

# Zusammenfassende Dokumentation



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

Beratungsverfahren nach § 137e SGB V über eine Richtlinie  
zur Erprobung

**Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung  
der Herzinsuffizienz mit erhaltener oder geringgradig  
eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion  
(LVEF  $\geq$  40 %)**

Stand: 16. Juli 2021

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](http://www.g-ba.de)

## Inhaltsverzeichnis

<b>A</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>1</b>
A-1	Rechtsgrundlage .....	1
A-2	Eckpunkte der Entscheidung.....	1
A-2.1	Anlass und Hintergrund .....	1
A-2.2	Beschreibung der Methode .....	1
A-2.3	Evidenzlücke.....	1
A-2.4	Fragestellung der Erprobung .....	1
A-2.5	Laufende Studien zur gegenständlichen Methode.....	1
A-2.6	Abgleich der laufenden Studien mit der Erprobungsfragestellung .....	1
A-2.7	Gesamtbewertung .....	1
A-3	Stellungnahmeverfahren.....	1
A-4	Bürokratiekostenermittlung .....	1
A-5	Verfahrensablauf .....	1
A-6	Fazit .....	1
A-7	Beschluss .....	2
A-8	Anhang .....	3
A-8.1	Ankündigung der Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie im Bundesanzeiger .....	3
A-8.2	Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen .....	5
A-8.3	Erste Einschätzungen.....	1
A-8.3.1	Organisationen, die eine erste Einschätzung abgegeben haben .....	1
A-8.3.2	Einschätzungen zum Fragebogen .....	1
A-8.3.3	Gesamtliste der Literaturangaben aus den Einschätzungen.....	10
A-8.4	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	14
<b>B</b>	<b>Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA.....</b>	<b>1</b>
B-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen.....	1
B-2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens .....	1
B-3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer .....	1
B-4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen.....	2
B-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	3

B-5.1	Beschlussewurf.....	3
B-5.2	Tragende Gründe .....	4
B-6	Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen.....	12
B-7	Mündliche Stellungnahmen.....	21
B-7.1	Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten .....	21
B-8	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen .....	22
B-9	Würdigung der Stellungnahmen .....	22
B-10	Anhang: Stellungnahmen .....	24
B-10.1	Schriftliche Stellungnahme Occlutech GmbH.....	24
B-10.2	Schriftliche Stellungnahme V-Wave Ltd.....	25
B-10.3	Schriftliche Stellungnahme Corvia Medical.....	30
B-11	Wortprotokoll.....	32

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
Erp-RL	Richtlinie zur Erprobung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KostO	Kostenordnung des G-BA
SGB	Sozialgesetzbuch
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA



## **A Tragende Gründe und Beschluss**

[wird nach Beschlussfassung ergänzt]

### **A-1 Rechtsgrundlage**

### **A-2 Eckpunkte der Entscheidung**

#### **A-2.1 Anlass und Hintergrund**

#### **A-2.2 Beschreibung der Methode**

#### **A-2.3 Evidenzlücke**

#### **A-2.4 Fragestellung der Erprobung**

#### **A-2.5 Laufende Studien zur gegenständlichen Methode**

#### **A-2.6 Abgleich der laufenden Studien mit der Erprobungsfragestellung**

#### **A-2.7 Gesamtbewertung**

### **A-3 Stellungnahmeverfahren**

### **A-4 Bürokratiekostenermittlung**

### **A-5 Verfahrensablauf**

### **A-6 Fazit**

**A-7    Beschluss**

[wird nach Beschlussfassung ergänzt]

## A-8 Anhang

### A-8.1 Ankündigung der Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Freitag, 24. April 2020  
BAnz AT 24.04.2020 B4  
Seite 1 von 2

## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)  
1. über die Aufnahme von Beratungen  
über eine Richtlinie zur Erprobung des perkutan implantierten interatrialen Shunts  
zur Behandlung der Herzinsuffizienz  
sowie  
2. zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller  
zu Beratungen des G-BA über den perkutan implantierten interatrialen Shunt  
zur Behandlung der Herzinsuffizienz  
– Aufforderung zur Meldung –**

Vom 9. April 2020

### 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 G-BA zu der Auffassung gelangt, dass der Nutzen des

– perkutan implantierten interatrialen Shunts zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener bzw. geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion und einem erhöhten linksatrialen Druck, die trotz leitliniengerechter medikamentöser Behandlung symptomatisch sind,

zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. In seiner Sitzung am 19. Dezember 2019 hat der G-BA beschlossen, die Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung dieser Methode gemäß § 137e SGB V aufzunehmen. Derzeit überprüft der G-BA vier laufende randomisiert kontrollierte Studien zur beratungsgegenständlichen Methode daraufhin, ob sie geeignet sind, den Nutzen dieser Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau bewerten zu können. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

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 anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von vier Wochen nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger (bis zum **22. Mai 2020**) in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

[erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de)

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

<https://www.g-ba.de/beschluesse/4231>

### 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, unter anderem 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.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infotexte.



## Bundesanzeiger

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

## Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 24. April 2020  
BAnz AT 24.04.2020 B4  
Seite 2 von 2

Es sind außerdem

- die medizinerrechtliche Konformitätserklärung bzw. das Konformitätszertifikat des Medizinprodukts für das Inverkehrbringen in der Bundesrepublik Deutschland sowie
  - die technische Gebrauchsanweisung
- beizufügen.

Die Unterlagen sind bis zum **22. Mai 2020** 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 gegeben.

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

E-Mail: [erprobung137e@g-ba.de](mailto: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 9. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Methodenbewertung

Die Vorsitzende  
Leigemann

## A-8.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist im Rahmen der Bescheidung eines Antrags auf Erprobung gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zu der Auffassung gelangt, dass der Nutzen des

- perkutan implantierten interatrialen Shunts zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener bzw. geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion und einem erhöhten linksatrialen Druck, die trotz leitliniengerechter medikamentöser Behandlung symptomatisch sind,

zwar noch nicht hinreichend belegt ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Am 19. Dezember 2019 hat der G-BA beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V zur Erprobung dieser Methode aufzunehmen.

Im Rahmen seiner Beratungen hat er die vier nachfolgend aufgeführten, derzeit noch laufenden randomisiert kontrollierten Studien zur beratungsgegenständlichen Methode identifiziert:

- REDUCE LAP-HF Randomized Trial I (NCT02600234),
- REDUCE LAP-HF Randomized Trial II (NCT03088033),
- RELIEVE HF (NCT03499236),
- FROST-HF (NCT03751748).

Derzeit wird geprüft, ob eine dieser Studien oder mehrere gemeinsam grundsätzlich geeignet sind, den Nutzen der beratungsgegenständlichen Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau bewerten zu können. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA 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](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 22. Mai 2020.

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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.

## **Funktion des Einschätzenden**

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



# Fragebogen

Studienlage	
1. Sind Ihnen weitere laufende Studien zur Anwendung eines interatrialen Shunts zur Behandlung der Herzinsuffizienz über die von G-BA oben genannten hinaus bekannt?	
2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus den oben genannten Studien keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?	
Erkrankung/ Indikationsstellung	
3. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Anwendung eines interatrialen Shunts zur Behandlung der Herzinsuffizienz?	
4. Welche Kontraindikationen für die Anwendung dieser Methode gibt es?	
Methode und Nutzen	
5. Bitte benennen Sie die konkreten Behandlungsziele der Anwendung eines interatrialen Shunts zur Behandlung der Herzinsuffizienz in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen (z. B. Morbidität, Lebensqualität). Welche Verbesserungen werden jeweils als klinisch relevant für diese Zielgrößen angesehen?	
6. Wie bewerten Sie den therapeutischen Nutzen der Anwendung eines interatrialen Shunts zur Behandlung der Herzinsuffizienz im Vergleich zu anderen in der Versorgung angewandten Behandlungsmethoden?	
7. Welche methodenspezifischen Risiken/ unerwünschte Wirkungen sehen Sie bei der Anwendung eines interatrialen Shunts zur Behandlung der Herzinsuffizienz?	
Medizinische Notwendigkeit	
8. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung eines interatrialen Shunts in	

# Fragebogen



der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz ein?	
<b>Voraussetzungen und Anwendung</b>	
9. Welche Voraussetzungen wie z.B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für Anwendung eines interatrialen Shunts zur Behandlung der Herzinsuffizienz erfüllt sein?	
<b>Sonstige Aspekte</b>	
10. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	

### A-8.3 Erste Einschätzungen

#### A-8.3.1 Organisationen, die eine erste Einschätzung abgegeben haben

Im Rahmen der Aufforderung zur Abgabe einer ersten Einschätzung sind von den nachfolgend aufgeführten Organisationen erste Einschätzungen eingegangen:

- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)
- V-Wave Ltd.
- Corvia Medical
- Universitätsklinikum Münster (UKM)

#### A-8.3.2 Einschätzungen zum Fragebogen

##### Studienlage

**1. Sind Ihnen weitere laufende Studien zur Anwendung eines interatrialen Shunts zur Behandlung der Herzinsuffizienz über die von G-BA oben genannten hinaus bekannt?**

Einschätzende(r)	Antwort zu Frage 1
<b>DGK</b>	Keine randomisiert-kontrollierten Studien. Es laufen allerdings 2 einarmige Registerstudien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• REDUCE LAP-HF III: multizentrisch, mit 100 Patienten (NCT03191656)</li> <li>• AFR-After Register: multizentrisch, mit 100 Patienten (noch nicht registriert)</li> </ul>
<b>V-Wave</b>	V-Wave Ltd. hat keine Kenntnis von anderen laufenden, zulassungsrelevanten oder randomisierten Studien zur Anwendung eines interatrialen Shunts zur Behandlung der Herzinsuffizienz (HI).
<b>Corvia Medical</b>	Corvia Medical sind außer den durch den G-BA aufgeführten vier Studien keine weiteren laufenden Studien über die Anwendung eines interatrialen Shunts zur Behandlung von Herzinsuffizienz bekannt.
<b>UKM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• REDUCE LAP-HF III (NCT03191656)</li> <li>• REDUCE LAP-HFrEF Trial (NCT03093961)</li> <li>• REDUCE LAP-HF Trial (NCT01913613, completed)</li> <li>• Feasibility of DC Devices IASD System (NCT01570517, completed)</li> <li>• The V-Wave Shunt: FIM Safety and Feasibility Study (VW-SP-1, NCT01965015, completed)</li> <li>• PRELIEVE Trial (NCT03030274)</li> <li>• Atrial Flow Regulator in HF (PRO-LONGER, NCT04334694)</li> </ul>

**2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus den oben genannten Studien keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?**

Einschätzende(r)	Antwort zu Frage 2
<b>DGK</b>	<p>Die drei oben genannten, randomisiert-kontrollierten Studien [REDUCE LAP-HF Randomized Trial II (NCT03088033), RELIEVE HF (NCT03499236), FROST-HF (NCT03751748)] untersuchen jeweils unterschiedliche Devices und unterschiedliche Indikationen (in RELIEVE HF werden auch Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion eingeschlossen). Die Devices unterscheiden sich u. a. durch die Größe des Shunts, wodurch unterschiedliche Effekte zu erwarten sind. Die REDUCE LAP-HF Randomized Trial II Studie ist die größte der drei Studien mit dem primären kombinierten Endpunkt aus Sterblichkeit oder Schlaganfall, Herzinsuffizienzhospitalisierung oder Notfallbehandlung und patient-reported outcome mittels Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. Diese Studie bietet eine adäquate Basis für eine abschließende Einschätzung zum Nutzen der Methode auf der Basis des spezifisch eingesetzten Devices.</p>
<b>V-Wave</b>	<p>Die Ergebnisse der in diesem Fragebogen zitierten interatrialen Shunt-Studien sollten dem G-BA eine klinisch valide Grundlage liefern, um eine abschließende Nutzenbewertung vornehmen zu können.</p> <p>Die vier Shunt-Studien werden klinische Ergebnisse für drei verschiedene interatriale Shunt-Vorrichtungen bereitstellen, die alle einen erhöhten Druck im linken Herzvorhof senken und somit einen therapeutischen Nutzen aufweisen. Der Druck entsteht vor und während einer dekompensierten HI, in Belastungsphasen, infolge natürlich bedingter Veränderungen der venösen Kapazität sowie bei reduzierter (LVEF &lt; 40%), mittlerer (LVEF 40-49%) und gefestigter (LVEF ≥ 50%) linksventrikulären Ejektionsfraktion.<sup>1</sup></p> <p>Alle vier Studien sind randomisiert, kontrolliert und verblindet (verblindete Studien-Assessments) und sollten daher der höchsten Evidenzstufe zur Bewertung dieser neuartigen Therapie entsprechen.</p> <p>Insbesondere bei den Studien RELIEVE-HF und REDUCE LAP-HF II handelt es sich um unabhängig voneinander durchgeführte, prospektive, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien. Sie werden angemessene Informationen über den Nutzen der Methode für die HI-Behandlung mit reduzierter (LVEF &lt; 40%), mittlerer (LVEF 40-49%) und gefestigter Ejektionsfraktion (LVEF ≥ 50%) im Fall von RELIEVE-HF und mittlerer sowie gefestigter Ejektionsfraktion im Fall von REDUCE LAP-HF II liefern. Die Ergebnisse beider Studien können ausreichen, um den Nutzen der Methode zu bestaetigen.</p>

Einschätzende(r)	Antwort zu Frage 2
	<p>Die RELIEVE-HF-Studie evaluiert den interatriale V-Wave Ventura™ Shunt. Der Ventura™ Shunt verfügt über ein CE-Kennzeichen und besteht aus biokompatiblen Polymer aus Fluor und Kohlenstoff (sog. Expandiertem Polytetrafluorethylen, ePTFE), ist ventillos und hat die Form einer Sanduhr.</p> <p>Die REDUCE LAP-HF II Studie evaluiert dagegen den Corvia IASD II Shunt.</p> <p>Geschätzte weltweite Studienbeteiligung/-population:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RELIEVE-HF = 500</li> <li>• REDUCE LAP-HF II = 608</li> </ul> <p>Die primären Studienendpunkte sind für beide Studien vergleichbar. Die Endpunkte werden bei RELIEVE-HF nach zwei Jahren und bei der REDUCE LAP-HF II nach einem Jahr beendet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RELIEVE-HF: Hierarchische Zusammensetzung aus a) Gesamt mortalität, (b) Herztransplantation oder Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems (left ventricular assist device, LVAD), (c) Re-Hospitalisierungen aufgrund der HI und (d) Veränderung des KCCQ-Scores.</li> <li>• REDUCE LAP-HF II: Zusammensetzung aus (a) Inzidenz und Zeit-bis-zur-kardiovaskulären-Mortalität oder dem ersten nicht tödlichen, ischämischen Schlaganfall, (b) Gesamtrate pro Patientenjahr der HF-Einweisungen oder Besuche von Gesundheitseinrichtungen für intravenöse Diurese bei Herzinsuffizienz und Zeit-bis-zum-ersten-HI-Ereignis und (c) Veränderung des KCCQ-Scores.</li> </ul> <p>RELIEVE-HF hat einen getrennten primären Sicherheitsendpunkt/Studienendpunkt MACNE (major adverse cardiovascular and neurological events) für die Dauer der Nachbeobachtung.</p> <p>Patientenpopulation</p> <p>Beide Studien schließen HI-Patienten ein, die leitliniengerecht behandelt werden, weiterhin HI-Symptome aufzeigen (NYHA-Klasse III, ambulante NYHA-Klasse IV und NYHA-Klasse II, die zusätzliche Kriterien erfüllen) und die im Vorjahr erhöhte natriuretische Peptid-Werte oder eine HI-Einweisung hatten.</p> <p>Während REDUCE LAP-HF II nur Patienten mit einer erhaltenen (HFpEF) und mittleren (HFmrEF) linksventrikulären Ejektionsfraktion einschließt, nimmt RELIEVE-HF Patienten mit erhaltener (HFpEF), mittlerer (HFmrEF) und reduzierter (HFfrEF) Ejektionsfraktion auf.</p>

Einschätzende(r)	Antwort zu Frage 2
	<p>REDUCE LAP-HF II umfasst auch hämodynamische Voraussetzungen. Dafür absolvieren die Patienten im Labor und bei der Präimplantationsprozedur einen Test auf dem Fahrradergometer in Rückenlage. So wird der erhöhte linksatriale Druck in Reaktion auf Aktivitäten nachgewiesen. Für RELIEVE-HF ist der Test auf dem Fahrradergometer nicht erforderlich, da allgemein bekannt ist, dass HI-Patienten mit und ohne Bewegung einen erhöhten linksatrialen Druck aufweisen.<sup>2,3</sup> Ein solcher Test wäre für diese Patientengruppe und den Arzt umständlich und wird als nicht erforderlich beachtet.</p> <p>RELIEVE-HF unterscheidet sich auch deshalb von den anderen drei Studien, weil sie HFpEF-, HFmrEF- und HFrEF-Patienten einschließt und ihre Ergebnisse damit auf eine breitere Patientenpopulation über das gesamte LVEF-Spektrum anwendbar sind. RELIEVE-HF ist die einzige aktuelle Studie mit diesen breiten Einschlusskriterien. HFrEF-Patienten machen etwa die Hälfte der Patientenpopulation aus, sodass der Ausschluss dieser Patienten aus einer interatrialen Shunt-Studie dazu führe, dass 50 % der potenziellen Patienten eine erforderliche Behandlung nicht bekämen. Alle HFrEF-, HFmrEF- und HFpEF-Patienten weisen ohne eine adäquate Behandlung einen erhöhten Druck im linken Vorhof und gleich schlechte Langzeitergebnisse auf, weshalb alle drei Patientenpopulationen in die Studie des interatrialen Shunts eingeschlossen werden sollten.<sup>2</sup></p> <p>Sowohl RELIEVE-HF als auch REDUCE LAP-HF II schließen Patienten in Deutschland ein. Dadurch sind die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext anwendbar. RELIEVE-HF findet bereits an 7 deutschen Klinikzentren statt, darunter die Charité – Universitätsmedizin Berlin (PD Dr. Sherif Mohammad), das Herzzentrum Leipzig (Dr. Philipp Lurz), das Kath. Marienkrankenhaus Hamburg (Dr. Ulrich Schaefer), das Herzzentrum Mainz (Dr. Ralph Stephan von Bardeleben) und die Ludwig-Maximilians-Universität (Dr. Jörg Hausleiter). Weitere Zentren sind in der Planung. Prof. Stefan Anker (Charité – Universitätsmedizin Berlin) ist Mitglied des Exekutivkomitees der RELIEVE-HF-Studie und einer von vier internationalen RELIEVE-HF Principal Investigators. Prof. Burkert Pieske ist Mitglied im Lenkungsausschuss und Studienleiter für Deutschland.</p> <p>Die Ergebnisse der Studien RELIEVE-HF (V-Wave Ventura™ Shunt) und REDUCE LAP-HF II (Corvia-Shunt) können ausreichen, um den Nutzen der Methode nachzuweisen. Gemeinsam mit den Studien FROST und REDUCE-LAP HF I werden mindestens 1.382 HI-Patienten über das gesamte LVEF-Spektrum eingeschlossen. Dabei sichert die geplante</p>

Einschätzende(r)	Antwort zu Frage 2
	Rekrutierung einen sehr großen klinischen Datensatz für die Methodenbewertung.
<b>Corvia Medical</b>	Corvia Medical sind keine Gründe bekannt, die einer abschließenden Einschätzung zum Nutzen der Methode durch den G-BA auf der Grundlage der oben genannten Studien entgegen stehen würden. Die Ergebnisse der REDUCE LAP HF RCT I und RCT II konzentrieren sich auf Patienten mit entweder geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF) oder mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF). Die beiden anderen Studien (RELIEVE HF NCT03499236 und FROST-HF NCT03751748) untersuchen auch Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion (HfrEF).
<b>UKM</b>	Nein. Die randomisierte Shamprozedur-kontrollierte Reduce LAP-HF II Studie ist aus unserer Sicht geeignet, um abschließend den Nutzen der Therapie für die Patienten mit Herzinsuffizienz bei erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF), sowie leicht/mäßig eingeschränkter Ejektionsfraktion (> 40%, HFmrEF) zu beantworten.

**B. Erkrankung/Indikationsstellung**

**3. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Anwendung eines interatrialen Shunts zur Behandlung der Herzinsuffizienz?**

Einschätzende (r)	Antwort zu Frage 3
<b>DGK</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnose Herzinsuffizienz nach aktuellen Leitlinienempfehlungen</li> <li>• optimale Therapie der Herzinsuffizienz nach aktuellen Leitlinienempfehlungen</li> <li>• Anhaltende Symptomatik der Herzinsuffizienz, NYHA Klasse &gt; II</li> <li>• erhöhter linksatrialer (oder pulmonalkapillärer Verschlussdruck) Druck in Ruhe &gt;15 mmHg oder nach Belastung &gt;25 mmHg</li> <li>• Druckdifferenz linksatrial-rechtsatrial &gt; 5 mmHg</li> </ul>
<b>V-Wave</b>	<p>Im klinischen Kontext ist der interatriale Shunt für HI-Patienten vorgesehen, die trotz leitliniengerechter Therapie weiterhin Symptome aufweisen (NYHA-Klasse III, ambulante NYHA-Klasse IV und NYHA-Klasse II, die zusätzliche Kriterien erfüllen).</p> <p>Während in einigen Shunt-Studien nur HI-Patienten mit erhaltener und leicht reduzierter Ejektionsfraktion eingeschlossen werden (REDUCE LAP-HF I/II, FROST-HF, an der zwei Gerätehersteller beteiligt sind), werden in anderen Studien HI-Patienten über das gesamte LVEF-Spektrum und ohne</p>

Einschätzende (r)	Antwort zu Frage 3
	<p>hämodynamische Belastungsvoraussetzungen aufgenommen (RELIEVE-HF, mit dem V-Wave Ventura™ Shunt).</p> <p>Etwa 90% der Krankenhauseinweisungen wegen akuter dekompensierter Herzinsuffizienz (ADHF) gehen auf eine klinische Manifestation eines pulmonalen Blutrückstaus, einschließlich respiratorischer Symptome, zurück.<sup>4,5,6</sup> Wird dieser Prozess nicht aufgehalten bzw. rückgängig gemacht, kommt es zu einem Lungenödem, und die Sterbewahrscheinlichkeit steigen. Ein dauerhafter Anstieg des linksatrialen Drucks (LAP) ist der vorherrschende pathophysiologische Faktor, der die Entwicklung eines pulmonalen Blutrückstaus bei einer Herzinsuffizienz (HFpEF, HFmrEF, HFrEF) verstärkt.<sup>2</sup> Ein implantierter interatrialer Shunt, der dem entgegenwirkt, ist ein wichtiger Fortschritt. Auf diese Weise werden die Symptome, die Lebensqualität und die körperliche Belastbarkeit verbessert und das Risiko einer Hospitalisierung verringert. Das trifft vor allem Patienten, für die keine alternativen Therapieoptionen mehr Verfügbar sind. Trotz einer leitliniengerechten Behandlung verzeichnen diese HI-Patienten eine hohe erweist sich eine Hospitalisierungsrate. Patienten, die wegen HI-Symptomen hospitalisiert werden, haben eine geringe Lebenserwartung mit einer Überlebenszeit von 2,4, 1,4 bzw. 1,0 Jahren (Median) nach der ersten, zweiten bzw. dritten Hospitalisierung.<sup>7</sup></p> <p>Die potenziellen Vorteile des interatrialen Shunts (Verringerung der HI-bedingten Hospitalisierung, Verbesserung der Symptome, der Lebensqualität und der körperlichen Leistungsfähigkeit) können sich auch bei HI-Patienten zeigen, die bereits leitliniengerecht behandelt werden; bei denen die leitliniengerechte Therapie allerdings nicht ausreicht.</p> <p>Im Gegensatz zu Drucksensoren, die den Druck in der Lungenarterie oder im linken Vorhof messen, kann ein interatrialer Shunt den linken Vorhof automatisch dekompensieren, ohne dass eine druckgesteuerte Medikamententitration durchgeführt werden muss. Diese würde eine Überwachung durch den Kliniker und eine Patientenadhärenz erfordern.</p> <p>Die Erfahrung mit implantierbaren Drucksensoren zeigt, dass eine druckgeführte, pharmakologische HI-Behandlung zu einem Rückgang der Hospitalisierungen führt.<sup>2,3</sup> Dieser Ansatz erfordert jedoch, dass die Patienten täglich Druckmessungen vornehmen (Patientenadhärenz), dass der Kliniker die Druckdaten überprüft und die Patienten über Änderungen der Medikation informiert (klinische Compliance) und dass die Patienten die veränderte Medikation berücksichtigen (Patientenadhärenz). Zudem müssen neue Arzneimittel körperlich toleriert werden. Nebenwirkungen (z. B. Hypotonie, Verschlechterung der Nierenfunktion, Benommenheit, Schwindel) und/oder die Unwirksamkeit (z. B. aufgrund der Entwicklung</p>

<b>Einschätzende (r)</b>	<b>Antwort zu Frage 3</b>
	<p>einer diuretischen Resistenz) können den Nutzen der Arzneimittel einschränken. Folglich gibt es einige Punkte, an denen dieser Ansatz scheitern kann.</p> <p>Interatriale Shunts senken den LAP und umgehen gleichzeitig die Einschränkungen druckgesteuerter medikamentöser Therapien, indem sie den LAP automatisch regulieren.<sup>8</sup></p>
<b>Corvia Medical</b>	<p>Das InterAtrial Shunt Device (IASD®) System II von Corvia Medical ist für die Verbesserung der Lebensqualität und die Reduzierung der durch Herzinsuffizienz bedingten Symptome und Ereignisse bei Patienten mit Herzinsuffizienz bei erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) bzw. geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFmrEF) und gleichzeitig erhöhtem linksatrialen Druck indiziert, wenn diese trotz leitliniengemäßer medizinischer Standardversorgung symptomatisch bleiben.</p> <p>(Die nachfolgenden Angaben zu dieser Frage wurden aus dem Antrag zur Erprobung der Behandlungsmethode gemäß §137e Absatz 7 SGB V entnommen, welcher von Corvia Medical im November 2018 übermittelt wurde.)</p> <p>Gemäß der ESC-Leitlinien in der Fassung von 2016 (1) ist eine erhaltene Ejektionsfraktion (HFpEF) definiert als eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von <math>\geq 50\%</math> und eine geringgradig eingeschränkte Ejektionsfraktion (HFmrEF) als linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) von 40 bis 49 %.</p> <p>Der Begriff „symptomatisch“ bezieht sich auf die Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) – hier Stadium II und III. Die Definition lautet: Kurzatmigkeit und/oder Angina und/oder Einschränkung der üblichen Aktivitäten aufgrund der Symptome (einschließlich dem Gehen von kurzen Strecken von 20 bis 100 m) und Symptomfreiheit lediglich in Ruhe.</p> <p>Ein gesteigerter linksatrialer Druck (LAP) ist definiert als endexpiratorischer Lungenkapillaren-Verschlußdruck (PCWP, Wedge-Druck) von <math>&gt; 15</math> mmHg in Ruhe oder von <math>&gt; 25</math> mmHg unter Belastung. Diese Definition bezieht sich auf die invasive hämodynamische Messung (Rechts-Herzkatheter Untersuchung); grundsätzlich kann ein gesteigerter LAP zudem durch Puls-wave (PW) -Doppler-Untersuchung der Lungenarterien ermittelt werden.</p> <p>Um für die Implantation eines IASD infrage zu kommen, müssen Patienten leitliniengemäß optimal medikamentös behandelt sein und eine dokumentierte chronische Herzinsuffizienz im NYHA Stadium II mit NYHA Stadium III in der Anamnese, NYHA Stadium III oder NYHA Klasse IV ambulant</p>

Einschätzende (r)	Antwort zu Frage 3
	aufweisen. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion muss über 40 % liegen, und es muss der echokardiografische Nachweis einer diastolischen Dysfunktion vorliegen.
UKM	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herzinsuffizienz mit somit deutlicher Einschränkung der Lebensqualität, sprich ab NYHA Klasse III oder mindestens eine kardiale Dekompensationsepisode mit stationärer Behandlungsbedarf, trotz optimaler medikamentöse Einstellung.</li> <li>• Erhaltene bzw. nur mäßig reduzierte Ejektionsfraktion (&gt;40%)</li> <li>• Ausschluß anderer Ätiologien der Symptomatik, die hauptsächlich wären und behandelt werden könnten.</li> <li>• Invasiver Nachweis eines hämodynamisch relevant erhöhten linksatrialen Drucks, mit einem relevanten li./re. Druckgradienten</li> <li>• Ausschluß einer signifikanten präkapillären pulmonalen Hypertonie</li> <li>• Vorhandensein einer guten rechtventrikulären Pumpfunktion und fehlen von strukturellen Herz- oder Lungenerkrankungen, die durch die o. g. Behandlung ev. verschlechtert werden könnten (z. B. relevante Trikuspidalinsuffizienz, Herzinsuffizienz im Endstadium, relevante Lungenerkrankung, Hypoxämie)</li> <li>• Geeignete Anatomie des intra-atrialen Septums für die Implantation eines Shuntimplantats und Ausschluß von intra-kardialen Thromben</li> <li>• Beachten der Prozedur-assoziierten Kontraindikationen, wie Allergien usw.</li> <li>• Patientenalter &gt; 40 Jahren</li> </ul>

**4. Welche Kontraindikationen für die Anwendung dieser Methode gibt es?**

Einschätzende (r)	Antwort zu Frage 4
DGK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nickel- oder Titanallergie</li> <li>• Tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie in der jüngeren Vorgeschichte</li> <li>• Echokardiografische Anzeichen für Masse, Thrombus oder Vegetation im Herzen</li> <li>• •Anatomische Anomalien des Vorhofseptums</li> <li>• Inadäquater Gefäßzugang mit Verschluss oder Stenose der unteren Hohl- oder Femoralvene</li> <li>• Kontraindikationen gegen den Erhalt entweder einer dualen Antithrombozytentherapie oder von Warfarin-Analoga, oder dokumentierte Koagulopathie</li> </ul>

<b>Einschätzende (r)</b>	<b>Antwort zu Frage 4</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere pulmonalarterielle Hypertonie oder rechtsventrikuläre Dysfunktion</li> <li>• Hämodynamische Instabilität</li> <li>• Unbehandelte, schwergradige Herzklappenfehler</li> </ul>
<b>V-Wave</b>	<p>Schwerwiegende pulmonale Hypertonie und/oder schwerwiegende Rechtsherzinsuffizienz (bestimmt durch eine nicht-invasive Echokardiographie (PA-Druck &lt; 70mmHg, TAPSE &lt; 12 mm oder RVFAC &lt; 25%) oder durch einen Rechts-Herzkatheter) und/oder eine unpassende Anatomie des Septums sind die wichtigsten Kontraindikationen.</p> <p>Andere Ausschlusskriterien sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Echokardiographischer Nachweis eines intrakardialen Thrombus an der Basislinie und/oder</li> <li>• Bestehender signifikanter Defekt am Vorhofseptum oder offenes foramen ovale (kleines Loch zwischen beiden Vorhöfen)</li> <li>• Erhöhter rechter als linker Vorhofdruck</li> </ul> <p>Für die korrekte Platzierung des Implantats müssen sich die Patienten der Bildgebung und einem Kathetereingriff unterziehen können.</p>
<b>Corvia Medical</b>	<p>Bei Patienten mit (zurückliegendem) Schlaganfall, höhergradiger Herzklappenerkrankung, pulmonaler Hypertonie oder Herzinsuffizienz im Terminalstadium wird derzeit keine Implantation empfohlen.</p> <p>Zudem sind Patienten mit rechtsventrikulärer Dysfunktion, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) oder klinisch signifikanter, nicht revascularisierter koronarer Herzerkrankung nicht geeignet.</p> <p>Die Behandlung ist bei folgende Patienten kontraindiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, konstriktive Perikarditis, kardiale Amyloidose oder sonstige infiltrative Kardiomyopathie (z. B. Hämochromatose, Sarkoidose).</li> <li>• Patienten mit Kontraindikationen gegen die Antikoagulation während der Prozedur oder den Erhalt einer Thrombozytenaggregationshemmung nach der Prozedur oder mit dokumentierter Koagulopathie.</li> <li>• Signifikante Rechts-Herz-Dysfunktion</li> </ul>
<b>UKM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontraindikation für eine effektive Antikoagulation während der Implantation und Plättchenhemmung in den Monaten nach der Implantation</li> <li>• Kardiale Speicherkrankheit</li> <li>• Lebenserwartung &lt; 1 Jahr</li> <li>• Aktive maligne Erkrankung</li> </ul>

Einschätzende (r)	Antwort zu Frage 4
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikante pulmonale Erkrankung</li> <li>• Signifikante Hypoxämie</li> <li>• Signifikante präkapilläre pulmonale Hypertonie</li> <li>• Schwere Niereninsuffizienz</li> <li>• Strukturelle Herzerkrankung, die durch die Implantation verschlechter werden könnte</li> <li>• Nachweis von kardialen Thromben, hohes Risiko für eine systemische Thrombosebildung trotz Antikoagulation oder rezenter Apoplex</li> </ul>

**A-8.3.3 Gesamtliste der Literaturangaben aus den Einschätzungen**

Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnes E, Dickinson MG. Clinically meaningful change estimates for the six-minute walk test and daily activity in individuals with chronic heart failure. *Cardiopulm Phys Ther J.* 2013 Sep;24(3):21-9.

Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, McCullough PA, Pina I, Tooley J, Weintraub WS, Rumsfeld JS; Cardiovascular Outcomes Research Consortium. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. *Am Heart J.* 2005 Oct;150(4):707-15.

Gerd Hasenfuß, Chris Hayward, Dan Burkhoff , Frank E Silvestry, Scott McKenzie, Finn Gustafsson, Filip Malek, Jan Van der Heyden, Irene Lang, Mark C Petrie, John G F Cleland, Martin Leon, David M Kaye, on behalf of the REDUCE LAP-HF study investigators\* A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial *Lancet* 2016; 387: 1298–304

Shah SJ, Feldman T, Ricciardi MJ, Kahwash R, Lilly S, Litwin S, Nielsen CD, van der Harst P, Hoendermis E, Penicka M, Bartunek J, Fail PS, Kaye DM, Walton A, Petrie MC, Walker N, Basuray A, Yakubov S, Hummel SL, Chetcuti S, Forde-McLean R, Herrmann HC, Burkhoff D, Massaro JM, Cleland JGF, Mauri L. One-Year Safety and Clinical Outcomes of a Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in the Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure (REDUCE LAP-HF I) Trial *JAMA Cardiol.* 2018;3(10):968-977.

Maria Del Trigo, Sebastien Bergeron, Mathieu Bernier, Ignacio J Amat-Santos, Rishi Puri, Francisco Campelo-Parada, Omar Abdul-Jawad Altisent, Ander Regueiro, Neal Eigler, Erez Rozenfeld, Philippe Pibarot, William T Abraham, Josep Rodés-Cabau Unidirectional left-to-right interatrial shunting for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction: a safety and proof-of-principle cohort study *Lancet* 2016; 387: 1290–97

Paitazoglou C, Özdemir R, Pfister R, Bergmann MW, Bartunek J, Kilic T, Lauten A, Schmeisser A, Zoghi M, Anker S, Sievert H, Mahfoud F. The AFR-PRELIEVE trial: a prospective, non-randomised, pilot study to assess the Atrial Flow Regulator (AFR) in heart failure patients with either preserved or reduced ejection fraction *EuroIntervention.* 2019 Aug 29;15(5):403-410

Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Jun 13;346(24):1845-53.

Stone GW<sup>1</sup>, Lindenfeld J<sup>1</sup>, Abraham WT<sup>1</sup>, Kar S<sup>1</sup>, Lim DS<sup>1</sup>, Mishell JM<sup>1</sup>, Whisenant B<sup>1</sup>, Grayburn PA<sup>1</sup>, Rinaldi M<sup>1</sup>, Kapadia SR<sup>1</sup>, Rajagopal V<sup>1</sup>, Sarembock IJ<sup>1</sup>, Brieke A<sup>1</sup>, Marx SO<sup>1</sup>, Cohen DJ<sup>1</sup>, Weissman NJ<sup>1</sup>, Mack MJ<sup>1</sup>; COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018 Dec 13;379(24):2307-2318.

Anker SD<sup>1</sup>, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Lüscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-48.

Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):251-9.

Chandra A, Vaduganathan M, Lewis EF, Claggett BL, Rizkala AR, Wang W, Lefkowitz MP, Shi VC, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, Van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, McMurray JJV, Solomon SD; PARAGON-HF Investigators. Health-Related Quality of Life in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2019 Oct;7(10):862-874.

Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37:2129-2200.

Ritzema J, et al. Hemodynamically Guided Home Self-Therapy in Severe Heart Failure Patients (HOMEOSTASIS) Study Group. Physician-directed patient self- management of left atrial pressure in advanced chronic heart failure. *Circulation*. 2010 Mar 9;121(9):1086-95.

Abraham W et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet* 2016;387:453-61

Schiff GD, Fung S, Speroff T, et al. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. *The American journal of medicine* 2003;114(8):625 -30.

Adamson PB, Magalski A, Braunschweig F, et al. Ongoing right ventricular hemodynamics in heart failure: clinical value of measurements derived from an implantable monitoring system. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;41(4):565-71.

Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, et al. Risk Stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure. *JAMA* 2005;293:572-580.

Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J* 2007;154:260-266.

Rodés-Cabau J, et al. Interatrial Shunting for Heart Failure: Early and Late Results From the First-in-Human Experience With the V-Wave System. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018 Nov 26;11(22):2300-2310.

McMurray JJV, et al. Angiotension-nepriylsin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371:993-1004.

- McMurray JJV, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381:1995-2008.
- Butler J, et al. Minimally clinically important difference in quality of life scores for patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020 Apr 2
- Abraham WT, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346:1845-1853.
- Shoemaker MJ, et al. Clinically meaningful change estimates for the six-minute walk test and daily activity in individuals with chronic heart failure. *Cardiopulm Phys Ther J* 2013; 24:21-29.
- Stone GW, et. al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019 May 16;380(20):1980-1981.
- Kaye DM, et. al. One-Year Outcomes After Transcatheter Insertion of an Interatrial Shunt Device for the Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2016 Dec;9(12).
- Shah SJ, et. al. One-Year Safety and Clinical Outcomes of a Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in the Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure (REDUCE LAP-HF I) Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2018 Oct 1;3(10):968-977.
- Paitazoglou C, et. al. The AFR-PRELIEVE trial: a prospective, non-randomised, pilot study to assess the Atrial Flow Regulator (AFR) in heart failure patients with either preserved or reduced ejection fraction. *EuroIntervention*. 2019 Aug 29;15(5):403-410.
- Störk S, Handrock R, Jacob J, et. al. Treatment of chronic heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol* 2017;106:923-932. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi) (Hrsg.) Prävalenz der Herzinsuffizienz– bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten. Report Nr. 18/09, Available: [https://www.versorgungsatlas.de/fileradmi n/zi va \\_d ocs/97/VA\\_18 - 09\\_BerichtHerzinsuffizienz\\_ 20 18-12 -2 0\\_V2.pdf](https://www.versorgungsatlas.de/fileradmi n/zi va _d ocs/97/VA_18 - 09_BerichtHerzinsuffizienz_ 20 18-12 -2 0_V2.pdf)
- Deutsche Herzstiftung e.V. (Publ.) 30. Deutscher Herzbericht Frankfurt, 2018.
- Virani SS, et. al. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Mar 3;141(9):e139-e596
- Baumgartner H, Bonhoeffer P, Groot NMS, et al. ESC guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;31:2915-2957.
- Therrien J, Warnes C, Daliendo L, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2001 update: recommendations for the management of adults with congenital heart disease part III. *Can J Cardiol*. 2001;17:1135–1158.
- Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Dec 2;52(23):e143-263.
- Webb G, Gatzoulis MA. Atrial septal Defects in the Adult: Recent progress and overview. *Circulation* 2006;114:1645:1653.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the

diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC European Heart Journal. 2016 Jul 14;37(27):2129–200

Neumann T, Biermann J, Erbel R, Neumann A, Wasem J, Ertl G, et al. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives Dtsch Arztebl Int. 2009 Apr;106(16):269–75.

Heidenreich PA, Spertus JA, Jones PG, Weintraub WS, Rumsfeld JS, Rathore SS, et al. Health Status Identifies Heart Failure Outpatients at Risk for Hospitalization or Death Journal of the American College of Cardiology. 2006 Feb;47(4):752–6 Soto GE Prognostic Value of Health Status in Patients With Heart Failure After Acute Myocardial Infarction Circulation. 2004 Aug 3;110(5):546–51

Dunlay SM, Gheorghide M, Reid KJ, Allen LA, Chan PS, Hauptman PJ, et al Critical elements of clinical follow-up after hospital discharge for heart failure: insights from the EVEREST trial European Journal of Heart Failure. 2010 Apr;12(4):367–74

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

Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, et al. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial JAMA. 2016 Jan 5;315(1):36

Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, et al Monitoring clinical changes in patients with heart failure: A comparison of methods. American Heart Journal. 2005 Oct;150(4):707–15

Spertus JA, Jones PG, Kim J, Globe D. Validity, reliability, and responsiveness of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in anemic heart failure patients Quality of Life Research. 2008 Mar;17(2):291–8

Flynn KE, Lin L, Ellis SJ, Russell SD, Spertus JA, Whellan DJ, et al Outcomes, health policy, and managed care: Relationships between patient-reported outcome measures and clinical measures in outpatients with heart failure American Heart Journal. 2009 Oct;158(4):S64–71

Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ, et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial JAMA. 2009 Apr 8;301(14):1451–9

Kaye D, Shah SJ, Borlaug BA, Gustafsson F, Komtebedde J, Kubo S, et al Effects of an Interatrial Shunt on Rest and Exercise Hemodynamics: Results of a Computer Simulation in Heart Failure Journal of Cardiac Failure. 2014 Mar;20(3):212–21

Wessler J, Kaye D, Gustafsson F, LAM C, Borlaug B, Komtebedde J, et al Impact of Baseline Hemodynamics on the Effects of a Transcatheter Interatrial Shunt Device in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Circulation Heart Failure. 2018 Aug;11:e 004540

Feldman T, Mauri L, Kahwash R, Litwin S, Ricciardi MJ, van der Harst P, et al Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure]): A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial Circulation. 2018 Jan 23;137(4):364–75

Kaye DM, Hasenfuss G, Doughty R, Trochu J-N, Kolodziej A, Westenfeld R, et al One-Year Outcomes After Transcatheter Insertion of an Interatrial Shunt Device for the Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Circulation Heart Failure. 2016 Nov;9: e003662

Shah SJ, Feldman T, Ricciardi MJ, et al One-Year Safety and Clinical Outcomes of a Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients with Heart Failure (REDUCE LAP-HF I) Trial: A Randomized Clinical Trial JAMA Cardiology. 2018 Oct 1;3(10):968-977

Kaye DM, Petrie MC, McKenzie S, Hasenfuß G, et al REDUCE LAP-HF study investigators. Impact of an interatrial shunt device on survival and heart failure hospitalization in patients with preserved ejection fraction ESC Heart Fail. 2018 Oct 11

Obokata M, Reddy YNV, Shah SJ, Kaye DM, Gustafsson F, Hasenfuss G, Hoendermis E, Litwin SE, Komtebedde J, Lam C, Burkhoff D, Borlaug BA Effects of Interatrial Shunt on Pulmonary Vascular Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction J Am Coll Cardiol. 2019;74(21):2539-2550

Hasenfuß G, Hayward C, Burkhoff D, Silvestry FE, McKenzie S, Gustafsson F, et al. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial The Lancet. 2016 Mar;387(10025):1298–304

Guimarães L, Bergeron S, Bernier M, Rodriguez-Gabella T, et. Al Interatrial shunt with the second-generation V-Wave system for patients with advanced chronic heart failure EuroIntervention 2020;15:1426-1428

#### **A-8.4 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V**

Schreiben des BMG wird ergänzt
--------------------------------

## **B Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA**

### **B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen**

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2021 folgende Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Bundesärztekammer
- Einschlägige wissenschaftlichen Fachgesellschaften, die in der AWMF organisiert sind
- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V.
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.
- Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
- Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie
- Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V.
- Betroffene Medizinproduktehersteller
- Occlutech GmbH
- Corvia Medical, Inc.
- V-Wave Ltd.
- Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller
- Strahlenschutzkommission

### **B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens**

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 11. Februar 2021 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 12. Februar 2021 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von 4 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 Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist und

**B-4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen**

In der nachfolgenden Tabelle sind die Institutionen / Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde, aufgelistet.

<b>Stellungnahmeberechtigte</b>	<b>Eingang der Stellungnahme</b>	<b>Bemerkungen</b>
Bundesärztekammer (BÄK)	12.03.2021	Verzicht auf Abgabe einer SN
Strahlenschutzkommission (SSK)	10.03.2021	Verzicht auf Abgabe einer SN
<b>Betroffene Medizinproduktehersteller</b>		
V-Wave Inc.	10.03.2021	
Occlutech GmbH	09.03.2021	
Corvia Medical	12.03.2021	

## B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

### B-5.1 Beschlussentwurf

Stand 11.02.2021; Einleitung des Stellungnahmeverfahrens



# Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung  
eines Beratungsverfahrens zu einer Erprobungs-Richtlinie  
gemäß § 137e SGB V:  
Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der  
Herzinsuffizienz

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ Folgendes beschlossen:

- I. Das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V des perkutan implantierten interatrialen Shunts zur Behandlung der Herzinsuffizienz wird im Hinblick auf laufende Studien ausgesetzt.
- II. Der Beschluss ist gültig bis zum 31. Dezember 2027.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## B-5.2 Tragende Gründe

Stand 11.02.2021; Einleitung des Stellungnahmeverfahrens



# Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens zu einer  
Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V:  
Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der  
Herzinsuffizienz

Vom T. Monat JJJJ

### Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Anlass und Hintergrund.....	2
2.2	Beschreibung der Methode.....	3
2.3	Evidenzlücke.....	3
2.4	Fragestellung der Erprobung.....	4
2.5	Laufende Studien zur gegenständlichen Methode.....	4
2.6	Abgleich der laufenden Studien mit der Erprobungsfragestellung.....	4
2.7	Gesamtbewertung.....	7
3.	Stellungnahmeverfahren.....	7
4.	Bürokratiekostenermittlung.....	7
5.	Verfahrensablauf.....	8
6.	Fazit.....	8

## **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.

Gemäß 2. Kapitel § 20 Absatz 3 Satz 1 der Verfahrensordnung (VerfO) stellt der G-BA mit der Annahme des Antrags das Potenzial einer Erprobung fest und das Verfahren zur Erprobung gemäß 1. Kapitel § 5 Absatz 1 VerfO wird eingeleitet. Gemäß 2. Kapitel § 20 Absatz 3 Satz 3 VerfO begründet die Annahme des Antrags aber keinen Anspruch auf die Durchführung einer Erprobung durch den G-BA. Vielmehr kann der G-BA vor dem Beschluss einer nach § 137e Absatz 7 SGB V beantragten Erprobungs-Richtlinie sein hierzu eingeleitetes Beratungsverfahren aussetzen, wenn erwartet wird, dass in naher Zukunft Studienergebnisse vorgelegt werden können, die geeignet sind, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, vgl. 2. Kap. § 20 Absatz 3 Satz 4 VerfO. Für den Aussetzungsbeschluss wird nach 2. Kapitel § 20 Absatz 3 Satz 5 VerfO ein Stellungnahmeverfahren nach den § 91 Absatz 5, § 92 Absatz 7d SGB V durchgeführt.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

### **2.1 Anlass und Hintergrund**

Der G-BA hatte am 7. Februar 2019 den Antrag eines Medizinprodukteherstellers auf Erprobung gemäß § 137e Absatz 7 SGB V des perkutan implantierten interatrialen Shunts zur Behandlung der Herzinsuffizienz positiv beschieden. Danach weist der Einsatz des perkutan implantierten interatrialen Shunts zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener bzw. geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) und erhöhtem linksatrialen Druck (engl. left atrial pressure, LAP), die trotz leitliniengerechter medikamentöser Behandlung symptomatisch sind, im Vergleich zur alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Behandlung das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf.

Gleichzeitig hatte der G-BA festgestellt, dass auf Basis der mit dem Antrag eingereichten Unterlagen eine Erprobungsstudie konzipiert werden kann, die eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Zur gegenständlichen Methode konnten vier laufende randomisiert kontrollierte Studien (engl. randomized controlled trial, RCT) identifiziert werden. Bereits in seinem Antrag auf Erprobung hatte der Medizinproduktehersteller auf drei laufende RCTs hingewiesen und in Bezug auf mögliche Eckpunkte einer Erprobungsstudie Angaben zu den Eckpunkten einer der drei laufenden RCTs gemacht. Eine im Rahmen des Erprobungsantrags durchgeführte systematische Überprüfung der Evidenz durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) führte zur Identifizierung einer weiteren laufenden RCT zur gegenständlichen Methode.

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 19. Dezember 2019 beschlossen, das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V zur Methode des perkutan implantierten interatrialen Shunts zur Behandlung der Herzinsuffizienz einzuleiten.

## 2.2 Beschreibung der Methode

Die Methode des perkutan implantierten interatrialen Shunts zur Behandlung der Herzinsuffizienz ist in ihrem Kernmerkmal durch die Dekompression des linken Vorhofs beziehungsweise die Reduktion des LAP mittels eines minimalinvasiv im Vorhofseptum implantierten interatrialen Shunts charakterisiert, der einen gezielten Blutfluss vom linken in den rechten Vorhof ermöglichen soll. Die Platzierung des kardialen Implantats erfolgt mittels Rechtsherzkatheterisierung unter echokardiographischer und fluoroskopischer Kontrolle. Nach Implantation ist eine standardisierte thrombozytenaggregations-hemmende und antibakterielle Begleitmedikation erforderlich.

## 2.3 Evidenzlücke

Im Rahmen des Antrags auf Erprobung hat der G-BA für die Potenzialbewertung des perkutan implantierten interatrialen Shunts zur Behandlung der Herzinsuffizienz primär Zwischenergebnisse aus der laufenden Studie REDUCE LAP-HF Randomized Trial I (NCT02600234) herangezogen.

Die Studie deutete bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener (LVEF  $\geq$  50% gemäß ESC-Leitlinie<sup>1</sup>) bzw. geringgradig eingeschränkter LVEF (LVEF 40-49% gemäß ESC-Leitlinie) und erhöhtem LAP (Lungenkapillaren-Verschlussdruck PCWP  $>$  15 mmHg in Ruhe und  $>$  25 mmHg unter Belastung), die trotz leitliniengerechter medikamentöser Behandlung symptomatisch sind, auf einen Vorteil der Anlage eines interatrialen Shunts im Vergleich zur alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Behandlung bezüglich der Endpunkte körperliche Leistungsfähigkeit und Symptomlast hin. Dies ergab sich aus Daten zum Endpunkt PCWP, die statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Interventionsgruppe bei Belastung und Ruhe zeigten. Der PCWP wurde als plausibles Surrogat für die körperliche Leistungsfähigkeit und die Symptomlast verstanden, da eine Reduktion des PCWP auf eine Entlastung der linken Herzhälfte hindeutet.

Hinsichtlich der Surrogatendpunkte rechtsseitiges Herzzeitvolumen und rechtsventrikulärer Volumenindex deutete die Studie auf eine möglicherweise größere Belastung der rechten Herzhälfte durch die Therapie hin, was sich auf die körperliche Leistungsfähigkeit, die herzinsuffizienzbedingte Morbidität oder das Auftreten weiterer therapiebedingter unerwünschter Ereignisse auswirken könnte. Zugleich zeigten sich basierend auf den vorliegenden Zwischenergebnissen der laufenden Studie bei geringer Fallzahl keine erkennbaren Vor- oder Nachteile in Bezug auf die direkt erhobenen patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, Symptomlast, körperliche Leistungsfähigkeit, MACCRE (engl. major adverse cardiac, cerebrovascular embolic or renal events)<sup>2</sup>, Schlaganfall, Hospitalisierung und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

<sup>1</sup>ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC; European Heart Journal. 2016 Jul 14;37(27):2129–200

<sup>2</sup>Kombinierter Endpunkt, welcher zentrale kardiale, zerebrovaskulär-embolische und renale unerwünschte Ereignisse umfasst.

Einen hinreichenden Beleg für den Nutzen der Methode konnte der G-BA auf Basis dieser, zum Zeitpunkt der Antragsbescheidung vorliegenden Daten nicht ableiten. Zum einen war die Vollständigkeit des Studienpools nicht sichergestellt; zum anderen konnte der Endpunkt PCWP zwar als plausibles, nicht aber als valides Surrogat für die patientenrelevanten Endpunkte körperliche Leistungsfähigkeit und Symptomlast angesehen werden. Für eine Nutzaussage wären insbesondere präzisere Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität (einschließlich körperlicher Leistungsfähigkeit und Symptomen) sowie zu schweren therapiebedingten unerwünschten Ereignissen über eine angemessene Beobachtungsdauer erforderlich gewesen. Zudem handelte es sich bei der potenzialbegründenden Studie um eine noch laufende RCT mit kleiner Fallzahl.

#### **2.4 Fragestellung der Erprobung**

Unter Berücksichtigung des Potenzialbescheids soll die Erprobung der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener bzw. geringgradig eingeschränkter LVEF und einem erhöhten LAP, die trotz leitliniengerechter medikamentöser Behandlung symptomatisch sind, die Behandlung mit einem perkutan implantierten interatrialen Shunt-Device gegenüber einer alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Behandlung zu Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte führt. Geeignete Endpunkte stellen dabei insbesondere patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, zur Morbidität (z.B. Symptomlast, körperliche Leistungsfähigkeit) einschließlich schwerwiegender therapiebedingter unerwünschter Ereignisse und weiterer unerwünschter Ereignisse und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar.

#### **2.5 Laufende Studien zur gegenständlichen Methode**

Der G-BA konnte auf Basis der mit dem Erprobungsantrag eingereichten Unterlagen und einer im Rahmen des Erprobungsantrags vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführten systematischen Evidenzrecherche zur Überprüfung des Erprobungspotenzials insgesamt die folgenden vier laufenden RCTs identifizieren. Diese untersuchen die Methode des perkutan implantierten interatrialen Shunts im Vergleich zur alleinigen leitliniengerechten medikamentösen Behandlung in Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte und schließen Patientinnen und Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener bzw. geringgradig eingeschränkter LVEF sowie einem erhöhten LAP, die trotz medikamentöser Behandlung symptomatisch sind, ein:

- REDUCE LAP-HF Randomized Trial I (NCT02600234)
- REDUCE LAP-HF Randomized Trial II (NCT03088033)
- RELIEVE-HF Trial (NCT03499236)
- FROST-HF (NCT03751748)

#### **2.6 Abgleich der laufenden Studien mit der Erprobungsfragestellung**

Der G-BA hat die in Kapitel 2.5 genannten vier laufenden RCTs daraufhin geprüft, ob sie nach derzeitigem Erkenntnisstand geeignet sind, die in Kapitel 2.4 definierte Fragestellung der Erprobung beantworten und damit die in Kapitel 2.3 aufgezeigte Evidenzlücke schließen zu können.

REDUCE LAP-HF Randomized Trial I

Die Studie REDUCE LAP-HF Randomized Trial I ist eine multizentrische, dreifach verblindete (Participant, Care Provider, Outcomes Assessor) RCT, bei der eine Behandlung mit einem perkutan implantierten interatrialen Shunt mit einer Scheinbehandlung bei Patientinnen und Patienten (n=44) mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von  $\geq 40\%$ , die trotz optimaler medikamentöser Therapie noch Symptome aufweisen, verglichen wird. Das bei der Studie zum Einsatz kommende Medizinprodukt ist das IASD® System II des Herstellers Corvia Medical Inc.. Die Scheinbehandlung umfasst eine intrakardiale Echokardiografie und eine Rechtsherzkatheterisierung mittels femoralvenösem Zugang. In der Interventionsgruppe erfolgt darüber hinaus die kathetergesteuerte Punktion des Septums und der Einsatz des Implantats. In beiden Gruppen wird jeweils eine standardisierte gerinnungshemmende und antibakterielle Begleitmedikation eingesetzt. Patientinnen und Patienten, die bislang kein orales Antikoagulanz erhalten, müssen im Interventionsarm auf unbestimmte Zeit Aspirin und für sechs Monate Clopidogrel und in der Kontrollgruppe eine kombinierte Gabe von Aspirin und Placebo einnehmen. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Intervention bereits ein orales Antikoagulanz einnehmen, müssen die Einnahme fortsetzen. Alle Patientinnen und Patienten erhalten für mindestens sechs Monate eine Prophylaxe gegen subakute bakterielle Endokarditis.

In der Studie werden zwei co-primäre Endpunkte definiert: der PCWP bei Belastung nach einem Monat postprozedural sowie der kombinierte Endpunkt MACCRE.

Die geplante Beobachtungsdauer beträgt mindestens zwölf Monate. Nach zwölf Monaten ist ein Wechsel aus der Scheinbehandlungs- in die Interventionsgruppe möglich. Alle Personen werden planmäßig fünf Jahre nachbeobachtet. Behandlungswechsler werden ab der Implantation fünf Jahre nachbeobachtet.

Die Rekrutierung der Studie ist abgeschlossen und das Studienende für Dezember 2022 geplant. Es wurden bereits Ergebnisse nach einem Monat und nach zwölf Monaten veröffentlicht.

#### REDUCE LAP-HF Randomized Trial II

Die Studie REDUCE LAP-HF Randomized Trial II ist eine multizentrische, dreifach verblindete (Participant, Care Provider, Outcomes Assessor) RCT, bei der eine Behandlung mit einem perkutan implantierten interatrialen Shunt mit einer Scheinbehandlung jeweils als zusätzliche Behandlung zu einer leitliniengerechten medikamentösen Therapie verglichen wird. Das bei der Studie zum Einsatz kommende Medizinprodukt ist das IASD® System II des Herstellers Corvia Medical Inc.. In beiden Behandlungsgruppen wird eine standardisierte Begleitmedikation eingesetzt. Patientinnen und Patienten, die bislang keine oralen Antikoagulanzen bzw. Thrombozytenaggregationshemmer einnehmen, erhalten in der Interventionsgruppe eine kombinierte Gabe von Aspirin und Clopidogrel und in der Kontrollgruppe eine kombinierte Gabe von Aspirin und einem Placebo. Alle Patientinnen und Patienten erhalten für mindestens sechs Monate eine Prophylaxe gegen subakute bakterielle Endokarditis.

Die Studienpopulation soll Patientinnen und Patienten (n=608) mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III, ambulante NYHA Klasse IV und NYHA Klasse II mit NYHA III in der Anamnese) im Alter von mindestens 40 Jahren umfassen, die trotz optimaler medikamentöser Therapie weiterhin Symptome aufweisen. Als weiteres zentrales Einschlusskriterium ist eine LVEF  $\geq 40\%$  innerhalb der letzten sechs Monate vor Studienbeginn definiert. Es muss der echokardiografische Nachweis einer diastolischen Dysfunktion vorliegen.

Der primäre Endpunkt der Studie ist ein kombinierter Endpunkt<sup>3</sup>, bei dem es sich um verschiedene Endpunktkategorien mit unterschiedlichen Messniveaus (binäre und stetige Daten sowie Ereigniszeiten) handelt, die die Interpretation der Ergebnisse erschweren könnten. Da die Einzelkomponenten jedoch auch separat als sekundäre Endpunkte erfasst werden, kann davon ausgegangen werden, dass für eine Nutzenbewertung verwertbare Auswertungen vorgelegt werden dürften.

Die geplante Beobachtungsdauer beträgt fünf Jahre. Nach einer Beobachtungsdauer von 24 Monaten soll die Verblindung aufgehoben und ein Wechsel aus der Scheinbehandlungs- in die Interventionsgruppe möglich werden. Sofern eine relevante Anzahl der Kontrollpersonen dies wahrnehmen, wären die Ergebnisse über 24 Monate hinaus nicht mehr im Sinne eines randomisierten Vergleichs des Implantats gegenüber keinem Implantat interpretierbar. Patientinnen und Patienten, die den Arm wechseln, werden für fünf Jahre nach dem Wechsel nachbeobachtet.

Das Studienende ist für August 2027 geplant. Im August 2021 sind erste Ergebnisse zum primären Endpunkt zu erwarten.

#### RELIEVE-HF

Die Studie RELIEVE-HF ist eine multizentrische vierfach verblindete (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor) RCT, bei der eine Behandlung mit einem perkutan implantierten interatrialen Shunt mit einer Scheinbehandlung bei Patientinnen und Patienten (n=500) mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III, ambulante NYHA Klasse IV und NYHA Klasse II bei Erfüllung zusätzlicher Voraussetzungen) und unabhängig von der Höhe der LVEF verglichen wird. Das bei der Studie zum Einsatz kommende Medizinprodukt ist der V-Wave Ventura™ Shunt des Herstellers V-Wave Ltd.. Die Studienpopulation entspricht nicht vollständig der in der Erprobungsfragestellung definierten Zielgruppe, jedoch überschneiden sich die Populationen und es lassen sich hieraus Erkenntnisse für die vorliegende Bewertung ableiten.

Im Rahmen der Studie sollen zwei co-primäre Endpunkte erfasst werden: Zum einen zentrale behandlungsbezogene kardiovaskuläre und neurologische unerwünschte Ereignisse nach 30 Tagen und zum anderen ein kombinierter Endpunkt. Der kombinierte Endpunkt setzt sich zusammen aus Gesamtmortalität, Herztransplantation oder Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems, herzinsuffizienzbedingte Re-Hospitalisierungen und Veränderung der körperlichen Belastbarkeit (Sechs-Minuten-Gehtest). Ob die Ergebnisse des kombinierten Endpunktes auch als Einzelkomponenten berichtet werden sollen, kann aufgrund des Studienregistereintrags nicht abgeschätzt werden. Darüber hinaus ist geplant, die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Kansas Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ) zu erfassen.

Das Studienende ist für Mai 2025 geplant. Im Oktober 2021 sind erste Ergebnisse zum primären Endpunkt zu erwarten.

#### FROST-HF

Die Studie FROST-HF ist eine multizentrische RCT, bei der eine Behandlung mit einem perkutan implantierten interatrialen Shunt mit einer Scheinbehandlung verglichen wird. Hinsichtlich der Verblindung gibt es widersprüchliche Angaben (einfach versus dreifach [Participant, Care

<sup>3</sup>Der kombinierte Endpunkt setzt sich zusammen aus: (a) Inzidenz von und Zeit bis zum Eintreten kardiovaskulär bedingter Mortalität oder dem ersten, nicht tödlichen ischämischen Schlaganfall über einen Zeitraum von 12 Monaten; (b) Kumulative Rate an herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung (erste plus wiederholte Hospitalisierung) pro Patientenjahr oder Notfallkontakt zu einer medizinischen Einrichtung mit intravenösen Gabe eines Diuretikums aufgrund von Herzinsuffizienz über einen Zeitraum von 12 Monaten und Zeit bis zum ersten solchen Herzinsuffizienz-Ereignis; und (c) Änderung der KCCQ (Kansas Cardiomyopathy Questionnaire)-Gesamtpunktzahl gegenüber Baseline zum Zeitpunkt von 12 Monaten

Provider, Outcomes Assessor] verblindet). Das bei der Studie zum Einsatz kommende Medizinprodukt ist der „atrial flow regulator (AFR)“ des Herstellers Occlutech.

Die Studienpopulation soll Patientinnen und Patienten (n=230) im Alter von mindestens 40 Jahren und erhaltener LVEF (> 45% dokumentiert innerhalb der letzten drei Monate) sowie erhöhtem LAP umfassen. Den Einschlusskriterien nach handelt es sich überwiegend um symptomatische Patientinnen und Patienten (NYHA status  $\geq$  II oder vorhergesagte Entfernung im Sechs-Minuten-Gehtest < 80%).

Primärer Endpunkt ist der Sechs-Minuten-Gehtest zum Beobachtungszeitpunkt nach zwölf Monaten. Weitere patientenrelevante Endpunkte umfassen einen kombinierten Endpunkt aus MACE (engl. *composite of cardiac death, heart failure hospitalization and worsening heart failure*), kardialer Mortalität, herzinsuffizienzbedingter Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität („*QOL as per KCCQE questionnaire*“), jeweils zum Beobachtungszeitpunkt nach zwölf Monaten.

Das Studienende ist für April 2021 geplant. Der Rekrutierungsstatus der Studie ist unklar.

## 2.7 Gesamtbewertung

Insgesamt liegen neben der potenzialbegründenden Studie REDUCE LAP-HF Randomized Trial I mit den Studien REDUCE LAP-HF Randomized Trial II, RELIEVE HF und FROST-HF drei weitere groß angelegte, laufende, multizentrische RCTs vor, deren Studienergebnisse nach derzeitigem Erkenntnisstand geeignet sind, in absehbarer Zeit die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen.

Die Erfolgsaussichten, zeitnah entsprechende Ergebnisse zu erhalten, werden insgesamt als gut eingeschätzt. Ergebnisse der REDUCE LAP-HF Randomized Trial II sind voraussichtlich Ende 2021 zur 12-Monatsauswertung und Ende 2022 zur 24-Monatsauswertung zu erwarten. Darüber hinaus sind aus der Studie RELIEVE HF voraussichtlich zeitnah weitere relevante Ergebnisse zur Bewertung des Nutzens der Methode zu erwarten. Hier liegen vorläufige Ergebnisse zum primären Endpunkt voraussichtlich Ende 2021 vor. Das Studienende ist für Mai 2025 geplant. Ob die Ergebnisse aus der Studie FROST-HF bis zum antizipierten Studienende im April 2021 vorliegen, ist aufgrund des unklaren Rekrutierungsstatus nicht abschließend einzuschätzen.

Unter der Voraussetzung, dass die genannten Studien wie geplant durchgeführt und abgeschlossen werden, sind sie in der Gesamtschau geeignet, die Fragestellung der gegenständlichen Erprobung zu beantworten und die aufgezeigte Evidenzlücke zu schließen. Die Durchführung einer weiteren Studie zur Erprobung der beratungsgegenständlichen Methode ist vor diesem Hintergrund nicht erforderlich.

## 3. Stellungnahmeverfahren

*Kapitel 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. Verfahrensablauf**

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
19.12.2019	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
09.04.2020	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger und Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens (gemäß 2. Kapitel § 6 VerFO)
24.04.2020		Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
11.02.2021	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
TT.MM.JJJJ	UA MB	<i>Mündliche Anhörung</i>
TT.MM.JJJJ	UA MB	<i>Würdigung der Stellungnahmen und abschließende Beratung der Beschlussempfehlung</i>
	Plenum	<i>Abschließende Beratung und Beschlussfassung</i>
		<i>Nichtbeanstandung i.R. d. Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V des Bundesministeriums für Gesundheit</i>
		<i>Veröffentlichung im Bundesanzeiger</i>
		<i>Inkrafttreten</i>

**6. Fazit**

Der G-BA setzt die Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie aufgrund der laufenden Studien REDUCE LAP-HF Randomized Trial I, REDUCE LAP-HF Randomized Trial II, RELIEVE-HF und FROST-HF aus, die in der Gesamtschau geeignet sind, die aufgezeigte Evidenzlücke zu schließen und damit den Nachweis des Nutzens der gegenständlichen Methode in naher Zukunft zu führen.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

**B-6 Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen**

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind im Kapitel B-9 abgebildet. In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
<b>Vorbemerkung/Allgemein</b>				
<b>Occlutech</b>	<p>Wir als Hersteller begrüßen den Beschluss und haben diesem zum jetzigen Zeitpunkt unsererseits nichts hinzuzufügen.</p> <p>Wir möchten lediglich darauf hinweisen, dass wir unabhängig der von Ihnen angeführten Studien zusätzlich ein Register initiiert haben, welches Zentren in Deutschland und Frankreich umfasst. Es handelt sich hierbei um eine Beobachtungsstudie bei Patienten sowohl mit reduzierter als auch erhaltener Ejektionsfraktion, die einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren umfassen wird.</p>		Kenntnisnahme	Keine Änderung

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
<p><b>V-Wave</b></p>	<p>V-Wave Ltd. begrüßt die Beschlussvorlage und bedankt sich für die Möglichkeit, sowohl zum Beschlussentwurf als auch zu dessen Begründung Stellung nehmen zu können. Da die Methodenbewertung beim G-BA stets evidenzbasiert erfolgt und derzeit Studien zum Nachweis des Nutzens laufen, stimmt V-Wave der Beschlussvorlage vollumfänglich zu und unterstützt eine vorübergehende Aussetzung des Verfahrens nach § 137e SGB V. Diese Fragestellung, die dem laufenden Verfahren nach § 137e SGB V zugrunde liegt, wird derzeit u.a. in der RELIEVE-HF-Studie untersucht. Das entsprechende Studiendesign ist so gewählt, dass präzise</p>		<p>Kenntnisnahme</p>	<p>Keine Änderung</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
	<p>Ergebnisse zu den relevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität (inkl. körperliche Leistungsfähigkeit und Symptome) sowie therapiebedingte unerwünschte Ereignisse zu erwarten sind, wie sie den primären zusammengesetzten Endpunkt von RELIEVE-HF umfassen. Diese Ergebnisse werden geeignet sein, den Nutzen dieser Methode zu bewerten. Daher möchte die V-Wave Ltd. nochmals betonen, dass eine zusätzliche Studie aus unserer Sicht nicht notwendig ist.</p>			
<p><b>Corvia Medical</b></p>	<p>Stellungnahme zum Beschluss, dass das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V des</p>	<p>Corvia Medical ist mit dem Beschlussentwurf über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens zu einer Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V für den perkutan implantierten interatrialen Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz einverstanden.</p>	<p>Kenntnisnahme</p>	<p>Keine Änderung</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
	<p>perkutan implantierten interatrialen Shunts zur Behandlung der Herzinsuffizienz wird im Hinblick auf laufende Studien ausgesetzt.</p>			
<p><b>Corvia Medical</b></p>	<p><b>Kommentar</b> Wir schlagen vor, die Möglichkeit zu evaluieren, die in Anlage 2 (Tragenden Gründe) benannten Studie: - RELIEVE-HF (NCT03499236) primär nur im Sinne einer Sensitivitätsanalyse dem Evaluationsprozess hinzuzufügen.</p>	<p>Die 44 Patienten der REDUCE LAP-HF I Studie (NCT02600234) und die 626 Patienten der REDUCE LAP-HF II Studie (NCT03088033) sind identisch und alle Probanden, die in die Studie eingeschlossen wurden, haben eine EF von <math>\geq 40\%</math> und wurden im Screening einer umfangreichen hämodynamischen Untersuchung unter Belastung unterzogen, um sicherzustellen, dass sie wirklich eine Herzinsuffizienz haben. Die 400 randomisierten Patienten der RELIEVE-HF Studie (NCT03499236) mussten sich keiner hämodynamischen Untersuchung unter Belastung unterziehen und haben eine weite EF-Spanne von <math>\geq 20\%</math>. Auch wenn die Studien zeigen, dass Shunts eine wirksame Behandlung der Herzinsuffizienz sind, kann die Kompatibilität der Patientenkohorten und die Übertragbarkeit der Ergebnisse zwischen den Studien eingeschränkt sein.</p>	<p>Kenntnisnahme Hinsichtlich der RELIEVE-HF Studie wird der G-BA prüfen, ob hinreichend verwertbare Daten für eine Subgruppenanalyse der Patientenpopulation mit einer LVEF <math>\geq 40\%</math> vorliegen, die in der Bewertung des Nutzens der gegenständlichen Methode berücksichtigt werden können.</p>	<p>Keine Änderung</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
<b>V-Wave</b>	Zu <b>Absatz 2.6</b> Abgleich der laufenden Studie mit der Erprobungsfragestellung	Speziell zu den Informationen zu RELIEVE-HF weist V-Wave Ltd. auf einige Korrekturen / Anpassungen hin, die im Folgenden aufgeführt sind.	Kenntnisnahme	Keine Änderung
<b>V-Wave</b>	<b>[...] RELIEVE-HF</b> Anstatt die RELIEVE-HF-Studie als "vierfach verblindet (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor)" zu beschreiben, wäre es angemessener, die Studie als doppelt-blind zu bezeichnen.	Während der RELIEVE-HF ClinicalTrials.gov-Eintrag die Studie als "vierfach" verblindet beschreibt, wäre es angemessener, das Studiendesign einfach als doppelt-blind zu beschreiben. Der Patient und jenes Personal der Klinik, das an der Nachverfolgung des Patienten und der Bewertung der Ergebnisse beteiligt sind, sind verblindet (einschließlich des Kardiologen für Herzinsuffizienz). Der Implanteur ist unverblindet, ebenso ein Teil des Personals in der Studienabteilung .	Kenntnisnahme Die Tragenden Gründe wurden in Kapitel 2.6 wie folgt angepasst: „Die Studie RELIEVE-HF ist eine multizentrische <del>doppelt</del> vierfach verblindete (Participant, <del>Care Provider, Investigator,</del> Outcomes Assessor) RCT, bei der [...] verglichen wird.“	Keine Änderung
<b>V-Wave</b>	Zu: „Die Studienpopulation entspricht nicht vollständig der in der Erprobungsfragestellung definierten Zielgruppe, jedoch überschneiden sich die Populationen und es lassen sich hieraus Erkenntnisse für die vorliegende Bewertung ableiten.“	V-Wave Ltd. begrüßt und bestätigt die Annahme des G-BA, dass die RELIEVE-HF-Ergebnisse für die vorliegende Methodenbewertung bei Herzinsuffizienz mit erhaltener oder leicht eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) verwendet werden können. V-Wave untersucht darüber hinaus auch die möglichen positiven Auswirkungen der Methode bei HFrEF-Patienten.	Kenntnisnahme	Keine Änderung

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
<p><b>V-Wave</b></p>	<p>Die letzte Komponente des primären Wirksamkeitsendpunkts von RELIEVE-HF wurde von dem Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) auf die Lebensqualität, gemessen mit dem Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), geändert. Um auf die Fragen des G-BA zur Verfügbarkeit der einzelnen Komponenten dieses Endpunktes einzugehen, haben wir in der nebenstehenden Begründung Klarstellungen aufgenommen.</p>	<p>Wie bereits erwähnt, wurde die letzte Komponente des primären Wirksamkeitsendpunkts von RELIEVE-HF geändert. Der vollständige primäre Wirksamkeitsendpunkt ist nun ein hierarchisches Kompositum aus Tod, Herztransplantation oder Implantation eines linksventrikulären Assist Devices (LVAD), rezidivierenden HF-Krankenhausaufenthalten und Veränderung der Lebensqualität, gemessen mit dem Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Die sekundären Endpunkte von RELIEVE-HF werden einzelne Komponenten des primären Endpunkts sowie weitere Messgrößen wie die <u>Veränderung</u> der 6MWT-Distanz umfassen.</p>	<p>Kenntnisnahme Die Tragenden Gründe wurden in Kapitel 2.6 wie folgt angepasst: „Der kombinierte Endpunkt setzt sich zusammen aus [...] und Veränderung der <u>körperlichen Belastbarkeit gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Sechs-Minuten-Gehtest Kansas Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ)</u>. <del>Die Ergebnisse des kombinierten Endpunktes auch als Einzelkomponenten berichtet werden sollen, kann aufgrund des Studienregistereintrags nicht abgeschätzt werden. Darüber hinaus ist geplant, die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Kansas Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ) zu erfassen. Die sekundären Endpunkte umfassen die einzelnen Komponenten des primären Endpunkts sowie weitere Endpunkte wie beispielsweise die Veränderung der körperlichen Belastbarkeit (Sechs-Minuten-Gehtest).</del>“</p>	<p>Keine Änderung</p>
<p><b>V-Wave</b></p>	<p>Der Zeitplan der RELIEVE-HF-Studie wurde aktualisiert:</p>	<p>Der Zeitplan der RELIEVE-HF-Studie wurde auf Basis der aktuellen Rekrutierung und der erwarteten Auswirkungen von COVID aktualisiert. Die potenziellen Auswirkungen</p>	<p>Kenntnisnahme Die Tragenden Gründe wurden in Kapitel 2.6 wie folgt angepasst:</p>	<p>Keine Änderung</p>

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
	<p>Das Ende der Studie ist für Ende 2026 / Anfang 2027 geplant. Erste Ergebnisse zum primären Endpunkt werden für Ende 2022 oder Anfang 2023 erwartet. Sollte die Zwischenanalyse von RELIEVE-HF eine Ausweitung der Studie nahelegen, würden diese Termine 6 bis 12 Monate später liegen.</p> <p>Beachten Sie auch, dass frühe Ergebnisse aus dem unverblindeten Roll-in-Arm im Oktober 2020 bereits veröffentlicht wurden. Es wird erwartet, dass ein größerer und aktualisierter Satz von Ergebnissen im Jahr 2021 veröffentlicht wird.</p>	<p>einer Erweiterung der Studie auf der Grundlage der Ergebnisse einer Zwischenanalyse wurden ebenfalls berücksichtigt.</p>	<p>„Das Studienende ist für <del>Mai 2025</del> <u>frühestens Ende 2026</u> geplant. <del>Im Oktober 2021</del> <u>Frühestens Ende 2022</u> sind erste Ergebnisse zum primären Endpunkt zu erwarten. <u>Sollte eine einmalig geplante Zwischenanalyse eine Ausweitung der randomisierten Kohorte der Studie von 400 auf 600 Patientinnen und Patienten nahelegen, würde das geplante Studienende sich um sechs bis zwölf Monate nach hinten verschieben</u>“</p>	
<b>V-Wave</b>	<p>Klärung der Größe der RELIEVE-HF-Studie: RELIEVE-HF umfasst eine Roll-in-Kohorte mit 100 Patientinnen und eine</p>	<p>Die erwartete Rekrutierung von RELIEVE-HF umfasst 500 Patienten, von denen 400 in der randomisierten Kohorte der Studie sind. Die restlichen 100 Patienten sind in der unverblindeten Roll-in-Kohorte.</p>	<p>Kenntnisnahme Die Tragenden Gründe wurden in Kapitel 2.6 wie folgt angepasst: „Die Studie RELIEVE-HF ist eine [...] bei Patientinnen und Patienten (<del>n=500</del> <u>n=100</u>, <u>unverblindete Roll-in Kohorte und</u></p>	Keine Änderung

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
	randomisierte Kohorte mit 400 Patienten	Es ist zu beachten, dass RELIEVE-HF eine einmalige Zwischenanalyse beinhaltet (für die alle Instanzen außer dem DSMB verblindet bleiben), die es ermöglicht, die randomisierte Kohorte der Studie von 400 Patienten auf bis zu 600 Patienten zu erweitern, wenn dadurch der primäre Wirksamkeitsendpunkt besser ausgewertet werden kann. Dies würde zwar die Dauer der Studie verlängern, erhöht aber auch die Wahrscheinlichkeit, dass RELIEVE-HF ein statistisch signifikantes Ergebnis - positiv oder negativ - liefert.	n=400,randomisierte Kohorte) mit chronischer Herzinsuffizienz [...] verglichen wird. <u>Frühestens Ende 2022 sind erste Ergebnisse zum primären Endpunkt zu erwarten. Sollte eine einmalig geplante Zwischenanalyse eine Ausweitung der randomisierten Kohorte der Studie von 400 auf 600 Patientinnen und Patienten nahelegen, würde das geplante Studienende sich um sechs bis zwölf Monate nach hinten verschieben“</u>	
<b>V-Wave</b>	<b>Zu Absatz 2.7 Gesamtbewertung</b> Vorläufige Ergebnisse zum primären Endpunkt werden voraussichtlich Ende 2022 oder Anfang 2023 vorliegen. Das Ende der Studie ist für Ende 2026 / Anfang 2027 geplant. Sollte die Zwischenanalyse von RELIEVE-HF eine Ausweitung der Studie nahelegen, würden diese Termine 6 bis 12 Monate später liegen.	V-Wave Ltd. begrüßt, dass der G-BA relevante Ergebnisse für die Nutzenbewertung auf Basis von RELIEVE-HF erwartet. Wie oben beschrieben, werden die Ergebnisse zum primären Endpunkt voraussichtlich Ende 2022 oder, wahrscheinlicher, Anfang 2023 vorliegen, was den Abschluss der randomisierten Doppelblindphase der Studie darstellt. Das Ende der Studien-Nachbeobachtung ist für Ende 2026 / Anfang 2027 geplant, basierend auf den 5-Jahres-Nachbeobachtungsplänen. Sollte die Zwischenanalyse von RELIEVE-HF eine Ausweitung der Studie auf 600 randomisierte Patienten nahelegen, würden diese Termine 6	Kenntnisnahme Die Tragenden Gründe wurden in Kapitel 2.7 wie folgt angepasst: „Hier liegen vorläufige Ergebnisse zum primären Endpunkt voraussichtlich <u>frühestens Ende 2021/2022 vor</u> . Das Studienende ist für <del>Mai 2025</del> <u>frühestens Ende 2026</u> geplant.“	Keine Änderung

Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung durch UA MB	Beschlussentwurf
		bis 12 Monate später liegen - die Zeit, die benötigt wird, um die zusätzlichen 200 Patienten zu rekrutieren und ihre Nachbeobachtung abzuschließen.		

## B-7 Mündliche Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 11. Februar 2021 eingeladen.

### B-7.1 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten

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](http://www.g-ba.de)).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 11. Februar 2021 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
Corvia Medical	Prof. Gerd Hasenfuß	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
	Rory Anglin	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Occlutech GmbH	Dr. Laura Mack	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Stefan Kleidon	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
V-Wave Ltd.	Dr. Ralph Stephan von Bardeleben	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
	Andreas Ramöller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

#### 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-8 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen**

Bei den in den mündlichen Stellungnahmen vorgetragenen Argumenten handelt es sich größtenteils um Wiederholungen von Inhalten, die bereits im schriftlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragen wurden. Diese wurden keiner gesonderten Auswertung zugeführt (vgl. 1. Kap. § 12 Abs. 3 S. 4 Verfo).

Aus den in den mündlichen Stellungnahmen vorgetragenen Argumenten wurde darüber hinaus deutlich, dass es sich bei der FROST-HF Studie um keine derzeit laufende RCT handelt. In den Tragenden Gründen wurden daher sämtliche Ausführungen zur FROST-HF Studie gestrichen.

**B-9 Würdigung der Stellungnahmen**

Der G-BA hat die eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen (Kapitel B-6) und die mündlichen Stellungnahmen (Kapitel B-8) ausgewertet.

Als Ergebnis der Auswertung der Stellungnahmen haben sich keine neuen Aspekte ergeben, die die Notwendigkeit für Änderungen im Beschlussentwurf erforderlich machen. Es wurden Änderungen an den Tragenden Gründen vorgenommen.

Unabhängig von den eingegangenen Stellungnahmen wurde im Beschlusssentwurf folgende Konkretisierung des Beschlussgegenstands aufgenommen:

*„I. Das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V des perkutan implantierten interatrialen Shunts zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit erhaltener oder geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF  $\geq$  40 %) wird im Hinblick auf laufende Studien ausgesetzt.“*

Die Konkretisierung soll der Abgrenzung des gegenständlichen Verfahrens zu einem parallel beim G-BA laufenden Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V für die Methode des perkutan implantierten interatrialen Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) dienen.

**B-10 Anhang: Stellungnahmen**

**B-10.1 Schriftliche Stellungnahme Occlutech GmbH**



453

Gemeinsamer Bundesausschuss	
Original: <b>Dr. Schuhrke</b>	
Kopie: <b>Eustermann</b>	Lieferadresse: Hans-Knöll-Str. 6 • 07745 Jena
Eingang: <b>10. März 2021</b>	
GF	M-VL
StA OK	Recn.

Occlutech GmbH • Winzerlaer Straße 2 • 07745 Jena

**Gemeinsamer Bundesausschuss**  
**Frau Eustermann**  
 Gutenbergstraße 13  
 10587 Berlin

<b>Global VP Sales &amp; Marketing:</b> Stefan Kleidon <a href="mailto:Stefan.kleidon@occlutech.com">Stefan.kleidon@occlutech.com</a>	<b>Telefon</b> 0176 / 315 14 136	<b>Ansprechpartner – AFR:</b> Dr. Laura Mack Therapy Development Manager AFR <a href="mailto:laura.mack@occlutech.com">laura.mack@occlutech.com</a>	<b>Telefon / Fax</b> 0160 / 82 89 454	<b>Datum</b> 08.03.2021
---	-------------------------------------	--	--	----------------------------

**Stellungnahme zum Beschluss des Beratungsverfahrens zu einer Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V: Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz vom 11.02.2021**

Sehr geehrte Frau Eustermann,  
 sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank, dass Sie uns die Möglichkeit zur Stellungnahme des GBA Beschlusses über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens zu einer Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V: Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz vom 11.02.2021 geben.

Wir als Hersteller begrüßen den Beschluss und haben diesem zum jetzigen Zeitpunkt unsererseits nichts hinzuzufügen.

Wir möchten lediglich darauf hinweisen, dass wir unabhängig der von Ihnen angeführten Studien zusätzlich ein Register initiiert haben, welches Zentren in Deutschland und Frankreich umfasst. Es handelt sich hierbei um eine Beobachtungsstudie bei Patienten sowohl mit reduzierter als auch erhaltener Ejektionsfraktion, die einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren umfassen wird.

Zum Ende der Aussetzungsfrist am 31.12.2027 werden auch hier weitere Daten vorliegen.

Mit freundlichen Grüßen



**Stefan Kleidon**  
 Global VP Sales & Marketing

Occlutech GmbH  
 Winzerlaer Straße, 2  
 Lieferadresse:  
 Hans-Knöll-Str. 6

Tel.: +49 (3641) 508 - 324  
 Fax: +49 (3641) 675 - 333  
[germany@occlutech.com](mailto:germany@occlutech.com)  
[www.occlutech.com](http://www.occlutech.com)

Sitz der Gesellschaft:  
 Jena  
 Handelsregister Jena:  
 HRB 209640

Deutsche Bank Jena  
 BLZ 820 700 24  
 Konto 6 200 984  
 SWIFT/BIC: DEUTDE33HAN  
 IBAN: DE34 8207 0024 0620 0984 00

Vollbank für eG  
 BLZ 830 944 54  
 Konto 31 0 335 401  
 SWIFT/BIC: GENODEF1RUJ  
 IBAN: DE 47 8309 4454 0310 3354 01

Geschäftsführer:  
 Tor Peters  
 Dr. Luis Martin-Parras  
 Steuer Nr. FA 162/115/0142  
 USt – ID – Nr. DE227395274

**B-10.2 Schriftliche Stellungnahme V-Wave Ltd.**



**Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung des Beratungsverfahrens zu einer Richtlinie zur Erprobung: Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz**

V-Wave Ltd.
12. März 2021

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><b>Generell</b></p>	<p>V-Wave Ltd. begrüßt die Beschlussvorlage und bedankt sich für die Möglichkeit, sowohl zum Beschlussentwurf als auch zu dessen Begründung Stellung nehmen zu können.</p> <p>Da die Methodenbewertung beim G-BA stets evidenzbasiert erfolgt und derzeit Studien zum Nachweis des Nutzens laufen, stimmt V-Wave der Beschlussvorlage vollumfänglich zu und unterstützt eine vorübergehende Aussetzung des Verfahrens nach § 137e SGB V.</p> <p>Diese Fragestellung, die dem laufenden Verfahren nach § 137e SGB V zugrunde liegt, wird derzeit u.a. in der RELIEVE-HF-Studie untersucht. Das entsprechende Studiendesign ist so gewählt, dass präzise Ergebnisse zu den relevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität (inkl. körperliche Leistungsfähigkeit und Symptome) sowie therapiebedingte unerwünschte Ereignisse zu erwarten sind, wie sie den primären zusammengesetzten Endpunkt von RELIEVE-HF umfassen. Diese Ergebnisse werden geeignet sein, den Nutzen dieser Methode zu bewerten. Daher möchte die V-Wave Ltd. nochmals betonen, dass eine zusätzliche Studie aus unserer Sicht nicht notwendig ist.</p>

<p><b>Zu Absatz 2.6 Abgleich der laufenden Studie mit der Erprobungsfragestellung</b></p>	<p>Speziell zu den Informationen zu RELIEVE-HF weist V-Wave Ltd. auf einige Korrekturen / Anpassungen hin, die im Folgenden aufgeführt sind.</p>
<p><b>[...] RELIEVE-HF</b> Anstatt die RELIEVE-HF-Studie als "vierfach verblindet (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor)" zu beschreiben, wäre es angemessener, die Studie als doppel-blind zu bezeichnen.</p>	<p>Während der RELIEVE-HF ClinicalTrials.gov-Eintrag die Studie als "vierfach" verblindet beschreibt, wäre es angemessener, das Studiendesign einfach als doppel-blind zu beschreiben. Der Patient und jenes Personal der Klinik, das an der Nachverfolgung des Patienten und der Bewertung der Ergebnisse beteiligt sind, sind verblindet (einschließlich des Kardiologen für Herzinsuffizienz). Der Implantateur ist unverblindet, ebenso ein Teil des Personals in der Studienabteilung .</p>
<p>Zu: „Die Studienpopulation entspricht nicht vollständig der in der Erprobungsfragestellung definierten Zielgruppe, jedoch überschneiden sich die Populationen und es lassen sich hieraus Erkenntnisse für die vorliegende Bewertung ableiten.“</p>	<p>V-Wave Ltd. begrüßt und bestätigt die Annahme des G-BA, dass die RELIEVE-HF-Ergebnisse für die vorliegende Methodenbewertung bei Herzinsuffizienz mit erhaltener oder leicht eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) verwendet werden können. V-Wave untersucht darüber hinaus auch die möglichen positiven Auswirkungen der Methode bei HFrEF-Patienten.</p>
<p>Die letzte Komponente des primären Wirksamkeitsendpunkts von RELIEVE-HF wurde von dem Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) auf die Lebensqualität, gemessen mit dem Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), geändert.</p> <p>Um auf die Fragen des G-BA zur Verfügbarkeit der einzelnen Komponenten dieses Endpunktes einzugehen, haben wir in der nebenstehenden Begründung Klarstellungen aufgenommen.</p>	<p>Wie bereits erwähnt, wurde die letzte Komponente des primären Wirksamkeitsendpunkts von RELIEVE-HF geändert. Der vollständige primäre Wirksamkeitsendpunkt ist nun ein hierarchisches Kompositum aus Tod, Herztransplantation oder Implantation eines linksventrikulären Assist Devices (LVAD), rezidivierenden HF-Krankenhausaufenthalten und Veränderung der Lebensqualität, gemessen mit dem Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ).</p> <p>Die sekundären Endpunkte von RELIEVE-HF werden einzelne Komponenten des primären Endpunkts sowie weitere Messgrößen wie die Veränderung der 6MWT-Distanz umfassen.</p>

<p>Der Zeitplan der RELIEVE-HF-Studie wurde aktualisiert: Das Ende der Studie ist für Ende 2026 / Anfang 2027 geplant. Erste Ergebnisse zum primären Endpunkt werden für Ende 2022 oder Anfang 2023 erwartet. Sollte die Zwischenanalyse von RELIEVE-HF eine Ausweitung der Studie nahelegen, würden diese Termine 6 bis 12 Monate später liegen.</p> <p>Beachten Sie auch, dass frühe Ergebnisse aus dem unverblindeten Roll-in-Arm im Oktober 2020 bereits veröffentlicht wurden. Es wird erwartet, dass ein größerer und aktualisierter Satz von Ergebnissen im Jahr 2021 veröffentlicht wird.</p>	<p>Der Zeitplan der RELIEVE-HF-Studie wurde auf Basis der aktuellen Rekrutierung und der erwarteten Auswirkungen von COVID aktualisiert. Die potenziellen Auswirkungen einer Erweiterung der Studie auf der Grundlage der Ergebnisse einer Zwischenanalyse wurden ebenfalls berücksichtigt.</p>
<p>Klärung der Größe der RELIEVE-HF-Studie: RELIEVE-HF umfasst eine Roll-in-Kohorte mit 100 Patienten und eine randomisierte Kohorte mit 400 Patienten</p>	<p>Die erwartete Rekrutierung von RELIEVE-HF umfasst 500 Patienten, von denen 400 in der randomisierten Kohorte der Studie sind. Die restlichen 100 Patienten sind in der unverblindeten Roll-in-Kohorte.</p> <p>Es ist zu beachten, dass RELIEVE-HF eine einmalige Zwischenanalyse beinhaltet (für die alle Instanzen außer dem DSMB verblindet bleiben), die es ermöglicht, die randomisierte Kohorte der Studie von 400 Patienten auf bis zu 600 Patienten zu erweitern, wenn dadurch der primäre Wirksamkeitsendpunkt besser ausgewertet werden kann. Dies würde zwar die Dauer der Studie verlängern, erhöht aber auch die Wahrscheinlichkeit, dass RELIEVE-HF ein statistisch signifikantes Ergebnis - positiv oder negativ - liefert.</p>

<p><b>Zu Absatz 2.7 Gesamtbewertung</b></p>	
<p>Vorläufige Ergebnisse zum primären Endpunkt werden voraussichtlich Ende 2022 oder Anfang 2023 vorliegen. Das Ende der Studie ist für Ende 2026 / Anfang 2027 geplant. Sollte die Zwischenanalyse von RELIEVE-HF eine Ausweitung der Studie nahelegen, würden diese Termine 6 bis 12 Monate später liegen.</p>	<p>V-Wave Ltd. begrüßt, dass der G-BA relevante Ergebnisse für die Nutzenbewertung auf Basis von RELIEVE-HF erwartet. Wie oben beschrieben, werden die Ergebnisse zum primären Endpunkt voraussichtlich Ende 2022 oder, wahrscheinlicher, Anfang 2023 vorliegen, was den Abschluss der randomisierten Doppelblindphase der Studie darstellt. Das Ende der Studien-Nachbeobachtung ist für Ende 2026 / Anfang 2027 geplant, basierend auf den 5-Jahres-Nachbeobachtungsplänen. Sollte die Zwischenanalyse von RELIEVE-HF eine Ausweitung der Studie auf 600 randomisierte Patienten nahelegen, würden diese Termine 6 bis 12 Monate später liegen - die Zeit, die benötigt wird, um die zusätzlichen 200 Patienten zu rekrutieren und ihre Nachbeobachtung abzuschließen.</p>

**Teilnahme an der mündlichen Anhörung**

Die mündliche Anhörung findet voraussichtlich am 8. April 2021 statt.

V-Wave Ltd.		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Wir nehmen teil.</b>
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

**Hinweis:** Ergeben sich aus dem laufenden Stellungnahmeverfahren keine wesentlichen Änderungen / Anpassungen der Beschlussvorlage und ist die Durchführung einer mündlichen Anhörung nicht erforderlich (z. B. aufgrund fehlender Teilnahmeverpflichtungen), verzichtet die V-Wave Ltd. auf die Teilnahme an einer mündlichen Anhörung. Ergeben sich jedoch wesentliche Änderungen / Anpassungen der Beschlussvorlage oder wird dennoch eine mündliche Anhörung durchgeführt, erklärt V-Wave hiermit seine Bereitschaft zur Teilnahme.

**B-10.3 Schriftliche Stellungnahme Corvia Medical**



**Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung des Beratungsverfahrens zu einer Richtlinie zur Erprobung:  
Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz**

<b>Corvia Medical</b>
<b>12.03.2021</b>

<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
Stellungnahme zum Beschluss, dass das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V des perkutan implantierten interatrialen Shunts zur Behandlung der Herzinsuffizienz wird im Hinblick auf laufende Studien ausgesetzt.	Corvia Medical ist mit dem Beschlussentwurf über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens zu einer Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V für den perkutan implantierten interatrialen Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz einverstanden.
<b>Kommentar</b>  Wir schlagen vor, die Möglichkeit zu evaluieren, die in Anlage 2 (Tragenden Gründe) benannten Studie: - RELIEVE-HF (NCT03499236) primär nur im Sinne einer Sensitivitätsanalyse dem Evaluationsprozess hinzuzufügen.	Die 44 Patienten der REDUCE LAP-HF I Studie (NCT02600234) und die 626 Patienten der REDUCE LAP-HF II Studie (NCT03088033) sind identisch und alle Probanden, die in die Studie eingeschlossen wurden, haben eine EF von $\geq 40\%$ und wurden im Screening einer umfangreichen hämodynamischen Untersuchung unter Belastung unterzogen, um sicherzustellen, dass sie wirklich eine Herzinsuffizienz haben. Die 400 randomisierten Patienten der RELIEVE-HF Studie (NCT03499236) mussten sich keiner hämodynamischen Untersuchung unter Belastung unterziehen und haben eine weite EF-Spanne von $\geq 20\%$ . Auch wenn die Studien zeigen, dass Shunts eine wirksame Behandlung der Herzinsuffizienz sind, kann die Kompatibilität der Patientenkohorten und die Übertragbarkeit der Ergebnisse zwischen den Studien eingeschränkt sein.

**Teilnahme an der mündlichen Anhörung**

Die mündliche Anhörung findet voraussichtlich am 8. April 2021 statt.

<b>Corvia Medical Inc.</b>		
<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	<b>Wir nehmen teil. An dem vorgeschlagenen Datum können wir jedoch nicht, so dass wir um eine Verschiebung des Treffens bitten.</b>
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.	

## B-11 Wortprotokoll

# Wortprotokoll



**einer Anhörung zum Beschlussentwurf des  
Gemeinsamen Bundesausschusses  
über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens zu  
einer Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V:  
Perkutan implantierter interatrialer Shunt zur  
Behandlung der Herzinsuffizienz**

vom 8. April 2021

<b>Vorsitzende:</b>	Frau Dr. Lelgemann
<b>Beginn:</b>	11:00 Uhr
<b>Ende:</b>	11:17 Uhr
<b>Ort:</b>	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

**Teilnehmer der Anhörung**

Occlutech GmbH:

Stefan Kleidon

Laura Mack

V-Wave Ltd.:

Andreas Ramöller

Dr. R. S. von Bardeleben

Corvia Medical Inc.:

Prof. Dr. med. Gerd Hasenfuss

Rory Anglin

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Einen schönen guten Morgen! Ich darf Sie ganz herzlich zur Sitzung des Unterausschusses Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses begrüßen, und zwar zunächst zu unserer Anhörung zu einer Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V. Es geht um den perkutan implantierten interatrialen Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz, und zwar hier bei Patienten mit geringgradig eingeschränkter respektive erhaltener Ejektionsfraktion. Wir haben hier ja zwei Beratungsverfahren; darauf mache ich an dieser Stelle noch einmal aufmerksam.

Wir beginnen mit der Anhörung, und ich würde zunächst die Teilnehmer aufrufen. Ich glaube, ich habe schon alle gesehen, und zwar einmal Herrn Kleidon und Frau Mack für die Occlutech GmbH. Sind Sie beide da? - Ja. Einen schönen guten Morgen!

Des Weiteren Herr Ramöller und Herr Dr. von Bardeleben für V-Wave Ltd. Könnten Sie sich kurz melden? - Ja, Sie sind hier. Herzlich willkommen, schönen guten Morgen!

Dann wurden noch Herr Prof. Hasenfuss und Herr Anglin für die Corvia Medical Inc. angemeldet. Herzlich willkommen! Damit sind alle Beteiligten da.

Eine kurze Vorbemerkung - der am häufigsten gesagte Satz: Ich bitte alle, die gerade nicht sprechen, ihr Mikrofon auszustellen, damit wir keine Rückkopplungseffekte haben. Vielen Dank.

Ansonsten mache ich Sie darauf aufmerksam, dass wir von dieser Anhörung eine Aufzeichnung respektive ein Wortprotokoll erstellen. Sie haben jetzt die letztmalige Chance, dem zu widersprechen, wenn Sie damit nicht einverstanden sind. Wenn ich jetzt keinen Protest höre - die meisten von Ihnen kennen das Prozedere des G-BA auch schon -, gehe ich davon aus, dass Sie damit einverstanden sind. - Herzlichen Dank.

Wir haben Ihre Stellungnahmen gelesen und bereits gewürdigt. Größtenteils haben wir Ihren Stellungnahmen Zustimmung zu unserem geplanten Vorgehen entnommen. Nichtsdestotrotz möchte ich Ihnen jetzt natürlich die Gelegenheit geben - und bedanke mich auch ganz herzlich, dass Sie an dieser mündlichen Anhörung teilnehmen -, noch Ihre wesentlichen Punkte darzustellen. Wer mag beginnen? - Ladies first? - Frau Mack.

**Frau Mack (Occlutech GmbH):** Vielen Dank für die Einladung und die Möglichkeit, uns heute noch einmal zu äußern. Wie Sie gerade sagten: Wir von Occlutech begrüßen die geplante Aussetzung bis Ende 2027, weil auch von unserer Seite bis dahin eine deutlich umfangreichere Datenlage bestehen wird. Darauf würde ich nur kurz eingehen:

Zusätzlich zu der geplanten randomisierten Studie, die auf die FDA-Zulassung abzielt, haben wir im Oktober noch ein Register gestartet, das AFteR-Register, was multizentrisch und international ausgelegt ist, mit einer Patientenzahl von 100. Ende der Studie wird wahrscheinlich 2025 sein. Ende des Jahres 2024 haben wir den letzten Patienten in unsere Zulassungsstudie PRELIEVE eingeschlossen. Hier haben wir auch knapp über 100 Patienten. Zwischenergebnisse gibt es selbstverständlich schon. Das finale Ergebnis aber wird im Laufe des nächsten Jahres erwartet.

Die randomisierte Studie wird Ende dieses Jahres starten, sodass wir ca. 2025/26 hier die Beendigung und 2027 dementsprechend Ergebnisse haben. Der einzige Unterschied, auf den hinzuweisen ist, besteht darin, dass wir bei allen diesen Studien das Patientenkollektiv - Patienten mit erhaltener und auch mit reduzierter Pumpfunktion untersuchen. - Vielleicht möchte Herr Kleidon noch etwas hinzufügen.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Zunächst vielen Dank. Wir sind natürlich immer froh, wenn wir schneller zu einer abschließenden Bewertung kommen können, insbesondere ich bin darüber froh, sei an dieser Stelle angemerkt. - Herr Kleidon, möchten Sie ergänzen?

**Herr Kleidon (Occlutech GmbH):** Nicht viel, denn Frau Mack hat eigentlich schon alles gesagt. Die Patientenzahl für unsere randomisierte Studie, die starten wird, beträgt 600, sodass wir auch da auf eine insgesamt sehr große Patientenzahl kommen.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Vielen Dank. - Dann könnten wir fortfahren, zum Beispiel mit Herrn Ramöller oder Herrn Dr. von Bardeleben. Wer möchte Ihrerseits?

**Herr Ramöller (V-Wave Ltd.):** Herzlichen Dank für die Einladung. Ich kann es auch relativ kurz und knapp machen:

Wir unterstützen das Verfahren, wie es bisher eingeleitet ist. Wir haben die großangelegte randomisierte Studie, die wir gegen Ende des Jahres abschließen werden, und ein Follow-up ein weiteres Jahr danach. Also der Zeitplan passt uns soweit, und wir haben eigentlich keine weiteren Ergänzungen zu dem, was wir bisher gesagt haben.

**Herr Dr. von Bardeleben (V-Wave Ltd.):** Ich kann mich nur anschließen. Ich möchte auch betonen, dass wir in einer sehr guten Situation sind, da wir für ein Verfahren, was ja in der pädiatrischen Kardiologie für Herzinsuffizienz mit relativ unkontrollierten Ballondilatationen ein bekanntes Verfahren darstellt, hier über mehrere Hersteller randomisierte Studien mit einer Patientenzahl, wie wir eben gehört haben, von insgesamt über 1000 bekommen werden. Deshalb denke ich, dass wir hier eine recht solide Basis bekommen werden, um das Verfahren so, wie es vorgesehen ist, weiter zu betreiben. - Ansonsten bedanke ich mich für die Anhörung hier.

Herr Hasenfuss, der am längsten in diesem Thema drin ist, wie ich sagen darf, wird sicherlich auch noch etwas dazu sagen.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Vielen Dank. Dann übergebe ich sofort Herrn Prof. Hasenfuss das Wort. Bitte!

**Herr Prof. Dr. Hasenfuss (Corvia Medical Inc.):** Wir sind selbstverständlich auch sehr einverstanden mit der von Ihnen vorgeschlagenen Vorgehensweise. Professor Bardeleben hat gerade darauf hingewiesen: Wir haben die Studie, die bisher am meisten Patienten, glaube ich, rekrutiert hat. Es sind jetzt 626 Patienten rekrutiert. Das ist eine placebokontrollierte Studie. Das heißt, das Recruitment ist schon seit letztem Jahr komplett. Wir sind jetzt im Follow-up und sind mit dem Studienverlauf soweit zufrieden.

Ich möchte gleich an dieser Stelle auf einen möglichen Einfluss von Covid aufmerksam machen, der in verschiedenen Herzinsuffizienzstudien beobachtet wurde, nämlich dass die Anzahl der Patienten, die sich in stationäre Therapie begeben, in Covid-Zeiten um 30 bis 40 Prozent abgenommen hat, sodass wir diesen Effekt sehen. Es ist im Moment eine sehr intensive Diskussion auch mit der FDA im Gange, welchen Einfluss das auch auf eine Modifikation des Studienprotokolls haben wird und inwieweit man, um tatsächlich noch die Power zu haben, die man braucht, um die entsprechende Aussage zu treffen, das Follow-up verlängern muss.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Ganz herzlichen Dank, Herr Prof. Hasenfuss, insbesondere auch für diese Information. Damit kämpfen ja quasi alle klinischen Studien im Moment, muss man ehrlicherweise sagen, und wir sind auch schon an vielen Stellen jetzt darüber gestolpert. Also vielen Dank; wir sind dankbar, wenn Sie uns da auf dem Laufenden halten. Und das, was ich vorhin so ein bisschen scherzhaft gesagt habe, ist natürlich durchaus ernstgemeint: Wir

haben ein großes Interesse daran, immer so früh wie möglich zu einer abschließenden Entscheidung zu kommen. Und Sie wissen auch, dass wir keine einzelnen Medizinprodukte bewerten, sondern eine Methode. Von daher ist das für uns die maßgebliche Evidenz.

Möchten Sie ergänzen, Herr Anglin?

**Herr Anglin (Corvia Medical Inc.):** Als Firmenrepräsentant möchte ich sagen, dass auch wir mit der Beurteilung des G-BA einverstanden sind. Wir freuen uns auf die Ergebnisse der Studie.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Vielen Dank. - Herr Hecken sagt gemeinhin: Wenn alle einverstanden sind, haben wir was falsch gemacht. - Wir hoffen aber, dass das in diesem Falle nicht so ist, sondern wir alles richtiggemacht haben.

Gibt es weiteren Ergänzungsbedarf oder Fragen vonseiten der Mitglieder des Unterausschusses? - GKV-SV, bitte.

**GKV-SV:** Ich habe eine Frage an Frau Dr. Mack. Da Sie erwähnt haben, dass eine randomisierte Studie geplant ist: Könnten Sie uns mitteilen, ob Sie Informationen zum Status der FROST-HF-Studie haben, die wir auch als eine der aussetzungsbezüglichen Studien aufgeführt haben?

**Frau Mack (Occlutech GmbH):** Ja, sehr gerne. Unsere Studie, die geplant ist, heißt auch FROST, allerdings ist es so, dass wir nach einer Recherche gesehen haben, dass die FROST-HF-Studie nicht mehr so wirklich viel gemein hat mit dem, was wir planen. Das hatte, wenn Sie in dieser Datenbank nachschauen, ein Kunde sozusagen eigenmächtig eingetragen, schon vor sehr langer Zeit - 2017, wenn ich mich recht entsinne. Das heißt, der Name ist sehr ähnlich, aber die Patientenzahl ist deutlich größer, als dort vermerkt. Da wir das auch nicht weiter ändern können, weil das mit Passwort geschützt ist, ist das so ein bisschen die Basis. Aber inzwischen ist das Protokoll mehrfach überarbeitet, und der Name ist fast das einzige, was noch davon übrig ist. Bei dieser Studie wurde auch nie jemand tatsächlich rekrutiert, weil das ohne unser Zutun eingetragen wurde. Bei der Studie, die jetzt geplant ist, sind wir Sponsor. Das wird dann den offiziellen Weg gehen.

**GKV-SV:** Vielen Dank, deshalb die Nachfrage: Die Studie FROST-HF wurde also nie begonnen, das heißt, da gibt es keine Ergebnisse? - Es gibt da also nur die geplante Studie FROST. - Gut, vielen Dank.

**Herr Kleidon (Occlutech GmbH):** Vielleicht kann ich kurz ergänzen: FROST-HF ist aus dem Enthusiasmus heraus in den ersten Gesprächen mit dem Doktor aus Kanada entstanden, der das dann in die Datenbank DocDoc eingetragen hat.

Die aktuelle FROST-Studie ist im Moment im Gespräch mit dem FDA, und da ist das Enrollment der (akustisch unverständlich) geplant.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Vielen Dank für diese sicher hilfreiche Ergänzung. Ist die Frage ausreichend beantwortet, oder haben Sie weitere Fragen dazu? - Gibt es weitere Fragen? Ich habe keine Meldung im Chat und sehe im Moment auch keine Wortmeldung. Oder habe ich jemanden übersehen? - GKV-SV noch einmal, bitte.

**GKV-SV:** Vielen Dank. Da sonst niemand etwas fragt, hätte ich noch eine Nachfrage zur Studie RELIEVE-HF. Ist absehbar, wie da das Verhältnis zwischen den Patientengruppen ungefähr ist - oder wie haben Sie das geplant? -, wie viele an reduzierten Ejektionsfraktionen leiden und wie viele der anderen Gruppe, die uns ja in diesem Verfahren interessiert, ungefähr leiden - damit wir einen Eindruck haben, welches Verhältnis der Patienten ungefähr zu erwarten ist?

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank. Die Frage geht an wen? Wer mag das beantworten?

**Herr Ramöller (V-Wave Ltd.):** Ich versuche es einmal zu beantworten, und zwar: Wir versuchen, in der Studie einfach eine Balance zwischen HFrEF- und HFpEF-Patienten zu bekommen. Wir haben aber momentan etwas mehr HFpEF-Patienten darin. Das heißt, wir haben ungefähr zwischen 42 und 48 Prozent - je nachdem, was für Untergruppen man betrachtet - an HFrEF-Patienten und dementsprechend über 50 Prozent an HFpEF-Patienten. Und wir haben momentan eine Initiative gestartet, die Incentive für den höheren Screening-Aufwand gibt, denn für die HFrEF-Patienten gibt es schon viele Therapien. Das ist nicht so einfach, sie in die Studien hineinzubekommen. Da versuchen wir momentan, das mit Programmen soweit auszubalancieren, dass das zum Ende der Studie 50:50 ist.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank, Herr Ramöller. - Ist die Frage ausreichend beantwortet? - Ja, gut.

Gibt es weitere Fragen? - Da das nicht der Fall ist, bleibt mir nur, mich ganz herzlich bei Ihnen zu bedanken. Wir schreiten mit unserer Beschlussfassung zügig voran. Ihnen allen wünsche ich noch einen guten Tag und: Bleiben Sie gesund! - Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 11:17 Uhr