Verfügung stehen, da bei der Indikationsstellung zu einer Lysetherapie verschiedenste Kontraindikationen zu beachten sind. Daneben gibt es Fallkonstellationen, bei denen gerade diese Verfahren nicht den erhofften Erfolg gebracht haben.

Im Rahmen der Bewertung nach § 137h SGB V wurde für die gegenständliche Methode weder ein Nutzen, noch eine Schädlichkeit oder Unwirksamkeit festgestellt. Diese Feststellung gilt insbesondere im Verhältnis zu den genannten Methoden der Lysetherapie. Aufgrund der Erkrankungsschwere geht der G-BA jedoch davon aus, dass die Methode bis zu einer abschließenden Beschlussfassung durch den G-BA nach sorgfältiger medizinischer Abwägung in solchen Fällen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung außerhalb von klinischen Studien zum Einsatz kommen kann, in denen die genannten Behandlungsalternativen entweder kontraindiziert oder ausgeschöpft sind.

3. Würdigung der Stellungnahmen

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

Aus den Stellungnahmen haben sich keine Änderungen des Beschlussentwurfes ergeben.

4. Bürokratiekostenermittlung

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

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
19.01.2023	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
01.02.2023		Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen (gemäß 2. Kapitel § 6 Verfo) sowie zur Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller
14.09.2023	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
09.11.2023	UA MB	Mündliche Anhörung
25.01.2024	UA MB	Auswertung der Stellungnahmen
28.03.2024	UA MB	Beratung der Beschlussunterlagen und Beschlussempfehlung für Plenum
18.04.2024	Plenum	Abschließende Beratung und Beschlussfassung

6. Fazit

Der G-BA setzt die Beratungen über eine Erprobungs-Richtlinie für die In-toto-Thrombektomie mittels Retriever-/Aspirationssystem bei akuter Lungenarterienembolie aufgrund der laufenden PEERLESS-Studie bis zum 31. März 2025 aus, da deren Ergebnisse geeignet sind, den Nutzen der Methode in naher Zukunft zu bewerten.

Berlin, den 18. April 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken