

Zusammenfassende Dokumentation

Beratungsverfahren

Erprobungs-Richtlinie

CRP-Apherese bei akutem Herzinfarkt

Vom 01.05.2025

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhalt

A	Beschluss und Tragende Gründe	6
A-1	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Absatz 1 SGB V.....	6
A-2	Anhang	6
A-2.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens	6
A-2.2	Berichte des IQWiG zur Potenzialbewertung.....	6
B	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungsnahmeverfahrens	8
B-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen	8
B-2	Einleitung und Terminierung des Stellungsnahmeverfahrens	8
B-3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	8
B-4	Übersicht	9
B-4.1	Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde	9
B-5	Unterlagen des Stellungsnahmeverfahrens.....	10
B-6	Schriftliche Stellungnahmen	10
B-6.1	Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen	11
B-6.2	Auswertung von verfristet eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen	27
B-7	Mündliche Stellungnahmen	28
B-7.1	Teilnahme und Offenlegung von Interessenkonflikten.....	28
B-7.2	Wortprotokoll der Anhörung zum Stellungsnahmeverfahren.....	29
B-7.3	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen.....	30
B-8	Würdigung der Stellungnahmen	30
C	Anlagen	31
C-1	Unterlagen zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	31
C-1.1	Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen	31
C-1.2	Bekanntmachung im Bundesanzeiger (BAnz AT 21.09.2023 B3)	31
C-1.3	Übersicht der eingegangenen Einschätzungen	31
C-2	Unterlagen des Stellungsnahmeverfahrens.....	31
C-2.1	Beschlussentwurf, der in das Stellungsnahmeverfahren gegeben wurde	31
C-2.2	Tragende Gründe, die in das Stellungsnahmeverfahren gegeben wurden	31
C-2.3	Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensiv- & Notfallmedizin (DGIIN).....	31
C-2.4	Schriftliche Stellungnahme der Pentracor Healthcare Technology GmbH (PHCT) ...	31
C-2.5	Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- & Kreislaufforschung (DGK)	31
C-2.6	Verzicht Bundesärztekammer (BÄK)	31

C-2.7	Wortprotokoll zum Stellungnahmeverfahren	31
C-3	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V	31
C-4	Beschluss (BAnz AT 30.04.2025)	31
C-5	Tragende Gründe	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BAnz	Bundesanzeiger
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
FBMed	Abteilung Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des G-BA
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RL	Richtlinie
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

A Beschluss und Tragende Gründe

Der Beschluss über die Erprobungs-Richtlinie und die Tragenden Gründe zum Beschluss sind im Kapitel C abgebildet.

Das Bewertungsverfahren ist unter folgendem Link dokumentiert:
<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/317/>

A-1 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Absatz 1 SGB V

Die Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Absatz 1 SGB V wird nach Beschlussfassung veranlasst. Nach Vorliegen des Prüfergebnisses ist dieses in Kapitel C abgebildet.

A-2 Anhang

A-2.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

A-2.1.1 Auslöser der Beratungen zu einer Erprobungs-Richtlinie

Der G-BA hat am 20. April 2023 den Antrag auf Erprobung der Apherese des C-reaktiven Proteins (CRP-Apherese) bei akutem Herzvorderwandinfarkt positiv beschieden, weil sich aufgrund der vorgelegten Evidenz für diese Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative im Vergleich zur alleinigen Standardbehandlung nach perkutaner Koronarintervention ableiten ließ und eine Studie geplant werden kann, die eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Gleichzeitig leitete der G-BA das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der CRP-Apherese bei akutem Herzvorderwandinfarkt ein.

A-2.1.2 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger

Die Bundesanzeiger-Veröffentlichung zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens ist in Kapitel C-1.2 abgebildet.

A-2.1.3 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen

Der Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen ist in Kapitel C-1.1 abgebildet.

A-2.1.4 Eingegangene Einschätzungen

Die eingegangenen Einschätzungen sind in Kapitel C-1.3 abgebildet.

A-2.2 Berichte des IQWiG zur Potenzialbewertung

Die Beauftragung des IQWiG, das Erprobungspotenzial der CRP-Apherese bei akutem Herzvorderwandinfarkt anhand der mit dem Antrag nach § 137e Absatz 7 SGB V vorgelegten Unterlagen zu bewerten, erfolgte am 20. Dezember 2022; der entsprechende Bericht des IQWiG (CRP-Apherese bei akutem Herzvorderwandinfarkt, Projekt: E22-11, Version: 1.0, Stand: 07.02.2023) ist unter www.iqwig.de abrufbar.

Nach Aufnahme der Beratungen zur entsprechenden Richtlinie wurde das IQWiG am 26. April 2023 beauftragt, zum einen das Erprobungspotenzial der oben vorgenannten Behandlungsmethode mittels systematischer Evidenzrecherche zu überprüfen und zum anderen zu ermitteln, ob ggf. abgeschlossene oder laufende Studien vorliegen, die grundsätzlich geeignet wären, derzeit oder in naher Zukunft den Nachweis des Nutzens dieser

Methode zu liefern; der entsprechende Bericht des IQWiG (CRP-Apherese bei akutem Herzvorderwandinfarkt, Addendum zum Projekt E22-11, Projekt: E23-05, Version: 1.0, Stand:22.06.2023) ist unter www.iqwig.de abrufbar.

B Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 25. Juli 2024 den in Kapitel B-4.1 aufgeführten Institutionen/Organisationen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme für dieses Beschlussvorhaben erteilt.

Folgenden Organisationen ist Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu geben:

- Bundesärztekammer gemäß § 91 Absatz 5 SGB V,
- Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V,

Der UA MB hat folgende weitere Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Einschlägigkeit der in Kapitel B-4.3 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V (Sitzung am 14. September 2023);
- Betroffenheit der in Kapitel B-4.3 genannten Medizinproduktehersteller (Sitzung am 25. Juli 2024).

B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 25. Juli 2024 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen (siehe Kapitel C-2) wurden den Stellungnahmeberechtigten am 25. Juli 2024 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von vier Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

B-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist.
- dass bei nicht fristgerechtem Eingang einer schriftlichen Stellungnahme die Möglichkeit besteht, dass diese nicht mehr ausgewertet wird und in diesem Fall keine Einladung zur Anhörung erfolgt.

B-4 Übersicht

B-4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde

In der nachfolgenden Tabelle sind die Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme gegeben wurde, aufgelistet und sofern eine solche abgegeben wurde, wurde dies unter Angabe des Eingangsdatums vermerkt.

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesärztekammer (BÄK)	08.08.2024	Verzicht
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften vom G-BA bestimmt		
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)		
Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- & Notfallmedizin (DIVI)		
Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensiv- & Notfallmedizin (DGIIN)	22.08.2024	Verzicht Anhörung
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- & Kreislaufforschung (DGK)	27.08.2024	Teilnahme Anhörung
Deutsche Gesellschaft Interdisziplinäre Notfall- & Akutmedizin (DGINA)		
Deutsche Gesellschaft für Prävention & Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen (DGPR)		
Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- & Gefäßchirurgie (DGTHG)		
von AWMF bestimmt		
Keine Auswahl		
Einschlägige, nicht in AWMF organisierte Fachgesellschaften		
Keine Auswahl		
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland)		
Bundesverband der Hörgeräte-Industrie e.V. (BVHI)		
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)		
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)		
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)		
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.		
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)		

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungna hme	Bemerkungen
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)		
Deutscher Bundesverband der Epithetiker e.V. (dbve)		
Verband CPM Therapie e.V		
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)		
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)		
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)		
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)		
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)		
Betroffene Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Pentracor GmbH -> Betriebsübergang in die Pentracor Healthcare Technology GmbH	22.08.2024	Teilnahme Anhörung

B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Die Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens sind in Kapitel C-2 abgebildet.

B-6 Schriftliche Stellungnahmen

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind in Kapitel C-2.3, C-2.4 und C-2.5 abgebildet.

B-6.1 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen

Im Folgenden finden Sie die Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen, der stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen.

Nr.	Inst./Org.	Änderungsvorschlag/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
Allgemeine Hinweise				
1.	DGIIN	Die dargestellten Rahmenbedingungen für die geplante Studie zur Evaluation der CRP-Apherese bei akutem Vorderwandinfarkt sind sinnvoll. Eine unter diesen Rahmenbedingungen durchgeführte Studie liefert mit hoher Wahrscheinlichkeit eine ausreichende Evidenz, um das Verfahren der CRP-Apherese in einem ausreichenden Maße zu testen.	Kenntnisnahme	keine Änderung
	§ 2 Fragestellung			
2.	DGK	Die Beschreibung der Fragestellung als solche ist zutreffend. Die DGK weist jedoch auf die u.E. zielführende Einschränkung der Population bereits i.R. der Erp-RL hin.	Kenntnisnahme	s. Nr. 4
3.	Pentracor Healthcare Technology GmbH	Der Einschätzung von GKV, DGK, KBV und PatV schließen wir uns an. Die UWI definiert und begründet die Studienpopulation.	Kenntnisnahme	
	§ 3 Population			
4.	DGK	zu Satz 1 Wir regen an, folgende Restriktionen zu bedenken: 1) Es sollte sich um einen Erstinfarkt handeln. Zum einen schlagen wir dies vor, weil aktuell die Therapie bislang nicht bei Zweit- oder Re-Infarkten angewandt wurde und somit therapeutisch ungewiss wäre. Darüber hinaus bedeutet das Vorhandensein eines alten Infarkts in jedem Fall eine vorhandene Narbe/Funktionseinschränkung. Damit wäre die Wahlmöglichkeit hinsichtlich sekundärer Endpunkte (z. B. Herzinsuffizienz) unter Umständen bereits dadurch beeinträchtigt, dass die Patientin bereits vor Einschluss in die Studie die Endpunkt Definition erfüllen könnten. Zu guter Letzt ist eine Kohorte	GKV-SV Kenntnisnahme DKG/KBV/PatV Kenntnisnahme, die Hinweise des SN werden berücksichtigt, deshalb Ergänzung des BE um die Erstmaligkeit des Herzinfarkt ereignisses sowie	GKV-SV/DKG Anpassung Satz 1: In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit einem erstmaligen akuten Herzinfarkt [...]. Neufassung Satz 3: Sofern die UWI in der

Nr.	Inst./Org.	Änderungsvorschlag/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
		von Patienten mit bereits stattgehabtem Myokardinfarkt hinsichtlich des Morbidität- und Risikoprofils potenziell unterschiedlich zu Patienten mit Erstinfarkt. Dies könnte gleichermaßen die Basiswahrscheinlichkeit des Erreichens der gewählten Endpunkte beeinflussen wie auch deren Zusammensetzung modifizieren. Sollte der G-BA dennoch die Erweiterung der Studien Kohorte um den Einschluss solcher Patienten erwägen, so wäre in jedem Fall eine adäquat gepowerte Subgruppenanalyse notwendig. 2) Ein Plasmaspiegel von 18 mg/l innerhalb von 24 h nach Symptombeginn stellt einen adäquaten Grenzwert für den Einsatz der CRP-Apherese dar und lässt sich aus der Literatur begründen. Er definiert adäquat Patienten, die aufgrund Ihrer überschießenden inflammatorischen Aktivität ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko ein Jahr nach dem akuten Myokardinfarkt haben [3]. Grundsätzlich gilt, dass mit zunehmender Größe des CRP-Gradienten innerhalb der ersten Stunden nach Infarkt das in der Folge bestehende Risiko für Komplikationen und Mortalität ansteigt [4, 5]. Für die CRP-Apherese konnte in diesem Zusammenhang darüber hinaus gezeigt werden, dass Patienten mit einem starken CRP-Anstieg innerhalb der ersten 24 h nach dem Infarkt in besonders hohem Maße von der Apherese-Therapie profitierten [1, 2, 6, 7]. 3) Die Aufnahme von Hebungs-Infarkten jedweder Lokalisation ist aus unserer Perspektive korrekt. Eine Restriktion der Population auf Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt hätte eher pragmatische Gründe für die Durchführung der Studie selbst. Ein Vorderwandinfarkt lässt sich hinsichtlich der Symptomatik, Bildgebung und anatomischer Gegebenheiten gut definieren. Dennoch ist sowohl ein Vorderwandinfarkt als auch ein Hinterwandinfarkt mit zumindest vergleichbaren Risiken für den Patienten verbunden. Die Pathogenese des Vorderwandinfarktes unterscheidet sich nicht von der des Hinterwandinfarktes. Trotz Revaskularisierung kommt es bei beiden Infarktarten zu einer Gewebedestruktion und aseptischen Inflammation aufgrund Hypoxie- bzw. Reperfusion-induzierter Stoffwechselveränderungen der Zellen [1, 2]. Das löst eine Akute-Phase- sowie Komplementreaktion aus. Der Einschluss von Patienten	Übernahme der Subgruppenanalyse in den Beschlussentwurf. GKV/DKG/KBV/PatV In den Tragenden Gründen wird in der Begründung zu Satz 2 folgender Satz eingefügt: „Unter anderem im Stellungnahmeverfahren wurde angegeben, dass ein Plasmaspiegel von 18 mg/l innerhalb von 24 h nach Symptombeginn einen adäquaten Grenzwert für den Einsatz der CRP-Apherese darstelle.“	Studie mehrere Infarktlokalisationen (akute Vorderwand- und Hinterwandinfarkte) zulässt, sind Subgruppenanalyse durchzuführen. Satz 3 (alt) wird zu Satz 4.

Nr.	Inst./Org.	Änderungsvorschlag/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
		mit akutem Hinterwandinfarkt erscheint daher ebenso sinnvoll wie der Einschluss von Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt. Falls die Population auf Infarkte jedweder Lokalisation erweitert würde, regen wir an, dass Möglichkeit der Subgruppenanalyse per Lokalisation bestehen sollte.		
5.	Pentracor Healthcare Technology GmbH	zu Satz 1 Die Beschreibung der Studienpopulation trifft zu. Es sollte sich jedoch um einen Erstinfarkt handeln. Die Patientenpopulation mit einem akutem Vorderwandinfarkt kann anhand der Symptomatik, der Bildgebung und der anatomischen Gegebenheiten gut definiert werden. Die Pathogenese und die daraus folgenden Prozesse der Wundheilung des Vorderwandinfarktes unterscheiden sich nicht vom Hinterwandinfarkt. Daher ist sowohl ein Vorderwandinfarkt als auch ein Hinterwandinfarkt mit faktisch denselben Risiken für den Patienten verbunden. Auch bei zeitnaher Revaskularisierung mittels kardiologischer Intervention kommt es bei beiden Infarktarten aufgrund der abgelaufenen Hypoxie, des temporären Substratmangels und durch die Reperfusion induzierten Stoffwechselveränderungen der Zellen [1, 2] zu Gewebedestruktionen und einer aseptischen Inflammation im Myokard. Die Folge ist eine komplement-vermittelte Akute-Phase-Reaktion. Daher erscheint es sinnvoll, sowohl Patienten mit akutem Hinterwandinfarkt als auch Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt einzuschließen. Ein Plasmaspiegel von 18 mg/l CRP innerhalb von 24 h nach Symptombeginn stellt nach aktuellem wissenschaftlichem Kenntnisstand einen erprobten Grenzwert für die CRP-Apherese dar. Er definiert adäquat Patienten, die aufgrund der ablaufenden Inflammation ein Jahr nach dem akuten Myokardinfarkt ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko haben [3]. Mit zunehmender Größe des CRP-Gradienten innerhalb der ersten Stunden nach Infarkt steigt das Risiko für Komplikationen und Mortalität deutlich [4, 5]. Die Auswertung bisherig behandelter Patienten konnte zeigen, dass Patienten mit starkem CRP-Anstieg während der ersten 24 h nach einem Myokardinfarkt in besonders hohem Maße	GKV-SV/DKG/KBV/PatV Kenntnisnahme.	GKV-SV/DKG/KBV/PatV s. Nr. 4

Nr.	Inst./Org.	Änderungsvorschlag/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
		von der Apherese-Therapie profitieren konnten [1, 2, 6, 7]. Daher teilen wir die Ansicht von DGK, KBV und PatV, dass die Möglichkeit der Subgruppenanalyse bestehen sollte, sofern die UWI mehrere Infarktlokalisationen adressiert.		
6.	Pentracor Healthcare Technology GmbH	zu Satz 2 Ein Plasmaspiegel von 18 mg/l innerhalb von 24 h nach Symptombeginn stellt einen relevanten Grenzwert für den Einsatz der CRP-Apherese dar. Er definiert adäquat Patienten, die aufgrund ihrer überschießenden inflammatorischen Aktivität ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko ein Jahr nach dem akuten Myokardinfarkt haben [3]. Grundsätzlich gilt, dass mit zunehmender Größe des CRP-Gradienten innerhalb der ersten Stunden nach Infarkt das in der Folge bestehende Risiko für Komplikationen und Mortalität ansteigt [4, 5]. Für die CRP-Apherese konnte in diesem Zusammenhang darüber hinaus gezeigt werden, dass Patienten mit einem signifikanten CRP-Anstieg innerhalb der ersten 24 h nach dem Infarkt in besonders hohem Maße von der Apherese-Therapie profitierten [1, 2, 6, 7]. Der vom GKV-SV hinterfragte Einfluss der PCI auf den CRP-Wert kann im Gesamtkontext der ischämisch bedingten Akute-Phase-Reaktion schlecht beurteilt werden. Der initial durch die PCI ausgelöste CRP-Impuls ist örtlich und zeitlich begrenzt, der Gewebeschaden an Haut oder Endothel im Verhältnis zum Infarktareal klein. Die Länge der Intervention und die Anzahl der Stents dürften zwar ein geringes CRP-Signal auslösen, sind aber angesichts der inflammatorischen Gesamtsituation klinisch schlecht zu diskriminieren. Die Literatur diesbezüglich bietet deshalb kein einheitliches Bild.	GKV-SV/DKG/KBV/PatV Kenntnisnahme.	GKV-SV/DKG/KBV/PatV s. Nr. 4
§ 4 Intervention und Vergleichsintervention				
7.	DGK	zu Absatz 1 Satz 1 Wir stimmen zu, dass die vorgeschlagene Prüfintervention eine (mehrmalige) CRP-Apheresebehandlung umfasst und ihre Durchführung ergänzend nach Rekanalisation mittels PCI erfolgt. Der Beginn der Behandlung erfolgt mit einem	GKV-SV Kenntnisnahme In den in den Tragenden Gründen wird folgender Satz	GKV-SV keine Änderung DKG/KBV/PatV

Nr.	Inst./Org.	Änderungsvorschlag/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
		Abstand von 10 – 48 Stunden zum Symptombeginn. Das perakute Zeitfenster steht uneingeschränkt der Primärtherapie zur Verfügung. Da insbesondere kurz nach dem akuten Myokardinfarkt CRP ständig nachproduziert wird, muss die Behandlung 2 – 3 mal durchgeführt werden. Etabliert hat sich das folgende Schema: Die CRP-Apherese wird mindestens zweimal im Abstand von 24 ± 12 Stunden durchgeführt. Die erste Behandlung beginnt 10 – 48 Stunden nach Beginn der Symptome [6]. Eine dritte Apherese soll ebenfalls 24 ± 12 Stunden nach der zweiten Apherese durchgeführt werden, wenn der CRP-Wert 12 ± 6 Stunden nach dem Ende der zweiten Apherese über 18 mg/l beträgt. Dieser Grenzwert ist auf die Studie von Alkouri et al. zurückzuführen, die eine erhöhte Mortalität ein Jahr nach dem akuten Myokardinfarkt bei CRP-Werten über 18 mg/l feststellten [3]. Ziel sollte es sein, diese CRP-Plasmakonzentration möglichst schnell und dauerhaft zu unterschreiten. Der CRP-Verlauf ist dynamisch und individuell unterschiedlich, daher sollte die dritte Apherese optional durchgeführt werden, um eine Übertherapie zu vermeiden. Wir stimmen zu, dass daneben die indizierte standardmäßige Nachversorgung nach PCI, die insbesondere eine leitliniengerechte antithrombotische Begleittherapie umfasst, fortgeführt werden soll. In der CAMI-1-Observations-Studie betrug die durchschnittliche CRP-Depletion, die über alle Aphereseverfahren hinweg erreicht wurde, je Apherese $53,0 \pm 15,1$ % [6]. Die Definition eines Zielwertes – anstatt z.B. einer fix vorgegebenen Zahl von Behandlungen – ist u.U. problematisch. Ein absoluter Zielwert ist aus unserer Perspektive nicht zielführend. Dies liegt vor allem daran, dass eine hohe maßbiologische Varianz hinsichtlich der Nachproduktion von CRP zu beobachten ist. Insbesondere für Patienten mit besonders hohen Spiegeln zu Beginn der Intervention wäre möglicherweise das Erreichen eines absoluten Zielwerts mit besonders langer Therapiedauer assoziiert. In der Erfahrung der Anwendung von Apherese (im Allgemeinen) sind jedoch Therapiedauern von mehr als 5 Stunden typischerweise mit einer deutlichen Abnahme der Compliance der Patienten verbunden.	gestrichen: „Es erscheint zudem sinnvoll, einen Zielwert für die CRP-Konzentration zu definieren, zur Erfolgsmessung der Apheresebehandlung bzw. zur Feststellung, dass ggf. weitere Apheresebehandlungen nach Absatz 1 Satz 2 § 4 notwendig sind.“ DKG/KBV/PatV Kenntnisnahme Übernahme der Position des GKV-SV	Satz 1: „Die Prüfintervention besteht in der Abreicherung von CRP aus dem Blutplasma in einem extrakorporalen Verfahren (Apherese) als zusätzliche therapeutische Maßnahme zu einer standardmäßigen Nachversorgung nach Rekanalisation mittels PCI.“ Satz 2 lautet: „Eine Wiederholung der Apheresebehandlung erfolgt höchstens zwei weitere Male.“

Nr.	Inst./Org.	Änderungsvorschlag/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
		Aus unserer Perspektive wäre ein pragmatischer Ansatz die Festlegung auf eine fixe Anzahl von Apherese. Die Festlegung auf eine relative Absenkung des CRP würde demgegenüber eine Standardisierung der Depletion bewirken – allerdings auch eine Zunahme der dafür (im Mittel) notwendigen Anzahl von Therapiesitzungen.		
8.	Pentracor Healthcare Technology GmbH	zu Absatz 1 Satz 1 Wir teilen die Ansicht, dass die vorgeschlagene Prüfintervention eine (mehrmalige) Behandlung mittels CRP-Apherese umfasst und ihre Durchführung ergänzend nach Rekanalisation mittels PCI erfolgt. Der Beginn der Behandlung erfolgt mit einem Abstand von 10 – 48 Stunden zum Symptombeginn. Das hyperakute Zeitfenster steht uneingeschränkt der Primärtherapie zur Verfügung. Da insbesondere kurz nach dem akuten Myokardinfarkt CRP ständig nachproduziert wird, muss die Behandlung 2 – 3 mal durchgeführt werden. Etabliert hat sich das folgende Schema: Die CRP-Apherese wird mindestens zweimal im Abstand von 24 ± 12 Stunden durchgeführt. Die erste Behandlung beginnt 10 – 48 Stunden nach Beginn der Symptome [6]. Eine dritte Apherese soll ebenfalls 24 ± 12 Stunden nach der zweiten Apherese durchgeführt werden, wenn der CRP-Wert 12 ± 6 Stunden nach dem Ende der zweiten Apherese über 18 mg/l beträgt. Dieser Grenzwert ist auf die Studie von Alkouri et al. zurückzuführen, die eine erhöhte Mortalität ein Jahr nach dem akuten Myokardinfarkt bei CRP-Werten über 18 mg/l feststellten [3]. Um den Behandlungserfolg zu gewährleisten ist die Prozessierung des 2-fachen Plasmavolumen $\pm 0,5$ anzustreben. Auch wenn so gegebenenfalls mehr Dropouts generiert würden, könnte man unterbinden, dass Patienten in die Auswertung mit einfließen, bei denen die Abreicherung des CRP und somit die Wirkung der Apherese zu gering ist. Ziel sollte es sein, diese CRP-Plasmakonzentration von 18 mg/l möglichst schnell und dauerhaft zu unterschreiten. Der CRP-Verlauf ist dynamisch und individuell unterschiedlich, daher sollte die dritte Apherese optional durchgeführt werden, um eine Übertherapie zu vermeiden.	GKV-SV Kenntnisnahme DKG/KBV/PatV siehe Nr. 7	GKV-SV Keine Änderung DKG/KBV/PatV siehe Nr. 7

Nr.	Inst./Org.	Änderungsvorschlag/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
		Wir teilen die Ansicht, dass die jeweils indizierte Nachversorgung nach PCI, die insbesondere eine leitliniengerechte antithrombotische Begleittherapie umfasst, fortgeführt werden soll. In der CAMI-1-Studie betrug die durchschnittliche CRP-Depletion, die über alle CRP-Apheresen hinweg erreicht wurde, je Apherese $53,0 \pm 15,1 \%$ [6].		
9.	DGK	zu Absatz 1 Satz 2 Wir stimmen zu, dass die Apheresebehandlung höchstens zwei weitere Male wiederholt wird. Der Hinweis auf die CAMI-1-Observations-Studie [6] ist richtig. Allerdings steht dies nicht in den Gebrauchsinformationen des CRP-Adsorbers.	GKV-SV Kenntnisnahme DKG/KBV/PatV Kenntnisnahme, Übernahme der Position des GKV-SV	GKV-SV Keine Änderung DKG/KBV/PatV siehe Nr 7
10	Pentracor Healthcare Technology GmbH	zu Absatz 1 Satz 2 Wir teilen die Ansicht, dass die Behandlung mittels CRP-Apherese höchstens zwei weitere Male wiederholt wird. Der Hinweis auf die CAMI-1-Studie [6] ist korrekt. Bisher ist dies in den Gebrauchsinformationen des CRP-Adsorbers PentraSorb® CRP noch nicht aufgeführt.	GKV-SV Kenntnisnahme DKG/KBV/PatV siehe Nr. 9	GKV-SV Keine Änderung DKG/KBV/PatV siehe Nr. 7
11	DGK	zu Absatz 2 Wir stimmen zu.	Kenntnisnahme	Keine Änderung
12	Pentracor Healthcare Technology GmbH	Zu Absatz 2 Wir teilen die Ansicht.	Kenntnisnahme	Keine Änderung
§ 5 Endpunkte				
13	DGK	zu Absatz 1 Wir stimmen zu, dass ein kombinierter Endpunkt aufgrund höherer Ereignisraten von Vorteil wäre. Dieser sollte die kardiovaskuläre Mortalität und die herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung 24 Monate nach dem primären akuten	Kenntnisnahme. Die hier adressierten Risikofaktoren sollten in einem RCT mit gelungener Randomisierung	Keine Änderung.

Nr.	Inst./Org.	Änderungsvorschlag/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
		Myokardinfarkt umfassen. Es gibt keinen pathophysiologischen Ansatz für die Annahme, dass die Apherese die Reinfarkt-Quote modifizieren kann. Da der Reinfarkt innerhalb von 24 Monaten nach Primärinfarkt zunächst von der Qualität der PCI des Infarktereignisses – und im weiteren Verlauf dann von Risikofaktoren wie Rauchen, Diabetes und Alter abhängt [5] – und nichts davon von der Apherese beeinflussbar ist, sollte dieser Punkt nicht in den kombinierten Endpunkt aufgenommen werden.	zwischen den Studienarmen gleich verteilt sein, so dass Unterschiede in dieser Endpunkt-Komponente tatsächlich auf die Intervention/Kontrolle zurückzuführen wären. Da die Komponenten zudem einzeln berichtet werden sollen, könnte man bei dieser Komponente ggf. auch die Ursachen hinter einem möglicherweise ermittelten Unterschied in der Berichterstattung der Studie näher beleuchten.	
14	Pentracor Healthcare Technology GmbH	zu Absatz 1 Wir teilen die Ansicht, dass ein kombinierter Endpunkt aufgrund höherer Ereignisraten von Vorteil wäre. Dieser sollte die kardiovaskuläre Mortalität und die herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung 24 Monate nach dem primären akuten Myokardinfarkt umfassen. Da der Reinfarkt innerhalb von 24 Monaten nach Primärinfarkt nicht vom Therapieerfolg des Primärinfarkts abhängt, sondern von Risikofaktoren wie Rauchen, Diabetes und Alter [5], sollte dieser Punkt nicht in den kombinierten Endpunkt aufgenommen werden.	Kenntnisnahme, s. vorstehende Auswertung	Keine Änderung
15	DGK	zu Absatz 2 Wir stimmen den Überlegungen des GB-A zu den sekundären Endpunkten zu. Folgende weitere sekundäre Endpunkte könnten im Rahmen einer Substudie ergänzt werden: • Infarktgröße 6 ± 3 Tage nach Symptombeginn Gewebedefekte, die ursächlich mit dem akuten Myokardinfarkt zusammenhängen, können mit Hilfe des kardialen MRTs sehr genau bestimmt	Kenntnisnahme. In den Beschlussunterlagen wird der UWI freigestellt, weitere sekundäre Endpunkte aufzunehmen und diese zu begründen. Seitens des G-BA werden hier keine weiteren Vorfestlegungen vorgenommen,	Keine Änderung

Nr.	Inst./Org.	Änderungsvorschlag/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
		werden und korrelieren mit der LV-Dysfunktion [8]. Die Infarktgröße ist nach Stone et al. [5] stark mit der Gesamtmortalität und der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz assoziiert und daher ein geeigneter Endpunkt und prognostischer Marker in klinischen Studien an Patienten mit STEMI. Allerdings wäre die Erhebung i.R. einer Erp-RL i.S. einer großen Studie methodisch aufwändig und mit Zusatzkosten verbunden (s.u.). Darüber hinaus wird dieser Endpunkt bereits aktuell als primärer Endpunkt der laufenden Studie „CRP Apheresis in STEMI“ (ClinicalTrials.gov ID NCT04939805) untersucht. • LV-Myokardleistung 6 ± 3 Tage nach Symptombeginn (LV-Ejektionsfraktion, LV-Volumen, globale LV-Längsdehnung, Circumferential Strain) Begründung: Ab einer Infarktgröße von etwa 22 %, festgestellt 5 Tage nach Infarktbeginn, nimmt die LVEF auf Werte unter 55 % signifikant ab [7]. Dieser Effekt ist langanhaltend und auch nach 88 Tagen noch signifikant. Eine Abnahme der LV-Myokardleistung hat Auswirkungen auf die gesamte Herzfunktion, die Entwicklung einer Herzinsuffizienz und auf die kardiale Mortalität.	insbesondere nicht in Bezug auf Surrogatparameter.	
16	Pentracor Healthcare Technology GmbH	zu Absatz 2 Wir stimmen den Überlegungen des GB-A zu den sekundären Endpunkten zu. Optional könnten folgende weitere sekundäre Endpunkte im Rahmen einer Substudie ergänzt werden: • Infarktgröße 6 ± 3 Tage nach Symptombeginn Begründung: Gewebedefekte, die ursächlich mit dem akuten Myokardinfarkt zusammenhängen, können mit Hilfe des MRTs sehr genau bestimmt werden und korrelieren mit der LV-Dysfunktion [8]. Die Infarktgröße ist nach Stone et al. [5] signifikant mit der Gesamtmortalität und der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz assoziiert und daher ein geeigneter Endpunkt und prognostischer Marker in klinischen Studien an Patienten mit STEMI. • LV-Myokardleistung 6 ± 3 Tage nach Symptombeginn (LV-Ejektionsfraktion, LV-Volumen, globale LV-Längsdehnung, Circumferential Strain)	Kenntnisnahme, s. vorstehende Auswertung	Keine Änderung

Nr.	Inst./Org.	Änderungsvorschlag/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
		Begründung: Ab einer Infarktgröße von etwa 22 %, festgestellt 5 Tage nach Infarktbeginn, nimmt die LVEF auf Werte unter 55 % signifikant ab [7]. Dieser Effekt ist langanhaltend und auch nach 88 Tagen noch signifikant. Eine Abnahme der LV-Myokardleistung hat Auswirkungen auf die gesamte Herzfunktion, die Entwicklung einer Herzinsuffizienz und auf die kardiale Mortalität. Hier ist zu bemerken, dass diese Parameter nur von Kliniken definiert werden können, welche eine entsprechende Art der diagnostischen Bildgebung bereitstellen. Wir schätzen, dass etwa 20% der insgesamt zu adressierenden Kliniken diesbezüglich die Kapazitäten aufzeigen. Damit werden genug Daten gewonnen, um signifikante Ergebnisse zu erhalten.		
17.	DGK	zu Absatz 3: Als Erhebungsinstrumente bieten sich an für • Schlaganfall; koronare Revaskularisierung: Patientenakte, Interviews 12 Monate und 24 Monate nach akutem Myokardinfarkt • Infarktgröße 6 ± 3 Tage nach Symptombeginn: MRT-Parameter (Infarktgröße, Area at Risk) • LV-Myokardleistung 6 ± 3 Tage nach Symptombeginn: MRT-Parameter (LV-Ejektionsfraktion, LV-Volumen, Circumferential Strain, Longitudinal Strain)	Kenntnisnahme, s. vorstehende Auswertung	Keine Änderung
18.	Pentracor Healthcare Technology GmbH	zu Absatz 3 Als Erhebungsinstrumente bieten sich an für • Schlaganfall; koronare Revaskularisierung: Patientenakte, Interviews 12 Monate und 24 Monate nach akutem Myokardinfarkt • Infarktgröße 6 ± 3 Tage nach Symptombeginn: MRT-Parameter (Infarktgröße, Area at Risk) • LV-Myokardleistung 6 ± 3 Tage nach Symptombeginn: MRT-Parameter (LV-Ejektionsfraktion, LV-Volumen, Circumferential Strain, Longitudinal Strain)	Kenntnisnahme, s. vorstehende Auswertung	Keine Änderung

Nr.	Inst./Org.	Änderungsvorschlag/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
§ 6 Studientyp und Behandlungszeitraum				
19	DGK	zu Absatz 1 Satz 1 Wir stimmen zu, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist.	Kenntnisnahme	keine Änderung
20	Pentracor Healthcare Technology GmbH	zu Absatz 1 Satz 1 Wir teilen die Ansicht, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist.	Kenntnisnahme	keine Änderung
21	DGK	zu Absatz 1 Satz 2 Wir stimmen zu, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll.	Kenntnisnahme	keine Änderung
22	Pentracor Healthcare Technology GmbH	zu Absatz 1 Satz 2 Wir teilen die Ansicht, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll.	Kenntnisnahme	keine Änderung
23	DGK	zu Absatz 2 Wir stimmen überein, dass um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses zu vermeiden, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzuordnung entstehen können, die Personen, die die Endpunkte erheben und auswerten, gegen die Intervention zu verblinden sind, soweit das möglich ist. Wir sind auch der Auffassung, dass eine Verblindung der Studienteilnehmenden und behandelnden Personen aufgrund des invasiven Charakters der Intervention (Apherese) nicht möglich ist und eine Sham-Apherese aus ethischen Gründen nicht durchgeführt werden sollte.	Kenntnisnahme	keine Änderung

Nr.	Inst./Org.	Änderungsvorschlag/Kommentar	Auswertung	Beschlussentwurf
24	Pentracor Healthcare Technology GmbH	zu Absatz 2 Wir stimmen überein, dass um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses zu vermeiden, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzuordnung entstehen können, die Personen, die die Endpunkte erheben und auswerten, gegen die Intervention zu verblinden sind, soweit das möglich ist. Wir sind darüber hinaus der Auffassung, dass eine Verblindung der teilnehmenden und der behandelnden Personen aufgrund des invasiven Charakters der Intervention mittels Apherese nicht möglich ist. Eine Sham-Apherese sollte aus ethischen Gründen keinesfalls durchgeführt werden.	Kenntnisnahme	keine Änderung
25	DGK	zu Absatz 3 Wir schließen uns der Sichtweise an, dass eine Beobachtungszeit von 24 Monaten angemessen ist.	Kenntnisnahme	keine Änderung
26	Pentracor Healthcare Technology GmbH	zu Absatz 3 Wir teilen die Ansicht, dass eine Beobachtungszeit von 24 Monaten angemessen und ausreichend ist.	Kenntnisnahme	keine Änderung
27	DGK	Zu Absatz 4 Wir schließen uns der Sichtweise an.	Kenntnisnahme	keine Änderung
28	Pentracor Healthcare Technology GmbH	zu Absatz 4 Wir teilen diese Sichtweise.	Kenntnisnahme	keine Änderung
§ 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung				
29	DGK	Wir schließen uns der Sichtweise an.	Kenntnisnahme	keine Änderung
30	Pentracor Healthcare Technology GmbH	Wir teilen diese Sichtweise.	Kenntnisnahme	keine Änderung

	Tragende Gründe: Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 Verfo		Auswertung/Anpassung
31	DGK	Aus Sicht der DGK ist die Fallzahlschätzung basierend auf Register-Daten einer kleinen Beobachtungsstudie schwierig und auf erheblichen Unsicherheiten basierend. Derzeit läuft eine randomisierte Multicenter-Studie zur CRP-Apherese bei STEMI (ClinicalTrials.gov ID NCT04939805), die mit 90% der eingeschlossenen Patienten (Ziel N=170) kurz vor der Finalisierung ist. Der primäre Studienendpunkt ist die mittels CMR gemessene Infarktgröße. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie wäre eine valide Fallzahlschätzung möglich. Wenn diese Studie für den Surrogatendpunkt Infarktgröße keinen Vorteil zeigen sollte, wäre die Gesamttherapie der CRP-Apherese aber in Frage zu stellen und die Durchführung einer auf klinische Endpunkte gepowerte Studie zu überdenken. Ansonsten ist aus unserer Sicht bzgl. der Ausführungen der tragenden Gründe festzuhalten: Die vorgeschlagene Fallzahlschätzung berücksichtigt möglicherweise nicht ausreichend die Schwere der einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts. Wir schlagen folgende Perspektive vor: A) konservative Endpunktberechnung: • Die angenommene Senkung von 20 % auf 14 % ergibt keine Odds-Ratio (OR) von 0,6 sondern von 0,65. Die Berechnung ist dabei wie folgt: - o Odds Kontrolle: $20/80 = 0,25$ - o Odds Apherese = $14/86 = 0,163$ - o $OR = 0,163/0,25 = 0,65$ • Wir sind unsicher, worauf sich die angegeben Patientenzahl bezieht (Patienten pro Gruppe oder gesamt). Bei den angegebenen Annahmen (90% Power, 5% Signifikanzniveau) würden wir folgende Fallzahlen annehmen wollen: - o $OR = 0,5 \rightarrow \sim 350$ pro Gruppe / 700 gesamt (ohne Berücksichtigung von Dropouts). Die dahinter verborgene Absenkung der kardialen Ereignisse von 20 auf 11 % ist eher nicht zu erwarten. - o $OR = 0,6 \rightarrow \sim 600$ pro Gruppe / 1200 gesamt (ohne Berücksichtigung von	In den Tragenden Gründe werden nach dem Satz „Eine exakte Fallzahlkalkulation muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.“ folgende Ausführungen eingefügt: „Die UWI kann dabei weitere Überlegungen zur Verbesserung der Machbarkeit der Studie begründet darlegen. So wäre z.B. zu prüfen, ob sich eine längere als die derzeit vorgeschlagene Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten günstig auf die Erfolgsaussichten auswirkt, da auf diese Weise mehr Ereignisse zu erwarten sind. Eventuell lässt sich auch für das am Studienbeginn rekrutierte Patientenkollektiv eine zusätzliche Nachbeobachtung nach 36 Monaten einrichten, um bei unveränderter Gesamtstudiendauer die Zahl der Zielereignisse zu erhöhen. Zudem sollte im Rahmen der konkreten Studienplanung abgewogen werden, ob durch eine Auswertung mittels Win-Ratio-Methode ein zusätzlicher Powergewinn erwartbar wäre. Ebenso könnte sich eine Kalkulation mit einer Power von 80 % statt 90 % positiv auf die Erfolgsaussichten auswirken. Schließlich sollte durch die UWI geprüft werden, ob für eine mögliche metaanalytische Auswertung im Rahmen der Nutzenbewertung die Daten der laufenden CRP-STEMI-Studie zur Evidenzgenerierung hinzugezogen werden können.“

		Dropouts). Absenkung 20 auf 13 % - o OR = 0,65 --> ~ 820 pro Gruppe / 1640 gesamt (ohne Berücksichtigung von Dropouts). Absenkung 20 auf 14 % • Bei so einem langen Beobachtungszeitraum ist auch die Zeit, die bis zu einem Ereignis vergeht relevant. Das wird bei einer reinen Odds-Ratio-Analyse nicht berücksichtigt. Hierfür müsste wenigstens eine Survival-Analyse gemacht werden. Nach [5] kann man eine Hazard-Ratio (HR) von 0,75 (Behandelt vs. Kontrolle, Infarktreaktion um 8 %) abschätzen. Mit etwas Sicherheitspuffer wäre man bei einer HR 0,77. Das Ganze würde dann zu einer Fallzahl von ~ 1250 Patienten pro Gruppe / 2500 Patienten gesamt führen (ohne Dropouts). Aus Perspektive der DGK wäre diese Methodik geeigneter als das OR. B) Alternativ Endpunktberechnung: • Eine Fallzahlschätzung/Auswertung mit der Finkelstein-Schoenfeld-Methode oder der Win Ratio berücksichtigt auch die Schwere des Endpunkts [9]. Der Tod eines Patienten wiegt also schwerer als ein nicht tödliches kardiales Ereignis. Bei der vorgeschlagenen Auswertung (OR) wäre die CRP-Apherese nicht vorteilhaft, wenn in der Behandlungsgruppe z. B. 10 Tode und 40 Hospitalisierungen auftreten und in der Kontrollgruppe 40 Tode und 10 Hospitalisierungen. Das ist keine korrekte statistische Berechnung, sondern nur ein Beispiel für einen möglichen Effekt. Die Odds-Ratio wäre dann bei 1, da ja gleich viele Ereignisse auftreten. • Wenn man die Win Ratio Methode verwendete, wäre nach [5] eine Win Ratio (WR) von 1,3 abschätzbar ($WR = 1/HR$). Für eine Fallzahlschätzung nach [9] braucht man neben der angegebenen Power (90%) und dem Signifikanzniveau (5%) noch den Anteil an Patienten ohne Unterschied. Wir schätzen den auf 40%. Dann ergibt sich eine Fallzahl von ~ 950 pro Gruppe / 1900 gesamt (ohne Dropouts). Dafür müsste man aber noch einen weiteren Parameter wie die kardiale Morbidität (ist in der Planung ein sekundärer Endpunkt) in den kombinierten primären Endpunkt aufnehmen, der ggf. als Tie-Breaker dienen kann. Da die Win Ratio die Schwere des Ereignisses berücksichtigt, ist das kein Problem.	
--	--	---	--

		Demgegenüber stellt die Annahme eines studienspezifischen Aufwandes in Höhe von etwa 3000 € je TeilnehmerIn eine realistische Annahme dar, solange sichergestellt ist, dass die Leistungserbringung der Intervention im Interventionsarm vollumfänglich zulasten der GKV erfolgen wird. Sollte der G-BA in Erwägung ziehen, zusätzliche (weiche) Endpunkte in die Definition der sekundären Endpunkte aufzunehmen – vor allem wäre hier die kardiale MRT-Bildgebung zu nennen – so wären hierfür zusätzliche Kosten von etwa 1000 € zu berücksichtigen.	
32	Pentracor Healthcare Technology GmbH	Die vorgeschlagene Fallzahlschätzung ist nicht genau und vernachlässigt die Schwere der einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts. Wir haben folgende Einschätzung zum Sachverhalt: Die angenommene Senkung von 20 % auf 14 % ergibt keine Odds-Ratio (OR) von 0,6 sondern von 0,65. Die Berechnung ist dabei wie folgt: • Odds Kontrolle: $20/80 = 0,25$ • Odds Apherese = $14/86 = 0,163$ • $OR = 0,163/0,25 = 0,65$ Wir müssen hinterfragen, worauf sich die angegeben Patientenzahl bezieht. Sind Patienten pro Gruppe oder Patienten gesamt gemeint? Bei den beschriebenen Annahmen (90% Power, 5% Signifikanzniveau) ergeben sich für uns folgende Fallzahlen: • $OR = 0,5 \rightarrow \sim 350$ pro Gruppe / 700 gesamt (ohne Berücksichtigung von Dropouts). Eine dahinter verborgene Absenkung der kardialen Ereignisse von 20 % auf 11 % ist eher nicht zu erwarten. • $OR = 0,6 \rightarrow \sim 600$ pro Gruppe / 1200 gesamt (ohne Berücksichtigung von Dropouts). Hier ergibt sich eine Absenkung 20 % auf 13 %. • $OR = 0,65 \rightarrow \sim 820$ pro Gruppe / 1640 gesamt (ohne Berücksichtigung von Dropouts). Hier ergibt sich eine Absenkung von 20 % auf 14 %. Eine Fallzahlschätzung/Auswertung mit der Finkelstein-Schoenfeld-Methode oder der Win Ratio würde auch die Schwere des Endpunkts berücksichtigen [9]. Der Tod eines Patienten wiegt also schwerer als ein nicht tödliches kardiales Ereignis. Bei der vorgeschlagenen Auswertung (OR) wäre die CRP-Apherese nicht	s. vorstehenden Eintrag

		vorteilhaft, wenn in der Behandlungsgruppe z. B. 10 Tode und 40 Hospitalisierungen auftreten und in der Kontrollgruppe 40 Tode und 10 Hospitalisierungen. Dies stellt keine korrekte statistische Berechnung dar, sondern nur ein Beispiel für einen möglichen Effekt. Die Odds-Ratio wäre dann bei 1, da gleich viele Ereignisse auftreten. • Bei langen Beobachtungen ist auch die Zeit relevant, die bis zu einem Ereignis vergeht. Das wird bei einer reinen Odds-Ratio-Analyse nicht berücksichtigt. Hierfür müsste zumindest noch eine Survival-Analyse gemacht werden. Nach Stone, G.W., et al. [5] kann man eine Hazard-Ratio (HR) von 0,75 (Behandelt vs. Kontrolle, Infarktreaktion um 8 %) abschätzen. Mit etwas Sicherheitspuffer wäre man bei einer Hazard-Ratio von 0,77. Diese Art der Durchführung und Berechnung führt dann zu einer Fallzahl von ~ 1250 Patienten pro Gruppe und somit zu 2500 Patienten insgesamt (ohne Dropouts). • Wenn man die Win Ratio Methode verwendete, wäre nach [5] eine Win Ratio (WR) von 1,3 abschätzbar ($WR = 1/HR$). Für eine Fallzahlschätzung nach [9] braucht man neben der angegebenen Power (90%) und dem Signifikanzniveau (5%) noch den Anteil an Patienten ohne Unterschied. Wir schätzen den auf 40%. Dann ergibt sich eine Fallzahl von ~ 950 pro Gruppe, also 1900 Patienten insgesamt (ohne Dropouts). Dafür müsste man aber noch einen weiteren Parameter wie die kardiale Morbidität (ist in der Planung ein sekundärer Endpunkt) in den kombinierten primären Endpunkt aufnehmen, der ggf. als Tie-Breaker dienen kann. Dieser Aspekt sollte aber unproblematisch sein, da die Win Ratio die Schwere des Ereignisses mitberücksichtigt.	
	Fazit		
33	Pentracor Healthcare Technology GmbH	Eine aussagefähige Population von Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt lässt sich hinsichtlich der Symptomatik, Bildgebung und anatomischer Gegebenheiten gut definieren. Nun hat sowohl ein Vorderwand- als auch ein Hinterwandinfarkt ähnliche Folgen und Risiken für einen Patienten. Auch die	Kenntnisnahme, s. vorstehende Ausführungen zu Änderungen im Beschlussentwurf.

		Pathogenese oder die Prozesse der Wundheilung des Vorderwandinfarktes unterscheidet sich nicht von der des Hinterwandinfarktes. Trotz Revaskularisierung kommt es bei beiden Infarktarten zu einer Gewebedestruktion und aseptischen Inflammation aufgrund der Hypoxie, des Substratmangels bzw. der durch die Reperfusion induzierten Stoffwechselveränderungen in den Zellen [1, 2]. Dies löst eine Akute-Phase- sowie eine Komplementreaktion aus. Der Einschluss von Patienten mit akutem Hinterwandinfarkt erscheint daher vom klinischen Standpunkt aus gesehen genauso sinnvoll wie der Einschluss von Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt.	
--	--	--	--

B-6.2 Auswertung von verfristet eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen

Es sind keine Stellungnahmen verfristet eingegangen.

B-7 Mündliche Stellungnahmen

B-7.1 Teilnahme und Offenlegung von Interessenkonflikten

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 24. Oktober 2024 eingeladen.

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kapitels 5. Abschnitt VerFO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kapitel Anlage I, Formblatt 1 VerFO (abrufbar unter www.g-ba.de).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 24. Oktober 2024 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/Titel/Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
Pentracor Healthcare Technology GmbH	A. Geibel	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	S. Katzer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- & Kreislaufforschung (DGK)	Prof. Dr. U. Zeymer	nein	nein	ja	nein	nein	nein
	Prof. Dr. med. L. Frankenstein	nein	ja	ja	ja	nein	nein

Frage 1: Anstellungsverhältnisse

Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beratungsverhältnisse

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Honorare

Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

B-7.2 Wortprotokoll der Anhörung zum Stellungnahmeverfahren

Das Wortprotokoll der Anhörung am 24. Oktober 2024 ist in Kapitel C-2.6 abgebildet.

B-7.3 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen

Über die schriftlichen Stellungnahmen hinaus wurde in der Anhörung zum Stellenwert der Studie „CRP Apheresis in STEMI“ (NCT 04939805) vorgetragen, die dem G-BA bereits aus der Potenzialbewertung bekannt war. Die Studie findet in 3 Zentren in Österreich und in 2 Zentren in Deutschland statt. Es ist eine Teilnahme von 202 Patientinnen und Patienten avisiert, die Laufzeit soll 4 Jahre betragen. Primärer Endpunkt ist die Infarktgröße, als sekundäre Endpunkte werden u.a. kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität erhoben. Nach Rücksprache mit der Studienleitung im Nachgang zur Anhörung sind aktuell 80 % des Rekrutierungsziels erreicht und voraussichtlich Ende 2025 sei die Rekrutierung abgeschlossen. Die Ergebnisse des primären Endpunktes würden entsprechend Anfang 2026 später erwartet.

Wie in der Anhörung auch seitens der Fachexperten ausgeführt, stellt die Infarktgröße einen Surrogatparameter dar; Ergebnisse hierzu können die Fragestellung der Erprobungsstudie nicht abschließend beantworten.

Zwar werden in dieser Studie weitere, patientenrelevante Endpunkte untersucht, die Studie ist jedoch nicht darauf gepowert, hier signifikante Effekte zu erkennen. In der Gesamtschau sieht der G-BA diese Studie daher nicht als aussetzungsbegründend an, da sie nicht dazu geeignet erscheint, für sich genommen den Nutzen der Methode zu belegen. Ein Abwarten der Studienergebnisse zur weiteren Planung der Erprobungsstudie wird aufgrund des von der Studienleitung dargelegten Zeithorizontes ebenfalls als nicht zielführend angesehen. Gleichwohl ist nicht ausgeschlossen, dass die Ergebnisse der Studie in der nach Vorliegen der Ergebnisse der Erprobungsstudie anschließenden Nutzenbewertung mitberücksichtigt werden können.

B-8 Würdigung der Stellungnahmen

Die Würdigung der Stellungnahmen ist in den Tragenden Gründen (siehe Kapitel C-5) abgebildet.

C Anlagen

Die nachfolgend aufgeführten Anlagen des Kapitel C sind fortlaufend auf den nächsten Seiten angeführt.

C-1 Unterlagen zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens

C-1.1 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen

C-1.2 Bekanntmachung im Bundesanzeiger (BAnz AT 21.09.2023 B3)

C-1.3 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen

C-2 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

C-2.1 Beschlussentwurf, der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde

C-2.2 Tragende Gründe, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden

C-2.3 Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensiv- & Notfallmedizin (DGIIN)

C-2.4 Schriftliche Stellungnahme der Pentracor Healthcare Technology GmbH (PHCT)

C-2.5 Schriftliche Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- & Kreislaufforschung (DGK)

C-2.6 Verzicht Bundesärztekammer (BÄK)

C-2.7 Wortprotokoll zum Stellungnahmeverfahren

C-3 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V

C-4 Beschluss (BAnz AT 30.04.2025)

C-5 Tragende Gründe

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen

zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Richtlinie zur Erprobung:
CRP-Apherese bei akutem Herzvorderwandinfarkt

Am 20. April 2023 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zur Erprobung der

CRP-Apherese bei akutem Herzvorderwandinfarkt

aufzunehmen.

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

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

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

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am TT. Monat 2023.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Fragebogen



Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

--

Fragebogen

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit akutem Vorderwandhebungsinfarkt, erfolgreicher perkutaner Koronarintervention (PCI) und erhöhtem Plasmaspiegel an C-reaktivem Protein (CRP) die CRP-Apherese in Ergänzung zur Standardbehandlung im Vergleich zur alleinigen Standardbehandlung bezüglich der Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse überlegen ist.

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Population		
In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit einem akuten Vorderwandhebungsinfarkt, bei denen bereits erfolgreich eine PCI durchgeführt wurde und deren CRP-Plasmaspiegel über 18 mg/l innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn liegt. Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind im Rahmen der konkreten Studienplanung von der UWI festzulegen.	Ist dies die aus Ihrer Sicht eine treffende Beschreibung der Studienpopulation? Neben Patientinnen und Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt ist es aus ihrer Sicht auch sinnvoll Patientinnen und Patienten mit akutem Hinterwandinfarkt einzuschließen? Stellt der Plasmaspiegel von 18 mg/l einen adäquaten Grenzwert für die CRP-Apherese dar? Falls nein, wie würden Sie einen adäquaten Grenzwert definieren? Halten Sie den Zeitraum von 24 Stunden nach Symptombeginn für die Festlegung des CRP-Plasmaspiegelgrenzwertes für angemessen oder sollte dieser aus Ihrer Sicht auf einen Zeitraum direkt vor oder nach Durchführung der PCI festgelegt werden?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
	Könnte aus Ihrer Sicht die Dauer und das Ausmaß der PCI (z.B. Anzahl der Stents) den CRP-Plasmaspiegel beeinflussen?	
Intervention		
Die vorgeschlagene Prüfindervention besteht in der Abreicherung von CRP aus dem Blutplasma in einem extrakorporalen Verfahren (Apherese) als zusätzliche therapeutische Maßnahme unmittelbar im Anschluss an eine PCI.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren? Gibt es Kriterien für die Wiederholung der Behandlung?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Vergleichsintervention/Kontrolle		
Als Vergleichsintervention wird die standardmäßige Nachversorgung nach PCI vorgeschlagen. Zudem wird eine leitliniengerechte antithrombotische Begleittherapie als sinnvoll angesehen.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Endpunkte		
Als primärer Endpunkt wird die Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 24 Monaten (s. Studientyp und Beobachtungszeitraum) vorgeschlagen. Es handelt sich	Ein kombinierter Endpunkt hat methodisch den Vorteil höherer Ereignisraten als die Einzelkomponenten. Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
um einen kombinierten Endpunkt, der mindestens die Komponenten kardiovaskuläre Mortalität, herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung und nicht tödlicher Myokardinfarkt umfassen sollte. Sofern weitere Einzelkomponenten aufgenommen werden, sollten nur patientenrelevante Einzelkomponenten vergleichbarer Schwere berücksichtigt werden. Die Komponenten sollen zudem einzeln betrachtet werden.	primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt?	
Als sekundäre Endpunkte werden insbesondere vorgeschlagen: • Gesamtmortalität • kardiale Morbidität (zum Beispiel akutes Koronarsyndrom, therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen, neu auftretende Herzinsuffizienz) • Hospitalisierungen (gesamt, aus kardialen Gründen) • gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu messen)	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen

Überlegungen des G-BA	Fragen des G-BA	Einschätzung
Nebenwirkungen		
Studientyp und Beobachtungszeitraum		
Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Der Beobachtungszeitraum beträgt 24 Monate (s. primärer Endpunkt). Eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 24 Monaten (nach der Intervention) wird als angemessen angesehen, um die Dauerhaftigkeit der Veränderungen abschätzen zu können.	Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Die Personen, die die Endpunkte erheben und die Personen, die die Endpunkte auswerten, sollen gegen die Intervention verblindet sein.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie gegen diese Vorgaben?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Ergänzende Fragen		
Ist Ihnen bekannt, in wie vielen Einrichtung in Deutschland die CRP-Appendix bereits angewendet wird?		

Fragebogen

Ergänzende Fragen	
Als Anforderungen hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung der Studienzentren, wird insbesondere die Durchführung durch geschultes und erfahrenes Fachpersonal an Krankenhäusern mit einem etablierten Herzkatheterlabor und einer Abteilung, in der Apherese durchgeführt werden können, die Nähe zu einer Intensivstation bzw. eine Möglichkeit, auf Notfallsituationen reagieren zu können und die Verordnung und Überwachung der Antikoagulation durch qualifiziertes ärztliches Personal vorgeschlagen. Sind das aus Ihrer Sicht alle Anforderungen zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.	
Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen (unter diesen Anforderungen) für die geplante Erprobungsstudie prinzipiell in Frage?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen? Im Rahmen der Studienplanung sollte geprüft werden, wie viele Studienzentren erforderlich sind, um die Rekrutierung von insgesamt 500 bis 1000 Patientinnen und Patienten innerhalb von 30 Monaten abschließen zu können. Damit könnte eine Erprobungsstudie nach insgesamt etwa 6 Jahren aussagekräftige Ergebnisse erbringen.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen

Ergänzende Fragen	
laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)	
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Wie groß schätzen Sie die in Frage kommende Patientenpopulation (Patientinnen und Patienten mit akutem Vorderwandhebungsinfarkt, erfolgreicher PCI und erhöhtem CRP-Plasmaspiegel)?	
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
Die Fallzahlschätzung basiert auf dem primären Endpunkt „Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 24 Monaten“ (s. primärer Endpunkt). Basierend auf den Ergebnissen von 2 Registerstudien ^{1,2} wird für die Kontrollgruppe (Standardversorgung) als Basisrisiko eine Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 24 Monaten von 20 %	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

¹ Karwowski J, Gierlotka M, Gasior M et al. Relationship between infarct artery location, acute total coronary occlusion, and mortality in STEMI and NSTEMI patients. Pol Arch Intern Med 2017; 127(6): 401-411. <https://dx.doi.org/10.20452/pamw.4018>.

² Entezarjou A, Mohammad MA, Andell P et al. Culprit vessel: impact on short-term and long-term prognosis in patients with ST-elevation myocardial infarction. Open Heart 2018; 5(2): e000852. <https://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2018-000852>.

Fragebogen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Überlegungen des G-BA zur näherungsweisen Fallzahlschätzung	Wie lautet Ihre Einschätzung?
angenommen. Mit einer Studie der Größenordnung von 500 bis 1000 Patientinnen und Patienten wäre es möglich (bei Zugrundelegung eines Signifikanzniveaus von 5 % bei zweiseitiger Testung und einer Power von 90 %) einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich der Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse zu zeigen, wenn der wahre Effekt eine Größe von $OR = 0,6$ (1000 Patientinnen und Patienten) bzw. von $OR = 0,5$ (500 Patientinnen und Patienten) besäße. Bei 1000 Patientinnen und Patienten würde dies einer um 30 % geringeren Rate an Ereignissen des primären Endpunkts nach 24 Monaten in der Interventions- gegenüber der Kontrollgruppe entsprechen (14 % versus 20 %). Bei 500 Patientinnen und Patienten würde dies einer um 45 % geringeren Rate entsprechen (11 % versus 20 %). Eine verbindliche Fallzahlplanung muss im Rahmen der konkreten Studienplanung durchgeführt werden.	
Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	Wie lautet Ihre Einschätzung?
Für Studien mit großer Fallzahl (hier ca. 500 bis 1000 Patientinnen und Patienten) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,5 bis 3 Millionen € berechnen.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

1. über die Aufnahme von Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung der CRP-Apherese bei akutem Herzvorderwandinfarkt

sowie

2. zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über die CRP-Apherese bei akutem Herzvorderwandinfarkt – Aufforderung zur Meldung –

Vom 14. September 2023

1. Aufnahme von Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie

Im Rahmen der Bescheidung eines Antrags auf Erprobung gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) ist der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) zu der Auffassung gelangt, dass der Nutzen der – CRP-Apherese bei akutem Herzvorderwandinfarkt

zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. In seiner Sitzung am 20. April 2023 hat der G-BA beschlossen, das Beratungsverfahren zu einer Richtlinie zur Erprobung dieser Methode gemäß § 137e SGB V einzuleiten. In dieser Richtlinie wird die Studie konkretisiert, die die Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben soll.

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens erste Einschätzungen zu dem angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind in deutscher Sprache anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von einem Monat nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger (bis zum 23. Oktober 2023) in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden: erprobung137e@g-ba.de.

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/317/>

2. Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller – Aufforderung zur Meldung –

Der G-BA hat vor Entscheidungen über die Richtlinien nach den §§ 135, 137c und 137e SGB V zu Methoden, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht, den jeweils betroffenen Medizinprodukteherstellern (im Folgenden: Hersteller) Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die technische Anwendung einer Methode beruht maßgeblich auf einem Medizinprodukt, wenn ohne dessen Einbeziehung (technische Anwendung) die Methode bei der jeweiligen Indikation ihr, sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes, theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren würde.

Hiermit sind solche Hersteller aufgefordert, sich beim G-BA zu melden, die der Auffassung sind, dass sie von Entscheidungen des G-BA zu der in Nummer 1 genannten Methode im oben genannten Sinne betroffen sind. Der G-BA prüft dann auf der Grundlage der von ihnen eingereichten Unterlagen, ob die gesetzlichen Voraussetzungen der Stellungnahmeberechtigung vorliegen.

Hierzu sind aussagekräftige Unterlagen einzureichen. Diese umfassen Ausführungen in deutscher Sprache zur

- Bezeichnung und Beschreibung des Medizinprodukts,
- Beschreibung der Einbindung des Medizinprodukts in die Methode und
- Zweckbestimmung, für die das Medizinprodukt in Verkehr gebracht wurde.

Es sind außerdem

- die medizinprodukterechtliche Konformitätserklärung beziehungsweise das Konformitätszertifikat des Medizinprodukts für das Inverkehrbringen in der Bundesrepublik Deutschland sowie
- die technische Gebrauchsanweisung

beizufügen.



Die Unterlagen sind bis 23. Oktober 2023 der Geschäftsstelle des G-BA – nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. als Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail – zu übermitteln. Bitte teilen Sie uns Ihre Korrespondenz-Post- und E-Mail-Adresse unter Angabe einer Kontaktperson mit.

Sofern der G-BA in der Folge feststellen wird, dass Sie von geplanten Entscheidungen des G-BA zur oben genannten Methode betroffen sind, wird Ihnen zu gegebenem Zeitpunkt Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu Beschlussentwürfen gegeben.

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen
Postfach 12 06 06
10596 Berlin
E-Mail: erprobung137e@g-ba.de

Nachmeldungen zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller sind zulässig. Insoweit ist zu beachten, dass bis zu der Entscheidung über die Nachmeldung die Wahrnehmung des Stellungnahmerechts nicht möglich ist.

Berlin, den 14. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Die Vorsitzende
Leigemann

Übersicht eingegangener erster Einschätzungen zur CRP-Apherese bei akutem Herzvorderwandinfarkt (ER-22-006)

Stand: 14. November 2023

Inhalt

I.	Eingegangene Einschätzungen	5
II.	Antworten zum Fragebogen.....	6
<i>A</i>	<i>Population</i>	<i>6</i>
1.	Ist dies die aus Ihrer Sicht eine treffende Beschreibung der Studienpopulation? Neben Patientinnen und Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt ist es aus ihrer Sicht auch sinnvoll Patientinnen und Patienten mit akutem Hinterwandinfarkt einzuschließen? Stellt der Plasmaspiegel von 18 mg/l einen adäquaten Grenzwert für die CRP-Apherese dar? Falls nein, wie würden Sie einen adäquaten Grenzwert definieren? Halten Sie den Zeitraum von 24 Stunden nach Symptombeginn für die Festlegung des CRP-Plasmaspiegelgrenzwertes für angemessen oder sollte dieser aus Ihrer Sicht auf einen Zeitraum direkt vor oder nach Durchführung der PCI festgelegt werden? Könnte aus Ihrer Sicht die Dauer und das Ausmaß der PCI (z.B. Anzahl der Stents) den CRP- Plasmaspiegel beeinflussen?	6
<i>B.</i>	<i>Intervention</i>	<i>11</i>
2.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren? Gibt es Kriterien für die Wiederholung der Behandlung?	11
<i>C.</i>	<i>Vergleichsintervention / Kontrolle</i>	<i>12</i>
3.	Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?	12
<i>D.</i>	<i>Endpunkte.....</i>	<i>12</i>

4. Ein kombinierter Endpunkt hat methodisch den Vorteil höherer Ereignisraten als die Einzelkomponenten. Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt? 12
5. Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente. 13
- E. *Studientyp und Beobachtungszeitraum* 16
6. Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden? 16
7. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe? 16
8. Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie gegen diese Vorgaben? 16
- F. *Ergänzung*..... 17
9. Ist Ihnen bekannt, in wie vielen Einrichtung in Deutschland die CRP-Apherese bereits angewendet wird? 17
10. Als Anforderungen hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung der Studienzentren, wird insbesondere die Durchführung durch geschultes und erfahrenes Fachpersonal an Krankenhäusern mit einem etablierten Herzkatheterlabor und einer Abteilung, in der Apheresen durchgeführt werden können, die Nähe zu einer Intensivstation bzw. eine Möglichkeit, auf Notfallsituationen reagieren zu können und die Verordnung und Überwachung der Antikoagulation durch qualifiziertes ärztliches Personal vorgeschlagen. Sind das aus Ihrer Sicht alle Anforderungen zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung. . 17
11. Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen (unter diesen Anforderungen) für die geplante Erprobungsstudie prinzipiell in Frage? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung..... 18
12. Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen? Im Rahmen der Studienplanung sollte geprüft werden, wie viele Studienzentren erforderlich sind, um die Rekrutierung von insgesamt 500 bis 1000 Patientinnen und Patienten innerhalb von 30 Monaten abschließen zu können. Damit könnte eine Erprobungsstudie nach insgesamt etwa 6 Jahren aussagekräftige Ergebnisse erbringen..... 18

13. Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?	19
14. Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie).....	20
15. Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung an-gemessen berücksichtigt?	21
16. Wie groß schätzen Sie die in Frage kommende Patientenpopulation (Patientinnen und Patienten mit akutem Vorderwandhebungsinfarkt, erfolgreicher PCI und erhöhtem CRP-Plasmaspiegel)?	21
17. Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.....	22
G. Überlegungen des G-BA zur näherungsweisen Fallzahlschätzung.....	22
18. Die Fallzahlschätzung basiert auf dem primären Endpunkt „Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 24 Monaten“ (s. primärer Endpunkt). Basierend auf den Ergebnissen von 2 Registerstudien wird für die Kontrollgruppe (Standardversorgung) als Basisrisiko eine Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 24 Monaten von 20 % angenommen. Mit einer Studie der Größenordnung von 500 bis 1000 Patientinnen und Patienten wäre es möglich (bei Zugrundelegung eines Signifikanzniveaus von 5 % bei zweiseitiger Testung und einer Power von 90 %) einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich der Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse zu zeigen, wenn der wahre Effekt eine Größe von OR = 0,6 (1000 Patientinnen und Patienten) bzw. von OR = 0,5 (500 Patientinnen und Patienten) besäße. Bei 1000 Patientinnen und Patienten würde dies einer um 30 % geringeren Rate an Ereignissen des primären Endpunkts nach 24 Monaten in der Interventions- gegenüber der Kontrollgruppe entsprechen (14 % versus 20 %). Bei 500 Patientinnen und Patienten würde dies einer um 45 % geringeren Rate entsprechen (11 % versus 20 %). Eine verbindliche Fallzahlplanung muss im Rahmen der konkreten Studienplanung durchgeführt werden.....	22
H. Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)	24
19. Für Studien mit großer Fallzahl (hier ca. 500 bis 1000 Patientinnen und Patienten) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Auf-wand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,5 bis 3 Millionen € berechnen.....	24
IV. Literaturlisten.....	25

a.	Literaturliste von Pentracor GmbH.....	25
b.	Literaturliste von DGK.....	27

I. Eingegangene Einschätzungen

lfd. Nr.	Einschätzende(r)	Eingang am	SN-Berechtigung (ja/nein) Entscheidung UA MB am dd.mm.jjjj	Fragebogen (ja/nein)	Volltext-Literatur (ja/nein)
1	Deutsche Gesellschaft für internistische Intensiv- und Notfallmedizin (DGIIN)	19.10.2023	ja	ja	nein
2	Pentracor GmbH (Pentracor)	22.10.2023	Ja (AS)	ja	ja
3	DGf Kardiologie (DGK)	26.10.2023	ja	ja	nein

II. Antworten zum Fragebogen

A Population

1. Ist dies die aus Ihrer Sicht eine treffende Beschreibung der Studienpopulation? Neben Patientinnen und Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt ist es aus ihrer Sicht auch sinnvoll Patientinnen und Patienten mit akutem Hinterwandinfarkt einzuschließen?

Stellt der Plasmaspiegel von 18 mg/l einen adäquaten Grenzwert für die CRP-Apherese dar? Falls nein, wie würden Sie einen adäquaten Grenzwert definieren? Halten Sie den Zeitraum von 24 Stunden nach Symptombeginn für die Festlegung des CRP-Plasmaspiegelgrenzwertes für angemessen oder sollte dieser aus Ihrer Sicht auf einen Zeitraum direkt vor oder nach Durchführung der PCI festgelegt werden? Könnte aus Ihrer Sicht die Dauer und das Ausmaß der PCI (z.B. Anzahl der Stents) den CRP-Plasmaspiegel beeinflussen?

Überlegungen des G-BA: In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit einem akuten Vorderwandhebungsinfarkt, bei denen bereits erfolgreich eine PCI durchgeführt wurde und deren CRP-Plasmaspiegel über 18 mg/l innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn liegt.

Weitere Ein- und Ausschlusskriterien sind im Rahmen der konkreten Studienplanung von der UWI festzulegen.

Einschätzende(r)	Antwort
DGIIN	Prinzipiell macht es Sinn, die Studienpopulation auf Patient:innen mit einem akuten Vorderwandinfarkt zu beschränken, da so eine relativ homogene Studienpopulation erzeugt wird, bei der ausreichend viel Herzmuskelgewebe durch den Infarkt gefährdet ist, sodass die Intervention, wenn wirklich effektiv, auch sichtbar wirken kann. Allerdings ist fraglich, ob der gewählte Plasmaspiegel von 18 mg/l wirklich geeignet ist, um Patient:innen für dieses Verfahren zu selektionieren. Es böte sich jedoch an ein adaptives Studiendesign zu verwenden, um den Plasmaspiegel im Verlauf der Studie dynamisch anpassen zu können. Der Zeitraum von 24 Stunden nach Symptombeginn für den Einschluss scheint sehr lang zu sein. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die meisten Patient:innen innerhalb von 2-3 Stunden nach Symptombeginn mittels PCI versorgt werden, sodass ein >20 stündiges Fenster für den Einschluss und damit den Start der Therapiemaßnahme bleibt. Auch wenn dies die Logistik der Studie erheblich erleichtert, ist davon auszugehen, dass in diesem Zeitintervall bereits ein gewisser und ggf. unumkehrbarer inflammatorischer Schaden entsteht. Eine Begrenzung es Zeitintervalls auf 12 Stunden scheint ein guter Kompromiss zu sein, welcher ausreichend Zeit für die Studienlogistik läßt (insbesondere bei klinischer Präsentation in der

Einschätzende(r)	Antwort
	Nacht, aber auch eine zeitnahe und darum potentiell effektivere Behandlung ermöglicht. Maßgeblich sollte der CRP-Plasmaspiegel durch den Infarkt bedingt sein. Da Dauer und Ausmaß der PCI ein guter Surrogatparameter für die Komplexität der zugrundeliegenden KHK ist, insbesondere bei vorbehandelten Patient:innen, ist durchaus davon auszugehen dass die CRP-Plasmaspiegel in Abhängigkeit dessen höher sind. Da allerdings ein Einschluss nach der PCI erfolgen soll, wäre es von nachrangiger Bedeutung ob der inflammatorische Schaden auch teilweise prozedurbedingt ist.
Pentracor	Die Beschreibung der Studienpopulation ist treffend. Es sollte sich jedoch um einen Erstinfarkt handeln. Die Population der Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt lässt sich hinsichtlich der Symptomatik, Bildgebung und anatomischer Gegebenheiten gut definieren. Dennoch ist sowohl ein Vorderwandinfarkt als auch ein Hinterwandinfarkt mit den gleichen Risiken für den Patienten verbunden. Die Pathogenese des Vorderwandinfarktes unterscheidet sich nicht von der des Hinterwandinfarktes. Trotz Revaskularisierung kommt es bei beiden Infarktarten zu einer Gewebedestruktion und aseptischen Inflammation aufgrund Hypoxie- bzw. Reperfusions-induzierter Stoffwechselveränderungen der Zellen^{1 2}. Das löst eine Akute-Phase-sowie Komplementreaktion aus. Der Einschluss von Patienten mit akutem Hinterwandinfarkt erscheint daher ebenso sinnvoll wie der Einschluss von Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt. Ein Plasmaspiegel von 18 mg/l innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn stellt einen adäquaten Grenzwert für den Einsatz der CRP-Apherese dar. Er definiert adäquat Patienten, die aufgrund ihrer überschießenden inflammatorischen Aktivität ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko ein Jahr nach dem akutem Myokardinfarkt haben³. Grundsätzlich gilt, dass mit zunehmender Größe des CRP-Gradienten innerhalb der ersten Stunden nach Infarkt das in der Folge bestehende Risiko für Komplikationen und Mortalität ansteigt^{4 5}. Für die CRP-Apherese konnte in diesem Zusammenhang darüber hinaus gezeigt werden, dass Patienten mit einem starken CRP-Anstieg innerhalb der

¹ Sheriff, A., et al., Being Eaten Alive: How Energy-Deprived Cells Are Disposed of, Mediated by C-Reactive Protein-Including a Treatment Option. Biomedicines, 2023. 11(8).

² Buerke, M., A. Sheriff, and C.D. Garlichs, CRP-Apherese bei akutem Myokardinfarkt bzw. COVID-19. Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2022.

³ Alkouri, A., et al., The predictive role of early CRP values for one-year mortality in the first 2 d after acute myocardial infarction. Biomarkers, 2022. 27(3): p. 293-298.

⁴ Habib, S.S., et al., CRP levels are higher in patients with ST elevation than non-ST elevation acute coronary syndrome. Arq Bras Cardiol, 2011. 96(1): p. 13-7.

⁵ Stone, G.W., et al., Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. J Am Coll Cardiol, 2016. 67(14): p. 1674-83.

Einschätzende(r)	Antwort
	ersten 24 Stunden nach dem Infarkt in besonders hohem Maße von der Apherese-Therapie profitierten^{6 7 8 9}. Ja, der Zeitraum von 24 Stunden nach Symptombeginn für die Festlegung des CRP-Plasmaspiegelgrenzwertes ist angemessen, weil das der frühestmögliche Zeitraum einer Risikostratifizierung der Patientenpopulation nach akutem Herzinfarkt ist^{10 11}. Die durch den akuten Myokardinfarkt ausgelöste Ischämie ist ein potenter akute-Phase-Stimulus, der den CRP-Anstieg auslöst¹². Der Anstieg erfolgt während der ersten Stunden nach dem Infarkt exponentiell¹³. Die Peak-Werte, welche nach ca. 50 Stunden erwartet werden, sind berechenbar^{14 15}. Eine Festlegung auf einen Zeitraum direkt vor oder nach Durchführung der PCI ist demgegenüber nicht zielführend, da (wie oben dargestellt) der Infarkt selbst den Stimulus für die CRP-Synthese darstellt. Nur die Beurteilung der inflammatorischen Aktivität zu einem definierten Zeitpunkt nach Trigger/Stimulus ermöglicht eine homogene Definition der Kohorte über ihre inflammatorischen Aktivität zum Einschluss. Die meisten Patienten können den Symptombeginn relativ genau angeben. CRP-Messungen werden routinemäßig bei Krankenhausaufnahme und in der Regel alle 6 bis 12 Stunden durchgeführt. Bei nicht notfallmäßig durchgeführten PCIs wird eine Verletzung des Myokards durch die PCI relativ häufig beobachtet. Das kann eine Erhöhung der CRP-Plasmakonzentration um den Faktor 2 bei Patienten mit stabiler und instabiler Angina pectoris hervorrufen¹⁶. Prinzipiell ist eine Stent-Implantation mit einem höheren Verletzungsrisiko, z. B. aufgrund einer möglichen Ruptur atherosklerotischer Plaques, verbunden¹⁷.

⁶ Sherif, A., et al., Being Eaten Alive: How Energy-Deprived Cells Are Disposed of, Mediated by C-Reactive Protein-Including a Treatment Option. *Biomedicines*, 2023. 11(8).

⁷ Buerke, M., A. Sherif, and C.D. Garlichs, CRP-Apherese bei akutem Myokardinfarkt bzw. COVID-19. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 2022.

⁸ Ries, W., et al., C-Reactive Protein Apheresis as Anti-inflammatory Therapy in Acute Myocardial Infarction: Results of the CAMI-1 Study. *Front Cardiovasc Med*, 2021. 8: p. 591714.

⁹ Skarabis, H., et al., Sustainability of C-Reactive Protein Apheresis in Acute Myocardial Infarction-Results from a Supplementary Data Analysis of the Exploratory C-Reactive Protein in Acute Myocardial Infarction-1 Study. *J Clin Med*, 2022. 11(21).

¹⁰ Alkouri, A., et al., The predictive role of early CRP values for one-year mortality in the first 2 d after acute myocardial infarction. *Biomarkers*, 2022. 27(3): p. 293-298.

¹¹ Pepys, M.B. and G.M. Hirschfield, C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*, 2003. 111(12): p. 1805-1812.

¹² Alkouri, A., et al., The predictive role of early CRP values for one-year mortality in the first 2 d after acute myocardial infarction. *Biomarkers*, 2022. 27(3): p. 293-298.

¹³ Kushner, I., M.L. Broder, and D. Karp, Control of the acute phase response. Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest*, 1978. 61(2): p. 235-242.

¹⁴ Ries, W., et al., C-Reactive Protein Apheresis as Anti-inflammatory Therapy in Acute Myocardial Infarction: Results of the CAMI-1 Study. *Front Cardiovasc Med*, 2021. 8: p. 591714.

¹⁵ Pepys, M.B. and G.M. Hirschfield, C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*, 2003. 111(12): p. 1805-1812.

¹⁶ Saleh, N., et al., Response of serum C-reactive protein to percutaneous coronary intervention has prognostic value. *Clin Chem*, 2005. 51(11): p. 2124-30.

¹⁷ Saleh, N., et al., Stent implantation, but not pathogen burden, is associated with plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels after percutaneous coronary intervention in patients with stable angina pectoris. *Am Heart J*, 2005. 149(5): p. 876-82.

Einschätzende(r)	Antwort
	Deswegen ist auch die Definition der Kohorte über die inflammatorische Aktivität zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Infarktbeginn nötig, diesen potenziellen Confounder auszugleichen. Die Ursache und der Startzeitpunkt der Inflammation beim akuten Myokardinfarkt ist jedoch eindeutig die infarktbedingte Gefäßokklusion. CRP-Plasmawerte können auf das 250-fache innerhalb von 48 Stunden ansteigen¹⁸. Patienten mit ausgedehntem manifestiertem Infarktareal hatten bis zu 4-mal höhere CRP-Werte in der akuten Krankheitsphase als Patienten mit milden Infarkten¹⁹. Je nach Infarktgröße triggert die myokardiale Hypoxie eine Kaskade inflammatorischer Immunantworten, deren Ausmaß Auswirkungen auf die Infarktgröße und post-myokardiale Remodeling-Prozesse hat. Dass diese Kaskade und die resultierenden Effekte durch die PCI selbst noch verstärkt werden können, ist eher unwahrscheinlich.
DGK	Ja, die Beschreibung trifft die aktuell definierte Population adäquat. Aus unserer Sicht ist es sinnvoll, auch Patienten mit einem Hebungsinfarkt an anderer Lokalisation (Hinterwand, Seitenwand) einzuschließen. Gleichermaßen die Pathogenese des Infarkts wie auch die Pathophysiologie im weiteren Verlauf unterscheiden sich nicht zwischen den einzelnen Lokalisationen. Allerdings gibt es Hinweise, dass die absolute Infarktgröße – und damit das Ausmaß möglicher positiver Beeinflussung – von der Lokalisation des Infarkts abhängt. Wir schlagen daher vor, Infarkte aller Lokalisationen einzuschließen – jedoch eine präspezifizierte Subgruppenanalyse „Vorderwandinfarkt vs. sonstige Lokalisation“ in das Protokoll aufzunehmen. Der empfohlene Cut-off Wert entspricht der nicht-randomisierten prospektiven Observationsstudie CAMI-1²⁰. Andere Werte sind in der Literatur nicht beschrieben bzw. validiert. Ein Zeitraum von 24 Stunden ist gemäß aktueller Datenlage adäquat, da das CRP erst zu diesem Zeitpunkt einen entsprechenden Anstieg aufweist. Die Referenz auf den Symptombeginn ist aus unserer Perspektive zwingend nötig, um eine einheitliche Definition der Studien-Korte zu ermöglichen. Ein Bezug auf einen Zeitpunkt referenziert zur PCI kann dies nicht ermöglichen. Ja, diese Einflussnahme ist aus unserer Sicht möglich. Je später die Akut-Rekanalisation durchgeführt wird und je länger die Wiedereröffnung des

¹⁸ Berk, B.C., W.S. Weintraub, and R.W. Alexander, Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. Am J Cardiol, 1990. 65(3): p. 168-72.

¹⁹ Kushner, I., M.L. Broder, and D. Karp, Control of the acute phase response. Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. J Clin Invest, 1978. 61(2): p. 235-242.

²⁰ Ries W. et al.; C-Reactive Protein Apheresis as Anti-inflammatory Therapy in Acute Myocardial Infarction: Results of the CAMI-1 Study; Front Cardiovasc Med. 2021 Mar 10;8:591714. doi: 10.3389/fcvm.2021.591714. eCollection 2021

Einschätzende(r)	Antwort
	Herzkranzgefäßes dauert, desto höher der Myokardschaden und folglich auch der CRP-Anstieg. Wir schlagen vor, dies durch eine Sekundäranalyse zu adressieren.

B. Intervention

2. Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren? Gibt es Kriterien für die Wiederholung der Behandlung?

Überlegungen des G-BA: Die vorgeschlagene Prüfintervention besteht in der Abreicherung von CRP aus dem Blut-plasma in einem extrakorporalen Verfahren (Apherese) als zusätzliche therapeutische Maßnahme unmittelbar im Anschluss an eine PCI.

Einschätzende (r)	Antwort
DGIIN	Optimalerweise wird ein Zielwert definiert, unter den der CRP-Plasmaspiegel gesenkt wird, um die Effektivität der Intervention zu objektivieren bzw. ggf. eine Zweitintervention zu ermöglichen.
Pentracor	Ja, wir stimmen mit der Überlegung des G-BA zur Intervention überein. Der Beginn der Behandlung erfolgt mit einem Abstand von 10 – 48 Stunden zum Symptombeginn. Das hyperakute Zeitfenster steht uneingeschränkt der Primärtherapie zur Verfügung. Da insbesondere kurz nach dem akuten Myokardinfarkt CRP ständig nachproduziert wird, muss die Behandlung zwei- bis dreimal durchgeführt werden. Etabliert hat sich das folgende Schema: Die CRP-Apherese wird mindestens zweimal im Abstand von 24 ± 12 Stunden durchgeführt. Die erste Behandlung beginnt 10 – 48 Stunden nach Beginn der Symptome²¹. Eine dritte Apherese soll ebenfalls 24 ± 12 Stunden nach der zweiten Apherese durchgeführt werden, wenn der CRP-Wert 12 $\pm$ 6 Stunden nach dem Ende der zweiten Apherese über 18 mg/l ansteigt. Dieser Grenzwert ist auf die Studie von Alkouri et al. zurückzuführen, die eine erhöhte Mortalität ein Jahr nach dem akuten Myokardinfarkt bei CRP-Werten über 18 mg/l feststellten²². Ziel sollte es sein, diese CRP-Plasmakonzentration möglichst schnell und dauerhaft zu unterschreiten. Der CRP-Verlauf ist dynamisch und individuell unterschiedlich, daher sollte die dritte Apherese optional durchgeführt werden, um eine Übertherapie zu vermeiden.
DGK	Grundlegend stimmen wir überein - allerdings sollte die Anwendung nicht unmittelbar im Anschluss an eine PCI, sondern 24 h-36 h nach Beschwerdebeginn erfolgen. Da der Anstieg des CRP-Wertes abgewartet werden muss, ist eine frühzeitigere Therapie nicht zielführend.

²¹ Ries, W., et al., C-Reactive Protein Apheresis as Anti-inflammatory Therapy in Acute Myocardial Infarction: Results of the CAMI-1 Study. Front Cardiovasc Med, 2021. 8: p. 591714.

²² Alkouri, A., et al., The predictive role of early CRP values for one-year mortality in the first 2 d after acute myocardial infarction. Biomarkers, 2022. 27(3): p. 293-298.

Einschätzende (r)	Antwort
	Da das Ziel der Intervention eine Abreicherung des CRP ist, sollte die Intervention so lange wiederholt werden, bis stabile Werte unterhalb des cut-off erreicht werden. CRP wird unmittelbar nach Infarktereignis weiter freigesetzt. In der Erfahrung bisheriger Anwendungen reichen dafür typischerweise 2-3 Wiederholungen.

C. Vergleichsintervention / Kontrolle

3. Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Falls nein, wie würden Sie die Intervention definieren?

Überlegungen des G-BA: Als Vergleichsintervention wird die standardmäßige Nachversorgung nach PCI vorgeschlagen. Zudem wird eine leitliniengerechte antithrombotische Begleittherapie als sinnvoll angesehen.

Einschätzende (r)	Antwort
DGIIN	Die Vergleichsintervention ist sinnvoll gewählt.
Pentracor	Ja, wir stimmen mit der Überlegung des GB-A überein, dass die Vergleichsintervention und antithrombotische Begleittherapie nach den aktuellen Leitlinien erfolgen sollten ^{23 24 25} .
DGK	Wir stimmen zu.

D. Endpunkte

4. Ein kombinierter Endpunkt hat methodisch den Vorteil höherer Ereignisraten als die Einzelkomponenten. Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum primären Endpunkt überein? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein angemessener primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und welche validierten Erhebungsinstrumente gibt es nach Ihrer Kenntnis für diesen von Ihnen vorgeschlagenen Endpunkt?

Überlegungen des G-BA: Als primärer Endpunkt wird die Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 24 Monaten (s. Studientyp und Beobachtungszeitraum) vorgeschlagen. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der mindestens die

²³ Ibanez, B., et al., 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J, 2018. 39(2): p. 119-177.

²⁴ Collet, J.P., et al., 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2021. 74(6): p. 544.

²⁵ Neumann, F.J., et al., 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J, 2019. 40(2): p. 87-165.

Komponenten kardiovaskuläre Mortalität, herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung und nicht tödlicher Myokardinfarkt umfassen sollte. Sofern weitere Einzelkomponenten aufgenommen werden, sollten nur patientenrelevante Einzelkomponenten vergleichbarer Schwere berücksichtigt werden. Die Komponenten sollen zudem einzeln betrachtet werden.

Einschätzende(r)	Antwort
DGIIN	Der kombinierte Endpunkt ist sinnvoll und relevant, ggf. wäre jedoch noch die Hinzunahme nicht-fataler, aber schwerwiegender Schlaganfälle zu erwägen.
Pentracor	Wir stimmen zu, dass ein kombinierter Endpunkt aufgrund höherer Ereignisraten von Vorteil wäre. Dieser sollte die kardiovaskuläre Mortalität und die herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung 24 Monate nach dem primären akuten Myokardinfarkt umfassen. Da der Reinfarkt innerhalb von 24 Monaten nach Primärinfarkt nicht vom Therapieerfolg des Primärinfarkts abhängt, sondern von Risikofaktoren wie Rauchen, Diabetes und Alter ^{26 27} , sollte dieser Punkt nicht in den kombinierten Endpunkt aufgenommen werden.
DGK	Die DGK regt an, einen kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität und herzinsuffizienzbedingter Hospitalisation zu wählen. Die kardiovaskuläre Mortalität schlagen wir als sekundären Endpunkt vor. Die Gesamtmortalität ist u.E. besser geeignet, nicht nur das positive Wirkprofil, sondern u.U. parallele negative Nebenwirkungen abzubilden. Eine Einzelbetrachtung der Einzelkomponenten begrüßen wir explizit. Für die Annahme, dass eine Immunmodulation der überschießenden Inflammation nach einem akuten Myokardinfarkt in der Folge das Auftreten von Re-Infarkten modifiziert, gibt es nach unserem Kenntnisstand derzeit keine Anhaltspunkte. Daher ist dies u.E. kein Teil eines kombinierten Endpunktes.

- 5. Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zu den sekundären Endpunkten überein? Welche validierten Erhebungsinstrumente zu diesen Endpunkten halten Sie für geeignet? Sollten Ihrer Meinung nach weitere bzw. andere sekundäre Endpunkte ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden? In diesem Fall benennen Sie bitte die entsprechenden validierten Erhebungsinstrumente.**

Überlegungen des G-BA: Als sekundäre Endpunkte werden insbesondere vorgeschlagen:

²⁶ Habib, S.S., et al., CRP levels are higher in patients with ST elevation than non-ST elevation acute coronary syndrome. *Arg Bras Cardiol*, 2011. 96(1): p. 13-7.

²⁷ Stone, G.W., et al., Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*, 2016. 67(14): p. 1674-83.

- Gesamtmortalität
- kardiale Morbidität (zum Beispiel akutes Koronarsyndrom, therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen, neu auftretende Herzinsuffizienz)
- Hospitalisierungen (gesamt, aus kardialen Gründen)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu messen)
- Nebenwirkungen

Einschätzende(r)	Antwort
DGIIN	Die sekundären Endpunkte sind sinnvoll und relevant.
Pentracor	Wir stimmen den Überlegungen des GB-A zu den sekundären Endpunkten zu, möchten aber noch weitere Punkte ergänzen (s. unten). Darüber hinaus sollten therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen nicht beachtet werden, da diese bei vielen Erkrankungen auftreten können. Erhebungsinstrumente für: • Gesamtmortalität: Patientenakte, Interviews 30 Tage, 12 Monate, 24 Monate nach akutem Myokardinfarkt • Kardiale Morbidität (akutes Koronarsyndrom, neu auftretende Herzinsuffizienz): Patientenakte, Interviews 12 Monate und 24 Monate nach akutem Myokardinfarkt • Hospitalisierungen (gesamt, aus kardialen Gründen): Patientenakte, Interviews 12 Monate und 24 Monate nach akutem Myokardinfarkt • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu messen): Patientenakte und Befragungen der Patienten incl. Gesundheitsfragebogen EQLS 12 Monate und 24 Monate nach akutem Myokardinfarkt • Nebenwirkungen der CRP-Apherese: Überwachung der Vitalparameter während der Behandlungen und Befragung der Patienten jeweils einen Tag nach den Apherese-Behandlungen Folgende weitere sekundäre Endpunkte sollten ergänzt werden: • Schlaganfall; koronare Revaskularisierung: 12 Monate und 24 Monate nach akutem Myokardinfarkt Begründung: Es handelt sich um bekannte sekundäre Ereignisse nach einem akuten Myokardinfarkt. Folgende weitere sekundäre Endpunkte sollten im Rahmen einer Substudie ergänzt werden: • Infarktgröße 6 ± 3 Tage nach Symptombeginn

Einschätzende(r)	Antwort
	Begründung: Gewebedefekte, die ursächlich mit dem akuten Myokardinfarkt zusammenhängen, können mit Hilfe des MRTs sehr genau bestimmt werden und korrelieren mit der LV-Dysfunktion²⁸. Die Infarktgröße ist nach Stone et al.²⁹ stark mit der Gesamtmortalität und der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz assoziiert und daher ein geeigneter Endpunkt und prognostischer Marker in klinischen Studien an Patienten mit STEMI. • LV-Myokardleistung 6 ± 3 Tage nach Symptombeginn (LV-Ejektionsfraktion, LV-Volumen, globale LV-Längsdehnung, Circumferential Strain) Begründung: Ab einer Infarktgröße von etwa 22 %, festgestellt 5 Tage nach Infarktbeginn, nimmt die LVEF auf Werte unter 55 % signifikant ab³⁰. Dieser Effekt ist langanhaltend und auch nach 88 Tagen noch signifikant. Eine Abnahme der LV-Myokardleistung hat Auswirkungen auf die gesamte Herzfunktion, die Entwicklung einer Herzinsuffizienz und auf die kardiale Mortalität. Erhebungsinstrumente für • Schlaganfall; koronare Revaskularisierung: Patientenakte, Interviews 12 Monate und 24 Monate nach akutem Myokardinfarkt • Infarktgröße 6 ± 3 Tage nach Symptombeginn: MRT-Parameter (Infarktgröße, Area at Risk) LV-Myokardleistung 6 ± 3 Tage nach Symptombeginn: MRT-Parameter (LV-Ejektionsfraktion, LV-Volumen, Circumferential Strain, Longitudinal Strain)
DGK	Wir stimmen in Teilen den vorgeschlagenen sekundären Endpunkten zu, regen dementsgegenüber aber (s.o.) an, Gesamtmortalität als Teil des kombinierten primären Endpunktes zu wählen und stattdessen kardiovaskuläre Mortalität als sekundären Endpunkt einzusetzen. Telefonische Nachsorge, Einholung der Informationen von niedergelassenen Kollegen, ambulante Nachkontrolle nach 6 Monate, 12 Monaten und 2 Jahren. Für Lebensqualität eignet sich aus unserer Erfahrung besonders der EQ-5D. Wir regen zusätzlich die Hinzunahme von Schlaganfall und interventionsassoziierten Komplikationen an.

²⁸ Virbickiene, A., et al., Imaging Predictors of Left Ventricular Functional Recovery after Reperfusion Therapy of ST-Elevation Myocardial Infarction Assessed by Cardiac Magnetic Resonance. J Cardiovasc Dev Dis, 2023. 10(7).

²⁹ Stone, G.W., et al., Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. J Am Coll Cardiol, 2016. 67(14): p. 1674-83.

³⁰ Skarabis, H., et al., Sustainability of C-Reactive Protein Apheresis in Acute Myocardial Infarction-Results from a Supplementary Data Analysis of the Exploratory C-Reactive Protein in Acute Myocardial Infarction-1 Study. J Clin Med, 2022. 11(21).

E. Studientyp und Beobachtungszeitraum

6. Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden?

Überlegungen des G-BA: Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) multizentrisch durchzuführen.

Einschätzende(r)	Antwort
DGIIN	Die Fragestellung kann nur mittels RCT geklärt werden.
Pentracor	Ja, wir stimmen mit der Überlegung des G-BA zum Studientyp überein, dass die Studie randomisiert, kontrolliert und multizentrisch durchgeführt werden sollte.
DGK	Wir stimmen zu.

7. Stimmen Sie mit dieser Überlegung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie bzgl. dieser Vorgabe?

Überlegungen des G-BA: Der Beobachtungszeitraum beträgt 24 Monate (s. primärer Endpunkt). Eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 24 Monaten (nach der Intervention) wird als angemessen angesehen, um die Dauerhaftigkeit der Veränderungen abschätzen zu können

Einschätzende(r)	Antwort
DGIIN	Der Beobachtungszeitraum ist, auch in Anbetracht der ansonsten zu niedrigen Eventrate, sinnvoll gewählt.
Pentracor	Ja, wir stimmen zu, dass der Beobachtungs-zeitraum 24 Monate betragen sollte. Dieser Zeitraum ist ausreichend, um alle primären und sekundären Endpunkte abschätzen zu können.
DGK	Wir stimmen zu. Eine längere Beobachtungsdauer erhöht die Ereignisrate und senkt damit die Fallzahl, führt aber zu mehr lost to follow-up und einer deutlich längeren Gesamtstudiendauer. Insgesamt sind 24 Monate ein guter Kompromiss.

8. Stimmen Sie mit der Überlegung des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Einwände oder Vorschläge haben Sie gegen diese Vorgaben?

Überlegungen des G-BA: Die Personen, die die Endpunkte erheben und die Personen, die die Endpunkte auswerten, sollen gegen die Intervention verblindet sein.

Einschätzende(r)	Antwort
DGIIN	Eine Verblindung für die genannten Personengruppen ist absolut sinnvoll.
Pentracor	Wir stimmen zu, dass die Personen, die die Endpunkte erheben und die Personen, die die Endpunkte auswerten, gegen die Intervention verblindet sein sollten. Das Behandlungspersonal ist unverblindet.
DGK	Wir stimmen zu.

F. Ergänzung

9. Ist Ihnen bekannt, in wie vielen Einrichtung in Deutschland die CRP-Apherese bereits angewendet wird?

Einschätzende (r)	Antwort
DGIIN	Nein.
Pentracor	Die CRP-Apherese ist in Deutschland bereits an 10 bis 20 Zentren etabliert.
DGK	Unseres Wissens wenden aktuell folgende Einrichtungen die CRP-Apherese an (Klinikverbund Allgäu [Kempten/Immenstadt], DIAKO-Krankenhaus Flensburg, Universitätsklinik Herzzentrum Dresden, Universitätsklinikum Halle [Saale], Johannes Wesling Klinik Minden, Universitätsklinikum Jena, Universitätsklinikum Homburg/Saar, Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe Berlin, Jüdisches Krankenhaus Berlin, Marienhospital Gelsenkirchen, Herzzentrum Leipzig – Universitätsklinik für Kardiologie).

10. Als Anforderungen hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung der Studienzentren, wird insbesondere die Durchführung durch geschultes und erfahrenes Fachpersonal an Krankenhäusern mit einem etablierten Herzkatheterlabor und einer Abteilung, in der Apheresen durchgeführt werden können, die Nähe zu einer Intensivstation bzw. eine Möglichkeit, auf Notfallsituationen reagieren zu können und die Verordnung und Überwachung der Antikoagulation durch qualifiziertes ärztliches Personal vorgeschlagen. Sind das aus Ihrer Sicht alle Anforderungen zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.

Einschätzende (r)	Antwort
DGIIN	Die Beschreibung trifft sicherlich auf viele geeignete Studienzentren zu und sind insgesamt sinnvoll. Ggf. kann noch eine „Run in“-Phase, z.B. Einschluss von 2 Patient:innen in eine Beobachtungsstudie, diskutiert werden um die Qualität

Einschätzende (r)	Antwort
	der Studienzentren zu evaluieren bzw. die Abläufe vor dem tatsächlichen Start des Einschlusses zu schärfen.
Pentracor	Das Studienpersonal sollte hinsichtlich klinischer Prüfungen mit Medizinprodukten geschult sein (Grundlagenkurs, Aufbaukurs für Leitung eines Prüfungsteams). Die CRP-Apherese sollte frühzeitig nach der PCI durch das Herzkatheter Labor von nachweislich qualifiziertem, geschultem und erfahrenem Personal durchgeführt werden. Die räumlichen und technischen Voraussetzungen (Geräte, Steckdosen) dafür sollten vorhanden sein. Die Antikoagulation muss ärztlich verordnet und überwacht werden. Um auf mögliche Nebenwirkungen und Notfallsituationen schnell und adäquat reagieren zu können, sollte ärztliches Personal umgehend verfügbar und die Nähe zu einer Intensivstation gewährleistet sein. Ein MRT am Zentrum ist von Vorteil.
DGK	Diese Anforderungen sind zutreffend. Zusätzlich wäre auch eine Kooperation mit einem Apheresezentrum (MVZ) anstelle einer eigenständigen Abteilung für die Durchführung der Apheresen möglich. Absolute Notwendigkeit besteht für die Wahl eines effizienten Studienbüros für die Erprobungsstudie.

11. Wie viele Studienzentren in Deutschland kämen (unter diesen Anforderungen) für die geplante Erprobungsstudie prinzipiell in Frage? Bitte berücksichtigen Sie hierbei auch mögliche periprozedurale Risiken ihrer Anwendung.

Einschätzende (r)	Antwort
DGIIN	Die Anforderung sollten alle Krankenhäuser erfüllen, die eine PCI-Bereitschaft anbieten bzw. über eine vollumfängliche Intensivstation verfügen.
Pentracor	Grundsätzlich kommen in Deutschland ca. 100 Studienzentren in Betracht. Realistischerweise beträgt die Anzahl infrage kommender Zentren vermutlich 30 bis 40.
DGK	Wir sehen es als realistisch an, dass etwa 20-30 Studienzentren an der Erprobung teilnehmen (deutsche Universitätskliniken plus wenigstens die o.g. außeruniversitären Zentren).

12. Wie viele Studienzentren sollten initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen? Im Rahmen der Studienplanung sollte geprüft werden, wie viele Studienzentren erforderlich sind, um die Rekrutierung von insgesamt 500 bis 1000 Patientinnen und Patienten innerhalb von 30 Monaten abschließen zu können. Damit

könnte eine Erprobungsstudie nach insgesamt etwa 6 Jahren aussagekräftige Ergebnisse erbringen.

Einschätzende (r)	Antwort
DGIIN	Eine konservative Schätzung wäre, dass pro Zentrum und pro Monat 2 Patient:innen für die Studie in Frage kommen (entsprechend ca. 60 Patient:innen pro Zentrum und somit 8-16). Da davon auszugehen ist, dass nicht alle Zentren gleichzeitig initiiert werden und ggf. Zentren im Verlauf der Studie ihre Teilnahme zurückziehen bzw. das anvisierte Einschlussziel nicht erreichen, sollte in Anbetracht der Menge an zur Verfügung stehenden potentiellen Studienzentren eine größere Anzahl an teilnehmenden Zentren anvisiert werden (eher 20-25).
Pentracor	Es sollten ca. 30 bis 40 Zentren initiiert werden, um die Studie in angemessener Zeit abzuschließen.
DGK	Wir denken, dass etwa 30 initiiert werden sollten. Das entspricht etwa 34 Patientinnen/en pro Monat, d.h. bei geübten Zentren und der oben aufgeführten Erweiterung auf Hebungsinfarktes jedweder Lokalisation ca. 2 Patientinnen und Patienten pro Monat, d.h. ca. 15-20 Zentren. Training i.R. des CAMI-Registers nötig.

13. Welche Maßnahmen wären erforderlich, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten?

Einschätzende (r)	Antwort
DGIIN	Auswahl eines geeigneten, engagierten PI, welcher regelmäßigen und guten Kontakt zu den Zentren hat und diese motiviert. Da dies sehr zeitintensiv ist, sollte ggf. ein System bestehend aus zwei gleichwertigen Co-PIs etabliert werden.
Pentracor	Folgende Maßnahmen werden benötigt, um eine zügige Rekrutierung zu gewährleisten: • Auswahl studienereffizienter Zentren in Ballungsgebieten bzw. Gebieten mit großem Einzugsbereich • Zentren mit Behandlung von mehr als 140 akuten Myokardinfarkten pro Jahr • Schulung des Personals (regelmäßige Studientreffen, Newsletter) • Identifizierung potenzieller Studienteilnehmer (Bereitstellung von Studienpersonal, Nutzung der Krankenhausdatenbank, Analysesoftware), Erstellung eines Screening-Prozesses Kommunikation mit möglichen Studienteilnehmern
DGK	Training der Zentren i.R. des CAMI-Registers bis zum Studienbeginn.

14. Gibt es aus Ihrer Sicht Aspekte zu berücksichtigen, welche die geplante Studiendurchführung erschweren könnten? (Beispielsweise geplante oder laufende Studien mit Rekrutierung derselben Patientengruppen im Indikationsgebiet der Erprobungsstudie)

Einschätzende (r)	Antwort
DGIIN	Es laufen sicherlich mehrere Studien, welche um dieses Patient:innenkollektiv konkurrieren, dies sollte bei der Auswahl der Studienzentren beachtet werden.
Pentracor	Die Studiendurchführung könnte durch eine zu langsame Rekrutierung aufgrund struktureller Probleme erschwert werden. Im Zuge der geplanten Krankenhausreform in Deutschland soll es zur Zuweisung bestimmter Leistungsgruppen sowie zur Einführung von Versorgungsstufen kommen. Möglicherweise könnte die Studie hierdurch – trotz geplanter Übergangsphase – durch Änderung der bisherigen Struktur beeinflusst werden. Weiterhin sollten möglichst Zentren, die mehr als 140 Fälle von Patienten mit akutem Myokardinfarkt pro Jahr behandeln, ausgewählt werden. Wenn das nicht ausreicht, müsste auf Kliniken mit geringeren Fallzahlen zurückgegriffen werden Kompetitierende Studien im engeren Sinne: • CRP Apherese in STEMI (NCT04939805) Kompetitierende Studien im weiteren Sinne die Studienpopulation betreffend: • Remote Ischemic Conditioning With Local Ischemic Postconditioning in High-Risk ST-elevation Myocardial Infarction (RIP-HIGH) (NCT04844931) Da die primäre Versorgung streng nach den aktuellen Leitlinien erfolgt^{31 32 33} und die Studienprozedur im Anschluss erfolgt, ist die Durchführbarkeit gegeben. Die Versorgungsrealität wird angemessen berücksichtigt.
DGK	Aktuell ist eine GBA-Erprobungs-Richtlinie „Hyperoxämische Therapie (SSO2-Therapie) bei akutem Vorderwandinfarkt“ in Planung und damit möglicherweise zu einem späteren Zeitpunkt kompetitiv hinsichtlich der Kohorte „akuter Myokardhebungsinfarkt“. Allerdings ist aufgrund der Größe der Kohorte keine signifikante Konkurrenz zu erwarten.

³¹ Ibanez, B., et al., 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J, 2018. 39(2): p. 119-177.

³² Collet, J.P., et al., 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2021. 74(6): p. 544.

³³ Neumann, F.J., et al., 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J, 2019. 40(2): p. 87-165.

15. Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?

Einschätzende (r)	Antwort
DGIIN	Ja.
Pentracor	Da die primäre Versorgung streng nach den aktuellen Leitlinien erfolgt ^{34 35 36} und die Studienprozedur im Anschluss erfolgt, ist die Durchführbarkeit gegeben. Die Versorgungsrealität wird angemessen berücksichtigt.
DGK	Grundsätzlich ist aus unserer Perspektive die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit angemessen berücksichtigt. Ob und in welchem Umfang im weiteren Verlauf die Methode von den Patienten angenommen wird, bleibt selbstverständlich abzuwarten. Ansonsten schreiben die Autoren der CAMI-1 Studie dazu, dass die Anwendung zeit- und personalintensiv sei und die lokale Infrastruktur der meisten Zentren einen Einschluss in die Apherese nur von Montag bis Mittwoch zuließ. ²⁰

16. Wie groß schätzen Sie die in Frage kommende Patientenpopulation (Patientinnen und Patienten mit akutem Vorderwandhebungsinfarkt, erfolgreicher PCI und erhöhtem CRP-Plasmaspiegel)?

Einschätzende (r)	Antwort
DGIIN	Siehe Oben.
Pentracor	Die in Frage kommende Patientenpopulation beträgt etwa 4000 bis 5000 Patienten pro Jahr.
DGK	Valide Zahlen mit direktem Bezug auf die angefragte Intervention sind nicht verfügbar. Umgekehrt beträgt die infrage kommende Patientenzahl im Sinne der Eckpunkte dieser Erp-RL in Deutschland ca. 4.000/Jahr.

³⁴ Ibanez, B., et al., 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J, 2018. 39(2): p. 119-177.

³⁵ Collet, J.P., et al., 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2021. 74(6): p. 544.

³⁶ Neumann, F.J., et al., 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J, 2019. 40(2): p. 87-165.

17. Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten

Einschätzende (r)	Antwort
DGIIN	-
Pentracor	Zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten, sind nicht bekannt.
DGK	Folgende Aspekte bedürfen expliziter Benennung: • Umgang mit bakteriellen Superinfektionen/antibiotische Therapie post-Infarkt (Argumente: homogenes Studienkollektiv vs. analoge Pathophysiologie durch zusätzlich infektionsbedingtes CRP bei erfahrungsgemäß fehlenden safety concerns) Also: CRP-Apherese sollte unabhängig von bakteriellen Infektionen/antibiotischer Therapie durchgeführt werden. Definition Ausschlusskriterien definiert werden. Hier Orientierung z.B. an der CAMI-1-Studie.

G. Überlegungen des G-BA zur näherungsweise Fallzahlschätzung

- 18. Die Fallzahlschätzung basiert auf dem primären Endpunkt „Rate schwer-wiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 24 Monaten“ (s. primärer Endpunkt). Basierend auf den Ergebnissen von 2 Registerstudien wird für die Kontrollgruppe (Standardversorgung) als Basisrisiko eine Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 24 Monaten von 20 % angenommen. Mit einer Studie der Größenordnung von 500 bis 1000 Patientinnen und Patienten wäre es möglich (bei Zugrundelegung eines Signifikanzniveaus von 5 % bei zweiseitiger Testung und einer Power von 90 %) einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich der Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse zu zeigen, wenn der wahre Effekt eine Größe von OR = 0,6 (1000 Patientinnen und Patienten) bzw. von OR = 0,5 (500 Patientinnen und Patienten) besäße. Bei 1000 Patientinnen und Patienten würde dies einer um 30 % geringeren Rate an Ereignissen des primären Endpunkts nach 24 Monaten in der Interventions- gegenüber der Kontrollgruppe entsprechen (14 % versus 20 %). Bei 500 Patientinnen und Patienten würde dies einer um 45 %**

geringeren Rate entsprechen (11 % versus 20 %). Eine verbindliche Fallzahlplanung muss im Rahmen der konkreten Studienplanung durchgeführt werden.

Einschätzende (r)	Antwort
DGIIN	Da die Studie in Deutschland durchgeführt werden soll wäre es empfehlenswert, die Fallzahlschätzung basierend auf Daten deutscher Patient:innen durchzuführen. Dies sollte gut möglich sein, da die Datenqualität hierzu gut ist und einige hochqualitative Register vorliegen (in erster Linie ist hier das BACC Register des Universitären Herz- und Gefäßzentrums in Hamburg zu nennen).
Pentracor	Der beschriebene Ansatz zur Fallzahlschätzung berücksichtigt nicht die Schwere der einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts. Dies kann jedoch durch die Auswertung der Daten mithilfe geeigneter statistischer Methoden (wie z. B. Finkelstein-Schoenfeld Methode oder Win Ratio) durchgeführt werden³⁷. Aus der Literatur³⁸ lässt sich abschätzen, dass eine Win Ratio von ca. 1,3 zu erwarten ist. Die Fallzahlschätzung für eine Win Ratio Analyse ist von der erwarteten Win Ratio, der Gruppenverteilung, dem Anteil der zu erwartenden Unentschieden, dem Signifikanzniveau und der Power abhängig³⁹. Mit den vorgegebenen Daten für Signifikanzniveau und Power, einer Win Ratio von 1,3 und einem geschätzten Anteil von 40 % Unentschieden ergibt sich bei gleichmäßigen Gruppen eine Fallzahl von 1900 Patienten (gesamt). Zusätzlich sollte eine Dropoutrate von ca. 10 % berücksichtigt werden. Abgesehen von den o. g. Punkten ist die vorgeschlagene Fallzahlplanung ungenau. Die angenommene Senkung von 20 % auf 14 % entspricht nicht der angegebenen Odds Ratio von 0,6, sondern einer Odds Ratio von 0,65. Damit ergibt sich eine Fallzahl von mehr als 1600 Patienten (ca. 820 pro Gruppe). Eine Senkung der Ereignisrate auf 11 % ist nicht zu erwarten.
DGK	Ausgehend von den Daten der CAMI-1 Studie und den seitens Prof. Kastrati zur Methode publizierten Ergebnissen – insbesondere der dort gezeigten Reduktion der Infarktgröße und der daraus resultierenden, abgeschätzten Veränderung der o.a. Endpunkte ergibt sich unter Verwendung der Daten von Stone et al eine Win-Ratio von 1,3. Unter Annahme eines Dropout von 10% ergibt sich eine Gesamtfallzahl von ca. 1.900 Patienten. Wir merken jedoch an, dass diese Fallzahlplanung nur aufgrund der existenten formal sehr limitierten Datenlage erfolgen kann und damit auf

³⁷ Yu, R.X. and J. Ganju, Sample size formula for a win ratio endpoint. Stat Med, 2022. 41(6): p. 950-963.

³⁸ Stone, G.W., et al., Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. J Am Coll Cardiol, 2016. 67(14): p. 1674-83.

³⁹ Yu, R.X. and J. Ganju, Sample size formula for a win ratio endpoint. Stat Med, 2022. 41(6): p. 950-963.

Einschätzende (r)	Antwort
	Basis einer Kohorten-Studie von 45 Apherese-Patienten vs. 38 Kontrollen. Damit ist die statistische Konfidenz verhältnismäßig weit. Daher schlagen wir vor, entweder eine obligate Re-Adjustierung der Fallzahlplanung im Protokoll zu verankern, sobald weitere Daten verfügbar sind, oder die Daten der aktuell seit 04/2021 rekrutierenden CRP-STEMI Studie (ClinicalTrials.gov ID: NCT04939805) mit der Universität Innsbruck als Sponsor, abzuwarten. Diese single-blind randomisierte Multicenter-Studie hat den primären Endpunkt Infarktgröße und klinische Endpunkte als sekundäre Endpunkte. Da die Infarktgröße mit den o.a. Endpunkten der Erprobungsrichtlinie korreliert, wird das Ausmaß der Reduktion der Infarktgröße eine Extrapolation des Effekts der Intervention auf den primären Endpunkt der Erp-RL erleichtern und eine deutlich validere Fallzahlkalkulation erlauben. Das voraussichtliche Rekrutierungsende der CRP-STEMI Studie ist für 04/2025 avisiert.

H. Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie (Beispiel)

19. Für Studien mit großer Fallzahl (hier ca. 500 bis 1000 Patientinnen und Patienten) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,5 bis 3 Millionen € berechnen.

Einschätzende (r)	Antwort
DGIIN	Die Schätzung scheint realistisch, jedoch würde eine höhere Vergütung sicherlich den Einschluss der Studie beschleunigen und hierdurch die Erfolgchance verbessern bzw. andere laufende Kosten reduzieren.
Pentracor	Die geschätzten Studienkosten betragen incl. MRT-Substudie vermutlich 4000 € pro Studienteilnehmer.
DGK	Abhängig vom finalen Studienplan wären wir unsicher, ob für ein kontinuierliches Follow-up von 24 Monaten die angegebenen 3000 € vollumfänglich ausreichend sind.

IV. Literaturlisten

a. Literaturliste von Pentracor GmbH

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Sheriff A et al.
	TI:	Being Eaten Alive: How Energy-Deprived Cells Are Disposed of, Mediated by C-Reactive Protein-Including a Treatment Option
	SO:	Biomedicines, 2023. 11(8)
2	AU:	Buerke M; Sheriff A; Garlichs C.D.
	TI:	CRP-Apherese bei akutem Myokardinfarkt bzw. COVID-19
	SO:	Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2022
3	AU:	Alkouri A. et al
	TI:	The predictive role of early CRP values for one-year mortality in the first 2 d after acute myocardial infarction
	SO:	Biomarkers, 2022. 27(3): p. 293-298
4	AU:	Habib S et al
	TI:	CRP levels are higher in patients with ST elevation than non-ST elevation acute coronary syndrome
	SO:	Arq Bras Cardiol, 2011. 96(1): p. 13-7
5	AU:	Stone G et al
	TI:	Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials
	SO:	J Am Coll Cardiol, 2016. 67(14): p. 1674-83
6	AU:	Ries W et al
	TI:	C-Reactive Protein Apheresis as Anti-inflammatory Therapy in Acute Myocardial Infarction: Results of the CAMI-1 Study
	SO:	Front Cardiovasc Med, 2021. 8: p. 591714
7	AU:	Skarabis H et al
	TI:	Sustainability of C-Reactive Protein Apheresis in Acute Myocardial Infarction-Results from a Supplementary Data Analysis of the Exploratory C-Reactive Protein in Acute Myocardial Infarction-1 Study
	SO:	J Clin Med, 2022. 11(21)
8	AU:	Pepys M; Hirschfield G
	TI:	C-reactive protein: a critical update

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	SO:	J Clin Invest, 2003. 111(12): p. 1805-1812
9	AU:	Kushner I; Broder M; Karp D
	TI:	Control of the acute phase response. Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction
	SO:	J Clin Invest, 1978. 61(2): p. 235-242
10	AU:	Saleh N et al
	TI:	Response of serum C-reactive protein to percutaneous coronary intervention has prognostic value
	SO:	Clin Chem, 2005. 51(11): p. 2124-30
11	AU:	Saleh N et al.,
	TI:	Stent implantation, but not pathogen burden, is associated with plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels after percutaneous coronary intervention in patients with stable angina pectoris
	SO:	Am Heart J, 2005. 149(5): p. 876-82
12	AU:	Berk B; Weintraub W; Alexander R
	TI:	Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease
	SO:	Am J Cardiol, 1990. 65(3): p. 168-72
13	AU:	Kushner I; Broder M; Karp D
	TI:	Control of the acute phase response. Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction
	SO:	J Clin Invest, 1978. 61(2): p. 235-242
14	AU:	Ibanez B et al
	TI:	2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myo-cardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)
	SO:	Eur Heart J, 2018. 39(2): p. 119-177
15	AU:	Collet J et al.,
	TI:	ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation
	SO:	Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2021. 74(6): p. 544
16	AU:	Neumann F. et al
	TI:	2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	SO:	Eur Heart J, 2019. 40(2): p. 87-165
17	AU:	Virbickiene A et al
	TI:	Imaging Predictors of Left Ventricular Functional Recovery after Reperfusion Therapy of ST-Elevation Myocardial Infarction Assessed by Cardiac Magnetic Resonance
	SO:	J Cardiovasc Dev Dis, 2023. 10(7)
18	AU:	Karwowski J; Gierlotka M; Gasior M et al
	TI:	Relationship between infarct artery location, acute total coronary occlusion, and mortality in STEMI and NSTEMI patients
	SO:	Pol Arch Intern Med 2017; 127(6): 401-411. https://dx.doi.org/10.20452/pamw.4018
19	AU:	Entezarjou A; Mohammad M; Andell P et al
	TI:	Culprit vessel: impact on short-term and long-term prognosis in patients with ST-elevation myocardial infarction
	SO:	Open Heart 2018; 5(2): e000852. https://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2018-000852 .
20	AU:	Yu R; Ganju J
	TI:	Sample size formula for a win ratio endpoint
	SO:	Stat Med, 2022. 41(6): p. 950-963

b. Literaturliste von DGK

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Ries W et al.
	TI:	C-Reactive Protein Apheresis as Anti-inflammatory Therapy in Acute Myocardial Infarction: Results of the CAMI-1 Study
	SO:	Front Cardiovasc Med. 2021 Mar 10;8:591714. doi: 10.3389/fcvm.2021.591714. eCollection 2021

Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V :

C-reaktive Protein (CRP)-Apherese bei akutem

GKV-SV	DKG, KBV, PatV
Herzvorderwandinfarkt mit ST-Hebung	Herzinfarkt

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ folgende Richtlinie zur Erprobung beschlossen.

I. Die Richtlinie zur Erprobung wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der C-reaktiven Protein (CRP)-Apherese bei akutem

GKV-SV	DKG, KBV, PatV
Herzvorderwandinfarkt mit ST-Hebung	Herzinfarkt

§ 1 Zielsetzung

¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der CRP-Apherese zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit akutem

GKV-SV	DKG, KBV, PatV
Herzvorderwandinfarkt mit ST-Hebung	Herzinfarkt

durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. ²Die für die Beantwortung dieser Frage in ihrer Konkretisierung nach § 2 notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. ³Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der

wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

§ 2 Fragestellung

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit akutem

GKV-SV	DKG, KBV, PatV
Herzvorderwandinfarkt mit ST-Hebung	Herzinfarkt

nach bereits durchgeführter perkutaner Koronarintervention (PCI) und erhöhtem CRP-Plasmaspiegel eine Behandlung mit der CRP-Apherese in Ergänzung zur Standardbehandlung im Vergleich zur alleinigen Standardbehandlung bezüglich des Endpunkts Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse überlegen ist

§ 3 Population

¹In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit einem

GKV-SV	DKG, KBV, PatV
erstmaligen akuten Herzvorderwandinfarkt mit ST-Hebung,	akuten Herzinfarkt,

bei denen bereits eine PCI durchgeführt wurde und deren CRP-Plasmaspiegel

GKV-SV	DKG, KBV, PatV
erhöht ist. ² Durch die UWI ist der Grenzwert einer behandlungsbedürftigen Erhöhung des CRP-Plasmaspiegels nach Symptombeginn derart festzulegen und zu begründen, dass sicherstellt ist, dass nur Patientinnen und Patienten mit systemisch starker Erhöhung des CRP-Plasmaspiegels die Intervention erhalten. ³ Die	über einem von der UWI festzulegenden Grenzwert innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn liegt. ² Die

weiteren Ein- und geeignete Ausschlusskriterien (zum Beispiel Alter und Komorbiditäten) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Satz 1 ermöglicht wird.

§ 4 Intervention und Vergleichsintervention

(1) ¹Die Prüfintervention besteht in der

GKV	DKG, KBV, PatV
	(mehrmaligen)

Abreicherung von CRP aus dem Blutplasma in einem extrakorporalen Verfahren (Apherese) als zusätzliche therapeutische Maßnahme zu einer standardmäßigen Nachversorgung nach Rekanalisation mittels PCI.

GKV	DKG, KBV, PatV
² Eine Wiederholung der Apheresebehandlung erfolgt höchstens zwei weitere Male.	

- (2) ¹Die Vergleichsintervention ist die standardmäßige Nachversorgung nach Rekanalisation mittels PCI. ²Diese umfasst insbesondere eine leitliniengerechte antithrombotische Begleittherapie

§ 5 Endpunkte

- (1) ¹Primärer Endpunkt ist die Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse über einen 24-monatigen Beobachtungszeitraum (siehe § 6). ²Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der mindestens die Komponenten kardiovaskuläre Mortalität, herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung und nicht tödlicher Myokardinfarkt umfassen soll. ³Sofern weitere Einzelkomponenten aufgenommen werden, sollten nur patientenrelevante Einzelkomponenten vergleichbarer Schwere berücksichtigt werden. ⁴Die Komponenten sollen zudem auch einzeln betrachtet werden.
- (2) ¹Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:
- Gesamtmortalität
 - kardiale Morbidität
 - Hospitalisierungen (gesamt, aus kardialen Gründen)
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse
- ²Die Operationalisierung der Endpunkte sowie die Erhebung und die Operationalisierung weiterer Endpunkte sind jeweils zu begründen.
- (3) Sofern vorhanden, sind für alle Endpunkte validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

- (1) ¹Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. ²Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.
- (2) Die Personen, die die Endpunkte erheben, und die Personen, die die Endpunkte auswerten, sollen gegen die Intervention verblindet sein.
- (3) Die patientenindividuelle (Nach-)Beobachtungszeit beträgt mindestens 24 Monate (siehe § 5 Absatz 1).
- (4) Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer und diagnostischer Interventionen mit Bezug zum Vorderwandinfarkt oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sind zu dokumentieren.

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

Es ist in jedem Studienzentrum sicherzustellen, dass die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen, anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.

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

- (1) Im Auftrag an die UWI ist diese – unabhängig davon, ob die Erprobung durch den G-BA oder Hersteller oder Unternehmen durchgeführt wird – insbesondere zu verpflichten,
 - a) ein Studienprotokoll zu erstellen und dieses sowie gegebenenfalls die Amendments unverzüglich nach Fertigstellung an den G-BA zur weitergehenden Information zu übersenden,
 - b) die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie und bei Abweichungen gegenüber diesen Vorgaben eine Begründung bei Übersendung des Studienprotokolls darzulegen,
 - c) die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und den Eintrag regelmäßig zu aktualisieren und den G-BA hierüber zu informieren,
 - d) zur Durchführung der Erprobung nach den Anforderungen der Richtlinie und nach Maßgabe des Auftrags, einschließlich der datenschutzkonformen Erhebung, Speicherung und Nutzung der Daten und der Einholung von erforderlichen Genehmigungen,
 - e) Bericht zu erstatten an den G-BA bei Abweichungen von den Vorgaben in der Erprobungs-Richtlinie,
 - f) zur Auswahl der Leistungserbringer, Festsetzung und Auszahlung der angemessenen Aufwandsentschädigung an diese,
 - g) zur Auswertung der Studie,
 - h) unverzüglich nach Abschluss der Studie den Studienbericht, der entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist, zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den G-BA zu übermitteln,
 - i) dem G-BA das Recht einzuräumen, ihm auf seine Kosten eine nachträgliche Datenauswertung zur Verfügung zu stellen und
 - j) dem G-BA das Recht zur Veröffentlichung zumindest der Synopse des Studienberichts sowie weitergehender für seine Entscheidung relevanter Informationen aus dem Studienbericht und aus den nachträglichen Datenauswertungen einzuräumen.

- (2) ¹Wird die Studie vom G-BA durchgeführt, ist die UWI in diesem Fall zu verpflichten, an den G-BA zu festgelegten Meilensteinen Bericht zu erstatten. ²Außerdem ist die UWI in Ergänzung der Verpflichtung nach Absatz 1 Buchstabe j zu beauftragen, dass sie die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts durch den G-BA zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht und dem G-BA das Recht einräumt, im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse den Studienbericht zu veröffentlichen. ³Die UWI arbeitet vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammen und hat dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen
- (3) ¹Wird die Studie durch Medizinproduktehersteller oder Unternehmen durchgeführt, sind diese verpflichtet, die Anforderungen dieser Richtlinie an die Durchführung und Auswertung der Erprobung zu beachten. ²Um sicherzustellen, dass eine durchgeführte Studie den Anforderungen dieser Richtlinie entspricht und geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, haben die durchführenden Medizinproduktehersteller und Unternehmen dem G-BA das Studienkonzept zur Prüfung vorzulegen und zu erklären, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist. ³Bei positivem Ergebnis der Überprüfung bescheinigt der G-BA die Konformität des vorgelegten Studienkonzepts mit den Anforderungen dieser Richtlinie und dass damit die im Rahmen der Erprobung erbrachten Leistungen von der GKV übernommen werden; andernfalls teilt er die bestehenden Defizite mit.“

II. Die Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschlusssentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V:
C-reaktive Protein (CRP)-Apherese bei akutem

GKV-SV	DKG, KBV, PatV
Herzvorderwandinfarkt mit ST-Hebung	Herzinfarkt

Vom T. Monat JJJJ

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Hintergrund.....	3
2.2	Zu § 1 Zielsetzung	4
2.3	Zu § 2 Fragestellung.....	4
2.4	Zu § 3 Population.....	5
2.5	Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention.....	6
2.6	Zu § 5 Endpunkte.....	7
2.7	Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum.....	8
2.8	Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung.....	9
2.9	Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung	9
3.	Würdigung der Stellungnahmen	11
4.	Bürokratiekostenermittlung	11
5.	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerfO..	11
6.	Verfahrensablauf.....	12
7.	Fazit	13

1. Rechtsgrundlage

Gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) können unabhängig von einem Beratungsverfahren nach § 135 oder § 137c SGB V Hersteller eines Medizinprodukts, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode maßgeblich beruht und Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter einer neuen Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beantragen, dass dieser eine Richtlinie zur Erprobung der neuen Methode nach § 137e Absatz 1 SGB V beschließt.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

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

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

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

2.2 Zu § 1 Zielsetzung

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

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

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

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß **Satz 4** bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Anzahl der Studienvisiten sowie der Maßnahmen zur Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 3 VerfO neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der UWI.

2.3 Zu § 2 Fragestellung

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

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

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

2.4 Zu § 3 Population

Zu Satz 1

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

GKV-SV	DKG, KBV, PatV
Einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit einem erstmaligen akuten Herzvorderwandinfarkt mit ST-Hebung, bei denen bereits eine PCI durchgeführt wurde und deren CRP-Plasmaspiegel erhöht ist.	Da in der potentialbegründenden Studie CAMI-11 neben den auch im Erprobungsantrag adressierten Patientinnen und Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt auch Patientinnen und Patienten mit akutem Hinterwandinfarkt eingeschlossen wurden, und sich ein Teil der Fachgesellschaften in den ersten Einschätzungen für eine Erweiterung der Population ausgesprochen hat, wurde die Fragestellung auf Patientinnen und Patienten mit akutem Herzinfarkt erweitert. Die genaue Studienpopulation ist jedoch von der UWI zu definieren und zu begründen. Eingeschlossen werden können Patientinnen und Patienten mit einem akuten Herzinfarkt, bei denen bereits eine perkutane Koronarintervention durchgeführt wurde und deren CRP-Plasmaspiegel über einen von der UWI festzulegenden Grenzwert innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn liegt. Dieser Grenzwert ist im Rahmen der konkreten Studienplanung zu begründen und festzulegen. In der antragsbegründenden Studie betrug der Grenzwert 18 mg/l. Sofern die Studie mit mehreren Infarktlokalisationen durchgeführt wird, ist eine Subgruppenanalyse diesbezüglich vorzusehen.
Zu Satz 2: Von der UWI ist der Grenzwert einer behandlungsbedürftigen, systemisch starken Erhöhung des CRP-Plasmaspiegels nach Symptombeginn derart festzulegen und zu begründen, dass sicherstellt ist, dass nur diejenigen Patientinnen und Patienten die Intervention erhalten, die auch tatsächlich von dieser profitieren können. So betrug der mediane Grenzwert zum Zeitpunkt der (ersten)	

Apherese in der potenzialbegründenden nichtrandomisiert-kontrollierten CAMI-1-Studie¹ 23,0 mg/l. Jedoch war die Spannweite mit 9 mg/l bis 279 mg/l sehr groß. Andere Studien, die dem Antrag auf Erprobung beigelegt waren, definieren systemisch leicht bzw. stark erhöhte CRP-Spiegel mit 10 mg/l bzw. 100 mg/l². Aus dem Einschätzungsverfahren ist dem G-BA bekannt, dass z. B. bereits die Durchführung einer PCI den CRP-Plasmaspiegel zumindest temporär erhöhen kann. Entsprechend ist ein Grenzwert so zu wählen, dass nur diejenigen Patientinnen und Patienten die Intervention erhalten, die auch tatsächlich von dieser profitieren können.	
Zu Satz 3:	Zu Satz 2:

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

2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Zu Absatz 1:

Satz 1: Für das für die Prüfintervention eingesetzte Medizinprodukt muss die Verkehrsfähigkeit vorliegen und sowohl die Studienpopulation als auch der insoweit verfolgte Einsatzzweck von der Zweckbestimmung umfasst sein.

GKV	DKG, KBV, PatV
Die vorgeschlagene Prüfintervention umfasst eine CRP-Apheresebehandlung. Ihre Durchführung erfolgt ergänzend nach Rekanalisation mittels PCI.	Die vorgeschlagene Prüfintervention umfasst eine (mehrmalige) CRP-Apheresebehandlung. Ihre Durchführung erfolgt ergänzend nach Rekanalisation mittels PCI. Die Abstände zwischen Symptombeginn und erster Prüfintervention, als auch die Abstände zwischen der Erstintervention und

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

	Wiederholungsinterventionen sind von der UWI festzulegen und zu begründen. Ebenso ist von der UWI festzulegen und zu begründen, unter welchen Voraussetzungen Wiederholungsinterventionen zu erfolgen haben.
Die daneben indizierte standardmäßige Nachversorgung nach PCI, die insbesondere eine leitliniengerechte antithrombotische Begleittherapie umfasst, soll fortgeführt werden.	
Es erscheint zudem sinnvoll, einen Zielwert für die CRP-Konzentration zu definieren, zur Erfolgsmessung der Apheresebehandlung bzw. zur Feststellung, dass ggf. weitere Apheresebehandlungen nach Absatz 1 Satz 2 § 4 notwendig sind. Satz 2: Sofern erforderlich, kann die Apheresebehandlung höchstens zwei weitere Male wiederholt werden. Dies entspricht der Anzahl an maximal durchgeführten Apheresen sowohl in der potenzialbegründenden nichtrandomisiert-kontrollierten CAMI-1-Studie ¹ als auch der Gebrauchsanweisung sowie der Informationen aus weiteren, dem Antrag auf Erprobung beigefügten Unterlagen ³ .	

Zu Absatz 2:

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

2.6 Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz 1

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

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

Zu Absatz 2

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

Zu Absatz 3

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

2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Zu Absatz 1

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

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

Zu Absatz 2

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

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

Zu Absatz 3

Dieser Absatz regelt, dass eine ausreichend lange patientenindividuelle (Nach-) Beobachtungszeit für die Studie eingeplant werden soll, um hinreichende Informationen zu den Effekten der Intervention zu erhalten. Nach Einschätzung des G-BA ist dies jedenfalls nicht bei einer patientenindividuelle Beobachtungszeit von weniger als 24 Monaten gewährleistet. Aus der Literatur (Studie CAMI-14) zeigte sich innerhalb von 12 Monaten das Auftreten von Ereignissen, die eine stationäre Behandlung und koronare Revaskularisierung notwendig

machten. Eine Beobachtungszeit von 24 Monaten nach Beendigung der Intervention bzw. Vergleichsintervention wird allerdings als angemessen angesehen, weil innerhalb von 24 Monaten mehr Ereignisse auftreten, sodass sich dies günstig auf die erforderliche Fallzahl auswirken und damit auch die Erfolgsaussichten verbessern könnte.

Zu Absatz 4

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

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

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

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

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

Zu Absatz 1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zu Absatz 2

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

Die UWI hat über die vereinbarten Meilensteine dem Gemeinsamen Bundesausschuss gegenüber Bericht zu erstatten. Über Absatz 1 Buchstabe j) hinausgehend, hat der Gemeinsame Bundesausschuss im Auftrag mit der UWI festzulegen, dass diese die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht. Sie hat dem Gemeinsamen Bundesausschuss im Anschluss an deren

Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse das Recht zur Veröffentlichung des Studienberichts einzuräumen. Satz 3 legt fest, dass die UWI vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammenzuarbeiten und dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen hat. Die Verpflichtung ist ebenso im Vertrag mit der UWI zu regeln.

Zu Absatz 3

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

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

3. Würdigung der Stellungnahmen

Wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt.

4. Bürokratiekostenermittlung

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

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

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

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

Eine exakte Fallzahlkalkulation muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.

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

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

6. **Verfahrensablauf**

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

7. Fazit

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

GKV-SV	DKG, KBV, PatV
Herzvorderwandinfarkt mit ST-Hebung.	Herzinfarkt.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Stellungnahme zur Richtlinie zur Erprobung: C-reaktive Protein (CRP)-Apherese bei akutem Vorderwandinfarkt

DGIIN	
21.08.2024	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Die dargestellten Rahmenbedingungen für die geplante Studie zur Evaluation der CRP-Apharese bei akutem Vorderwandinfarkt sind sinnvoll.	Eine unter diesen Rahmenbedingungen durchgeführte Studie liefert mit hoher Wahrscheinlichkeit eine ausreichende Evidenz, um das Verfahren der CRP-Apharese in einem ausreichenden Maße zu testen.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

DGIIN		
Die Anhörung findet voraussichtlich Q3/Q4 2024 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

Stellungnahme zur Richtlinie zur Erprobung: C-reaktive Protein (CRP)-Apherese bei akutem Vorderwandinfarkt

Pentracor Healthcare Technology GmbH (PHCT)	
13.08.2024	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme bzw. Änderungsvorschläge jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
2.3 Zu § 2 Fragestellung	Der Einschätzung von GKV, DGK, KBV und PatV schließen wir uns an. Die UWI definiert und begründet die Studienpopulation.
2.4 Zu § 3 Population Zu Satz 1	Die Beschreibung der Studienpopulation trifft zu. Es sollte sich jedoch um einen Erstinfarkt handeln. Die Patientenpopulation mit einem akutem Vorderwandinfarkt kann anhand der Symptomatik, der Bildgebung und der anatomischen Gegebenheiten gut definiert werden. Die Pathogenese und die daraus folgenden Prozesse der Wundheilung des Vorderwandinfarktes unterscheiden sich nicht vom Hinterwandinfarkt. Daher ist sowohl ein Vorderwandinfarkt als auch ein Hinterwandinfarkt mit faktisch denselben Risiken für den Patienten verbunden. Auch bei zeitnaher Revaskularisierung mittels kardiologischer Intervention kommt es bei beiden Infarktarten aufgrund der abgelaufenen Hypoxie, des temporären Substratmangels und durch die Reperfusion induzierten Stoffwechseleränderungen der Zellen [1, 2] zu Gewebestrukturveränderungen und einer aseptischen Inflammation im Myokard. Die Folge ist eine komplement-vermittelte Akute-Phase-Reaktion. Daher erscheint es sinnvoll, sowohl Patienten mit akutem Hinterwandinfarkt als auch Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt einzuschließen. Ein Plasmaspiegel von 18 mg/l CRP innerhalb von 24 h nach Symptombeginn stellt nach aktuellem wissenschaftlichem

13.08.2024

	Kenntnisstand einen erprobten Grenzwert für die CRP-Apherese dar. Er definiert adäquat Patienten, die aufgrund der ablaufenden Inflammation ein Jahr nach dem akuten Myokardinfarkt ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko haben [3]. Mit zunehmender Größe des CRP-Gradienten innerhalb der ersten Stunden nach Infarkt steigt das Risiko für Komplikationen und Mortalität deutlich [4, 5]. Die Auswertung bisherig behandelter Patienten konnte zeigen, dass Patienten mit starkem CRP-Anstieg während der ersten 24 h nach einem Myokardinfarkt in besonders hohem Maße von der Apherese-Therapie profitieren konnten [1, 2, 6, 7]. Daher teilen wir die Ansicht von DGK, KBV und PatV, dass die Möglichkeit der Subgruppenanalyse bestehen sollte, sofern die UWI mehrere Infarktlokalisationen adressiert.
2.4 Zu § 3 Population Zu Satz 2	Ein Plasmaspiegel von 18 mg/l innerhalb von 24 h nach Symptombeginn stellt einen relevanten Grenzwert für den Einsatz der CRP-Apherese dar. Er definiert adäquat Patienten, die aufgrund ihrer überschießenden inflammatorischen Aktivität ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko ein Jahr nach dem akuten Myokardinfarkt haben [3]. Grundsätzlich gilt, dass mit zunehmender Größe des CRP-Gradienten innerhalb der ersten Stunden nach Infarkt das in der Folge bestehende Risiko für Komplikationen und Mortalität ansteigt [4, 5]. Für die CRP-Apherese konnte in diesem Zusammenhang darüber hinaus gezeigt werden, dass Patienten mit einem signifikanten CRP-Anstieg innerhalb der ersten 24 h nach dem Infarkt in besonders hohem Maße von der Apherese-Therapie profitierten [1, 2, 6, 7]. Der vom GKV-SV hinterfragte Einfluss der PCI auf den CRP-Wert kann im Gesamtkontext der ischämisch bedingten Akute-Phase-Reaktion schlecht beurteilt werden. Der initial durch die PCI ausgelöste CRP-Impuls ist örtlich und zeitlich begrenzt, der Gewebeschaden an Haut oder Endothel im Verhältnis zum Infarktareal klein. Die Länge der Intervention und die Anzahl der Stents dürften zwar ein geringes CRP-Signal auslösen, sind aber angesichts der inflammatorischen Gesamtsituation klinisch schlecht zu diskriminieren. Die Literatur diesbezüglich bietet deshalb kein einheitliches Bild.
2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention Zu Absatz 1:	Wir teilen die Ansicht, dass die vorgeschlagene Prüfintervention eine (mehrmalige) Behandlung mittels CRP-Apherese umfasst und ihre Durchführung ergänzend nach Rekanalisation mittels

13.08.2024

Satz 1	PCI erfolgt. Der Beginn der Behandlung erfolgt mit einem Abstand von 10 – 48 Stunden zum Symptombeginn. Das hyperakute Zeitfenster steht uneingeschränkt der Primärtherapie zur Verfügung. Da insbesondere kurz nach dem akuten Myokardinfarkt CRP ständig nachproduziert wird, muss die Behandlung 2 – 3 mal durchgeführt werden. Etabliert hat sich das folgende Schema: Die CRP-Apherese wird mindestens zweimal im Abstand von 24 ± 12 Stunden durchgeführt. Die erste Behandlung beginnt 10 – 48 Stunden nach Beginn der Symptome [6]. Eine dritte Apherese soll ebenfalls 24 ± 12 Stunden nach der zweiten Apherese durchgeführt werden, wenn der CRP-Wert 12 ± 6 Stunden nach dem Ende der zweiten Apherese über 18 mg/l beträgt. Dieser Grenzwert ist auf die Studie von Alkouri et al. zurückzuführen, die eine erhöhte Mortalität ein Jahr nach dem akuten Myokardinfarkt bei CRP-Werten über 18 mg/l feststellten [3]. Um den Behandlungserfolg zu gewährleisten ist die Prozessierung des 2-fachen Plasmavolumen $\pm 0,5$ anzustreben. Auch wenn so gegebenenfalls mehr Dropouts generiert würden, könnte man unterbinden, dass Patienten in die Auswertung mit einfließen, bei denen die Abreicherung des CRP und somit die Wirkung der Apherese zu gering ist. Ziel sollte es sein, diese CRP-Plasmakonzentration von 18 mg/l möglichst schnell und dauerhaft zu unterschreiten. Der CRP-Verlauf ist dynamisch und individuell unterschiedlich, daher sollte die dritte Apherese optional durchgeführt werden, um eine Übertherapie zu vermeiden.
	Wir teilen die Ansicht, dass die jeweils indizierte Nachversorgung nach PCI, die insbesondere eine leitliniengerechte antithrombotische Begleittherapie umfasst, fortgeführt werden soll.
	In der CAMI-1-Studie betrug die durchschnittliche CRP-Depletion, die über alle CRP-Apheresen hinweg erreicht wurde, je Apherese $53,0 \pm 15,1$ % [6].
Satz 2	Wir teilen die Ansicht, dass die Behandlung mittels CRP-Apherese höchstens zwei weitere Male wiederholt wird. Der Hinweis auf die CAMI-1-Studie [6] ist korrekt. Bisher ist dies in den Gebrauchsinformationen des CRP-Adsorbers PentraSorb® CRP noch nicht aufgeführt.

Pentracor Healthcare Technology GmbH (PHCT)	
13.08.2024	
Zu Absatz 2	Wir teilen die Ansicht.
2.6 Zu § 5 Endpunkte Zu Absatz 1	Wir teilen die Ansicht, dass ein kombinierter Endpunkt aufgrund höherer Ereignisraten von Vorteil wäre. Dieser sollte die kardiovaskuläre Mortalität und die herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung 24 Monate nach dem primären akuten Myokardinfarkt umfassen. Da der Reinfarkt innerhalb von 24 Monaten nach Primärinfarkt nicht vom Therapieerfolg des Primärinfarkts abhängt, sondern von Risikofaktoren wie Rauchen, Diabetes und Alter [5], sollte dieser Punkt <u>nicht</u> in den kombinierten Endpunkt aufgenommen werden.
Zu Absatz 2	Wir stimmen den Überlegungen des GB-A zu den sekundären Endpunkten zu. Optional könnten folgende weitere sekundäre Endpunkte im Rahmen einer Substudie ergänzt werden: • Infarktgröße 6 ± 3 Tage nach Symptombeginn Begründung: Gewebedefekte, die ursächlich mit dem akuten Myokardinfarkt zusammenhängen, können mit Hilfe des MRTs sehr genau bestimmt werden und korrelieren mit der LV-Dysfunktion [8]. Die Infarktgröße ist nach Stone et al. [5] signifikant mit der Gesamtmortalität und der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz assoziiert und daher ein geeigneter Endpunkt und prognostischer Marker in klinischen Studien an Patienten mit STEMI. • LV-Myokardleistung 6 ± 3 Tage nach Symptombeginn (LV-Ejektionsfraktion, LV-Volumen, globale LV-Längsdehnung, Circumferential Strain) Begründung: Ab einer Infarktgröße von etwa 22 %, festgestellt 5 Tage nach Infarktbeginn, nimmt die LVEF auf Werte unter 55 % signifikant ab [7]. Dieser Effekt ist langanhaltend und auch nach 88 Tagen noch signifikant. Eine Abnahme der LV-Myokardleistung hat Auswirkungen auf die gesamte Herzfunktion, die Entwicklung einer Herzinsuffizienz und auf die kardiale Mortalität. Hier ist zu bemerken, dass diese Parameter nur von Kliniken definiert werden können, welche eine entsprechende Art der diagnostischen Bildgebung bereitstellen. Wir schätzen, dass etwa 20% der insgesamt zu adressierenden Kliniken

Pentracor Healthcare Technology GmbH (PHCT)	
13.08.2024	
	diesbezüglich die Kapazitäten aufzeigen. Damit werden genug Daten gewonnen, um signifikante Ergebnisse zu erhalten.
Zu Absatz 3	Als Erhebungsinstrumente bieten sich an für • Schlaganfall; koronare Revaskularisierung: Patientenakte, Interviews 12 Monate und 24 Monate nach akutem Myokardinfarkt • Infarktgröße 6 ± 3 Tage nach Symptombeginn: MRT-Parameter (Infarktgröße, Area at Risk) • LV-Myokardleistung 6 ± 3 Tage nach Symptombeginn: MRT-Parameter (LV-Ejektionsfraktion, LV-Volumen, Circumferential Strain, Longitudinal Strain)
2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum Zu Absatz 1 Satz 1	Wir teilen die Ansicht, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist.
Satz 2	Wir teilen die Ansicht, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll.
Zu Absatz 2	Wir stimmen überein, dass um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses zu vermeiden, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzuordnung entstehen können, die Personen, die die Endpunkte erheben und auswerten, gegen die Intervention zu verblinden sind, soweit das möglich ist. Wir sind darüber hinaus der Auffassung, dass eine Verblindung der teilnehmenden und der behandelnden Personen aufgrund des invasiven Charakters der Intervention mittels Apherese nicht möglich ist. Eine Sham-Apherese sollte aus ethischen Gründen keinesfalls durchgeführt werden.
Zu Absatz 3	Wir teilen die Ansicht, dass eine Beobachtungszeit von 24 Monaten angemessen und ausreichend ist.
Zu Absatz 4	Wir teilen diese Sichtweise.
2.8 Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung	Wir teilen diese Sichtweise.

13.08.2024

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

Die vorgeschlagene Fallzahlschätzung ist nicht genau und vernachlässigt die Schwere der einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts.

Wir haben folgende Einschätzung zum Sachverhalt:

- Die angenommene Senkung von 20 % auf 14 % ergibt keine Odds-Ratio (OR) von 0,6 sondern von 0,65. Die Berechnung ist dabei wie folgt:
 - o Odds Kontrolle: $20/80 = 0,25$
 - o Odds Apherese = $14/86 = 0,163$
 - o $OR = 0,163/0,25 = 0,65$
- Wir müssen hinterfragen, worauf sich die angegeben Patientenzahl bezieht. Sind Patienten pro Gruppe oder Patienten gesamt gemeint? Bei den beschriebenen Annahmen (90% Power, 5% Signifikanzniveau) ergeben sich für uns folgende Fallzahlen:
 - o $OR = 0,5 \rightarrow \sim 350$ pro Gruppe / 700 gesamt (ohne Berücksichtigung von Dropouts). Eine dahinter verborgene Absenkung der kardialen Ereignisse von 20 % auf 11 % ist eher nicht zu erwarten.
 - o $OR = 0,6 \rightarrow \sim 600$ pro Gruppe / 1200 gesamt (ohne Berücksichtigung von Dropouts). Hier ergibt sich eine Absenkung 20 % auf 13 %.
 - o $OR = 0,65 \rightarrow \sim 820$ pro Gruppe / 1640 gesamt (ohne Berücksichtigung von Dropouts). Hier ergibt sich eine Absenkung von 20 % auf 14 %.
- Eine Fallzahlschätzung/Auswertung mit der Finkelstein-Schoenfeld-Methode oder der Win Ratio würde auch die Schwere des Endpunkts berücksichtigen [9]. Der Tod eines Patienten wiegt also schwerer als ein nicht tödliches kardiales Ereignis. Bei der vorgeschlagenen Auswertung (OR) wäre die CRP-Apherese nicht vorteilhaft, wenn in der Behandlungsgruppe z. B. 10 Tode und 40 Hospitalisierungen auftreten und in der Kontrollgruppe 40 Tode und 10 Hospitalisierungen.

13.08.2024

	Dies stellt keine korrekte statistische Berechnung dar, sondern nur ein Beispiel für einen möglichen Effekt. Die Odds-Ratio wäre dann bei 1, da gleich viele Ereignisse auftreten. • Bei langen Beobachtungen ist auch die Zeit relevant, die bis zu einem Ereignis vergeht. Das wird bei einer reinen Odds-Ratio-Analyse nicht berücksichtigt. Hierfür müsste zumindest noch eine Survival-Analyse gemacht werden. Nach Stone, G.W., et al. [5] kann man eine Hazard-Ratio (HR) von 0,75 (Behandelt vs. Kontrolle, Infarktreaktion um 8 %) abschätzen. Mit etwas Sicherheitspuffer wäre man bei einer Hazard-Ratio von 0,77. Diese Art der Durchführung und Berechnung führt dann zu einer Fallzahl von ~ 1250 Patienten pro Gruppe und somit zu 2500 Patienten insgesamt (ohne Dropouts). • Wenn man die Win Ratio Methode verwendete, wäre nach [5] eine Win Ratio (WR) von 1,3 abschätzbar ($WR = 1/HR$). Für eine Fallzahlschätzung nach [9] braucht man neben der angegebenen Power (90%) und dem Signifikanzniveau (5%) noch den Anteil an Patienten ohne Unterschied. Wir schätzen den auf 40%. Dann ergibt sich eine Fallzahl von ~ 950 pro Gruppe, also 1900 Patienten insgesamt (ohne Dropouts). Dafür müsste man aber noch einen weiteren Parameter wie die <i>kardiale Morbidität</i> (ist in der Planung ein sekundärer Endpunkt) in den kombinierten primären Endpunkt aufnehmen, der ggf. als Tie-Breaker dienen kann. Dieser Aspekt sollte aber unproblematisch sein, da die Win Ratio die Schwere des Ereignisses mitberücksichtigt.
7. Fazit	Eine aussagefähige Population von Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt lässt sich hinsichtlich der Symptomatik, Bildgebung und anatomischer Gegebenheiten gut definieren. Nun hat sowohl ein Vorderwand- als auch ein Hinterwandinfarkt ähnliche Folgen und Risiken für einen Patienten. Auch die Pathogenese oder die Prozesse der Wundheilung des Vorderwandinfarktes unterscheidet sich nicht von der des Hinterwandinfarktes. Trotz Revaskularisierung kommt es bei beiden Infarktarten zu einer Gewebedestruktion und aseptischen Inflammation aufgrund der Hypoxie, des Substratmangels bzw. der durch die Reperfusion induzierten Stoffwechselveränderungen in den Zellen [1, 2]. Dies löst eine

Pentracor Healthcare Technology GmbH (PHCT)	
13.08.2024	
	Akute-Phase- sowie eine Komplementreaktion aus. Der Einschluss von Patienten mit akutem Hinterwandinfarkt erscheint daher vom klinischen Standpunkt aus gesehen genauso sinnvoll wie der Einschluss von Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt.

1. Sheriff, A., et al., *Being Eaten Alive: How Energy-Deprived Cells Are Disposed of, Mediated by C-Reactive Protein-Including a Treatment Option*. Biomedicines, 2023. **11**(8).
2. Buerke, M., A. Sheriff, and C.D. Garlichs, *CRP-Apherese bei akutem Myokardinfarkt bzw. COVID-19*. Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2022.
3. Alkouri, A., et al., *The predictive role of early CRP values for one-year mortality in the first 2 d after acute myocardial infarction*. Biomarkers, 2022. **27**(3): p. 293-298.
4. Habib, S.S., et al., *CRP levels are higher in patients with ST elevation than non-ST elevation acute coronary syndrome*. Arq Bras Cardiol, 2011. **96**(1): p. 13-7.
5. Stone, G.W., et al., *Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials*. J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(14): p. 1674-83.
6. Ries, W., et al., *C-Reactive Protein Apheresis as Anti-inflammatory Therapy in Acute Myocardial Infarction: Results of the CAMI-1 Study*. Front Cardiovasc Med, 2021. **8**: p. 591714.
7. Skarabis, H., et al., *Sustainability of C-Reactive Protein Apheresis in Acute Myocardial Infarction-Results from a Supplementary Data Analysis of the Exploratory C-Reactive Protein in Acute Myocardial Infarction-1 Study*. J Clin Med, 2022. **11**(21).
8. Virbickiene, A., et al., *Imaging Predictors of Left Ventricular Functional Recovery after Reperfusion Therapy of ST-Elevation Myocardial Infarction Assessed by Cardiac Magnetic Resonance*. J Cardiovasc Dev Dis, 2023. **10**(7).
9. Yu, R.X. and J. Ganju, *Sample size formula for a win ratio endpoint*. Stat Med, 2022. **41**(6): p. 950-963.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Pentracor Healthcare Technology GmbH		
Die Anhörung findet voraussichtlich Q3/Q4 2024 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	wir nehmen teil
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

Stellungnahme zur Richtlinie zur Erprobung: C-reaktive Protein (CRP)-Apherese bei akutem Vorderwandinfarkt

Die Stellungnahme wird im Namen der DGK abgegeben	
16.08.2024	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
2.3 Zu § 2 Fragestellung	Die Beschreibung der Fragestellung als solche ist zutreffend. Die DGK weist jedoch auf die u.E. zielführende Einschränkung der Population (s. Antwort zu 2.4.) bereits i.R. der Erp-RL hin.
2.4 Zu § 3 Population Zu Satz 1	Wir regen an, folgende Restriktionen zu bedenken: 1) Es sollte sich um einen Erstinfarkt handeln. Zum einen schlagen wir dies vor, weil aktuell die Therapie bislang nicht bei Zweit- oder Re-Infarkten angewandt wurde und somit therapeutisch ungewiss wäre. Darüber hinaus bedeutet das Vorhandensein eines alten Infarkts in jedem Fall eine vorhandene Narbe/Funktionseinschränkung. Damit wäre die Wahlmöglichkeit hinsichtlich sekundärer Endpunkte (z. B. Herzinsuffizienz) unter Umständen bereits dadurch beeinträchtigt, dass die Patientin bereits vor Einschluss in die Studie die Endpunkt Definition erfüllen könnten. Zu guter Letzt ist eine Kohorte von Patienten mit bereits stattgehabtem Myokardinfarkt hinsichtlich des Morbidität- und Risikoprofils potenziell unterschiedlich zu Patienten mit Erstinfarkt. Dies könnte gleichermaßen die Basiswahrscheinlichkeit des Erreichens der gewählten Endpunkte beeinflussen wie auch deren Zusammensetzung modifizieren. Sollte der G-BA dennoch die Erweiterung der Studien Kohorte um den Einschluss solcher Patienten erwägen, so wäre in jedem Fall eine adäquat gepowerte Subgruppenanalyse notwendig. 2) Ein Plasmaspiegel von 18 mg/l innerhalb von 24 h nach Symptombeginn stellt einen adäquaten Grenzwert für den Einsatz der CRP-Apherese dar und lässt sich aus der Literatur begründen. Er definiert adäquat Patienten, die aufgrund Ihrer überschießenden inflammatorischen Aktivität ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko ein Jahr nach dem akuten Myokardinfarkt haben [3]. Grundsätzlich gilt, dass mit zunehmender Größe des CRP-Gradienten innerhalb der ersten Stunden nach Infarkt das in der Folge bestehende Risiko für Komplikationen und Mortalität ansteigt [4, 5]. Für die CRP-Apherese konnte in diesem Zusammenhang darüber hinaus gezeigt werden, dass Patienten mit einem starken CRP-Anstieg

Die Stellungnahme wird im Namen der DGK abgegeben

16.08.2024

	innerhalb der ersten 24 h nach dem Infarkt in besonders hohem Maße von der Apherese-Therapie profitierten [1, 2, 6, 7]. 3) Die Aufnahme von Hebungs-Infarkten jedweder Lokalisation ist aus unserer Perspektive korrekt. Eine Restriktion der Population auf Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt hätte eher pragmatische Gründe für die Durchführung der Studie selbst. Ein Vorderwandinfarkt lässt sich hinsichtlich der Symptomatik, Bildgebung und anatomischer Gegebenheiten gut definieren. Dennoch ist sowohl ein Vorderwandinfarkt als auch ein Hinterwandinfarkt mit zumindest vergleichbaren Risiken für den Patienten verbunden. Die Pathogenese des Vorderwandinfarktes unterscheidet sich nicht von der des Hinterwandinfarktes. Trotz Revaskularisierung kommt es bei beiden Infarktarten zu einer Gewebedestruktion und aseptischen Inflammation aufgrund Hypoxie- bzw. Reperfusion-induzierter Stoffwechselveränderungen der Zellen [1, 2]. Das löst eine Akute-Phase- sowie Komplementreaktion aus. Der Einschluss von Patienten mit akutem Hinterwandinfarkt erscheint daher ebenso sinnvoll wie der Einschluss von Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt. Falls die Population auf Infarkte jedweder Lokalisation erweitert würde, regen wir an, dass Möglichkeit der Subgruppenanalyse per Lokalisation bestehen sollte.
2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention Zu Absatz 1: Satz 1	Wir stimmen zu, dass die vorgeschlagene Prüfintervention eine (mehrmalige) CRP-Apheresebehandlung umfasst und ihre Durchführung ergänzend nach Rekanalisation mittels PCI erfolgt. Der Beginn der Behandlung erfolgt mit einem Abstand von 10 – 48 Stunden zum Symptombeginn. Das perakute Zeitfenster steht uneingeschränkt der Primärtherapie zur Verfügung. Da insbesondere kurz nach dem akuten Myokardinfarkt CRP ständig nachproduziert wird, muss die Behandlung 2 – 3 mal durchgeführt werden. Etabliert hat sich das folgende Schema: Die CRP-Apherese wird mindestens zweimal im Abstand von 24 ± 12 Stunden durchgeführt. Die erste Behandlung beginnt 10 – 48 Stunden nach Beginn der Symptome [6]. Eine dritte Apherese soll ebenfalls 24 ± 12 Stunden nach der zweiten Apherese durchgeführt werden, wenn der CRP-Wert 12 ± 6 Stunden nach dem Ende der zweiten Apherese über 18 mg/l beträgt. Dieser Grenzwert ist auf die Studie von Alkouri et al. zurückzuführen, die eine erhöhte Mortalität ein Jahr nach dem akuten Myokardinfarkt bei CRP-Werten über 18 mg/l

Die Stellungnahme wird im Namen der DGK abgegeben	
16.08.2024	
	feststellten [3]. Ziel sollte es sein, diese CRP-Plasmakonzentration möglichst schnell und dauerhaft zu unterschreiten. Der CRP-Verlauf ist dynamisch und individuell unterschiedlich, daher sollte die dritte Apherese optional durchgeführt werden, um eine Übertherapie zu vermeiden.
	Wir stimmen zu, dass daneben die indizierte standardmäßige Nachversorgung nach PCI, die insbesondere eine leitliniengerechte antithrombotische Begleittherapie umfasst, fortgeführt werden soll.
	In der CAMI-1-Observations-Studie betrug die durchschnittliche CRP-Depletion, die über alle Aphereseverfahren hinweg erreicht wurde, je Apherese $53,0 \pm 15,1$ % [6]. Die Definition eines Zielwertes – anstatt z.B. einer fix vorgegebenen Zahl von Behandlungen – ist u.U. problematisch. Ein absoluter Zielwert ist aus unserer Perspektive nicht zielführend. Dies liegt vor allem daran, dass eine hohe maßbiologische Varianz hinsichtlich der Nachproduktion von CRP zu beobachten ist. Insbesondere für Patienten mit besonders hohen Spiegeln zu Beginn der Intervention wäre möglicherweise das Erreichen eines absoluten Zielwerts mit besonders langer Therapiedauer assoziiert. In der Erfahrung der Anwendung von Apherese (im Allgemeinen) sind jedoch Therapiedauern von mehr als 5 Stunden typischerweise mit einer deutlichen Abnahme der Compliance der Patienten verbunden. Aus unserer Perspektive wäre ein pragmatischer Ansatz die Festlegung auf eine fixe Anzahl von Apheresen. Die Festlegung auf eine relative Absenkung des CRP würde demgegenüber eine Standardisierung der Depletion bewirken – allerdings auch eine Zunahme der dafür (im Mittel) notwendigen Anzahl von Therapiesitzungen.
Satz 2	Wir stimmen zu, dass die Apheresebehandlung höchstens zwei weitere Male wiederholt wird. Der Hinweis auf die CAMI-1-Observations-Studie [6] ist richtig. Allerdings steht dies nicht in den Gebrauchsinformationen des CRP-Adsorbers.
Zu Absatz 2	Wir stimmen zu.
2.6 Zu § 5 Endpunkte	Wir stimmen zu, dass ein kombinierter Endpunkt aufgrund höherer Ereignisraten von Vorteil wäre. Dieser sollte die

Die Stellungnahme wird im Namen der DGK abgegeben	
16.08.2024	
Zu Absatz 1	kardiovaskuläre Mortalität und die herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung 24 Monate nach dem primären akuten Myokardinfarkt umfassen. Es gibt keinen pathophysiologischen Ansatz für die Annahme, dass die Apherese die Reinfarkt-Quote modifizieren kann. Da der Reinfarkt innerhalb von 24 Monaten nach Primärinfarkt zunächst von der Qualität der PCI des Infarktereignisses – und im weiteren Verlauf dann von Risikofaktoren wie Rauchen, Diabetes und Alter abhängt [5] – und nichts davon von der Apherese beeinflussbar ist, sollte dieser Punkt <u>nicht</u> in den kombinierten Endpunkt aufgenommen werden.
Zu Absatz 2	Wir stimmen den Überlegungen des GB-A zu den sekundären Endpunkten zu. Folgende weitere sekundäre Endpunkte könnten im Rahmen einer Substudie ergänzt werden: • Infarktgröße 6 ± 3 Tage nach Symptombeginn Begründung: Gewebedefekte, die ursächlich mit dem akuten Myokardinfarkt zusammenhängen, können mit Hilfe des kardialen MRTs sehr genau bestimmt werden und korrelieren mit der LV-Dysfunktion [8]. Die Infarktgröße ist nach Stone et al. [5] stark mit der Gesamtmortalität und der Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz assoziiert und daher ein geeigneter Endpunkt und prognostischer Marker in klinischen Studien an Patienten mit STEMI. Allerdings wäre die Erhebung i.R. einer Erp-RL i.S. einer großen Studie methodisch aufwändig und mit Zusatzkosten verbunden (s.u.). Darüber hinaus wird dieser Endpunkt bereits aktuell als primärer Endpunkt der laufenden Studie „CRP Apherese in STEMI“ (ClinicalTrials.gov ID NCT04939805) untersucht. • LV-Myokardleistung 6 ± 3 Tage nach Symptombeginn (LV-Ejektionsfraktion, LV-Volumen, globale LV-Längsdehnung, Circumferential Strain) Begründung: Ab einer Infarktgröße von etwa 22 %, festgestellt 5 Tage nach Infarktbeginn, nimmt die LVEF auf Werte unter 55 % signifikant ab [7]. Dieser Effekt ist langanhaltend und auch nach 88 Tagen noch signifikant. Eine Abnahme der LV-

Die Stellungnahme wird im Namen der DGK abgegeben	
16.08.2024	
	Myokardleistung hat Auswirkungen auf die gesamte Herzfunktion, die Entwicklung einer Herzinsuffizienz und auf die kardiale Mortalität.
Zu Absatz 3	Als Erhebungsinstrumente bieten sich an für • Schlaganfall; koronare Revaskularisierung: Patientenakte, Interviews 12 Monate und 24 Monate nach akutem Myokardinfarkt • Infarktgröße 6 ± 3 Tage nach Symptombeginn: MRT-Parameter (Infarktgröße, Area at Risk) • LV-Myokardleistung 6 ± 3 Tage nach Symptombeginn: MRT-Parameter (LV-Ejektionsfraktion, LV-Volumen, Circumferential Strain, Longitudinal Strain)
2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum Zu Absatz 1 Satz 1	Wir stimmen zu, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist.
Satz 2	Wir stimmen zu, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll.
Zu Absatz 2	Wir stimmen überein, dass um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses zu vermeiden, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzuordnung entstehen können, die Personen, die die Endpunkte erheben und auswerten, gegen die Intervention zu verblinden sind, soweit das möglich ist. Wir sind auch der Auffassung, dass eine Verblindung der Studienteilnehmenden und behandelnden Personen aufgrund des invasiven Charakters der Intervention (Apherese) nicht möglich ist und eine Sham-Apherese aus ethischen Gründen nicht durchgeführt werden sollte.
Zu Absatz 3	Wir schließen uns der Sichtweise an, dass eine Beobachtungszeit von 24 Monaten angemessen ist.
Zu Absatz 4	Wir schließen uns der Sichtweise an.
2.8 Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der	Wir schließen uns der Sichtweise an.

Die Stellungnahme wird im Namen der DGK abgegeben	
16.08.2024	
Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung	
5. Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 Verfo	Aus Sicht der DGK ist die Fallzahlschätzung basierend auf Register-Daten einer kleinen Beobachtungsstudie schwierig und auf erheblichen Unsicherheiten basierend. Derzeit läuft eine randomisierte Multicenter-Studie zur CRP-Apherese bei STEMI (ClinicalTrials.gov ID NCT04939805), die mit 90% der eingeschlossenen Patienten (Ziel N=170) kurz vor der Finalisierung ist. Der primäre Studienendpunkt ist die mittels CMR gemessene Infarktgröße. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie wäre eine valide Fallzahlschätzung möglich. Wenn diese Studie für den Surrogatendpunkt Infarktgröße keinen Vorteil zeigen sollte, wäre die Gesamttherapie der CRP-Apherese aber in Frage zu stellen und die Durchführung einer auf klinische Endpunkte gepowerte Studie zu überdenken. Ansonsten ist aus unserer Sicht bzgl. der Ausführungen der tragenden Gründe festzuhalten: Die vorgeschlagene Fallzahlschätzung berücksichtigt möglicherweise nicht ausreichend die Schwere der einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts. Wir schlagen folgende Perspektive vor: A) konservative Endpunktberechnung: - Die angenommene Senkung von 20 % auf 14 % ergibt keine Odds-Ratio (OR) von 0,6 sondern von 0,65. Die Berechnung ist dabei wie folgt: - Odds Kontrolle: $20/80 = 0,25$ - Odds Apherese = $14/86 = 0,163$ - OR = $0,163/0,25 = 0,65$ - Wir sind unsicher, worauf sich die angegeben Patientenzahl bezieht (Patienten pro Gruppe oder gesamt). Bei den angegebenen Annahmen (90% Power, 5% Signifikanzniveau) würden wir folgende Fallzahlen annehmen wollen: - OR = 0,5 --> ~ 350 pro Gruppe / 700 gesamt (ohne Berücksichtigung von Dropouts). Die dahinter verborgene Absenkung der kardialen

Die Stellungnahme wird im Namen der DGK abgegeben

16.08.2024

Ereignisse von 20 auf 11 % ist eher nicht zu erwarten.

- $OR = 0,6 \rightarrow \sim 600$ pro Gruppe / 1200 gesamt (ohne Berücksichtigung von Dropouts). Absenkung 20 auf 13 %
- $OR = 0,65 \rightarrow \sim 820$ pro Gruppe / 1640 gesamt (ohne Berücksichtigung von Dropouts). Absenkung 20 auf 14 %
- Bei so einem langen Beobachtungszeitraum ist auch die Zeit, die bis zu einem Ereignis vergeht relevant. Das wird bei einer reinen Odds-Ratio-Analyse nicht berücksichtigt. Hierfür müsste wenigstens eine Survival-Analyse gemacht werden. Nach [5] kann man eine Hazard-Ratio (HR) von 0,75 (Behandelt vs. Kontrolle, Infarktreaktion um 8 %) abschätzen. Mit etwas Sicherheitspuffer wäre man bei einer HR 0,77. Das Ganze würde dann zu einer Fallzahl von ~ 1250 Patienten pro Gruppe / 2500 Patienten gesamt führen (ohne Dropouts). Aus Perspektive der DGK wäre diese Methodik geeigneter als das OR.

B) Alternativ Endpunktberechnung:

- Eine Fallzahlschätzung/Auswertung mit der Finkelstein-Schoenfeld-Methode oder der Win Ratio berücksichtigt auch die Schwere des Endpunkts [9]. Der Tod eines Patienten wiegt also schwerer als ein nicht tödliches kardiales Ereignis. Bei der vorgeschlagenen Auswertung (OR) wäre die CRP-Apherese nicht vorteilhaft, wenn in der Behandlungsgruppe z. B. 10 Tode und 40 Hospitalisierungen auftreten und in der Kontrollgruppe 40 Tode und 10 Hospitalisierungen. Das ist keine korrekte statistische Berechnung, sondern nur ein Beispiel für einen möglichen Effekt. Die Odds-Ratio wäre dann bei 1, da ja gleich viele Ereignisse auftreten.
- Wenn man die Win Ratio Methode verwendete, wäre nach [5] eine Win Ratio (WR) von 1,3 abschätzbar ($WR = 1/HR$). Für eine Fallzahlschätzung nach [9] braucht man neben der angegebenen Power (90%) und dem Signifikanzniveau (5%) noch den Anteil an Patienten ohne Unterschied. Wir schätzen den auf 40%. Dann

Die Stellungnahme wird im Namen der DGK abgegeben	
16.08.2024	
	ergibt sich eine Fallzahl von ~ 950 pro Gruppe / 1900 gesamt (ohne Dropouts). Dafür müsste man aber noch einen weiteren Parameter wie die <i>kardiale Morbidität</i> (ist in der Planung ein sekundärer Endpunkt) in den kombinierten primären Endpunkt aufnehmen, der ggf. als Tie-Breaker dienen kann. Da die Win Ratio die Schwere des Ereignisses berücksichtigt, ist das kein Problem. Demgegenüber stellt die Annahme eines studienspezifischen Aufwandes in Höhe von etwa 3000 € je TeilnehmerIn eine realistische Annahme dar, solange sichergestellt ist, dass die Leistungserbringung der Intervention im Interventionsarm vollumfänglich zulasten der GKV erfolgen wird. Sollte der G-BA in Erwägung ziehen, zusätzliche (weiche) Endpunkte in die Definition der sekundären Endpunkte aufzunehmen – vor allem wäre hier die kardiale MRT-Bildgebung zu nennen – so wären hierfür zusätzliche Kosten von etwa 1000 € zu berücksichtigen.

Referenzen:

1. Sheriff, A., et al., *Being Eaten Alive: How Energy-Deprived Cells Are Disposed of, Mediated by C-Reactive Protein-Including a Treatment Option*. Biomedicines, 2023. **11**(8).
2. Buerke, M., A. Sheriff, and C.D. Garlichs, *CRP-Apherese bei akutem Myokardinfarkt bzw. COVID-19*. Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2022.
3. Alkouri, A., et al., *The predictive role of early CRP values for one-year mortality in the first 2 d after acute myocardial infarction*. Biomarkers, 2022. **27**(3): p. 293-298.
4. Habib, S.S., et al., *CRP levels are higher in patients with ST elevation than non-ST elevation acute coronary syndrome*. Arq Bras Cardiol, 2011. **96**(1): p. 13-7.
5. Stone, G.W., et al., *Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials*. J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(14): p. 1674-83.
6. Ries, W., et al., *C-Reactive Protein Apheresis as Anti-inflammatory Therapy in Acute Myocardial Infarction: Results of the CAMI-1 Study*. Front Cardiovasc Med, 2021. **8**: p. 591714.
7. Skarabis, H., et al., *Sustainability of C-Reactive Protein Apheresis in Acute Myocardial Infarction-Results from a Supplementary Data Analysis of the Exploratory C-Reactive Protein in Acute Myocardial Infarction-1 Study*. J Clin Med, 2022. **11**(21).
8. Virbickiene, A., et al., *Imaging Predictors of Left Ventricular Functional Recovery after Reperfusion Therapy of ST-Elevation Myocardial Infarction Assessed by Cardiac Magnetic Resonance*. J Cardiovasc Dev Dis, 2023. **10**(7).
9. Yu, R.X. and J. Ganju, *Sample size formula for a win ratio endpoint*. Stat Med, 2022. **41**(6): p. 950-963.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.		
Die Anhörung findet voraussichtlich Q3/Q4 2024 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	---
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	---



Bundesärztekammer

Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

Berlin, 08.08.2024

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
www.baek.de

Dezernat 3
Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung und
Patientensicherheit

Fon +49 30 400 456-430
Fax +49 30 400 456-455
E-Mail dezernat3@baek.de

Diktatzichen: Zo/Wd
Aktenzeichen: 872.010

Bundesärztekammer | Postfach 12 08 64 | 10598 Berlin

per E-Mail

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und
veranlasste Leistungen
Frau Dr. Diana Friedrich
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Stellungnahme der Bundesärztekammer gem. § 91 Abs. 5 SGB V zur Richtlinie zur Erprobung: C-reaktive Protein (CRP)-Apherese bei akutem Vorderwandinfarkt *Ihr Schreiben vom 25.07.2024*

Sehr geehrte Frau Dr. Friedrich,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 25.07.2024, in welchem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gem. § 91 Abs. 5 SGB V zum Thema „C-reaktive Protein (CRP)-Apherese bei akutem Vorderwandinfarkt“ (Erp-RL) gegeben wird.

Die Bundesärztekammer wird in dieser Angelegenheit von ihrem Stellungnahmerecht keinen Gebrauch machen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH
Leiter Dezernat 3



Geschäftsstelle der
Bundesärztekammer
in Berlin

Wortprotokoll



einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: CRP-Apherese bei akutem Herzinfarkt (ER-22-006)

Vom 24. Oktober 2024

Vorsitzender:	Herr Dr. van Treeck
Beginn:	11:00 Uhr
Ende:	11:25 Uhr
Ort:	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschuss Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Pentracore Healthcare Technology GmbH

Frau Katzer

Herr Geibel

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- & Kreislaufforschung (DGK)

Herr Prof. Dr. Zeymer

Herr Prof. Dr. Frankenstein

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

Herr Dr. van Treeck (Vorsitzender): Es ist 11 Uhr, wir starten mit der Anhörung. Ich begrüße ganz herzlich meinen Stellvertreter, die Vertreter der Bänke, die Vertreter der Geschäftsstelle, die Patientenvertretung und natürlich die Anzuhörenden.

Zunächst einmal muss ich Ihnen mitteilen, dass von der Anhörung ein Wortprotokoll erstellt wird, das veröffentlicht wird. Ihre Stellungnahmen sind diesen Unterausschussteilnehmern bekannt, Sie brauchen sie also nicht zu wiederholen. Uns wäre es wichtig, dass Sie auf die wesentlichen Punkte noch mal eingehen, die Sie hier hervorheben wollen, damit dann den Unterausschussmitgliedern die Möglichkeit gegeben wird, darauf einzugehen.

[Der Vorsitzende fragt die Anwesenheit der gemeldeten Teilnehmenden ab.]

Herr Dr. van Treeck (Vorsitzender): Herzlich willkommen. – Wir beginnen mit der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- & Kreislaufforschung, DGK. Wer von Ihnen beiden möchte Ihre Position vortragen?

Herr Prof. Zeymer (DGK): Ich glaube, wir können uns ergänzen. Also ich kann ja mal anfangen. Wir haben ja unsere Stellungnahme abgegeben und ich glaube, das ist ein interessantes Verfahren.

Was die Problematik ist aus unserer Sicht, ist, dass es noch keine randomisierte Studie zur Effektivität gibt. Diese Studie läuft in Innsbruck. Ich habe noch mal nachgefragt: Es sind 202 Patienten, die eingeschlossen werden sollen. Der primäre Endpunkt ist die Infarktgröße, also das, was beeinflusst werden kann durch die CRP-Apherese. Und die haben jetzt ein bisschen mehr als 180 Patienten eingeschlossen. Und wir hatten das ja auch schon zum Ausdruck gebracht, dass es zu einer sinnvollen Studienplanung eine gute Idee wäre abzuwarten, was in dieser Studie herauskommt.

Ansonsten, Studienendpunkte, und so, das finden wir adäquat, und die Größe der Studie ist, glaube ich, auch durch die bisherigen Daten belegt, aber alles mit dem Vorbehalt, dass wir keine randomisierten Daten haben. – Herr Frankenstein.

Herr Prof. Frankenstein (DGK): Ja, das ist auch genau so. Tatsächlich ist die Ausgangsdatenlage aus Perspektive der DGK durchaus positiv, sodass wir in der Methode, jetzt mal nur aus rein medizinischer Perspektive, ein relevantes Potenzial sehen. Und das ist ganz genau so, wie Herr Zeymer das gesagt hat: Außer den verschiedenen Beobachtungen in den unterschiedlichen Studiendesigns gibt es tatsächlich keine randomisiert kontrollierten Daten. Uns ist bewusst, dass diese Innsbrucker Studie das letztlich auch nicht generieren wird, denn sie wird ja einen Surrogatparameter als Ziel haben, nämlich die Infarktgröße.

Während jetzt mal in den Regularien des G-BA folgend und auch, wenn man die Medizin jetzt mal auf die Patientenzentrierung nehmen wird, ist ja eine reine Infarktgrößenveränderung sicherlich ein sehr guter Hinweis auf Wirksamkeit und muss dann natürlich damit ergänzt werden, dass die Reduktion der Infarktgröße für den Patienten selbstverständlich auch Konsequenzen hat im Sinne von: „Verbessert es Morbidität, verbessert es Mortalität“ – oder, oder.

Wenn wir sagen, dass wir die Daten der Innsbrucker Studie mal abwarten wollen würden, dann ist das jetzt nicht zwingend so zu verstehen, als dass wir sagen, dass wir den G-BA darum bitten, das Verfahren der Erprobungs-Richtlinie solange auszusetzen, bis Daten zur

Innsbrucker Studie da wären, das ist möglicherweise mit einem sehr hohen Zeitverlust verbunden, sondern dass uns eher daran gelegen ist, in der Planung dieser ja zwingend notwendigen Studie über die Erprobungsrichtlinie, über die wir uns unterhalten, voranzukommen, aber letztlich die Daten der Innsbrucker Studie schon auch als richtungsweisend dennoch zu nehmen. Denn, wenn wir jetzt in der Erprobung antizipieren, dass auch die Innsbrucker Studie das zeigt, was bisher alle anderen Daten zeigen, antizipieren, dass es positive Wirkung gibt, mit der Erprobungs-Richtlinie fortfahren – und die Innsbrucker Studie zeigt zum Beispiel eine ganz massive Verbesserung der Infarktgröße –, dann ist bezüglich Fallzahlplanung eine deutlich geringere Patientenanzahl nötig.

Während am anderen Ende des Spektrums, sollte die Innsbrucker Studie bezogen auf die Infarktgröße gar kein Ergebnis liefern, was zwar sehr überraschend wäre, aber jetzt letztlich naturgemäß nicht ausgeschlossen ist, dann ist die Methode im Wesentlichen tot. Weil, wenn sie nicht einmal das kann, was sie eigentlich leisten soll, dann brauchen wir auch nicht in einem randomisierten Setting zu testen, ob die nachgewiesene Reduktion der Infarktgröße, die dann ja nicht vorhandene Reduktion der Infarktgröße, einen positiven Endpunkt auf die Patienten hat, sodass es so ein bisschen eine Überschneidung auch im zeitlichen Ablauf ist. Und wenn man sich jetzt überlegt, welche Zeithorizonte ja typischerweise mit der Planung einer Erprobungsrichtlinie in der Findung einer CRO und Ähnlichem verbunden wird, so sehen wir durchaus die Möglichkeit, das im Wesentlichen parallel zu machen. Aber es ist tatsächlich genau so, wie Herr Zeymer das sagt: dass wir eine Studie mit letztlich egal welchem Endpunkt als nicht zielführend einstufen würden, wenn in der Innsbrucker Studie tatsächlich herauskommen sollte, dass es überhaupt keine Konsequenz auf die Infarktgröße hat.

Herr Dr. van Treeck (Vorsitzender): Vielen Dank für Ihre Ausführungen. – Dann würde ich jetzt, wenn es von Ihrer Seite nichts gibt, die Pentracore Healthcare Technology GmbH bitten, ergänzend Stellung zu nehmen. Wenn Sie gleich noch etwas haben, können Sie es gern auch noch mal ergänzen, aber ich würde jetzt den Hersteller bitten, seine Position ergänzend darzustellen, bevor wir dann zu den Fragen des Unterausschusses kommen.

Frau Katzer (Pentracore Healthcare Technology GmbH): Guten Tag. Wir haben unsere fachliche Stellungnahme, der würde ich jetzt von dem, was wir schriftlich eingereicht haben, nichts hinzufügen. Ich denke auch, dass sich die DGK hierzu mit der notwendigen Fachkompetenz bereits geäußert hat.

Für uns geht es mehr oder weniger darum, im Ausschuss noch Fragen zum Ablauf und zum Prozess zu beantworten, falls diese bestehen sollten, die wir im Vorhinein noch nicht klären konnten; wir waren ja da im engen Austausch mit dem G-BA durch den Übergang in die Pentracore Healthcare Technology. Ansonsten hätten wir dem erst mal so nichts hinzuzufügen.

Herr Dr. van Treeck (Vorsitzender): Danke, Frau Katzer. – Ja, ich glaube, zu dem Punkt gibt es tatsächlich noch Fragen aus dem Unterausschuss. Dann würde ich jetzt mal in den Unterausschuss hineingeben. Wer möchte?

KBV: Erst einmal vielen Dank für die Ausführungen. – Ich hätte noch eine Frage zu dieser Studie aus Innsbruck. Ich konnte Ihren Ausführungen dazu sehr gut folgen, Herr Frankenstein. Meine Frage ist: Wissen Sie, wann in etwa mit Ergebnissen aus dieser Studie zu rechnen ist? Und gibt es neben dem primären Endpunkt weitere sekundäre Endpunkte, die möglicherweise dann doch patientenrelevant sind?

Herr Prof. Zeymer (DGK): Dazu kann ich vielleicht Stellung nehmen, weil wir in unserem

Institut die Studie dann auch auswerten werden. Also es sind 202 Patienten geplant, die haben jetzt etwas über 180 Patienten eingeschlossen. Der primäre Endpunkt, wie gesagt, ist die Infarktgröße, sodass realistischerweise ein halbes Jahr noch vergeht, bevor man den primären Endpunkt hat in der ausreichenden Patientenanzahl.

Sekundäre Endpunkte sind MACE nach einem Jahr, das dauert natürlich noch länger. Also MACE ist kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall. Naturgemäß, ja, nach Beobachtung, nach letzten Patienten, gehe ich mal davon aus, dass es noch anderthalb, zwei Jahre dauert, bevor man diese Endpunkte hat. Aber gepowert ist diese Studie für den primären Endpunkt die Infarktgröße. Und letztendlich soll man immer nur das nehmen, wofür die Studie gepowert ist.

Das andere ist Hypothesen generieren at best, sage ich mal. Und was Herr Frankenstein gesagt hat: Wenn da gar nichts rauskommt, dann muss man überlegen, ob diese Methode wirklich das bisher Gezeigte bringt. Wenn da ein größerer Effekt rauskommt, dann wäre es super und dann kann man auch unsere – diese geplante Studie adaptieren und vielleicht von der Fallzahl ein bisschen reduzieren.

Herr Dr. van Treeck (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Also ich hätte mal eine Frage: Es gibt ja einen Herstellerübergang. Wie sieht es denn mit den Produkten aus? Stehen die in ausreichender Zahl zur Verfügung? Und gibt es eine neue Produktionslinie? Wie sieht es da aus, können Sie dazu etwas sagen? Das ist natürlich eher eine Frage jetzt an den Hersteller. Oder gibt es da Limitationen oder zeitliche Verschiebungen, die dadurch bedingt sein könnten?

Frau Katzer (Pentracore Healthcare Technology GmbH): Nein, die gibt es im Moment nicht. Also es gibt diesen Übergang, es besteht ein Produktwarenlager und die Produktionsstandorte sind neu zusammengelegt worden, werden rezertifiziert. Und bis sozusagen die G-BA-Studie beginnt, läuft eigentlich auch schon die neue Produktion wieder. So ist derzeit unsere Planung. Und diese Unterlagen hatten wir dem G-BA auch zur Verfügung gestellt mit unseren Planungsunterlagen; sofern Ihnen das ausreicht – oder brauchen Sie da genauere Informationen?

Herr Dr. van Treeck (Vorsitzender): Danke schön. – Ich gucke jetzt mal in die Runde. Brauchen wir mehr oder sind wir zufrieden? – Gut, es sieht jetzt erst mal aus, als wäre das ausreichend gewesen, vielen Dank. Gibt es weitere Fragen aus dem Ausschuss von der Patientenvertretung? – Das scheint nicht der Fall zu sein. Gibt es von Ihrer Seite noch etwas? Ansonsten würde ich mich jetzt herzlich bedanken und diesen Punkt beschließen. – Vielen Dank. – Entschuldigung, Herr Frankenstein hat die Hand gehoben, danke schön. Herr Frankenstein.

Herr Prof. Frankenstein (DGK): Ja, das ist tatsächlich so. Ich wollte tatsächlich einmal nur zum Verständnis auch – das ist für die DGK ja nicht unerheblich relevant für die Ressourcenallokation, weil jetzt ja der Vorstand der DGK, auch Herr Zeymer oder auch ich in unseren jeweiligen Ausschüssen auch in verschiedenen Formen eingebunden sind – gern auf die Möglichkeit dieser Parallelität hinweisen, denn es gibt ja genau zwei Möglichkeiten: Entweder die Methode kann, was sie verspricht, dann hat sie das Potenzial, eine verhältnismäßig gute Behandlungsalternative für die Patienten zu sein. Die Inflammationsmodulation hat sie ja auch in anderen Erkrankungsbildern gezeigt. Oder die Methode kann das eben nicht und es ist Zufall oder basiert auf ganz anderen Prinzipien – oder, oder.

Wir fänden es als DGK tatsächlich schade, wenn wir jetzt wirklich im Worst-Case-Szenario diesen Last-Patient-out-MACE-Endpunkt abwarten und damit dann zwei Jahre Wartezeit in dem Sinne verschwenden würden, mit der Planung einer Studie weiterzumachen, deren Realitätsbezug man wesentlich früher abschätzen kann. Weil, wir würden ja im positiven Fall, für den Fall, dass die Methode das hält, was sie verspricht, ja zwingend eine solche Erprobungsrichtlinie brauchen, eben weil, wie Herr Zeymer ja völlig korrekterweise sagte, der MACE-Endpunkt ja der eigentlich korrekte Endpunkt ist und die Infarktgröße erst mal nur ein Surrogatparameter darstellt. Und weil das so ist, würde ja im positiven Falle an einer Erprobungsrichtlinie aus unserer Perspektive überhaupt kein Weg vorbeiführen.

Und wir würden das Abwarten der Innsbrucker Studie, was wir jetzt immer so in den Vordergrund gestellt haben, gerne als, wie gesagt, dem G-BA als parallelen Prozess vorschlagen, dass man ja mit dem Prozedere hinsichtlich der Erprobungsrichtlinie sehr wohl auch mithilfe der Fachgesellschaft weiterkommen kann. Das wird ja auch nicht gerade nächsten Monat der Fall sein, dass wir damit fertig sind. Und bis dann eine entsprechende CRO gefunden ist, bis das alles steht, bis das echte Studienprotokoll steht, da sind wir längst soweit, dass Herr Zeymer klar sagen kann, ob oder ob nicht die Methode tatsächlich in dem Umfang, in höherem oder geringerem Umfang die Infarktgröße moduliert, sodass das Einzige, was ja als Ergebnis, als Abwarten, wenn man so möchte, der Innsbrucker Studie, ja gar nicht so sehr das Planen der Erprobungsrichtlinie selbst ist, sondern eigentlich die Adaptation der Patientenzahlen, der Fallgröße, der Studiengröße. Das wäre so das Allerletzte, was uns noch halbwegs wichtig ist.

Herr Dr. van Treeck (Vorsitzender): Vielen Dank für die ergänzenden Informationen zum Ineinandergreifen dieser Dinge.

KBV: Vielen Dank, dass Sie das noch mal nachgeschoben haben. Also ich verstehe, dass Sie uns nicht empfehlen, auf den Endpunkt MACE zu warten bei der Studie, das kann ich auch nachvollziehen. Ich hatte die Fachgesellschaft aber durchaus so verstanden, dass Sie uns empfehlen würden, bevor man als G-BA hier in die Planung einer Erprobungsstudie geht, dass man einmal sicherstellt, dass die Studienergebnisse der Innsbrucker Studie zumindest nicht negativ ausfallen, was die Infarktgröße angeht. Weil dann würden Sie als Fachgesellschaft eigentlich auch nicht mehr empfehlen, dass man eine Erprobung macht. Habe ich Sie da richtig verstanden, Herr Frankenstein?

Herr Prof. Frankenstein (DGK): Ja und nein. Also das ist die klassische Arztantwort, tut mir leid. Ja, Sie haben mich richtig verstanden, dass, wenn die Innsbrucker Studie tatsächlich zeigen sollte, dass wider Erwarten die Methode überhaupt keinen Effekt auf die Infarktgröße hat, dann ist ja auch nicht zu erwarten, dass die patientenrelevanten Endpunkte, die davon abhängen, dass der Infarkt moduliert wird, in irgendeiner Form beeinflusst werden. Das würden wir jetzt rein pathophysiologisch sehr ungewöhnlich finden, wenn eine Methode, die postuliert, über die Inflammation den Infarkt zu modulieren, den Infarkt nicht moduliert, aber trotzdem zu einer, geringeren Sterblichkeit zum Beispiel führt, das fänden wir sehr, sehr ungewöhnlich.

Jetzt deuten ja alle bisherigen Daten darauf hin, dass das wahrscheinlich nicht der Fall ist, sodass das Ergebnis der Innsbrucker Studie aus unserer Erwartung heraus ja wesentlich mehr die Antwort liefert, wie hoch denn die Reduktion der Infarktgröße ist, gar nicht so sehr, ob oder ob nicht das der Fall ist. Das Nicht ist quasi das Worst-Case-Szenario, was natürlich in einer randomisierten Studie sehr wohl passieren kann, aber nicht zwingend sehr wahrscheinlich ist, sodass wir tatsächlich als Vorschlag an den G-BA herantragen würden,

eben nicht die weitere Beratung zur Erprobungsrichtlinie solange auszusetzen, bis die Innsbrucker Studie durch ist, weil das ja auch von verschiedenen anderen Faktoren abhängen kann, sondern die Zeit zu nutzen, eine patientenrelevante Studie in relevantem Umfang vorzuplanen, auch sehr gerne mit Unterstützung der DGK, und dann lediglich in ihrer Struktur, sprich: Patientengröße, an das zu adaptieren, was die Innsbrucker Studie liefern wird. Und lediglich in dem extrem unwahrscheinlichen, aber statistisch betrachtet ja trotzdem vorstellbaren, Fall, dass die Innsbrucker Studie tatsächlich völlige Wirklosigkeit auf die Infarktgröße demonstriert, dann wäre die Erprobungsrichtlinie tatsächlich aus Perspektive der DGK zu terminieren, ja.

Herr Dr. van Treeck (Vorsitzender): Danke schön.

DKG: Vielen Dank. Also es scheint jetzt ja wichtig zu sein abzuwarten mindestens erst mal, was die Infarktgröße anbelangt, wie sich dieser Endpunkt in dieser Studie sozusagen entwickelt. Können Sie denn beschreiben, wann, zu welchem Zeitpunkt da dann schon Ergebnisse genau vorliegen werden und uns dann auch berichtet werden könnten als G-BA? Weil: Also der Rhythmus des weiteren Vorgehens sieht natürlich jetzt vor, dass, wenn die Erprobungsrichtlinie beschlossen wird, dass dann das Vergabeverfahren beginnt, wo eine unabhängige wissenschaftliche Institution gesucht werden muss, also diese sogenannte Parallelität, die Sie eben sicherlich als interessanten Punkt aufgebracht haben, zumindest da gewisse Schwierigkeiten aufwerfen könnte, sodass es für den G-BA möglicherweise relevant sein könnte, mit dem Vergabeverfahren oder zumindest dort mit dem tieferen Einstieg ins Vergabeverfahren auch erst einzusteigen, wenn zumindest bekannt ist, was mit der Infarktgröße ist. Also über diesen Zeitkorridor wären wir hinsichtlich Informationen wirklich dankbar, weil das würde uns, glaube ich, jetzt auch die weitere Beschlussplanung, sage ich mal, so ein bisschen erleichtern.

Sind diese Daten in ein paar Monaten bei uns oder wie ist das überhaupt möglich für Sie, da uns diese Daten zu berichten, wenn diese so wichtig sind? Denn es wird ja nicht eine isolierte Publikation darüber erfolgen, wenn ich es richtig verstanden habe, sondern es wird ja wahrscheinlich abgewartet werden, bis auch der andere Endpunkt erreicht ist, bis das mal irgendwann offiziell publiziert ist. Oder wie müssen wir uns das vorstellen? Also das wäre für uns noch wichtig.

Herr Dr. van Treeck (Vorsitzender): Danke. – Herr Frankenstein direkt dazu.

Herr Prof. Frankenstein (DGK): Tatsächlich würde ich diese Frage sehr gern an Herrn Zeymer weitergeben, weil es ja schließlich sein Institut ist, das Auswertungen macht.

Herr Dr. van Treeck (Vorsitzender): Stimmt. Herr Prof. Zeymer, Entschuldigung.

Herr Prof. Zeymer (DGK): Mit dem Patienteneinschluss, das ist ja immer schwer vorhersagbar. Aber ich sage mal, realistischerweise kann man das in einem halben Jahr schon haben, würde ich mal sagen, plus/minus ein, zwei Monate, der primäre Endpunkt. Letztendlich liegt die Datenhoheit ja bei den Kollegen in Innsbruck, mit denen kann man sprechen, dass Sie sagen: „Also selbst bevor ihr das publiziert“, und die werden sicherlich nicht auf den MACE-Endpunkt zur Publikation warten, sondern werden den primären Endpunkt Infarktgröße nehmen, der ja früher bestimmt wird. Ich kann mit denen sprechen und fragen, ob sie das sozusagen zur Verfügung stellen würden, wenn das der Geheimhaltung unterliegt, also wenn das nicht sozusagen publik gemacht wird.

Herr Dr. van Treeck (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Prof. Frankenstein (DGK): Das ist ja tatsächlich für die Kollegen aus Innsbruck sehr, sehr relevant. Das ist dann so eine Art Worst-Case-Szenario, wenn Sie so wollen. Da planen Sie eine Studie, führen die sauber durch, stecken also ganz, ganz viel Herzblut rein. Dass die Daten an den G-BA als Vorabinformation gegeben werden können, das halte ich für extrem realistisch. Das Wichtigste ist dann tatsächlich, dass die eben nicht auf irgendeiner, auch nicht auf einer Webseite des G-BAs, frei einsehbar veröffentlicht werden, weil: Wenn Sie das dann publizieren wollen, müssen Sie jedem Journal bei Einreichung unterschreiben, dass Sie diese Daten weder in dieser, noch in ähnlicher Form A) irgendwo anders eingereicht haben oder B) bereits publiziert haben. Und da ist den Topjournales völlig egal, ob das eine Webmeldung ist oder eine Pressemitteilung der Firma oder sonst irgendetwas. In dem Augenblick, wo das raus ist, ist es nicht mehr die Erstpublikation und dann verlieren sie da völlig das Interesse daran. Das wäre für die Kollegen eine echte Katastrophe.

Um auch den Zeithorizont für Sie noch mal zu übersetzen: Also es ist schon, wenn Herr Zeymer sagt, es ist realistisch, innerhalb von einem halben Jahr diese Einschlüsse zu haben, dann braucht ein sorgfältig arbeitendes Institut wie das von Herrn Zeymer ja trotzdem noch etwa zwei, drei Monate, bis sie Datenbankschluss haben, Data Clearing haben, erste Rechnungen machen. Also wir reden hier von neun bis etwa zwölf Monaten, die es brauchen wird, bis dem G-BA die nichtöffentlichen Informationen hinsichtlich der Infarktgröße zugehen. Und das aber in einer Konstellation, wo die Informationen die sonstige Planung der Studie eigentlich nicht betreffen, sondern sich ja ausschließlich auf die Frage beziehen: Mit welchen Patientenzahlen müssen wir denn in diese Studie gehen? – Weil alle anderen Aspekte der Studie, was Ein- und Ausschlusskriterien angeht, was Follow-up-Dauer angeht – oder, oder, oder –, werden davon ja nicht beeinträchtigt.

Herr Dr. van Treeck (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Frankenstein. – Herr Prof. Sauerland vom IQWiG hatte sich gemeldet.

Herr Prof. Sauerland (IQWiG): Vielen Dank. Ich würde gern noch mal auf den einen Punkt mit der Vertraulichkeit von Studieninformationen einsteigen. Es ist international inzwischen Standard, das findet sich bei den Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE, dass eine Vorabpublikation im Rahmen von eben HTA, also Gesundheitstechnologiebewertung, in Ordnung ist und eine Publikation auch in höchstrangigen Fachzeitschriften nicht behindert. Insofern sollte es da keine Geheimhaltungsklauseln oder Notwendigkeiten für Geheimhaltungsklauseln geben.

Herr Dr. van Treeck (Vorsitzender): Danke schön, wieder was dazugelernt.

Herr Prof. Frankenstein (DGK): Ja, obwohl ich da einwerfen darf: Das ist dann immer so ein bisschen der Unterschied zwischen sich selbst auferlegten Standards und gelebter Realität. Also als ein Forscher, der ich ja nun selber auch bin, der publiziert, erlebe ich durchaus sehr häufig, dass ich von Editoren sehr kritische Rückfragen bezüglich dieser Fragestellung bekomme. Und ja, natürlich teile ich da Ihre Meinung, dass die Journal Medical Editors das so gesagt haben, das stimmt schon. Vielleicht kann man sich ja trotzdem darauf einigen. Also ich bin ja daran nicht beteiligt, ich bin kein Mitglied des Studienteams, auch nicht des Teams von Herrn Zeymer. Also ich bin an dieser Innsbrucker Studie gar nicht beteiligt, deswegen könnte ich mich jetzt auch sehr entspannt zurücklehnen und es einfach an mir vorbeifahren lassen. Ich gebe lediglich meine Erfahrungen an den G-BA weiter, dass da Medical Journals verhältnismäßig touchy sind, was diese Fragestellung angeht. Und wenn man da, sagen wir mal, mit einem gesunden Maß an Interessenbalance zwischen dem extrem berechtigten Interesse der Information an den G-BA und dem durchaus ja auch nicht unberechtigten

Interesse der Kollegen, welche die Studie durchführen, an der Publikation ihrer Daten diese Balance findet, dann ist das ja schon alles, was aus Fairnessgründen den Kollegen gegenüber notwendig wäre.

Herr Dr. van Treeck (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Prof. Frankenstein. Wir nehmen den Punkt gleich sicherlich noch mal in die Diskussion. Gibt es weitere Wortmeldungen? – Dann würde ich mich jetzt aber mit herzlichem Dank von Ihnen für diese vielen sehr interessanten Hinweise bedanken und wünsche Ihnen noch einen schönen Tag! Tschüss!

Schluss der Anhörung: 11:25 Uhr



Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Glinkastraße 35
10117 Berlin

Postanschrift:
11055 Berlin

Tel. +49 30 18 441-4514

bearbeitet von:
Dr. Josephine Tautz

Ausschließlich über Behördenpostfach

Leiterin des Referates 213
"Gemeinsamer Bundesausschuss,
Strukturierte Behandlungs-
programme (DMP), Allgemeine
medizinische Fragen in der GKV"

213@bmg.bund.de

www.bundesgesundheitsministerium.de

**Betreff: Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V
vom 20. Februar 2025**

**Bezug: Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: CRP-Apherese bei
akutem Herzinfarkt**

Geschäftszeichen: 60704#00054

Berlin, 22.04.2025

Seite 1 von 1

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 20. Februar
2025 über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V wird nicht
beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

Hinweis zu unseren Datenschutzinformationen:

Informationen zur Verarbeitung personenbezogener Daten sind in der Datenschutzerklärung des BMG zu finden: www.bundesgesundheitsministerium.de „Stichwort: Datenschutz“ ([Bundesgesundheitsministerium](http://www.bundesgesundheitsministerium.de) [Datenschutz](#)). Sollten Sie keinen Internetzugang haben, kann die Information auf dem Postweg zugesandt werden.



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): CRP-Apherese bei akutem Herzinfarkt

Vom 20. Februar 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2025 folgende Richtlinie zur Erprobung beschlossen.

I.

Die Richtlinie zur Erprobung wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der CRP-Apherese bei akutem Herzinfarkt

§ 1 Zielsetzung

Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der Apherese des C-reaktiven Proteins (CRP-Apherese) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit akutem Herzinfarkt durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 und 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die für die Beantwortung dieser Frage in ihrer Konkretisierung nach § 2 notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

§ 2 Fragestellung

Mit der Erprobungsstudie soll nachgewiesen werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit akutem Herzinfarkt nach bereits durchgeführter perkutaner Koronarintervention (PCI) und erhöhtem CRP-Plasmaspiegel eine Behandlung mit der CRP-Apherese in Ergänzung zur Standardbehandlung im Vergleich zur alleinigen Standardbehandlung bezüglich des Endpunkts Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse überlegen ist.

§ 3 Population

In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit einem erstmaligen akuten Herzinfarkt, bei denen bereits eine PCI durchgeführt wurde und deren CRP-Plasmaspiegel erhöht ist. Durch die UWI ist der Grenzwert einer behandlungsbedürftigen Erhöhung des CRP-Plasmaspiegels nach Symptombeginn derart festzulegen und zu begründen, dass sichergestellt ist, dass nur Patientinnen und Patienten mit systemisch starker Erhöhung des CRP-Plasmaspiegels die Intervention erhalten. Sofern die UWI in der Studie mehrere Infarktlokalisationen (akute Vorderwand- und Hinterwandinfarkte) zulässt, sind Subgruppenauswertungen durchzuführen. Die weiteren Ein- und geeignete Ausschlusskriterien (zum Beispiel Alter und Komorbiditäten) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Satz 1 ermöglicht wird.

§ 4 Intervention und Vergleichsintervention

(1) Die Prüfintervention besteht in der Abreicherung von CRP aus dem Blutplasma in einem extrakorporalen Verfahren (Apherese) als zusätzliche therapeutische Maßnahme zu einer standardmäßigen Nachversorgung nach Rekanalisation mittels PCI. Eine Wiederholung der Apheresebehandlung erfolgt höchstens zwei weitere Male.

(2) Die Vergleichsintervention ist die standardmäßige Nachversorgung nach Rekanalisation mittels PCI. Diese umfasst insbesondere eine leitliniengerechte antithrombotische Begleittherapie.

§ 5 Endpunkte

(1) Primärer Endpunkt ist die Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse über einen 24-monatigen Beobachtungszeitraum (siehe § 6). Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der mindestens die Komponenten kardiovaskuläre Mortalität, herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung und nicht tödlicher Myokardinfarkt umfassen soll. Sofern weitere Einzelkomponenten aufgenommen werden, sollten nur patientenrelevante Einzelkomponenten vergleichbarer Schwere berücksichtigt werden. Die Komponenten sollen zudem auch einzeln betrachtet werden.



(2) Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erheben:

- Gesamtmortalität
- kardiale Morbidität
- Hospitalisierungen (gesamt, aus kardialen Gründen)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Die Operationalisierung der Endpunkte sowie die Erhebung und die Operationalisierung weiterer Endpunkte sind jeweils zu begründen.

(3) Sofern vorhanden, sind für alle Endpunkte validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

(1) Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.

(2) Die Personen, die die Endpunkte erheben, und die Personen, die die Endpunkte auswerten, sollen gegen die Intervention verblindet sein.

(3) Die patientenindividuelle (Nach-)Beobachtungszeit beträgt mindestens 24 Monate (siehe § 5 Absatz 1).

(4) Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer und diagnostischer Interventionen mit Bezug zum Vorderwandinfarkt oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sind zu dokumentieren.

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

Es ist in jedem Studienzentrum sicherzustellen, dass die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen, anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.

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

(1) Im Auftrag an die UWI ist diese – unabhängig davon, ob die Erprobung durch den G-BA oder Hersteller oder Unternehmen durchgeführt wird – insbesondere zu verpflichten,

- a) ein Studienprotokoll zu erstellen und dieses sowie gegebenenfalls die Amendments unverzüglich nach Fertigstellung an den G-BA zur weitergehenden Information zu übersenden,
- b) die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie und bei Abweichungen gegenüber diesen Vorgaben eine Begründung bei Übersendung des Studienprotokolls darzulegen,
- c) die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und den Eintrag regelmäßig zu aktualisieren und den G-BA hierüber zu informieren,
- d) zur Durchführung der Erprobung nach den Anforderungen der Richtlinie und nach Maßgabe des Auftrags, einschließlich der datenschutzkonformen Erhebung, Speicherung und Nutzung der Daten und der Einholung von erforderlichen Genehmigungen,
- e) Bericht zu erstatten an den G-BA bei Abweichungen von den Vorgaben in der Erprobungs-Richtlinie,
- f) zur Auswahl der Leistungserbringer, Festsetzung und Auszahlung der angemessenen Aufwandsentschädigung an diese,
- g) zur Auswertung der Studie,
- h) unverzüglich nach Abschluss der Studie den Studienbericht, der entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist, zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den G-BA zu übermitteln,
- i) dem G-BA das Recht einzuräumen, ihm auf seine Kosten eine nachträgliche Datenauswertung zur Verfügung zu stellen und
- j) dem G-BA das Recht zur Veröffentlichung zumindest der Synopse des Studienberichts sowie weitergehender für seine Entscheidung relevanter Informationen aus dem Studienbericht und aus den nachträglichen Datenauswertungen einzuräumen.

(2) ¹Wird die Studie vom G-BA durchgeführt, ist die UWI in diesem Fall zu verpflichten, an den G-BA zu festgelegten Meilensteinen Bericht zu erstatten. ²Außerdem ist die UWI in Ergänzung der Verpflichtung nach Absatz 1 Buchstabe j zu beauftragen, dass sie die Studienergebnisse spätestens drei Monate nach Abnahme des Studienberichts durch den G-BA zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht und dem G-BA das Recht einräumt, im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse den Studienbericht zu veröffentlichen. ³Die UWI arbeitet vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammen und hat dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen.



(3) Wird die Studie durch Medizinproduktehersteller oder Unternehmen durchgeführt, sind diese verpflichtet, die Anforderungen dieser Richtlinie an die Durchführung und Auswertung der Erprobung zu beachten. Um sicherzustellen, dass eine durchgeführte Studie den Anforderungen dieser Richtlinie entspricht und geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, haben die durchführenden Medizinproduktehersteller und Unternehmen dem G-BA das Studienkonzept zur Prüfung vorzulegen und zu erklären, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist. Bei positivem Ergebnis der Überprüfung bescheinigt der G-BA die Konformität des vorgelegten Studienkonzepts mit den Anforderungen dieser Richtlinie und dass damit die im Rahmen der Erprobung erbrachten Leistungen von der GKV übernommen werden; andernfalls teilt er die bestehenden Defizite mit.“

II.

Die Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

Tragende Gründe

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

Vom 20. Februar 2025

Inhalt

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

1. Rechtsgrundlage

Gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) können unabhängig von einem Beratungsverfahren nach § 135 oder § 137c SGB V Hersteller eines Medizinprodukts, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode maßgeblich beruht und Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter einer neuen Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beantragen, dass dieser eine Richtlinie zur Erprobung der neuen Methode nach § 137e Absatz 1 SGB V beschließt.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

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

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

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

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

2.2 Zu § 1 Zielsetzung

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

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

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

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß **Satz 4** bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Anzahl der Studienvisiten sowie der Maßnahmen zur Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 3 Verfo neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der UWI.

2.3 Zu § 2 Fragestellung

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

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

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

2.4 Zu § 3 Population

Zu Satz 1

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

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

Zu Satz 2

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

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

Zu Satz 3

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

Zu Satz 4

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

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

2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Zu Absatz 1

Satz 1

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

Satz 2

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

Zu Absatz 2

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

2.6 Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz 1

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

Zu Absatz 2

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

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

Zu Absatz 3

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

2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Zu Absatz 1

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

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

Zu Absatz 2

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

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

Zu Absatz 3

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

Zu Absatz 4

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

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

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

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

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

Zu Absatz 1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zu Absatz 2

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

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

Zu Absatz 3

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

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

3. Würdigung der Stellungnahmen

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

Aufgrund der Stellungnahmen wird der Beschlussentwurf folgendermaßen geändert:

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

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

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

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

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

4. Bürokratiekostenermittlung

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

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

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

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

Eine exakte Fallzahlkalkulation muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.

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

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

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

6. **Verfahrensablauf**

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

7. **Fazit**

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

Berlin, den 20. Februar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken