

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V:  
Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertrans-  
plantaten unter Vermeidung einer Kaltkonservierung

Vom 18. Juni 2025

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Anlass und Gegenstand der Bewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2</b>	<b>Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode</b> .....	<b>4</b>
2.2.1	Wirkprinzip .....	4
2.2.2	Anwendungsgebiet.....	5
<b>2.3</b>	<b>Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V</b> .....	<b>5</b>
<b>2.4</b>	<b>Prüfung der Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V</b> .....	<b>6</b>
2.4.1	Feststellung der Einschlägigkeit des Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 SGB V .....	6
2.4.2	Erstmaligkeit der Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes .....	7
<b>2.5</b>	<b>Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V</b> .....	<b>8</b>
2.5.1	Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen .....	8
2.5.2	Bewertungsergebnis des G-BA .....	9
2.5.2.1	Konkretisierung der Fragestellung für die Bewertung .....	9
2.5.2.2	Darstellung und Bewertung des Studienpools .....	10
2.5.2.3	Studienergebnisse der zur Bewertung herangezogenen Studien .....	13
2.5.2.4	Bewertung des Nutzens bzw. der Schädlichkeit oder Unwirksamkeit .....	16
<b>3.</b>	<b>Informationsergänzungsverfahren</b> .....	<b>17</b>
<b>4.</b>	<b>Meldung weiterer betroffener Hersteller</b> .....	<b>19</b>
<b>5.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>20</b>

<b>6.</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>20</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturliste.....</b>	<b>21</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Wird hinsichtlich einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinproduktes mit hoher Risikoklasse beruht, erstmalig eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage) gestellt, hat das anfragende Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V im Einvernehmen mit dem Hersteller des Medizinproduktes dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zugleich Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu dieser Methode sowie zu der Anwendung des Medizinproduktes, insbesondere Daten zum klinischen Nutzen und vollständige Daten zu durchgeführten klinischen Studien mit dem Medizinprodukt zu übermitteln.

Werden dem G-BA die nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V erforderlichen Informationen von einem Krankenhaus übermittelt, prüft er nach Maßgabe der Regelungen seiner Verfahrensordnung (VerfO), ob eine Bewertung dieser Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchzuführen ist. Näheres zu dem Verfahren und den Voraussetzungen einer Prüfung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V ist im 2. Kapitel § 33 Absatz 2 VerfO geregelt.

Liegen die Voraussetzungen für die Durchführung einer Bewertung vor, nimmt der G-BA gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V auf der Grundlage der übermittelten Informationen eine Bewertung vor, ob

1. der Nutzen der Methode unter Anwendung des Medizinproduktes als hinreichend belegt anzusehen ist,
2. die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode unter Anwendung des Medizinproduktes als belegt anzusehen ist oder
3. weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode unter Anwendung des Medizinproduktes als belegt anzusehen ist.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

### **2.1 Anlass und Gegenstand der Bewertung**

Mit Einreichung von Unterlagen nach Anlage V des 2. Kapitels der VerfO hat ein Krankenhaus dem G-BA Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie zu der Anwendung eines Medizinproduktes gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelt. Anlass der Informationsübermittlung ist ausweislich der eingereichten Unterlagen die NUB-Anfrage des Krankenhauses zur "Extrakorporalen Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten".

Der Hersteller des bei dieser Methode zum Einsatz kommenden Medizinproduktesystems, das in dem übermittelnden Krankenhaus zur Anwendung kommt, hat das Einvernehmen mit der Übermittlung der Informationen erklärt.

Auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen konkretisiert der G-BA die Methode, auf die sich dieser Beschluss bezieht, wie folgt: Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten unter Vermeidung einer Kaltkonservierung.

## **2.2 Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode**

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 3 Verfo ist ein theoretisch-wissenschaftliches Konzept einer Methode die Beschreibung einer systematischen Anwendung bestimmter auf eine Patientin oder einen Patienten einwirkender Prozessschritte (Wirkprinzip), die das Erreichen eines diagnostischen oder therapeutischen Ziels in einer spezifischen Indikation (Anwendungsgebiet) wissenschaftlich nachvollziehbar erklären kann. Nachfolgend werden Wirkprinzip (2.2.1) und Anwendungsgebiet (2.2.2) der Methode beschrieben, auf die sich dieser Beschluss bezieht.

### **2.2.1 Wirkprinzip**

Bei der gegenständlichen extrakorporalen Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten handelt es sich um eine normotherme Maschinenperfusion (kurz: NMP) sowie diagnostische Beurteilung und Funktionsoptimierung des zu transplantierenden Organs.

Das Wirkprinzip beruht gemäß Angaben des informationsübermittelnden Krankenhauses auf der Aufrechterhaltung des zellulären Stoffwechsels des zu transplantierenden Organs im Zeitraum zwischen Explantation und Implantation durch Versorgung der Leber mit warmem oxygeniertem Blut. Während des Transports werde die Galleproduktion der Leber geprüft. Durch die normotherme und pulsatile Organkonservierung soll ein nahezu physiologischer Zustand der Leber aufrechterhalten werden. Die Funktionsfähigkeit und Integrität des Organs werde durch Erhebung diagnostischer Parameter kontinuierlich überprüft. Hierdurch werde eine Beurteilung der Lebens- und Funktionsfähigkeit bereits vor Transplantation ermöglicht. Bei Auftreten einer Beeinträchtigung der Lebens- und Funktionsfähigkeit könne das zu transplantierende Organ zur Regeneration bzw. Optimierung der Funktionsfähigkeit mittels Infusionen behandelt werden. Es solle die Gefahr einer frühen Organdysfunktion nach Transplantation minimiert und die klinischen Ergebnisse post-transplant verbessert werden. Zudem soll eine höhere Nutzungsrate bei qualitativ eingeschränkten Organen ermöglicht werden.

Ausweislich der übermittelten Informationen kommt bei der gegenständlichen Methode ein mobiles Organperfusions- und Überwachungsgerät zum Einsatz, welches sich aus drei Hauptkomponenten zusammensetzt:

- einer Konsole, die ein steriles Perfusionsset, Infusions- und Kreislaufpumpen, Batterien und Elektronik sowie eine Gasversorgung beherbergt und über einen Monitor zur Überwachung und Anpassung der Perfusionsparameter verfügt,
- einem Perfusionsset, welches aus einer sterilen biokompatiblen Organkammer, einem extrakorporalen Kreislauf und einem offenen Perfusionssystem zur Versorgung des Organs mit warmem oxygeniertem Blut besteht, sowie
- einer Priminglösung, die mit Substraten zur Konservierung und Versorgung des Organs angereichert ist und über die Substrate zur Beeinflussung der Organfunktion und Hämodynamik zugeführt oder Medikamente verabreicht werden können (enthält z. B. Albumin, Elektrolyte, Bikarbonat, Methylprednisolon, Insulin, Vitamine, Antibiotika).

Die Prozessschritte werden in den eingereichten Unterlagen wie folgt beschrieben:

Vor der Explantation der Spenderleber wird zunächst Leukozyten-depletiertes Erythrozytenkonzentrat in das Perfusionsset des Gerätes transfundiert und mit Priminglösung, Albumin sowie Additiven versetzt. Das Perfusat wird zur Zirkulation gebracht und mittels eines Bluterwärmers auf 34°C aufgewärmt.

Die Spenderleber wird anschließend nach Standardprotokollen explantiert und unter Kanülierung über die Leberarterie, die Pfortader, die untere Hohlvene sowie dem Gallengang in der

sterilen Organkammer installiert. Mittels einer pulsatilen Membranpumpe wird das Perfusat aus einem Reservoir durch einen Gasaustauscher gepumpt, der einen bestimmten Sauerstoffgehalt im Perfusat aufrechterhält. Danach durchläuft das Perfusat den Bluterwärmer, um eine Temperatur von 34°C zu erreichen. Das Perfusat tritt anschließend über die Leberarterie und Pfortader in die Leber ein, durchblutet diese und tritt über die Hohlvene wieder zurück in das Reservoir.

Um die Funktion der Leber auf die Produktion von Galle zu prüfen, wird die Galle, die von der Leber über den kanülierten Gallengang abgegeben wird, in einem Behälter aufgefangen. Während des Transports werden hämodynamische Parameter erhoben sowie Blutgas- und Laktatwerte mittels chemischer Blutgasanalyse bestimmt. Hierdurch wird eine kontinuierliche Überwachung und Beurteilung der Organfunktion ermöglicht. Durch Zugabe eines Vasodilatators kann der hepatische arterielle Druck reguliert werden. Vor Transplantation wird die Lebens- und Funktionsfähigkeit der Leber anhand der erhobenen Parameter und der Galleproduktionsrate beurteilt. Als zusätzliche Parameter werden zu diesem Zeitpunkt auch Leberenzyme bestimmt.

Eignet sich die Leber zur Implantation, wird die Leber mit kalter Priminglösung perfundiert und anschließend aus dem System entnommen. Es folgt die Implantation der Leber nach Standardprotokollen.

### **2.2.2 Anwendungsgebiet**

Eine extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten unter Vermeidung einer Kaltkonservierung unter Einsatz der NMP soll bei Patientinnen und Patienten angewendet werden, die eine postmortale Spenderleber erhalten.

Die Transplantation einer Leber ist die Behandlungsmethode der Wahl, wenn die Erkrankungen der Leber nicht rückbildungsfähig sind und somit das Leben gefährden bzw. die Lebensqualität hochgradig einschränken und wenn dies durch die Transplantation einer Spenderleber erfolgreich behandelt werden kann.

### **2.3 Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V**

Eine Feststellung dazu, ob für eine Methode eine Bewertung nach § 137h SGB V durchzuführen ist, trifft der G-BA nach Maßgabe der Regelungen des 2. Kapitel §§ 36, 33 Absatz 2 VerfO in Form eines Beschlusses. Hierfür prüft der G-BA, ob für die gegenständliche Methode zutrifft, dass kumulativ folgende Voraussetzungen vorliegen:

- a) Zu der gegenständlichen Methode wurde eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage) gestellt, welche erstmalig im Sinne von 2. Kapitel § 32 Absatz 1 VerfO ist.
- b) Ihre technische Anwendung beruht maßgeblich auf einem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 VerfO.
- c) Sie weist ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept gemäß 2. Kapitel § 31 VerfO auf.
- d) Sie wäre bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V vom Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten umfasst.

Stellt der G-BA fest, dass es an einer dieser Voraussetzungen fehlt und die gegenständliche Methode damit nicht dem Bewertungsverfahren gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V unterfällt, ist eine Überprüfung der weiteren Voraussetzungen nicht erforderlich.

## **2.4 Prüfung der Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V**

Im Ergebnis der Prüfung kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die in Kapitel 2.3 genannten Voraussetzungen für eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V für die gegenständliche Methode erfüllt sind. Daher führt der G-BA eine Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durch.

### **2.4.1 Feststellung der Einschlägigkeit des Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 SGB V**

Der G-BA kann gemäß § 137h Absatz 6 Satz 2 SGB V i. V. m. 2. Kapitel § 38 Absatz 2 Verfo im Rahmen einer Beratung prüfen, ob eine Methode dem Verfahren nach § 137h Absatz 1 SGB V unterfällt, indem er prüft, ob die Voraussetzungen gemäß 2. Kap. § 33 Absatz 2 Satz 1 Nummer 2 und Nummer 3, Satz 2, 1. Halbsatz Verfo vorliegen und ob eine Prüfung nach § 137h SGB V bereits erfolgt ist oder erfolgt, und hierzu eine Feststellung treffen. Hat der G-BA bereits im Rahmen einer Beratung nach § 137h Absatz 6 SGB V eine Feststellung nach 2. Kapitel § 38 Absatz 2 Verfo getroffen, ist der G-BA zunächst an diese Feststellung gebunden; eine erneute Überprüfung der bereits im Rahmen des Feststellungsbeschlusses geprüften Voraussetzungen des Bewertungsverfahrens findet grundsätzlich nicht statt.

Am 9. Dezember 2019 hatte der das Einvernehmen mit der Informationsübermittlung erklärende Hersteller des für die Methode maßgeblichen Medizinprodukts eine Beratung gemäß § 137h Absatz 6 SGB V angefordert und um Antwort gebeten, ob die Methode "Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Organtransplantaten" dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V unterfällt. Mit Beschluss vom 18. Februar 2021 hat der G-BA auf Basis der mit der Beratungsanforderung eingereichten Unterlagen die Feststellung getroffen, dass für die Methode „Einsatz einer normothermen und pulsatilen Organkonservierung mit Funktionsüberwachung bei einer Lebertransplantation“ die in Kapitel 2.3 unter den Buchstaben b), c) und d) genannten Voraussetzungen für eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfüllt sind und auch keine Prüfung nach § 137 h SGB V bereits erfolgt ist oder erfolgt.

Nach Prüfung der vom Krankenhaus nach Anlage V des 2. Kapitels Verfo übermittelten sowie der weiteren im Rahmen des Verfahrens nach 2. Kapitel § 35 Verfo eingegangenen Informationen sind keine neuen Sachverhalte erkennbar, die der Feststellung des Inhalts des Beschlusses vom 18. Februar 2021 entgegenstehen würden.

Wirkprinzip und Kernmerkmale der Methode wurden im Feststellungsbeschluss wie folgt beschrieben:

„Bei der gegenständlichen normothermen und pulsatilen Organkonservierung mit Funktionsüberwachung bei Lebertransplantationen handelt es sich um eine normotherme und pulsatile Maschinenperfusion sowie diagnostische Beurteilung und Funktionsoptimierung des zu transplantierenden Organs.

Das Wirkprinzip beruht gemäß Angaben des informationsübermittelnden Krankenhauses auf der Aufrechterhaltung des zellulären Stoffwechsels des zu transplantierenden Organs im Zeitraum zwischen Explantation und Implantation durch Versorgung der Leber mit warmem oxygeniertem Blut. Während des Transports werde die Galleproduktion der Leber geprüft. Durch die normotherme und pulsatile Organkonservierung soll ein nahezu physiologischer Zustand der Leber aufrechterhalten werden. Die Funktionsfähigkeit und Integrität des Organs werde durch Erhebung diagnostischer Parameter kontinuierlich überprüft. Hierdurch werde eine Beurteilung der Lebens- und Funktionsfähigkeit bereits vor Transplantation ermöglicht. Bei Auftreten einer Beeinträchtigung der Lebens- und Funktionsfähigkeit könne das zu transplantierende Organ zur Regeneration bzw. Optimierung der Funktionsfähigkeit mittels

Infusionen behandelt werden. Es solle die Gefahr einer frühen Organdysfunktion nach Transplantation minimiert und die klinischen Ergebnisse post-transplant verbessert werden. Zudem soll eine höhere Nutzungsrate bei qualitativ eingeschränkten Organen ermöglicht werden.

Ausweislich der übermittelten Informationen kommt bei der gegenständlichen Methode ein mobiles Organperfusions- und Überwachungsgerät zum Einsatz, welches sich aus drei Hauptkomponenten zusammensetzt:

- einer Konsole, die ein steriles Perfusionsset, Infusions- und Kreislaufpumpen, Batterien und Elektronik sowie eine Gasversorgung beherbergt und über einen Monitor zur Überwachung und Anpassung der Perfusionsparameter verfügt,
- einem Perfusionsset, welches aus einer sterilen biokompatiblen Organkammer, einem extrakorporalen Kreislauf und einem offenen Perfusionssystem zur Versorgung des Organs mit warmem oxygeniertem Blut besteht, sowie
- einer Priminglösung, die mit Substraten zur Konservierung und Versorgung des Organs angereichert ist und über die Substrate zur Beeinflussung der Organfunktion und Hämodynamik zugeführt oder Medikamente verabreicht werden können (enthält z. B. Albumin, Elektrolyte, Bikarbonat, Methylprednisolon, Insulin, Vitamine, Antibiotika).“

Der G-BA verwendet gemäß des am 20. Juli 2022 getroffenen Beschlusses zu den Bewertungsvoraussetzungen für die Durchführung des gegenständlichen Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V die Methodenbezeichnung „Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten unter Vermeidung einer Kaltkonservierung“.

#### **2.4.2 Erstmaligkeit der Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes**

Der G-BA geht gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 1 und § 34 Absatz 5 Sätze 2 bis 4 VerfO davon aus, dass das Krankenhaus zu der gegenständlichen Methode eine NUB-Anfrage gestellt hat, welche erstmalig ist.

Gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 1 VerfO gilt eine NUB-Anfrage als erstmalig, welche eine Methode betrifft,

- die bis zum 31. Dezember 2015 in keiner Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes geführt wurde und
- die noch nicht nach § 137h SGB V geprüft wurde oder wird.

Mit der Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur gegenständlichen Methode hat das Krankenhaus dem G-BA bestätigt, zu dieser Methode zugleich eine NUB-Anfrage gestellt zu haben. Dem G-BA liegen keine Anhaltspunkte vor, wonach die Methode bis zum 31. Dezember 2015 in einer NUB-Anfrage aufgeführt war. Zudem wurde und wird die gegenständliche Methode noch nicht nach § 137h SGB V geprüft.

## **2.5 Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V**

Der G-BA prüft in einem Verfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V, ob der Nutzen, die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit oder weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit einer Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als belegt anzusehen ist. Diese Prüfung erfolgt im Rahmen der Gesamtabwägung der mit der Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V und ggf. in dem sich anschließenden Informationsergänzungsverfahren (vgl. 2. Kapitel § 35 VerfO) übermittelten Evidenz.

Gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerfO ist der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenrelevanten Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. Bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen kann es unmöglich oder unangemessen sein, Studien dieser Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen. Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch - auch unter Berücksichtigung der jeweiligen medizinischen Notwendigkeit - zum Schutz der Patientinnen und Patienten umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird. Dafür ist der potentielle Nutzen einer Methode, insbesondere gegen die Risiken der Anwendung bei Patientinnen oder Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen.

Die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit einer Methode kann als belegt angesehen werden, wenn Erkenntnisse vorliegen, aus denen sich dies hinreichend verlässlich ableiten lässt. Als Quelle der hierfür geforderten Erkenntnisse kommen insbesondere vergleichende Studien, aber auch sonstige Daten - etwa aus Sicherheitsberichten oder Produktrückrufen - in Betracht. Eine abstrakt-generelle Festlegung hinsichtlich Evidenzstufe, Endpunkte, Studiendesign oder Nachbeobachtungszeit kann hier nicht getroffen werden. Dies folgt aus dem im Bewertungsverfahren durchzuführenden Abwägungsprozess zu Nutzen und Schaden, der angesichts der Vielgestaltigkeit möglicher Erkenntnissituationen nur in einer dem individuellen Einzelfall angemessenen Gesamtabwägung erfolgen kann.

### **2.5.1 Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen**

Am 1. Dezember 2021 wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Prüfung der in diesem Verfahren an den G-BA übermittelten Informationen beauftragt. Am 13. Januar 2022 wurde die Bewertung wegen offener Fragen zur Verkehrsfähigkeit und der Risikoklassifizierung des maßgeblichen Medizinprodukts ruhendgestellt. Nach Vorliegen des vollständigen Nachweises zum Inverkehrbringen und der Risikoklassifizierung und nach Beschlussfassung zu den Bewertungsvoraussetzungen am 20. Juli 2023 einschließlich der Festlegung der Kernmerkmale der gegenständlichen Methode wurde die Bewertung durch das IQWiG wieder aufgenommen.

Das IQWiG legte dem G-BA am 31. August 2023 das Prüfungsergebnis (Projekt H21-12 [20]) vor. Danach zeigten die Ergebnisse der drei in die Bewertung eingeschlossenen RCTs in der Gesamtschau weder einen Vorteil noch einen Nachteil der NMP in Hinblick auf die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte. Für die Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten unter Vermeidung einer Kaltkonservierung könne entsprechend weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit im Sinne von § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V abgeleitet werden.

Allerdings wurde festgestellt, dass der Studienpool aufgrund fehlender Subgruppenanalysen nur sehr eingeschränkt Aussagen für die in Deutschland ausschließlich transplantierten DBD-Spenderorgane (*englisch: Donation after Brain Death, DBD*) zuließe. Gleiches gelte für die Frage, ob die Methode ggf. nur für Lebern mit einem bestimmten Transplantationsrisiko einen Nutzen birgt.

Die Erfolgsaussichten einer Erprobungsstudie könnten angesichts des Fehlens relevanter Daten für die Bewertung von möglichen Effektmodifikatoren aus den 3 RCTs erst einmal nicht eingeschätzt werden.

Mit Blick auf dieses Ergebnis beauftragte der G-BA das IQWiG am 1. Dezember 2021, Subgruppenanalysen zu den drei in die Bewertung eingeschlossenen RCTs anzufragen, um darauf basierend eine aussagekräftigere Bewertung vornehmen zu können.

Das IQWiG legte dem G-BA am 5. August 2024 eine ergänzende Bewertung auf Basis der vorgelegten Subgruppenanalysen in Form eines Addendums [21] vor. Der IQWiG-Bericht vom 31. August 2023 sowie das IQWiG Addendum vom 5. August 2024 werden als eine Grundlage für die gegenständliche Bewertung herangezogen.

## 2.5.2 Bewertungsergebnis des G-BA

Im Ergebnis der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V ist auf Basis der übermittelten Informationen für die Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten unter Vermeidung einer Kaltkonservierung weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen.

### 2.5.2.1 Konkretisierung der Fragestellung für die Bewertung

Die übergeordnete Fragestellung für die Bewertung ist die Prüfung der NMP im Vergleich zur Standardbehandlung bei Patientinnen und Patienten, die eine postmortale Spenderleber erhalten sollen, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Im Folgenden wird diese Fragestellung konkretisiert:

Basierend auf den Angaben im Informationsübermittlungsformular handelt es sich beim gegenständlichen **Anwendungsgebiet** um Patientinnen und Patienten, bei denen die Erkrankung der Leber nicht rückbildungsfähig ist und somit das Leben gefährdet bzw. die Lebensqualität hochgradig einschränkt und bei denen dies durch die Transplantation einer postmortalen Spenderleber erfolgreich behandelt werden kann. Auch die Spenderleber selbst wird dem Anwendungsgebiet zugeordnet, da sie nach der Behandlung und Funktionsüberwachung durch die gegenständliche Intervention zum Körperteil des Transplantatempfängers werden soll. Hierbei kommen ausschließlich solche Spenderorgane in Betracht, die zunächst vermittelbar erscheinen und somit zur Transplantation angeboten werden, sowie ausschließlich solche, die von Menschen mit festgestelltem Hirntod gespendet wurden. Da in Deutschland gemäß Transplantationsgesetz Organe von Menschen, die an einem Herz-Kreislauf-Stillstand ohne Feststellung des Hirntods (*englisch: Donation after Circulatory Death, DCD*) verstorben sind, nicht entnommen oder transplantiert werden dürfen, sind sie nicht Teil des gegenständlichen Anwendungsgebiets. Insoweit wird für die gegenständliche Bewertung als Anwendungsgebiet der Methode die Transplantation angebotener DBD-Spenderlebern bei Patientinnen und Patienten, die eine nicht rückbildungsfähige, fortschreitende, das Leben gefährdende Lebererkrankung ohne akzeptable Behandlungsalternative und ohne Kontraindikationen für eine Transplantation haben, verstanden.

Die **Intervention** stellt die Organkonservierung mittels NMP sowie die diagnostische Beurteilung und Funktionsoptimierung des zu transplantierten Organs unter Vermeidung einer Kaltkonservierung nach Explantation mittels eines transportfähigen Medizinprodukts dar. Es

handelt sich technisch bedingt um keine vollständige aber weitgehende Vermeidung der Kaltkonservierung, denn es gibt eine Phase der Anwendung von kalten Lösungen/Spüllösungen am Organ, die der notwendigen Dauer der Organentnahme und Vorbereitung der Leber zum Anschluss an das NMP-System geschuldet ist. Dies dient jedoch lediglich der Überbrückung, um das eigentliche Konservierungskonzept der NMP, welches sich wesentlich vom Konservierungskonzept der Kaltkonservierung unterscheidet, in Gang zu bringen. Der NMP liegt der Ansatz zu Grunde, die Zeit der Ischämie zu minimieren und durch weitgehende Aufrechterhaltung des normalen Metabolismus die zum Teil mit längerer Anlaufzeit erfolgenden intrazellulären Anpassungsprozesse bei Ischämie mit ihren schädlichen Auswirkungen positiv zu beeinflussen. Der G-BA ist der Auffassung, dass sich durch die in den verwendeten NMP-Systemen zum Teil unterschiedliche Ausformung der Organperfusion als pulsatil oder kontinuierlich für sich genommen kein wesentlicher Unterschied im Wirkprinzip ergibt. Die normotherme Organkonservierung unter Vermeidung einer Kaltkonservierung direkt nach Explantation und mit Funktionsüberwachung stellt eine Alternative aber keine Ergänzung zur kalten Organkonservierung dar (siehe 3. Informationsergänzungsverfahren).

Als angemessene **Vergleichsintervention** ist die durchgängige Kaltkonservierung (*englisch: static cold storage, SCS*) anzusehen. Laut Richtlinie der Bundesärztekammer [7] können Maschinenperfusionen von Spenderorganen derzeit optional erfolgen. Sie sollen dabei grundsätzlich im Rahmen von Studien als Alternative zur durchgängigen SCS angewendet werden.

Für die gegenständliche Bewertung werden die folgenden patientenrelevanten **Endpunkte** herangezogen:

- Gesamtüberleben
  - Senkung der Wartelistenmortalität durch Reduktion der Verwurfsleberate und Gewinnung zusätzlicher Spenderorgane
  - Gesamtüberleben der Transplantierten
  - Leberassoziierte Mortalität
- Primäre Organ-Nichtfunktion (primary nonfunction [PNF]), Transplantatüberleben
- Krankenhaus- und Intensivstationverweildauer
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei den weiteren der Informationsübermittlung zu entnehmenden Parametern (primäre Organ-Dysfunktion, Peak-Aspartat-Aminotransferase, Peak-Alkalische Phosphatase, Bilirubin und die International Normalized Ratio als Marker für das von der Leber stark abhängige Funktionieren des Gerinnungssystems) handelt es sich um nicht validierte Surrogate für das Transplantat- bzw. Gesamtüberleben, sodass sie für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden.

### 2.5.2.2 Darstellung und Bewertung des Studienpools

Die im Übermittlungsformular dargestellten Recherchen sind nicht geeignet, die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung sicherzustellen, da die Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern zu wenig sensitiv und die vorgenommene Studienselektion nicht nachvollziehbar ist.

Für die Bewertung wurde ein Studienpool übermittelt, der 46 Studien umfasst.

Ausschließlich 3 der 34 eingereichten Studien, zu denen Ergebnisse vorlagen, wurden für die vorliegende Bewertung herangezogen. Hierbei handelt es sich um die randomisiert kontrollierten Studien (RCT) Nasralla 2018 [34,66], PROTECT [29,52,57] und WP01 [35,38].

Die weiteren 31 Studien, zu denen Ergebnisse vorlagen, wurden nicht für die Bewertung berücksichtigt, da sie eine andere Prüfintervention hatten (RCTs: CEFEMA [3,17] DHOPE-DCD [69] und HOPE ECD-DBD [12]) oder eine niedrigere Evidenzstufe als die RCT aufwiesen und damit keine Erkenntnisse liefern können, die über die vorliegenden RCTs hinausgehen.

Letzteres betrifft:

- die 15 nicht randomisiert, vergleichenden Studien der Evidenzstufe IIb und III Bral 2017 [6], Bral 2019 [5], Dixon 2022 [15], Dutkowski 2015 [16], Hoyer 2016 [19], Hoyer 2020 [18], Liu 2020 [25], Mueller 2020 [33], Patrono 2019 [39], Ravikumar 2016 [43], Rayar 2021[44] , Schlegel 2019 [47], Selzner 2016 [48], van Rijn 2017 [68], van Rijn 2018 [70], sowie
- die 13 nicht vergleichenden Studien der Evidenzstufe IV und V Cardini 2020 [9], Ceresa 2019 [10], Matton 2019 [30], NAPLES Study [24], Quintini 2022 [40,49], Raigani 2020 [41], Reiling 2020 [45], van Leeuwen 2019 [13,67], Mergental 2016 [32], VITTAL [23,31,64], Watson 2016 [72], Watson 2017 [74] und Watson 2018 [73].

Von 12 eingereichten Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorlagen, wurden 11 als nicht relevant eingestuft, da die Vergleichsintervention

- nicht derjenigen der vorliegenden Bewertung entspricht (RCTs: DCDNet [2] und HOPE-NMP [11] )oder
- sie eine niedrigere Evidenzstufe aufweisen und demnach keine Erkenntnisse liefern, die über die vorliegenden RCTs hinausgehen. Letzteres betrifft die 9 nicht vergleichenden Studien der Evidenzstufe IV und V PENOFOR [1], RESTORE [71], The Cleveland Clinic 2021 [50], The First Affiliated Hospital of Sun Yatsen University [51], Transmedics 2021a [55], Transmedics 2021b [56], University Health Network 2020 [62], University of Alberta [63] und University of Oxford [65].

Bei der verbleibenden Studie, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen, handelt es sich um die laufende monozentrische RCT ORGANOXLAPE [22], deren Rekrutierung begonnen hat. 50 Spenderorgane sollen entweder zur normothermen Maschinenperfusion oder zur SCS randomisiert werden, jedoch ist auf Basis der vorhandenen Informationen unklar, ob die normotherme Maschinenperfusion bis zur Transplantation durchgängig ohne zwischenzeitliche Kaltkonservierung erfolgt. Das Studienende wurde für März 2023 erwartet, aber der Studienstatus ist unbekannt, da seit 2019 keine Aktualisierung des Registereintrags mehr stattgefunden hat.

Nachdem der G-BA Autorenanfragen zu den drei RCTs Nasralla 2018, PROTECT und WP01 gestellt hatte, in der er um Auswertungen beschränkt auf die Transplantation von in Deutschland zugelassenen DBD-Lebern sowie um Subgruppenanalysen dieses Kollektivs zu Spenderalter (unter 50 Jahren vs. 50 Jahre oder älter), Donor Risk Index (DRI,  $\leq 1,6$  vs.  $> 1,6$ ) und Makrosteatose ( $\leq 20\%$  vs.  $> 20\%$ ) gebeten hatte, wurden dem G-BA Subgruppenanalysen zu alle drei RCTs sowie noch weitere Unterlagen zur Studie PROTECT vorgelegt. Die Auswertungen sollten jeweils die Endpunkte 1-Jahres-Überleben, 1-Jahres-Organüberleben und Leberverswurf nach Randomisierung umfassen.

Für die Bewertung der Methode herangezogen wurden somit die in folgender Tabelle genannten Studien:

Studienname	Studienregistereintrag	Vorgelegte Dokumente
<b>RCTs (Evidenzstufe Ib)</b>		
Nasralla 2018	ISRCTN39731134	Publikation von Nasralla 2018 [34] Subgruppenanalyse Nasralla [36]
PROTECT	NCT02522871	Publikation von Markmann 2022 [29] Publikation von Markmann [28] Clinical Evaluation Report[52] TMDX-G-BA Response Jan16 2024 [59] PROTECT Tabelle Subgruppen [58] PROTECT Subgruppen Erklärung [53] OLP 1yr subgroup on G-BA table [60] UPDATED OPL Registry Report [54] PROTECT CAP study summary [61] HTA Italien OCS [27] HTA Italien OCS Übersetzung ins Deutsche [26]
WP01	NCT02775162	Organox WP01 [38] Subgruppenanalyse WP01 [37]

In der multizentrischen, offenen, zweiarmigen RCT **Nasralla (2018)** [34] wurden komplette Lebern von mindestens 16-Jährigen Organspendenden (DBD und DCD-Spenderorgane) sowie mindestens 18-jährigen Organempfängerinnen und -empfängern ohne fulminantes Leberversagen oder kombinierte Transplantation, die auf der Warteliste gelistet sind, eingeschlossen. Nach dem Matching von Spenderleber und Organempfänger wurden die Spenderlebern 1:1 randomisiert zum Zeitpunkt der Entnahme entweder der normothermen und pulsatilen Organperfusion mit Funktionsüberwachung oder der SCS zugeteilt. Von den 334 randomisierten Spenderlebern wurden 64 direkt aus verschiedenen Gründen ausgeschlossen und von den verbleibenden Lebern wurden 121 Lebern nach normothermer Maschinenperfusion und 101 Lebern nach SCS erfolgreich transplantiert und ausgewertet. In der SCS-Gruppe betrug der Anteil an DCD Spenderorganen 20,8 %, in der Gruppe mit normothermer Maschinenperfusion betrug der Anteil 28,1 %. Die qualitative Ergebnissicherheit der Studie Nasralla 2018 wird als mindestens mäßig eingeschätzt.

Auch die **PROTECT-Studie** [28,29,52] ist eine multizentrische RCT, in der Organempfängerinnen und -empfänger eingeschlossen wurden, die auf der Warteliste geführt wurden. Nach dem Matching von Spenderleber und Organempfänger wurden die Spenderlebern 1:1 auf die beiden Studienarme der normothermen Maschinenperfusion oder der SCS randomisiert. Von den ursprünglich 476 gescreenten Spenderorganen wurden Spenderorgane für 300 Organempfängerinnen und -empfänger final eingeschlossen und davon 153 Spenderorgane mittels der normothermen Maschinenperfusion und 147 Spenderorgane mittels SCS direkt nach Explantation konserviert. In der Gruppe der Organempfängerinnen und -empfänger mit normothermer Maschinenperfusion war der Anteil an DCD-Spendern statistisch signifikant etwa doppelt so hoch wie in SCS-Gruppe (18,4 % vs. 8,9 %, p=0,019), was ein Indiz dafür sein könnte, dass in der Gruppe mit der normothermen Maschinenperfusion Lebern von generell

mit höheren Transplantationsrisiken verbundenen DCD-Spendern [4] eher akzeptiert wurden. Die qualitative Ergebnissicherheit der PROTECT-Studie wird als mindestens mäßig eingeschätzt.

Die **WP01-Studie** ist eine multizentrische, offene RCT, für die ausgewählte Daten und Ergebnisse seit Juli 2022 im Studienregistereintrag [38] verfügbar sind. Insgesamt wurden 267 über 18-jährige Organempfängerinnen und -empfänger eingeschlossen, die auf der Warteliste geführt waren. Die Spenderlebern wurden stratifiziert nach Transplantationszentrum und Spendertyp (DCD und DBD-Lebern) randomisiert, wobei 136 Lebern der normothermen Maschinenperfusion und 131 Lebern der SCS zugeteilt wurden. Subgruppenanalysen nach Spendertyp (DCD vs. DBD), Spenderisiko und Dauer der normothermen Maschinenperfusion im Interventionsarm sind geplant. Die qualitative Ergebnissicherheit der WP01-Studie wird als mindestens mäßig eingeschätzt.

### 2.5.2.3 Studienergebnisse der zur Bewertung herangezogenen Studien

Da in Deutschland die Transplantation von DCD-Organen verboten ist, kommen für die gegenständliche Bewertung nur Resultate für DBD-Lebern in den Fokus.

Nachfolgend werden zunächst die Ergebnisse für die im Zuge der Informationsübermittlung eingereichten Unterlagen zu den RCTs mit einem DBD-Lebertransplantiertenanteil von über 80 % (PROTECT-Studie [28,29,52]) oder DBD-spezifischen Teilergebnissen (Nasralla 2018 [34]) und die Ergebnisse für die im Zuge der Informationsübermittlung eingereichten Unterlagen zu den RCTs, in denen der DCD-Leberspendenanteil über 20 % liegt (Nasralla 2018) oder unbekannt ist (WP01 [38]) separat dargestellt.

#### *Ergebnisse der PROTECT-Studie zu Transplantationen von überwiegend DBD-Lebern*

In Bezug auf das Gesamtüberleben wurde zum einen als patientenrelevantes Ergebnis die Leberverwurfsrate analysiert, mit derer bestimmt werden kann, ob mehr Spenderlebern zur Transplantation verwendet und dadurch mittelbar die Wartelistenmortalität reduziert werden können. Es zeigte sich, dass von den randomisierten und letztlich nicht transplantierten Lebern 28,2 % in der NMP-Gruppe und 33,2 % in der SCS-Gruppe waren. Hingegen zeigte sich unter NMP eine statistisch signifikant reduzierte Verwurfsrate von DCD-Lebern, aber gleichzeitig kein wesentlicher Unterschied in der Verwurfsrate bei DBD-Spenderorganen. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens der Transplantierten lebten nach einem Jahr noch 94,0 % in der NMP-Gruppe und 93,7 % in der SCS-Gruppe. Das Transplantatüberleben war im NMP-Arm nach einem Jahr bei 98 % und im SCS-Arm bei 99 % gegeben. In keiner der beiden Gruppen wurde ein primäres Transplantatversagen beobachtet. Zum Endpunkt Krankenhausverweildauer war der Mittelwertsunterschied von 12 Tagen (NMP) zu 11 Tagen (SCS) nicht signifikant. Auch in Bezug auf die Intensivstationverweildauer war der Unterschied mit 4,5 Tagen (NMP) zu 4,6 Tagen mittlerer Aufenthaltsdauer (SCS) statistisch nicht signifikant.

Es wurden für die ersten 30 Posttransplantationstage schwerwiegende Ereignisse berichtet (Primärer Organfunktionsverlust, Ischämische biliäre Komplikationen, Lebergefäßkomplikationen oder Leberinfektionen). Es gab keine Fälle primären Transplantatversagens oder von Leberinfektionen, aber in der NMP-Gruppe bei 4,6 % Gefäßkomplikationen vs. 6,2 % in der SCS-Gruppe, sowie 2 Fälle ischämisch-biliärer Komplikationen nur im SCS-Arm.

#### *Ergebnisse der Nasralla 2018 Studie zu Transplantationen von DBD-Lebern*

Es lagen separate DBD-Auswertungen nur für die anastomotischen und die nicht-anastomotischen Strikturen als schwere unerwünschte Ereignisse vor. Weder für die anastomotischen noch für die nicht-anastomotischen Strikturen ergab sich ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Ergebnisse der Studien Nasralla 2018 und WP01 zu Transplantationen von DBD- und DCD-Lebern*

Nachfolgend werden die Ergebnisse des Vergleichs NMP vs. SCS auf der Ebene der Gesamtstudien (Transplantationen von DCD- und DBD-Lebern) für die als patientenrelevant angesehenen Endpunkte dargestellt.

In der Studie Nasralla 2018 [34] wurden im NMP-Arm 11,7 % der randomisierten Leberspenden verworfen, im SCS-Arm 24,1 %, ein Unterschied, der statistisch signifikant ist. In der WP01-Studie war der Anteil randomisierter, aber dann nicht zur Transplantation genutzter Lebern im NMP-Arm 29,2 % und im SCS-Arm 31,9 %. Die unterschiedlichen Verwurfsraten in der Studie Nasralla 2018 könnten darin bestehen, dass es nach der Randomisierung der Spenderlebern zu einem erhöhten Verwurf von DCD-Lebern im SCS-Arm gekommen ist, da diese Lebern bekanntermaßen wegen einer initial verlängerten warmen Ischämiezeit im Durchschnitt gravierendere Qualitätseinbußen als DBD-Lebern erfahren, was zu erhöhten Transplantationsrisiken führt [4]. Die signifikant unterschiedlichen Verwurfsraten bei Spenderlebern im NMP- und im SCS-Arm in der Studie Nasralla 2018 [34] könnten vornehmlich auf DCD-Lebern beruhen, die in Deutschland nicht transplantiert werden. Diese Annahme wird dadurch gestützt, dass sich in der PROTECT-Studie, wie oben beschrieben, beim Endpunkt Leberverwurfsrate ausschließlich bei den DCD-Lebern ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte.

In beiden Studien zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede beider Gruppen im Gesamtüberleben der Transplantierten nach einem Jahr. Die Anzahl der nach sechs Monaten noch funktionierenden Transplantate lag in der WP01-Studie im NMP-Arm und im SCS-Arm jeweils bei 97,6 %. In der Studie Nasralla 2018 [34] mit 1-jähriger Nachbeobachtung war der Unterschied in den beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant. Ein primäres Transplantatversagen wurde bei Nasralla 2018 [34] nur einmal in der NMP-Gruppe beobachtet und keinmal in der SCS-Gruppe. Ein solches primäres Versagen des Lebertransplantats trat in der WP01-Studie 1-mal im NMP-Arm und 2-mal im SCS-Arm auf. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Für die Krankenhausverweildauer sowie die Intensivstationsverweildauer zeigten sich jeweils in beiden Studien keine signifikanten Unterschiede.

In der WP01-Studie [38] wurden unerwünschte Ereignisse bis zu einem Jahr nach Transplantation in größerer Breite erfasst, soweit die Patientinnen und Patienten die Studie regulär beendet hatten. Bei den hepatobiliären Störungen kam es im NMP-Arm in 12,5 % und im SCS-Arm in 5,3 % zu anastomotischen biliären Strikturen, ein statistisch signifikanter Unterschied zulasten der NMP-Gruppe. Eine ischämische Cholangiopathie wurde in beiden Gruppen selten beobachtet. Transplantatdysfunktionen traten in der NMP-Gruppe in 10,3 % auf und in 4,6 % in der SCS-Gruppe. Abstoßungsreaktionen der transplantierten Lebern ergaben sich im NMP-Arm in 5,9 % und im SCS-Arm in 12,2 %. Die vorgenannten Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Bei den vaskulären Komplikationen zeigten sich mit Ausnahme der Leberarterienthrombose keine nennenswerten Unterschiede.

Keine der bewertungsrelevanten RCTs hat zum Endpunkt Lebensqualität verwertbare Ergebnisse berichtet. In der WP01-Studie wurde mit dem EQ-5D-5L der subjektive Gesundheitszustand als Endpunkt erhoben und Daten zu den Nutzwerten berichtet. Die Nutzwerte werden nicht als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet, da der der Berechnung zugrunde liegende Tarif bevölkerungsbezogen und nicht auf Basis einer für die Fragestellung geeigneten Patientenpopulation generiert wurde.

Insgesamt zeigt sich auf Basis der im Zuge der Informationsübermittlung eingereichten Unterlagen zu den RCTs bei übergreifender Betrachtung von nur bzw. überwiegend auf DBD-Leberspenden und von auf kombinierten DBD-DCD-Gruppen bezogene Transplantationsergebnisse weder für die Transplantierten noch für die transplantierten Organe ein Unterschied in den Überlebensraten. Ohne Subgruppenanalysen in Hinblick auf Spendertyp und Organqualität ist

die geringere Leberverwurfsrate im NMP-Arm der Studie Nasralla 2018 nicht als Vorteil der Methode interpretierbar, da in Deutschland keine DCD-Lebern transplantiert werden, bei denen ein gegenüber DBD-Lebern erhöhtes Transplantationsrisiko besteht. Die beiden anderen RCTs zeigen DBD-DCD-übergreifend keine signifikant verschiedenen Verwurfsraten. Dass in PROTECT eine deutlich reduzierte Verwurfsrate von DCD-Lebern unter NMP beobachtet wurde und sich gleichzeitig kein Unterschied in der Verwurfsrate bei DBD-Lebern zeigte, stützt die Vermutung, dass ein Vorteil bei der Verwurfsrate bei den hier allein bewertungsrelevanten DBD-Lebern deutlich schwächer oder möglicherweise gar nicht vorhanden ist. Auch ergeben sich für die Rate an Re-Transplantationen sowie Krankenhaus- und Intensivstationsverweildauer keine signifikanten Unterschiede für die NMP- und SCS-Gruppe. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigen sich nur gering ausgeprägte Differenzen, die wechselseitig zugunsten oder zuungunsten von NMP oder SCS ausfallen und sich nur im Falle der anastomotisch biliären Strikturen in einer Studie statistisch signifikant zum Nachteil der NMP darstellen.

In der Gesamtschau zeigen die hier betrachteten Ergebnisse über beide Spendertypen (DBD und DCD) hinweg keinen Vorteil oder Nachteil der Normothermen Maschinenperfusion (NMP) in Hinblick auf die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte.

*Daten zum DBD-Kollektiv und zu DBD-Subgruppenanalysen aus einer gesonderten Autorenanfrage des G-BA*

Über alle 3 RCTs hinweg sind auf Basis der im Zuge der Informationsübermittlung eingereichten Unterlagen nur sehr eingeschränkt Aussagen für die in Deutschland ausschließlich transplantierbaren DBD-Spenderorgane möglich. Gleiches gilt für die Frage, ob die Methode ggf. nur für Transplantatlebern von eingeschränkter Qualität vorteilhaft ist.

Vom G-BA wurden daher Autorenanfragen gestellt, mit der Bitte um Auswertungen zu den drei bewertungsrelevanten RCTs beschränkt auf die Transplantation von DBD-Lebern sowie um Subgruppenanalysen dieses Kollektivs zu Spenderalter (unter 50 Jahren vs. 50 Jahre oder älter), Donor Risk Index (DRI,  $\leq 1,6$  vs.  $> 1,6$ ) und Makrosteatose ( $\leq 20\%$  vs.  $> 20\%$ ). Die Auswertungen sollten jeweils die Endpunkte 1-Jahres-Überleben, 1-Jahres-Organüberleben und Leberverwurf nach Randomisierung umfassen. Ziel der Subgruppenanalysen war zu prüfen, ob sich beispielsweise für die Subgruppe von Lebern geringerer Organqualität (50 Jahre oder älter, DRI  $> 1,6$  und Makrosteatose  $> 20\%$ ) ein Effekt zugunsten einer NMP unter Vermeidung einer Kaltkonservierung zeigt.

Für die Studie WP01 wurden Ergebnisse gesondert für das DBD-Kollektiv sowie die 3 Subgruppen vorgelegt. Bis auf eine Ausnahme gilt dies auch für die Studie Nasralla 2018 [34]. Für das Subgruppenmerkmal Makrosteatose wurden keine Ergebnisse zum Cut-off 20 % übermittelt, sondern stattdessen zur Ausprägung keine/milde vs. mittelgradige/schwere. Dies entspricht einem Cut-off von 30 % [46]. Für eine Einschätzung, ob sich durch die Makrosteatose der gespendeten Lebern eine Effektmodifikation ergibt, wurde diese Abweichung als akzeptabel eingeschätzt. Für die PROTECT-Studie wurden dem G-BA keine der Anfrage entsprechenden Daten zur Verfügung gestellt. Da in dieser Studie überwiegend DBD-Lebern eingeschlossen wurden, sind die publizierten Ergebnisse des Gesamtkollektivs zu den Endpunkten Gesamtmortalität und Transplantatverlust verwertbar. Zum Endpunkt Leberverwurf nach Randomisierung lagen publizierte Ergebnisse für das DBD-Kollektiv vor.

Bezüglich des Endpunkts Gesamtmortalität der Transplantierten nach einem Jahr wurde lediglich in der Studie WP01 im DBD-Kollektiv ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Interventionsgruppe berichtet. In einer vom G-BA durchgeführten metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse aller drei eingeschlossenen RCTs zeigte sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied. Subgruppenanalysen zu den drei Subgruppenmerkmalen lagen für zwei der drei eingeschlossenen RCTs vor. Diese sind wegen der sehr wenigen

Ereignisse pro Subgruppe auch in der metanalytischen Zusammenfassung nicht zuverlässig interpretierbar.

Zum Endpunkt Transplantatverlust nach einem Jahr wurde in keiner Studie im DBD-Kollektiv ein statistisch signifikanter Unterschied berichtet. Auch in einer vom G-BA durchgeführten metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse aller drei eingeschlossenen RCTs zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Auch hier sind die Subgruppenanalysen zu den drei Subgruppenmerkmalen für zwei der drei eingeschlossenen RCTs wegen der sehr wenigen Ereignisse (< 10) pro Subgruppe in der metanalytischen Zusammenfassung nicht interpretierbar.

Im Weiteren wurde zum Endpunkt Organverwurf nach Randomisierung in keiner Studie im DBD-Kollektiv ein statistisch signifikanter Unterschied berichtet und auch in einer metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse aller drei eingeschlossenen RCTs kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für zwei der drei eingeschlossenen RCTs wurden für die Subgruppen DRI und Makrosteatose aufgrund des hohen Anteils fehlender Angaben zum DRI bzw. Makrosteatose verworfener Lebern vom G-BA weder metaanalytisch zusammengefasst noch wurden Effektschätzer für den Gruppenvergleich berechnet. So fehlten in für die Studie Nasralla 2018 Angaben zur Makrosteatose für 10 von 26 verworfenen Lebern und für die Studie WP01 Angaben zum DRI bzw. Makrosteatose für 31 bzw. 55 von 58 verworfenen Lebern. Die entsprechenden Ergebnisse dieser Subgruppen waren daher nicht verwertbar. In der Subgruppe zum Spenderalter wird in keiner Studie ein statistisch signifikanter Unterschied berichtet. Auch in einer metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen.

#### **2.5.2.4 Bewertung des Nutzens bzw. der Schädlichkeit oder Unwirksamkeit**

Auf Basis der mit der Informationsübermittlung eingereichten Unterlagen sowie der ergänzend eingereichten Subgruppenanalysen zu den drei bewertungsrelevanten RCTs lässt sich weder der Nutzen, noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode im Sinne von § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V als belegt ansehen.

Wie unter 2.5.2.1 dargestellt, ist als angemessene Vergleichsintervention für die Bewertung der vorliegenden Methode die durchgängige Kaltkonservierung anzusehen. Der G-BA betrachtet diese insbesondere mit Blick auf die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Organtransplantation gemäß § 16 Absatz 1 Satz 1 Nummer 4 a) und b) des Transplantationsgesetzes zur medizinischen Beurteilung von Organspendern und zur Konservierung von Spenderorganen als im Anwendungsgebiet bereits eingeführte systematische Herangehensweise [8]. Der Kaltkonservierung liegt ein eigenes theoretisch-wissenschaftliches Konzept zugrunde.

Durch die Hypothermie soll der Metabolismus verlangsamt sowie der Sauerstoffbedarf gesenkt und damit die Schädigung des Organs in der ischämischen Phase verzögert werden. Neben der Hypothermie werden während der Kaltkonservierung zum Schutz der Organe vor schädlichen Einflüssen des ischämisch bedingten Stoffwechsellmilieus zudem stets speziell konzipierte und abgestimmte organprotektive Lösungen eingesetzt. Diese Lösungen unterliegen bezüglich ihrer Zusammensetzung einer fortlaufenden Weiterentwicklung [42].

Für die Kaltkonservierung kommen von der Bundesärztekammer und für die praktische Anwendung präzisierend von der Koordinierungsstelle für die postmortale Organspende auf der Grundlage von §16 bzw. §11 TPG festgelegte komplexe Protokolle zum Umgang mit dem Organ zur Anwendung [8,14].

Mit den oben dargestellten drei Studien liegen jeweils vergleichende Daten zu der dargestellten Vergleichsintervention vor.

In der metaanalytischen Zusammenfassung konnte bei keinem der betrachteten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden, was sich in den Konfidenzintervallen zeigt, die den Nulleffekt einschließen.

Aus dieser Analyse schlussfolgert der G-BA, dass der gegenständlichen Methode gegenüber der Kaltkonservierung, welche offenkundig nicht mit einer Nichtbehandlung gleichzusetzen ist, weder eine Über- noch eine Unterlegenheit zugesprochen werden kann.

Die Unwirksamkeit einer neuen Methode kommt in Betracht, wenn diese lediglich Effekte zeigt, die denen einer Nichtbehandlung entsprechen.

Im konkreten Behandlungssetting mit der langjährig etablierten Intervention der Kaltkonservierung wären solche Studien auch nicht erwartbar, in denen die gegenständliche Methode mit einer Nichtbehandlung, die zu einer erheblichen Schädigung der Transplantate führen könnte, verglichen worden wäre.

Aus den herangezogenen Studien ergibt sich weder ein Anhalt noch ein Beleg für eine Schädlichkeit. Die vorliegenden Daten lassen aber auch keine hinreichend sichere Aussage über den Nutzen der Methode zu.

Da weder der Nutzen, noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der gegenständlichen Methode gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V als belegt anzusehen ist, leitet der G-BA gemäß § 137h Absatz 4 SGB V ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 SGB V ein.

Eine Prüfung des Potenzials der Methode erfolgt nicht.

### **3. Informationsergänzungsverfahren**

Der G-BA hat das Informationsergänzungsverfahren gemäß § 137h Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m. 2. Kapitel § 35 Satz 1 VerfO am 27. Oktober 2021 im Wege einer öffentlichen Bekanntmachung eingeleitet. Es sind zwei ergänzende Informationen eingegangen (siehe Anlage 1).

Mit den Informationsergänzungen wurden Hinweise von Herstellern von Medizinprodukten, deren Einsatz mit vergleichbarer Zielstellung verbunden ist, dahingehend übermittelt,

- dass die Maschinenperfusion sowohl in pulsatiler als auch in ungepulster bzw. „kontinuierlicher“ Form angewendet werden könne sowie
- dass die Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten bei der Spenderleber ihre Wirkung entfalte, wenn diese nach einem Organtransport mit Kaltkonservierung eingesetzt würde.

Der G-BA würdigt diese Hinweise wie folgt:

#### **a) Pulsatile vs. kontinuierliche Perfusion des Organs**

Diese beiden normothermen Formen der Organperfusion unterscheiden sich durch den technischen Einsatz einer Membranpumpe (pulsatile Perfusion) bzw. einer Zentrifugalpumpe (nicht pulsatile, kontinuierliche Perfusion). Während bei der erstgenannten Form die Perfusion mit leichten technisch bedingten leichten Druckschwankungen erfolgt, ist der Perfusionsdruck bei der kontinuierlichen Form stabil. Beide Pumpensysteme passen sich jeweils Druckänderungen bei der Organperfusion an und sollen so sicherstellen, dass es nicht zu Organschäden kommt.

Die Perfusion und Versorgung mit Nährstoffen sowie ggf. Medikamenten soll durch beide Pumpentypen gleichermaßen sichergestellt sein, sodass der G-BA im Ergebnis zu der

Auffassung gelangt, dass sich durch die unterschiedliche Ausformung der Organperfusion als pulsatil oder kontinuierlich für sich genommen kein wesentlicher Unterschied im Wirkprinzip ergibt.

b) Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten unter Vermeidung einer Kaltkonservierung vs. Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten nach Kaltkonservierung

Das der NUB-Anfrage und dem Feststellungsbeschluss zugrundeliegende Medizinprodukt kommt unmittelbar nach der Explantation des Organs im Entnahmekrankenhaus und damit über den gesamten Zeitraum des Prozessschritts zwischen der Explantation aus dem Spenderorganismus und Implantation in den Organempfänger zum Einsatz. Das zu transplantierende Organ bleibt damit (nahezu) durchgehend perfundiert. Somit wird die sogenannte Ischämiezeit (Zeit in der das betroffene Organ ohne Sauerstoff- und Nährstoffversorgung bleibt) auf ein Minimum beschränkt.

Es kommen neben diesen Transportsystemen zur normothermen Organperfusion auch Systeme zum Einsatz, bei denen für eine Transplantation vorgesehene Lebern zunächst konventionell gekühlt beim Transplantationskrankenhaus ankommen und erst dann normotherm perfundiert werden. Durch den Einsatz dieser Systeme wird eine Kaltkonservierung während des Transports des Organs nicht vermieden. In der Informationsübermittlung zu der dem gegenständlichen Bewertungsverfahren zugrundeliegenden NUB-Anfrage wird auf die wesentliche Bedeutung der Vermeidung einer Kaltkonservierung und Aufrechterhaltung der Perfusion zwischen Entnahme und Implantation hingewiesen. Das Kühlen von Organen birgt etliche Risiken, von der Eisbildung zur Schädigung von Zellen bis hin zu primären Transplantatdysfunktionen. Schädigungen durch die Kaltkonservierung des Transplantats stellten sich häufig als eine kombinierte Schädigung dar, die durch die Schädigungsfaktoren fehlende Durchblutung (Ischämie, hierbei ist der Hauptschädigungsfaktor der Sauerstoffmangel), durch die Kälte selbst sowie durch unerwünschte Wirkungen der Protektionslösungen ausgelöst würden. Beim Wiedererwärmen komme es häufig zu Schädigungen des metabolisch inerten Gewebes. Diese Faktoren setzten einen Schaden, der häufig durch die bestehenden Vorschädigungen der Organe potenziert würde.

Da die den Informationsergänzungen zugrundeliegenden Medizinprodukte erst im Transplantationskrankenhaus zum Einsatz kommen, fehlt bei diesen zudem die Möglichkeit das Transplantat kontinuierlich, d.h. ohne wesentliche Unterbrechung, über den gesamten Zeitraum zwischen Entnahme und Implantation zu überwachen und durch geeignete Maßnahmen zu behandeln.

Sowohl der Einsatz des der NUB-Anfrage und dem Feststellungsbeschluss zugrundeliegenden Medizinprodukts, als auch der den Informationsergänzungen zugrundeliegenden Medizinprodukte zielt darauf ab, das zu implantierende Organ in einem optimalen Zustand für die Transplantation zur Verfügung zu stellen. Aus Sicht des G-BA unterscheidet sich das dem Einsatz der in den Informationsergänzungen beschriebenen Medizinprodukte zugrundeliegende Wirkprinzip jedoch wesentlich vom Wirkprinzip der im hier vorliegenden Verfahren zu bewertenden Methode, da im Prozessschritt zwischen der Explantation aus dem Spenderorganismus und Implantation in den Organempfänger bei Einsatz dieser

1. keine Vermeidung der Kaltkonservierung erfolgt und
2. keine über (nahezu) den gesamten Prozessschritt kontinuierliche Beurteilungs- und Interventionsmöglichkeit besteht.

Der G-BA nimmt die Hinweise aus dem Informationsergänzungsverfahren zum Anlass, das Wirkprinzip (vgl. 2.2.1) der für das Bewertungsverfahren gegenständlichen Methode hinsichtlich der Kernmerkmale an dieser Stelle noch einmal zu verdeutlichen:

Die Anwendung der extrakorporalen Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten ist ausweislich der Beschreibung des Wirkprinzips für den Einsatz zwischen Explantation und Implantation vorgesehen, um die Transplantate fortlaufend, also (nahezu) ohne Unterbrechung zu evaluieren und durch Versorgung der Leber mit warmem oxygeniertem Blut unter Vermeidung einer Kaltkonservierung zu optimieren sowie ggf. von der Transplantation aus-zuschließen. Die (nahezu) unterbrechungsfreie Perfusion und Vermeidung der Kaltkonservierung stellt somit ein Kernmerkmal dar. Hingegen handelt es sich nach Einschätzung des G-BA bei der hämodynamischen Ausformung der Perfusion (pulsatil vs. kontinuierlich) nicht um ein Kernmerkmal der gegenständlichen Methode.

Vor dem Hintergrund der eingegangenen Informationsergänzungen wählt der G-BA in Abgrenzung zu dem Einsatz der diesen zugrundeliegenden Medizinprodukten und in Verdeutlichung der Kernmerkmale für die hier zu bewertende Methode eine im Vergleich zum Feststellungsbeschluss geänderte Methodenbezeichnung. Diese lautet an Stelle von „Normothermer und pulsativer Organkonservierung mit Funktionsüberwachung bei einer Lebertransplantation“ nun „Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten unter Vermeidung einer Kaltkonservierung“.

Für die den Informationsergänzungen zugrundeliegenden Medizinprodukte wurden nach Aussage der Hersteller ebenfalls NUB-Anfragen eingereicht. Für diese bedürfte es bei Vorliegen der weiteren Voraussetzungen (u.a. Nachweise als Hochrisikomedizinprodukt und Verkehrsfähigkeit) einer eigenständigen Informationsübermittlung, um diese ggf. einem eigenen Bewertungsverfahren gemäß § 137h SGB V zuzuführen.

Die übermittelten Informationen im Rahmen des Ergänzungsverfahrens nach 2. Kapitel § 35 Verfo führen nicht zu einer Änderung gegenüber den Inhalten des Feststellungsbeschlusses vom 18.02.2021. Damit ist für die Methode "Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten unter Vermeidung einer Kaltkonservierung" weiterhin festzustellen, dass die Voraussetzungen für eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

#### **4. Meldung weiterer betroffener Hersteller**

Der G-BA hat gemäß 2. Kapitel § 35 Satz 2 Verfo im Wege einer öffentlichen Bekanntmachung am 10. November 2021 weitere betroffene Hersteller von Medizinprodukten mit einer Frist von einem Monat zur Meldung aufgefordert, damit diese sowohl bei einer etwaigen Bestimmung von Kernmerkmalen nach 2. Kapitel § 36 Satz 2 Verfo oder Regelungen zur Abrechnungsfähigkeit des Medizinprodukts als auch in etwaigen Stellungnahmeverfahren berücksichtigt werden können. Als betroffen gilt gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 3 Verfo ein Hersteller, wenn er ein auf dem deutschen Markt verkehrsfähiges Medizinprodukt verantwortlich produziert, welches für die untersuchte Methode maßgeblich im Sinne von 2. Kapitel § 32 Absatz 2 Verfo ist.

Es ist eine Meldung eines weiteren betroffenen Herstellers eingegangen. Die Entscheidung über die Betroffenheit der weiteren Hersteller trifft der G-BA vor seiner Beschlussfassung zur Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V.

## 5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
10.08.2021		Eingang der Informationsübermittlung
23.09.2021		Veröffentlichung der Eingangsbestätigung im Internet
27.10.2021		Bekanntmachung der Informationsübermittlung (Veröffentlichung im Internet) Einleitung des Informationsergänzungsverfahrens
27.10.2021		Bekanntmachung der Aufforderung weiterer Hersteller zur Meldung (Veröffentlichung im Bundesanzeiger)
26.11.2021		Ende des Informationsergänzungsverfahrens
09.12.2021		Ende der Meldefrist für weitere betroffene Hersteller
01.12.2021		Beauftragung IQWiG
13.01.2022	UA MB	Ruhendstellung IQWiG-Beauftragung
25.05.2022	UA MB	Sachstandsbericht   Pausierung des Verfahrens wegen Fragen zur Verkehrsfähigkeit und Risikoklassifizierung des maßgeblichen Medizinproduktes
09.05.2023		Vollständiger Nachweis der Verkehrsfähigkeit und der Risikoklassifizierung liegt vor
13.07.2023	UA MB	Abschließende Beratung der Beschlussempfehlung zur Durchführung der Bewertung
20.07.2023	Plenum	Beschlussfassung über die Durchführung einer Bewertung nach § 137h SGB V
31.08.2023	IQWiG	Übermittlung Bewertungsbericht H21-12
05.08.2024	IQWiG	Übermittlung Addendum zu H21-12
22.05.2025	UA MB	Beratung des Beschlussentwurfs und der Tragenden Gründe zum Ergebnis des Bewertungsverfahrens
18.06.2025	Plenum	Beschlussfassung über das Bewertungsergebnis und Einleitung des Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 SGB V.

## 6. Fazit

Für die Extrakorporalen Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten unter Vermeidung einer Kaltkonservierung hat der G-BA eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführt, da die entsprechenden Voraussetzungen vorlagen.

Weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit dieser Methode ist als belegt anzusehen (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V). Daher leitet der G-BA gemäß § 137h Absatz 4 SGB V i.V.m. 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 2 VerfO mit diesem Beschluss ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 SGB V sowie das Einschätzungsverfahren nach 2. Kapitel § 6 VerfO ein.

## 7. Literaturliste

1. **Assistance Publique - Hôpitaux de Paris.** APHP Platform of Normothermic Perfusion for Rehabilitation of Hepatic Grafts (PENOFOR) [online]. 2019. [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04154696>.
2. **Azienda Ospedaliero, Universitaria Pisana.** Comparison of Hypothermic Versus Normothermic Ex-vivo Preservation. (DCDNet) [online]. 2021. [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04744389>.
3. **Azienda Ospedaliero, Universitaria Pisana.** Efficacy Evaluation of Normothermic Perfusion Machine Preservation in Liver Transplant Using Very Old Donors (CEFEMA) [online]. 2016. [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02940600>.
4. **Braat AE, Blok JJ, Putter H, Adam R, Burroughs AK, Rahmel AO, et al.** The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. *Am J Transplant* 2012;12(10):2789-96.
5. **Bral M, Dajani K, Leon Izquierdo D, Bigam D, Kneteman N, Ceresa CDL, et al.** A Back-to-Base Experience of Human Normothermic Ex Situ Liver Perfusion: Does the Chill Kill? *Liver Transpl* 2019;25(6):848-858.
6. **Bral M, Gala-Lopez B, Bigam D, Kneteman N, Malcolm A, Livingstone S, et al.** Preliminary Single-Center Canadian Experience of Human Normothermic Ex Vivo Liver Perfusion: Results of a Clinical Trial. *Am J Transplant* 2017;17(4):1071-1080.
7. **Bundesärztekammer.** Richtlinie gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 und 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation [online]. 2023. [Zugriff: 28.07.2023]. URL: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/BAEK/Ueber\\_uns/Richtlinien\\_Leitlinien\\_Empfehlungen/RiliOrgaWIOvLeberTx20230121.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Ueber_uns/Richtlinien_Leitlinien_Empfehlungen/RiliOrgaWIOvLeberTx20230121.pdf).
8. **Bundesärztekammer.** Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nr. 4 a) und b) TPG betreffend die Anforderungen an die im Zusammenhang mit einer Organentnahme zum Schutz der Organempfänger erforderlichen Maßnahmen (RL BÄK Empfängerschutz) [online]. 15.10.2021. [Zugriff: 26.02.2025]. URL: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/BAEK/Ueber\\_uns/Richtlinien\\_Leitlinien\\_Empfehlungen/RiliEmpfaengerschutz20211016u20230124.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Ueber_uns/Richtlinien_Leitlinien_Empfehlungen/RiliEmpfaengerschutz20211016u20230124.pdf).
9. **Cardini B, Oberhuber R, Fodor M, Hautz T, Margreiter C, Resch T, et al.** Clinical Implementation of Prolonged Liver Preservation and Monitoring Through Normothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation. *Transplantation* 2020;104(9):1917-1928.
10. **Ceresa CDL, Nasralla D, Watson CJE, Butler AJ, Coussios CC, Crick K, et al.** Transient Cold Storage Prior to Normothermic Liver Perfusion May Facilitate Adoption of a Novel Technology. *Liver Transpl* 2019;25(10):1503-1513.
11. **Charite University.** Hypothermic Oxygenated (HOPE) Versus Normothermic Machine Perfusion (NMP) in Human Liver Transplantation (HOPE-NMP) [online]. 2021. [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04644744>.

12. **Czigany Z, Pratschke J, Fronck J, Guba M, Schoning W, Raptis DA, et al.** Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion Reduces Early Allograft Injury and Improves Post-transplant Outcomes in Extended Criteria Donation Liver Transplantation From Donation After Brain Death: Results From a Multicenter Randomized Controlled Trial (HOPE ECD-DBD). *Ann Surg* 2021;274(5):705-712.
13. **de Vries Y, Matton APM, Nijsten MWN, Werner MJM, van den Berg AP, de Boer MT, et al.** Pretransplant sequential hypo- and normothermic machine perfusion of suboptimal livers donated after circulatory death using a hemoglobin-based oxygen carrier perfusion solution. *Am J Transplant* 2019;19(4):1202-1211.
14. **Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO).** Verfahrensweisungen der DSO gemäß §11 des Transplantationsgesetzes [online]. 2024. [Zugriff. URL: [https://dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO\\_Verfahrensweisungen\\_Gesamt.pdf](https://dso.de/SiteCollectionDocuments/DSO_Verfahrensweisungen_Gesamt.pdf)].
15. **Dixon W, Sheetz K, Adelman D, Bokoch M, Reddy M, Kothari R, et al.** Real-world implementation of normothermic machine perfusion: A detailed analysis of intraoperative and early postoperative impact. *Clin Transplant* 2023:e15049.
16. **Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P, Schlegel A, Verhoeven CJ, Scalera I, et al.** First Comparison of Hypothermic Oxygenated PERfusion Versus Static Cold Storage of Human Donation After Cardiac Death Liver Transplants: An International-matched Case Analysis. *Ann Surg* 2015;262(5):764-70; discussion 770-1.
17. **Ghinolfi D, Rreka E, De Tata V, Franzini M, Pezzati D, Fierabracci V, et al.** Pilot, Open, Randomized, Prospective Trial for Normothermic Machine Perfusion Evaluation in Liver Transplantation From Older Donors. *Liver Transplantation* 2019;25(3):436-49.
18. **Hoyer DP, Benko T, Manka P, von Horn C, Treckmann JW, Paul A, et al.** Long-term Outcomes After Controlled Oxygenated Rewarming of Human Livers Before Transplantation. *Transplant Direct* 2020;6(4):e542.
19. **Hoyer DP, Mathe Z, Gallinat A, Canbay AC, Treckmann JW, Rauen U, et al.** Controlled Oxygenated Rewarming of Cold Stored Livers Prior to Transplantation: First Clinical Application of a New Concept. *Transplantation* 2016;100(1):147-52.
20. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.** Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten unter Vermeidung einer Kaltkonservierung (H21-12) [unveröffentlicht]. 2023.
21. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.** Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten unter Vermeidung einer Kaltkonservierung (H24-01) [unveröffentlicht]. Addendum zum Projekt H21-12 2024.
22. **Instituto de Investigacion Sanitaria La Fe.** Efficacy of Ex-situ Normothermic Perfusion Versus Cold Storage in the Transplant With Steatotic Liver Graft. (ORGANOXLAFE) [online]. 2019. [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03930459>.
23. **Laing RW, Mergental H, Yap C, Kirkham A, Whilku M, Barton D, et al.** Viability testing and transplantation of marginal livers (VITTAL) using normothermic machine perfusion: study protocol for an open-label, non-randomised, prospective, single-arm trial. *BMJ Open* 2017;7(11):e017733.

24. **Lembach H, Mckay S, Hann A, Carvalheiro A, Boteon Y, Alzoubi M, et al.** NAPLES study (normothermic machine perfusion of the liver to enable the sickest first): preliminary results. *Transplantation* 2020;104(S3):S248.
25. **Liu Q, Hassan A, Pezzati D, Soliman B, Lomaglio L, Grady P, et al.** Ex Situ Liver Machine Perfusion: The Impact of Fresh Frozen Plasma. *Liver Transpl* 2020;26(2):215-226.
26. **LSE - Life Science Economics.** HTA-Bericht für die Konservierung und den Transport von Organen durch spezifische Geräte (Projekt ReConTraDe-HTA-2023) [unveröffentlicht]. 2023.
27. **LSE - Life Science Economics.** Report di HTA realizzato per la Conservazione e il Trasporto di Organi attraverso specifici Device (Progetto ReConTraDE-HTA-2023). 2023.
28. **Markmann JF, Abouljoud M, Ghobrial M, Bhati C, Pelletier S, Lu A, et al.** Clinical Impact of Portable Normothermic Blood-based Perfusion and Assessment with The Organ Care System (OCS) Liver System in Liver Transplantation: Results of The PROTECT Randomized Controlled Multicenter Trial [unveröffentlicht].
29. **Markmann JF, Abouljoud MS, Ghobrial RM, Bhati CS, Pelletier SJ, Lu AD, et al.** Impact of Portable Normothermic Blood-Based Machine Perfusion on Outcomes of Liver Transplant: The OCS Liver PROTECT Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2022;157(3):189-198.
30. **Matton APM, de Vries Y, Burlage LC, van Rijn R, Fujiyoshi M, de Meijer VE, et al.** Biliary Bicarbonate, pH, and Glucose Are Suitable Biomarkers of Biliary Viability During Ex Situ Normothermic Machine Perfusion of Human Donor Livers. *Transplantation* 2019;103(7):1405-1413.
31. **Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ, Perera M, Boteon YL, Attard J, et al.** Transplantation of discarded livers following viability testing with normothermic machine perfusion. *Nat Commun* 2020;11(1):2939.
32. **Mergental H, Perera MT, Laing RW, Muiesan P, Isaac JR, Smith A, et al.** Transplantation of Declined Liver Allografts Following Normothermic Ex-Situ Evaluation. *Am J Transplant* 2016;16(11):3235-3245.
33. **Mueller M, Kalisvaart M, O'Rourke J, Shetty S, Parente A, Muller X, et al.** Hypothermic Oxygenated Liver Perfusion (HOPE) Prevents Tumor Recurrence in Liver Transplantation From Donation After Circulatory Death. *Ann Surg* 2020;272(5):759-765.
34. **Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, Akhtar MZ, Butler AJ, Ceresa CDL, et al.** A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature* 2018;557(7703):50-56.
35. **OrganOx.** A multicenter randomized controlled trial to compare the efficacy of ex vivo normothermic machine perfusion with static cold storage in human liver transplantation; WP01 US Trial Protocol [unveröffentlicht]. 2016.
36. **OrganOx.** Subgruppenanalysen zu Nasralla 2018 nach Anforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss [unveröffentlicht]. 2024.
37. **OrganOx.** Subgruppenanalysen zu WP01 nach Anforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss [unveröffentlicht]. 2024.

38. **OrganOx.** WP01 - Normothermic Liver Preservation [online]. 2022. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02775162>.
39. **Patrono D, Surra A, Catalano G, Rizza G, Berchiolla P, Martini S, et al.** Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion of Liver Grafts from Brain-Dead Donors. *Sci Rep* 2019;9(1):9337.
40. **Quintini C, Del Prete L, Simioni A, Del Angel L, Diago Uso T, D'Amico G, et al.** Transplantation of declined livers after normothermic perfusion. *Surgery* 2022;171(3):747-756.
41. **Raigani S, De Vries RJ, Carroll C, Chen YW, Chang DC, Shroff SG, et al.** Viability testing of discarded livers with normothermic machine perfusion: Alleviating the organ shortage outweighs the cost. *Clin Transplant* 2020;34(11):e14069.
42. **Rauen UP, A.** . "Transportschäden" von Transplantaten, Zellulärer Energiemangel, „ranzige“ Membranen und zerstörte Zellkraftwerke – und was man dagegen tun kann.... *UNIKATE* 2013;44.
43. **Ravikumar R, Jassem W, Mergental H, Heaton N, Mirza D, Perera MT, et al.** Liver Transplantation After Ex Vivo Normothermic Machine Preservation: A Phase 1 (First-in-Man) Clinical Trial. *Am J Transplant* 2016;16(6):1779-87.
44. **Rayar M, Beaurepaire JM, Bajoux E, Hamonic S, Renard T, Locher C, et al.** Hypothermic Oxygenated Perfusion Improves Extended Criteria Donor Liver Graft Function and Reduces Duration of Hospitalization Without Extra Cost: The PERPHO Study. *Liver Transpl* 2021;27(3):349-362.
45. **Reiling J, Butler N, Simpson A, Hodgkinson P, Campbell C, Lockwood D, et al.** Assessment and Transplantation of Orphan Donor Livers: A Back-to-Base Approach to Normothermic Machine Perfusion. *Liver Transpl* 2020;26(12):1618-1628.
46. **Roeb E, Steffen HM, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M, et al.** S2k-Leitlinie nicht alkoholische Fettlebererkrankungen. *Z Gastroenterol* 2015;53(7):668-723.
47. **Schlegel A, Muller X, Kalisvaart M, Muellhaupt B, Perera M, Isaac JR, et al.** Outcomes of DCD liver transplantation using organs treated by hypothermic oxygenated perfusion before implantation. *J Hepatol* 2019;70(1):50-57.
48. **Selzner M, Goldaracena N, Echeverri J, Kathis JM, Linares I, Selzner N, et al.** Normothermic ex vivo liver perfusion using steen solution as perfusate for human liver transplantation: First North American results. *Liver Transpl* 2016;22(11):1501-1508.
49. **The Cleveland Clinic.** Pilot Study to Assess Safety and Feasibility of Normothermic Machine Preservation In Human Liver Transplantation [online]. 2020. [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02515708>.
50. **The Cleveland Clinic.** Safety and Feasibility of Normothermic Machine Perfusion to Preserve and Evaluate Orphan Livers [online]. 2021. [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03456284>.
51. **The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University.** A Pilot Study to Assess Safety and Feasibility of Normothermic Machine Perfusion In Liver Transplantation With Modified

- Procurement and Implantation Technique [online]. 2017. [Zugriff: 28.07.2023]. URL: <https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=20665>.
52. **Transmedics**. Clinical Evaluation Report: Organ Care System (OCS) Liver System [unveröffentlicht]. 2020.
53. **Transmedics**. Erklärungen zur Subgruppenanalyse zum OCS Liver PROTECT Trial nach Anforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (Datei 1c) [unveröffentlicht]. 2024.
54. **Transmedics**. Initial OCS Liver Perfusion (OLP) Registry Results [unveröffentlicht]. 2023.
55. **Transmedics**. OCS Liver DCD Trial [online]. 2021. [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04194437>.
56. **Transmedics**. OCS Liver PROTECT Continued Access Protocol [online]. 2021. [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04186221>.
57. **Transmedics**. OCS Liver PROTECT Trial: Preserving and Assessing Donor Livers for Transplantation (PROTECT) [online]. 2023. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02522871>.
58. **Transmedics**. Tabellen Subgruppenanalyse zum OCS Liver PROTECT Trial nach Anforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (Datei 1b) [unveröffentlicht]. 2024.
59. **Transmedics**. Subgruppenanalyse zum OCS Liver PROTECT Trial nach Anforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (Datei 1a) [unveröffentlicht]. 2024.
60. **Transmedics**. Tabellen OLP Registry Subgruppenanalyse von 1y Patient und "graft survival" (Datei 2) [unveröffentlicht]. 2024.
61. **Transmedics**. Zusammenfassung PROTECT CAP Studie (Datei 4) [unveröffentlicht]. 2024.
62. **University Health Network**. Using Ex-vivo Normothermic Machine Perfusion With the Organox Metra Device to Store Human Livers for Transplantation [online]. 2020. [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02478151>.
63. **University of Alberta**. Normothermic Liver Preservation Trial [online]. 2023. [Zugriff: 28.07.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03089840>.
64. **University of Birmingham**. Viability Testing and Transplantation of Marginal Livers (VITTAL) [online]. 2020. [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02740608>.
65. **University of Oxford**. Post Static Cold Storage Normothermic Machine Liver Perfusion [online]. 2017. [Zugriff: 28.07.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03176433>.
66. **University of Oxford**. Work Package 2 (WP2) - Normothermic Liver Perfusion Vs Cold Storage in Liver Transplants [online]. 2018. [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN39731134>.
67. **van Leeuwen OB, de Vries Y, Fujiyoshi M, Nijsten MWN, Ubbink R, Pelgrim GJ, et al.** Transplantation of High-risk Donor Livers After Ex Situ Resuscitation and Assessment Using

Combined Hypo- and Normothermic Machine Perfusion: A Prospective Clinical Trial. *Ann Surg* 2019;270(5):906-914.

68. **van Rijn R, Karimian N, Matton APM, Burlage LC, Westerkamp AC, van den Berg AP, et al.** Dual hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplants donated after circulatory death. *Br J Surg* 2017;104(7):907-917.

69. **van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y, van den Berg AP, Cortes Cerisuelo M, Darwish Murad S, et al.** Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation - A Randomized Trial. *N Engl J Med* 2021;384(15):1391-1401.

70. **van Rijn R, van Leeuwen OB, Matton APM, Burlage LC, Wiersema-Buist J, van den Heuvel MC, et al.** Hypothermic oxygenated machine perfusion reduces bile duct reperfusion injury after transplantation of donation after circulatory death livers. *Liver Transpl* 2018;24(5):655-664.

71. **Washington University School of Medicine.** RESTORE Declined Livers Study [online]. 2020. [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04483102>.

72. **Watson CJ, Kosmoliaptsis V, Randle LV, Russell NK, Griffiths WJ, Davies S, et al.** Preimplant Normothermic Liver Perfusion of a Suboptimal Liver Donated After Circulatory Death. *Am J Transplant* 2016;16(1):353-7.

73. **Watson CJE, Kosmoliaptsis V, Pley C, Randle L, Fear C, Crick K, et al.** Observations on the ex situ perfusion of livers for transplantation. *Am J Transplant* 2018;18(8):2005-2020.

74. **Watson CJE, Kosmoliaptsis V, Randle LV, Gimson AE, Brais R, Klinck JR, et al.** Normothermic Perfusion in the Assessment and Preservation of Declined Livers Before Transplantation: Hyperoxia and Vasoplegia-Important Lessons From the First 12 Cases. *Transplantation* 2017;101(5):1084-1098.

Berlin, den 18. Juni 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken