

Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse

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

Universitätsmedizin Mainz

**Bezeichnung der Methode:
Endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-
Trikuspidalklappenersatzes -
Trikuspidalklappeninsuffizienz**

Stand: 19.12.2023

Allgemeine Hinweise

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

Die vollständigen Angaben im Datenportal und die hochzuladenden Unterlagen ermöglichen dem G-BA

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

Die Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V

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

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

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

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

Der G-BA kann bereits im Vorfeld des Bewertungsverfahrens nach § 137h SGB V prüfen und feststellen, ob eine Methode dem Verfahren unterfällt. Hierfür werden insbesondere die Voraussetzungen „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“ und „neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept“ überprüft. Sie sollten vor diesem Hintergrund die Möglichkeit in Betracht ziehen, dass eine solche Feststellung (in Form eines Beschlusses) auf entsprechende Bitte eines Medizinprodukteherstellers oder Krankenhauses auch im Rahmen des Beratungsangebots nach § 137h Absatz 6 SGB V erfolgen kann (vgl. 2. Kapitel § 38 Absatz 2 VerfO). Falls für die gegenständliche Methode eine solche Feststellung bereits vom G-BA getroffen wurde (vgl. hierzu die Bekanntmachungen auf den Internetseiten: www.g-ba.de/137h) – sei es auf Ihre Anfrage oder die eines anderen Krankenhauses oder Medizinprodukteherstellers hin –, dann verweisen Sie darauf bitte in Abschnitt I Nummer 5. Dies verringert Ihren Aufwand für die Angaben zur Prüfung der Voraussetzungen in Abschnitt II. Hat der G-BA bereits festgestellt, dass die Methode dem Verfahren nicht unterfällt, ist auch keine Informationsübermittlung erforderlich.

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

Die Informationsübermittlung gliedert sich in folgende Abschnitte:

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

Bitte denken Sie daran, dass die Informationsübermittlung in deutscher Sprache abgefasst sein muss. Sofern ein sinnvoller Eintrag in einem Pflichtfeld nicht möglich ist, tragen Sie dort bitte eine kurze Begründung ein. Vergessen Sie bei Ihren Angaben nicht, dass Abkürzungen und nicht standardsprachliche oder medizinische Begriffe bei der erstmaligen Verwendung einzuführen sind.

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

Der **betroffene Medizinproduktehersteller** ist aufgefordert, in Abschnitt III A für den G-BA relevante Angaben und Informationen zu der Methode mit dem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse darzulegen, auf die Sie sich in Ihrer Informationsübermittlung beziehen.

Im Abschnitt III B ist der betroffene Medizinproduktehersteller aufgefordert, das Einvernehmen zur Informationsübermittlung ausdrücklich zu erklären.

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

Wie wird mit vertraulichen und hoch vertraulichen Unterlagen umgegangen?

Geben Sie bitte keine vertraulichen Informationen in das Datenportal ein, da die wesentlichen Inhalte der Informationsübermittlung durch den G-BA veröffentlicht werden.

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

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

Um die Kennzeichnung und Einordnung von hoch vertraulichen Informationen sicherzustellen, legen Sie die

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

Einreichung der Unterlagen

Für alle einzureichenden Dokumente gilt, dass diese nicht geschützt sein dürfen, d. h., sie müssen ohne Kennworteingabe lesbar, speicherbar und druckbar sein.

Die für die Informationsübermittlung notwendigen Unterschriften sollten möglichst in elektronischer Form unter Verwendung von PDFs mit der jeweiligen qualifizierten elektronischen Signatur am Ende des Datenportals beigefügt werden. Alternativ können Sie die entsprechenden Seiten, auf denen eine Unterschrift zu leisten ist, ausdrucken, unterzeichnen und per Fax an die Nummer +49 30 220 139 60 senden.

Formale Prüfung und Veröffentlichung des Formulars

Nachdem der G-BA die Informationsübermittlung erhalten hat, werden die übermittelten Informationen zunächst auf formale Vollständigkeit überprüft. Zur Feststellung der formalen Vollständigkeit müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

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

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

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

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

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

Abschnitt I - Administrative Informationen

1. Krankenhaus

1.1 Name

1.2 Anschrift

ggf. Bevollmächtigte / Bevollmächtigter (natürliche Person / Unternehmen) *

* Vollmacht des Krankenhauses erforderlich

Nach dem Ausfüllen sämtlicher Pflichtfelder des Formulars besteht im nächsten Bearbeitungsschritt der Legitimierung die Möglichkeit eine Vollmacht hochzuladen. Falls es keinen Bevollmächtigten für das Krankenhaus gibt, bitte unter 1.3 und 1.4 „Nicht zutreffend“ eintragen

1.3 Name

1.4 Anschrift

1.5 Veröffentlichung der krankenhausesbezogenen Angaben

- Das Krankenhaus stimmt der Veröffentlichung der unter Nummer 1 gemachten Angaben zu.
 Das Krankenhaus stimmt der Veröffentlichung der unter Nummer 1 gemachten Angaben nicht zu.

2. Ansprechpartnerin / Ansprechpartner

2.1 Name

2.2 Anschrift

2.3 E-Mail

2.4 Telefon- und Telefaxnummer

2.5 Veröffentlichung der Angaben

- Die Kontaktperson und das Krankenhaus stimmen der Veröffentlichung der unter Nummer 2 gemachten Angaben zu.
 Die Kontaktperson und das Krankenhaus stimmen der Veröffentlichung der unter Nummer 2 gemachten Angaben nicht zu.

3. Medizinproduktehersteller

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

3.1 Angabe des Herstellers und des Medizinprodukts

a) Hersteller *	b) Produkt *
Edwards Lifesciences LLC	Edwards EVOQUE Trikuspidalklappenersatzsystem

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

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

4.1 Bestätigung der NUB-Anfrage

Das unter Nummer 1 genannte Krankenhaus hat am <TT.MM.JJJJ> eine NUB- Anfrage zu der in Abschnitt II Nummer 2 beschriebenen Methode gestellt.

Datum

24.10.2023

4.2 Angaben aus der NUB-Anfrage

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

a) Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode *

Endovaskulärer Ersatz der Trikuspidalklappe

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

b) Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei Trikuspidalklappeninsuffizienz

5. Beschluss nach § 137h Absatz 6 SGB V

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

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

Trifft zu. *

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

Trifft nicht zu.

Falls zutreffend:

Beschlusstitel

Endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei Trikuspidalklappeninsuffizienz

Beschlussdatum

21.10.2021

Es liegen mittlerweile Informationen vor, die nicht bereits Grundlage des zuvor genannten Beschlusses waren. Sofern der G-BA keinen entsprechenden Beschluss gefasst hat, geben Sie auch hier "Trifft nicht zu" an.

Trifft zu.

Trifft nicht zu.

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

1. Allgemeine Informationen zum medizinischen Hintergrund

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

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

Als Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI; angloamerikanisch auch TR = tricuspid regurgitation) bezeichnet man die Schlussunfähigkeit der AV-Klappe zwischen dem rechten Vorhof (RA) und dem rechten Ventrikel (RV). In der Folge kommt es zu einem systolischen Blutfluss vom RV in den RA. Trotz der Prävalenz und des Mortalitätsrisikos (Antunes, Rodriguez-Palomares et al. 2017) der TI blieb die Trikuspidalklappe lange die „vergessene“ Klappe (Deuschl and Schäfer 2018) – sie war echokardiographisch schwierig zu klassifizieren (Messika-Zeitoun, Thomson et al. 2004) und ihre klinischen Effekte waren systematisch unterschätzt. Dies ändert sich langsam (Messika-Zeitoun, Thomson et al. 2004, Tornos Mas, Rodriguez-Palomares et al. 2015).

Eine TI tritt primär (degenerativ/organisch/strukturell) oder sekundär (funktionell) auf.

- Primäre TIs entstehen bei infektiöser Endokarditis, rheumatischer Herzerkrankung, Karzinoidsyndrom, myxomatöser Klappenerkrankung, Hypereosinophilie-Syndrom, Ebstein-Anomalie bzw. angeborener Klappendysplasie, Medikamenten-induzierter Klappenerkrankung, Thoraxtrauma und iatrogener Klappenschädigung (Falk, Baumgartner et al. 2017). Sie sind insgesamt selten.
- Sekundäre TIs sind weitaus häufiger (Arsalan, Walther et al. 2017). Bei Druck- und/oder Volumenüberlastung des RV kommt es zu einer Gefügedilatation und damit einer Schlussunfähigkeit auch bei strukturell normalen Segeln. Ursächlich ist oft eine linksseitige Herzerkrankung oder eine pulmonale Hypertonie (Falk, Baumgartner et al. 2017). Insgesamt ist die Pathophysiologie der sekundären TI komplex und mit der Anatomie und Funktion des rechten Ventrikels immanent verbunden (Arsalan, Walther et al. 2017). Als (seltener) iatrogene Ursache einer sekundären TI kommt die Verursachung durch ein Schrittmacher-/ICD-Kabel in Frage, wenn dieses durch die Trikuspidalklappe verläuft und die Klappe durch Druck/Spannung schließunfähig macht.
- Die meisten Fälle (80–90 %) einer signifikanten TI (Schweregrad \geq mittelschwer) werden auf sekundäre Ursachen zurückgeführt (Messika-Zeitoun, Thomson et al. 2004, Nath, Foster et al. 2004, Tornos Mas, Rodriguez-Palomares et al. 2015, Deuschl and Schäfer 2018).

Die TI verläuft anfangs asymptomatisch bzw. zunächst beziehen sich die Symptome meist auf eine begleitende linksseitige Herzklappenerkrankung. Als Folge des niedrigen Herzzeitvolumens können Müdigkeit, eine verringerte Belastbarkeit, Oberbauchschmerzen durch die intestinale Stauung sowie periphere Ödeme an den unteren Gliedmaßen auftreten, die zu erheblichen Beschwerden führen (Antunes, Rodriguez-Palomares et al. 2017). Häufig führt die Vergrößerung des rechten Vorhofs zu Vorhofflimmern (Tornos Mas, Rodriguez-Palomares et al. 2015). Die sekundäre TI ist assoziiert mit einem erhöhten rechts-atrialen Druck, der zur Rechtsherzinsuffizienz führen kann (Fender, Zack et al. 2018).

Die TI ist eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung (Nath, Foster et al. 2004, Topilsky, Nkomo et al. 2014, Kelly, Ho Luxford et al. 2018, Taramasso, Benfari et al. 2019, Chorin, Rozenbaum et al. 2020, Messika-Zeitoun, Candolfi et al. 2021). Die 1-Jahres-Mortalität einer schweren TI liegt zwischen 29,5 % (Chorin, Rozenbaum et al. 2020) und 36,2 % (Nath, Foster et al. 2004, Taramasso, Benfari et al. 2019) und erreicht bei höchstgradiger TI 45,6 % (Chorin, Rozenbaum et al. 2020). Eine Metaanalyse von 67 Studien mit 28.533 Patienten zeigte auch 2019 noch ein etwa doppelt so hohes Mortalitätsrisiko für die mittelschwere/schwere TI im Vergleich zu keiner/milder TI (Wang, Fulcher et al. 2019). Selbst eine isolierte, sekundäre TI ist ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität (Topilsky, Nkomo et al. 2014) und es besteht ein klarer Zusammenhang zwischen Schweregrad der TI und Mortalität (Kelly,

Ho Luxford et al. 2018).

Ein analoger Zusammenhang besteht auch zwischen dem Schweregrad der TI und der Morbidität im Allgemeinen (Topilsky, Nkomo et al. 2014), sowie der (Re-)Hospitalisierungsrate im Besonderen (Chorin, Rozenbaum et al. 2020). Für Patienten mit schwerer TI wird in der Literatur eine 1-Jahres-(Re-)Hospitalisierungsquote zwischen 41 % (Messika-Zeitoun, Candolfi et al. 2021) und 47 % (Taramasso, Benfari et al. 2019) beschrieben.

Die echokardiographische Standardklassifikation unterscheidet drei Grade: mild, mittelschwer (moderate), schwer (severe) (Lancellotti, Tribouilloy et al. 2013). Häufig werden hier die Parameter der „American Society of Echocardiography“ verwendet (Zoghbi, Adams et al. 2017) (s. Abb.1 gemäß Literaturliste Abschnitt II Nr. 1.1).

Im weiteren Zeitverlauf wurde dieses Klassifikationsschema erweitert und die schwere TI wurde in ihrer Graduierung um „massiv“ und „torrential“ ergänzt (Hahn and Zamorano 2017) (s. Abb.2 gemäß Literaturliste Abschnitt II Nr. 1.1).

Die Klassifikation gemäß ICD-10 GM erfolgt über folgende Schlüssel (BfArM 2021):

- I07.** Rheumatische Trikuspidalklappenkrankheit
 - I07.1 Trikuspidalklappeninsuffizienz
- I36.** Nichtrheumatische Trikuspidalklappenkrankheit
 - I36.1 Nichtrheumatische Trikuspidalklappeninsuffizienz

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

Belastbare Daten zur Prävalenz liegen für Deutschland nicht vor, allerdings können anderenorts erhobene Prävalenzdaten auf Deutschland übertragen werden (dArcy, Coffey et al. 2016). In einer Studie aus Oxfordshire (GB) aus dem Jahr 2016 lag die Prävalenz einer signifikant ausgeprägten TI (moderate/severe) bei 2,7 % der Bevölkerung \geq 65 Jahre. Eine Studie der Mayo Clinic von 2018 zeigte, dass 0,55 % der Gesamtbevölkerung an einer signifikant ausgeprägten TI leiden könnte, mit einer Prävalenz von 3,96 % der über 75-Jährigen (Topilsky, Maltais et al. 2019). Hierbei hatten Patienten mit einer signifikanten, höhergradigen TI in 1,7 % der Fälle eine kongenitale TI, in 4,8 % eine primäre TI – und ansonsten eine sekundäre TI. Auf Deutschland übertragen ergibt sich folgendes Bild: Bei einer Bevölkerungszahl aus dem Jahr 2020 von 83,2 Millionen (Statistisches Bundesamt) würde eine Prävalenz von 0,55 % bedeuten, dass 457.600 Einwohner von einer mittelschweren/schweren (moderate/severe) TI betroffen sein könnten. Davon sind wiederum etwa 19 % von einer schweren TI betroffen (Prihadi, van der Bijl et al. 2018), so dass sich eine Zahl von 86.944 Einwohnern ergibt.

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

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

Das Mittel der Wahl zur Diagnostik der TI ist die transthorakale Echokardiographie (Lancellotti, Tribouilloy et al. 2013). Primär wird der Grad der TI bestimmt. Bei der sekundären TI sollte dabei die Anulusdilatation, die rechtsventrikuläre Dimension und Funktion und der Grad der Klappendeformation bestimmt werden (Baumgartner, Falk et al. 2017). Die konservativen Behandlungsoptionen sind sehr limitiert, Patienten mit mittelschwerer oder schwerer TI erhalten bei Vorhandensein einer Herzinsuffizienzsymptomatik in der Regel eine medikamentöse Diuretika-Therapie. Bei einer sekundären TI sollte über die Rechtsherzinsuffizienz-Symptomatik hinaus eine mögliche pulmonale Hypertonie mittels pulmonaler Vasodilatoren behandelt werden bzw. Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern und leitlinienentsprechende Herzinsuffizienzmedikation bei reduzierter Pumpleistung angestrebt werden (Otto, Nishimura et al. 2021).

Bei fortschreitender Erkrankung beziehungsweise Notwendigkeit der Behandlung der zugrundeliegenden Ursache kommt primär eine Klappenreparatur – und in zweiter Linie ein Klappenersatz – in Betracht (Baumgartner, Falk et al. 2017, Falk, Baumgartner et al. 2017, Otto, Nishimura et al. 2021). Die Entscheidungsfindung bzw.

Indikationsstellung bezüglich der chirurgischen Therapie wird relevant davon modifiziert, ob oder ob nicht ein linksseitiger Herzklappeneingriff erforderlich ist. Als offen-chirurgische Reparaturverfahren stehen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung verschiedene Operationstechniken zur Verfügung (z. B. Kay Bikuspidation, DeVega Anuloplastie, Kunstring-Anuloplastie) – für den offen-chirurgischen Klappenersatz gibt es Produkte (=

Klappen) verschiedener Hersteller.

Alternativ stehen folgende CE-zertifizierte Transkatheter-Reparaturverfahren zur Verfügung:

- Transvenöse Clip-Rekonstruktions-Systeme (Abbott, Edwards Lifesciences)
- Anuloplastie-Systeme (Edwards Lifesciences)

2. Angaben zur angefragten Methode

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

a) *das Wirkprinzip und*

b) *das Anwendungsgebiet*

2.1 Angaben aus Ihrer NUB-Anfrage zur Beschreibung der Methode

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

a) Beschreibung der neuen Methode

Die Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) ist die Schlussunfähigkeit der AV-Klappe zwischen dem rechten Vorhof (RA) und dem rechten Ventrikel (RV). Sie tritt primär (degenerativ/organisch/strukturell) oder sekundär (funktionell) auf. Die meisten Fälle (80–90 %) einer signifikanten TI (Schweregrad \geq mittelschwer) werden auf sekundäre Ursachen zurückgeführt. Die subjektive Beeinträchtigung einer signifikanten TI ist erheblich: Müdigkeit, eine verringerte Belastbarkeit, Oberbauchschmerzen durch die intestinale Stauung sowie periphere Ödeme an den unteren Gliedmaßen – letztlich das Vollbild einer Rechtsherzinsuffizienz. Für Patienten mit schwerer TI wird in der Literatur eine 1-Jahres-(Re-)Hospitalisierungsquote zwischen 41 % und 47 % beschrieben. Die TI ist darüber hinaus eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung: Die 1-Jahres-Mortalität einer schweren TI liegt zwischen 29,5 % und 36,2 % und erreicht bei höchstgradiger TI 45,6 %.

Standard der Versorgung von Patienten mit einer schweren TI ist der chirurgische Klappenersatz – alternativ interventionelle Reparaturverfahren (z. B. Clip). Wenn beides nicht möglich sein sollte, existierten bisher keine weiteren therapeutischen Optionen – mit den o. a. negativen Konsequenzen für Morbidität und Mortalität. Die endovaskuläre Transkatheter-Implantation einer bovinen Bioklappenendoprothese in Trikuspidalposition bietet hier erstmalig eine weitere Therapiealternative.

Die Klappenprothese ist so konstruiert, dass sie sich dreidimensional an die natürliche Form des Anulus anpasst und dabei sicherstellt, dass die Kräfte, die während der Systole auf die Prothese wirken, gleichmäßig verteilt werden. Das Verankerungssystem greift zwischen die chordae tendinae des subvalvulären Bereichs, um das freie Ende der drei nativen Trikuspidalsegel zu fassen und einzufangen. Dies trägt gleichzeitig dazu bei, die systolische Last zu verteilen und ein paravalvuläres Leck zu minimieren. Der endovaskuläre Implantationsvorgang der Klappenprothese erfolgt über einen femoralen Venenzugang. Dieser ist mit einem Diameter von 28 F verhältnismäßig klein. Eine steuerbare Einführschleuse wird bis in den rechten Vorhof am Ausgang der V. cava inferior vorgeschoben, woraufhin ein Führungsdraht durch die Trikuspidalklappe geschoben wird. Darüber wird das Applikationssystem eingeführt und unter fluoroskopischer Kontrolle die korrekte Positionierung des Applikationssystems sichergestellt. Dann wird die eigentliche Klappenprothese mithilfe des Applikationssystems durch die native Trikuspidalklappe vorgeschoben. Das Applikationssystem wird koaxial auf den Trikuspidalklappenannulus ausgerichtet, und durch Bildgebung wird sichergestellt, dass die Klappenprothese in Bezug auf die Nativklappe in entsprechender Tiefe und Koaxialität liegt.

Durch Zurückziehen der Kapsel wird die Klappenprothese schrittweise freigesetzt, so dass zunächst die Ankerarme frei werden und unter die nativen Klappensegel greifen. Die Klappenprothese wird senkrecht zur Ebene des Trikuspidalklappenrings gestellt, und durch weitere Freisetzung und die damit verbundene Expandierung wird die

Klappenprothese in den nativen Anulus positioniert und der Anatomie angepasst. Anhand einer Echokardiographie und Fluoroskopie wird die endgültige Position und die Funktion der Klappenprothese beurteilt. Abschließend wird das gesamte Zugangssystem entfernt und der femorale Venenzugang verschlossen. Bei Bedarf wird ein Ventrikulogramm erstellt, um die finale Position der Klappenprothese zu beurteilen.

b) Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

5-35a.x

c) Anmerkungen zu den Prozeduren

Es gibt derzeit keinen spezifischen OPS-Code, der die endovaskuläre Implantation eines Trikuspidalklappenersatzes abbildet. Somit kann das Verfahren nur über den unspezifischen OPS-Code 5-35a.x für „Minimalinvasive Operationen an Herzklappen; Sonstige“ verschlüsselt werden.

2.2 Beschreibung des Wirkprinzips

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

Das diagnostische/therapeutische Ziel ist, die bestehende Insuffizienz der Trikuspidalklappe signifikant zu reduzieren oder zu eliminieren. Durch die Implantation des EVOQUE TTVR wird eine Wiederherstellung der Klappenfunktion erreicht, so dass die natürliche Flussrichtung des Blutes durch die Trikuspidalklappe wiederhergestellt wird und ein Rückfluss vom rechten Ventrikel in den rechten Vorhof während der Systole verhindert wird.

Die EVOQUE Klappe ist so konstruiert, dass sie sich dreidimensional an die natürliche Form des Anulus anpasst und dabei sicherstellt, dass die Kräfte, die während der Systole auf die Prothese wirken, gleichmäßig verteilt werden. Das Verankerungssystem greift zwischen die chordae tendinae des subvalvulären Bereichs, um das freie Ende der drei nativen Trikuspidalsegel zu fassen und einzufangen. Dies trägt dazu bei, die systolische Last zu verteilen und ein paravalvuläres Leck zu minimieren.

Die endovaskuläre Implantation des Trikuspidalklappenersatzes (EVOQUE Klappe) erfolgt im Herzkatheterlabor über einen femoralen Venenzugang. Dieser ist mit einem Durchmesser von 28 F verhältnismäßig klein. Eine steuerbare Einführschleuse wird bis in den rechten Vorhof am Ausgang der V. cava inferior vorgeschoben, woraufhin ein Führungsdraht durch die Trikuspidalklappe geschoben wird. Anschließend wird das zur Implantation des Trikuspidalklappenersatzes genutzte Applikationssystem über den Führungsdraht eingeführt. Unter fluoroskopischer Kontrolle wird die korrekte Positionierung des Applikationssystems sichergestellt, bevor dieses durch die Trikuspidalklappe vorgeschoben wird. Bei fluoroskopischer und echokardiographischer Führung wird das Applikationssystem durch die Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel geführt. Das Applikationssystem wird koaxial auf den Trikuspidalklappenannulus ausgerichtet, und durch Bildgebung wird sichergestellt, dass die EVOQUE Klappe in Bezug auf die Nativklappe in entsprechender Tiefe und Koaxialität liegt. Durch Zurückziehen der Kapsel wird die EVOQUE Klappe schrittweise freigesetzt, so dass zunächst die Ankerarme frei werden und unter die nativen Klappensegel greifen. Die EVOQUE Klappe wird senkrecht zur Ebene des Trikuspidalklappenrings gestellt, und durch weitere Freisetzung und die damit verbundene Expandierung wird die EVOQUE Klappe in den nativen Anulus positioniert und der Anatomie angepasst. Anhand einer Echokardiographie und Fluoroskopie wird die endgültige Position und die Funktion der EVOQUE Klappe beurteilt. Abschließend wird das gesamte Zugangssystem entfernt und der femorale Venenzugang verschlossen. Bei Bedarf wird ein Ventrikulogramm erstellt, um die finale Position der EVOQUE Klappe zu beurteilen.

2.3 Beschreibung des Anwendungsgebiets *

Beschreiben Sie die Patientengruppe, bei der das unter Nummer 2.2 beschriebene Wirkprinzip angewendet werden soll. Benennen Sie die Krankheit sowie gegebenenfalls Krankheitsstadium, Alter, Geschlecht oder Kontraindikationen. Die Angabe in diesem Feld muss deckungsgleich mit der Angabe in dem Feld des InEK-Datenportals „Bei welchen

Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?“ Ihrer in Abschnitt I Nummer 4 genannten NUB-Anfrage sein.

Der endovaskuläre Ersatz der Trikuspidalklappe ist in der Behandlung von Patienten mit hochgradiger TI zur Reduktion der Klappeninsuffizienz vorgesehen, wenn diese entsprechend den aktuellen Leitlinien zwar für einen Trikuspidalklappeneingriff vorgesehen sind, jedoch auf Grund der Herzteam-Entscheidung bzw. des operativen Risikos nicht für ein klassisches chirurgisches Verfahren (Reparatur oder Klappenersatz) geeignet sind, und/oder bei denen ein Transkatheter-Trikuspidalklappen-Reparatur-Verfahren aus anatomischen Gründen (wie zu große Koaptationslücke oder signifikantes Segel-Tethering) nicht geeignet ist.

Kontraindikationen sind:

- Aktive bakterielle Endokarditis oder andere aktive Infektionen in den letzten 3 Monaten
- Nicht behandelbare Überempfindlichkeit oder Kontraindikation gegen einen der folgenden Punkte:
 - Thrombozytenaggregationshemmer
 - Antikoagulanzen
 - Nitinol-Legierungen (Nickel und Titan)
 - Bovines Gewebe
 - Glutaraldehyd oder
 - Kontrastmittel
 - Transösophageale Echokardiographie

Der Patient muss mindestens einen Thrombozytenaggregationshemmer und einen Gerinnungshemmer tolerieren können.

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

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

3. Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

(Beschreibung für Edwards EVOQUE Trikuspidalklappenersatzsystem)

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

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

Hinweis: 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.

Das Medizinprodukt im erweiterten Sinn besteht aus der Klappe selbst, dem Applikationssystem (Delivery-System), dem Ladesystem, dem Dilatator-Set und optionalem Zubehör.

Im Detail besteht das System aus:

1. Edwards EVOQUE Klappe

Die EVOQUE Klappe dient der Implantation in die Trikuspidalposition. Sie besteht aus einer dreisegeligen Klappe aus bovinem Perikardgewebe, Nitinol-Rahmen und Stoffschürze und ist in Glutaraldehyd verpackt und abschließend sterilisiert. Sie ist in drei Größen verfügbar (44, 48 und 52 mm äußerer Durchmesser) (s. Abb.3 gemäß Literaturliste Abschnitt II Nr. 3).

2. Edwards EVOQUE Trikuspidalklappen-Applikationssystem

Das Applikationssystem hat einen Außendurchmesser von 28 F und dient der Applikation der EVOQUE Klappe in gecrimpter Position über den transfemorale venösen Zugang. Die EVOQUE Klappe befindet sich am distalen Ende des Applikationssystem in einer Transportkapsel (s. Abb. 4 gemäß Literaturliste Abschnitt II Nr. 3).

3. Edwards EVOQUE Ladesystem

Das Ladesystem besteht aus zahlreichen Komponenten, die das Laden und die Befestigung der EVOQUE Klappe

am Applikationssystem vereinfachen. Das Ladesystem unterstützt das Crimpen der EVOQUE Klappe auf einen geeigneten Durchmesser, damit die Kapsel über die EVOQUE Klappe gestülpt werden kann (s. Abb. 5 gemäß Literaturliste Abschnitt II Nr. 3).

4. Edwards EVOQUE Dilatator-Set

Die Dilatatoren von 24 F, 28 F und 33 F verfügen über eine hydrophile Beschichtung und können dazu verwendet werden, die Zugangsstelle zu dilatieren und damit die Einführung des Applikationssystems zu vereinfachen (s. Abb. 6 gemäß Literaturliste Abschnitt II Nr. 3).

5. Optionales Zubehör (Stabilisator, Stabilisator-Basis und Stabilisator-Platte) (s. Abb. 7 gemäß Literaturliste Abschnitt II Nr. 3).

Die Anwendung der unter 2.2 beschriebenen Methode beruht maßgeblich auf dem Einsatz des Edwards EVOQUE Trikuspidalklappenersatzsystems mit der Edwards EVOQUE Klappe, die das Kernelement der Prozedur darstellt.

3.2 Angaben zum Kriterium „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“

Einordnung des Medizinprodukts

Sofern Ihre Einordnung des Medizinprodukts im Zuge einer Übergangsregelung auf Grundlage einer Bescheinigung gemäß den Richtlinien 90/385/EWG oder 93/42/EWG erfolgt, beachten Sie bitte, dass der G-BA eine ggf. davon abweichende Einordnung gemäß § 137h Absatz 2 SGB V in Verbindung mit § 2 Absatz 1 MeMBV nach der Verordnung (EU) 2017/745 vornehmen wird, um die für das Verfahren nach § 137h SGB V maßgebliche Risikoklasse festzustellen (vgl. auch die Angaben des Medizinprodukteherstellers unter Abschnitt III A Nummer 1.4).

aktives implantierbares Medizinprodukt gemäß Artikel 2 Nummer 4 und 5 der Verordnung (EU) 2017/745 (weiter mit 4.)

Sonstiges Medizinprodukt der Klasse III gemäß Anhang VIII der Verordnung (EU) 2017/745

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

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

Der Einsatz des gegenständlichen Medizinprodukts erfolgt direkt am Herzen, die Implantation ist dauerhaft und greift durch Ersatz der erkrankten Trikuspidalklappe mittels Implantat erheblich in die Funktion des Herzens ein, mit dem Ziel die Trikuspidalklappeninsuffizienz zu reduzieren oder zu eliminieren. Somit handelt es sich um ein Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse (Risikoklasse III).

Darüber hinaus wurde im Rahmen der „Expert decision and opinion in the context of the Clinical Evaluation Consultation Procedure (CECP) – Expert panels on medical devices and in vitro diagnostic devices (Expamed)“ der Europäischen Kommission mit der CECP-Dossier- Nr. 2022-000216 und Datum vom 20.05.2022 das gegenständliche Medizinprodukt als Medizinprodukt der Risikoklasse III eingestuft.

Medizinprodukt der Klasse IIb gemäß Anhang VIII der Verordnung (EU) 2017/745

Erläutern Sie, ob das Medizinprodukt mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt in Funktionen von Organen oder Organsystemen eingreift. Falls ja, beschreiben Sie, in welche Funktionen eingegriffen

wird und zu welchem Ausmaß die Funktionen beeinflusst werden (bspw. Angabe von Dauer, Intensität oder Frequenz der Beeinflussung).

Diese Angaben sind für den G-BA relevant um zu prüfen, ob die Anwendung des Medizinprodukts einen besonders invasiven Charakter gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 3 VerfO aufweist. Ein besonders invasiver Charakter liegt bei Anwendung eines Medizinprodukts der Klasse IIb demnach vor, wenn das Medizinprodukt mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirkt. Für die Bestimmung, ob der Eingriff die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems verändert oder ersetzt, sind nach 2. Kapitel § 30 Absatz 4a Satz 2 VerfO auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten.

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

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

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

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

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

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

Die Methode kommt als therapeutische Alternative dann in Betracht, wenn gleichermaßen ein klassisches chirurgisches Verfahren wie auch ein interventionelles Verfahren (zugelassen sind: TriClip System [Abbott®], Cardioband und PASCAL® [beides Edwards® Lifesciences]) für den Patienten mit Trikuspidalinsuffizienz nicht anwendbar sind. Sie ergänzt das Bail-out-Verfahren TricValve (P+F Systems). Das ebenfalls (theoretisch) zugelassene Bail-out-Verfahren TRICENTO (medira GmbH) ist aktuell vom Markt genommen und nicht mehr verfügbar.

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

Die Methode ist vollständig neu. Sie ist „first-in-class“ – es gibt keine interventionellen Klappenersatzverfahren an der Trikuspidalklappe und aus anatomischen Gründen auch keine „off-label“ Möglichkeit, ein interventionelles Klappenersatzverfahren der Mitralklappe für die Trikuspidalklappe umzuwidmen.

Darüber hinaus hat die Beratung der „Expert decision and opinion in the context of the Clinical Evaluation Consultation Procedure (CECP) – Expert panels on medical devices and in vitro diagnostic devices (Expamed)“ der Europäischen Kommission mit der CECP-Dossier-Nr. 2022-000216 und Datum vom 20.05.2022 gleichermaßen das Medizinprodukt (die endovaskuläre Klappe) wie auch die Prozedur (= Implantationsprozess per se) als vollumfänglich neu klassifiziert.

Alle Komponenten sind vollständig neu entwickelt – es existieren auf dem Markt aktuell keine vergleichbaren Systeme. Im Einzelnen sind das:

Die Bioprothese selbst:

Sie besteht aus einer dreisegeligen Klappenprothese aus bovinem Perikardgewebe, Nitinol-Rahmen und Stoffschürze und ist in Glutaraldehyd verpackt und abschließend sterilisiert. Sie ist in drei Größen verfügbar (44, 48 und 52 mm äußerer Durchmesser).

Applikationssystem (Delivery-System):

Es hat einen Außendurchmesser von 28 F und dient der Applikation der Klappenprothese in gecrimpter Position über den transfemorale venösen Zugang. Die Klappenprothese befindet sich am distalen Ende des Applikationssystem in einer Transportkapsel.

Ladesystem:

Das Ladesystem unterstützt das Crimpen der Klappenprothese auf einen geeigneten Durchmesser, damit die Kapsel über die Klappenprothese gestülpt werden kann.

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

Die Methode begründet die Aufnahme des Patienten ins Krankenhaus. Im Vergleich zu der aktuell zur Abrechnung kommenden aG-DRG F19B (bei Hauptdiagnose I36.1 Nichtrheumatische Trikuspidalklappeninsuffizienz und OPS 5-35a.x) ist von einer deutlich längeren Verweildauer auszugehen (F19B: 3,9 Tage, Endovaskulärer Ersatz der Trikuspidalklappe: ca. 10 Tage).

d) Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

Mit der erfolgten CE-Zertifizierung des EVOQUE® Tricuspid Valve Replacement Systems wird die Methode noch 2023 in Deutschland eingeführt.

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

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

Folgende therapeutische Verfahren sind im Anwendungsgebiet der angefragten Methode zumindest theoretisch eingeführt – dabei kommen jedoch gemäß Leitlinien nicht alle zur Anwendung:

1. Konservative medikamentöse Therapie
2. Operative Verfahren (offen-chirurgisch/minimalinvasiv)
3. Transkatheter-Trikuspidalklappenreparatur

1. Konservative medikamentöse Therapie (Leitlinie):

Die Leitlinien empfehlen eine individuell optimierte medikamentöse Therapie. Faktisch bedeutet das ausschließlich den Einsatz eines Diuretikums zur Kontrolle des Volumenhaushaltes bzw. zur Reduktion der Stauungssymptome. Dies ist weder mit einer Mortalitätsreduktion noch mit einem positiven Langzeiteffekt assoziiert (Beckhoff, Alushi et al. 2018, Fender, Zack et al. 2018). Weitere medikamentöse Optionen bestehen nicht. Assoziierte Problemfelder einer sekundären TI (pulmonale Hypertonie, Vorhofflimmern, Linksherzinsuffizienz) werden eigenständig behandelt (Baumgartner, Falk et al. 2017, Otto, Nishimura et al. 2021).

2. Operative Verfahren (Leitlinie):

Die Entscheidung, eine TI überhaupt operativ zu behandeln (sei es klassisch mittels Sternotomie oder

minimalinvasiv/unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine/am schlagenden Herzen), wurde im Laufe der Jahre kontrovers diskutiert und noch immer wird eine operative Versorgung der TI häufig nur bei Patienten durchgeführt, die primär für einen linksseitigen herzchirurgischen (offenen) Eingriff vorgesehen sind (Messika-Zeitoun, Candolfi et al. 2021, Otto, Nishimura et al. 2021) – so dass im Rahmen dieser Operation die TI begleitend/parallel mitoperiert wird. Auch mit modernster operativer Technologie bleibt es weiterhin so, dass eine schwere TI im Rahmen einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz ein hohes perioperatives Risiko für einen chirurgischen Eingriff darstellt; daher zeigen weder die medikamentöse Behandlung noch der chirurgische Eingriff einen positiven Effekt auf die Langzeitprognose (Beckhoff, Alushi et al. 2018). Die isolierte Trikuspidalklappenoperation hingegen hat eine sehr hohe Intrahospital-Mortalität von 14 % (Dreyfus, Flagiello et al. 2020).

Wenn man sich für ein operatives Vorgehen entscheidet, so hängt das Vorgehen vom Krankheitsstadium und der Ätiologie ab: eine Klasse-I-Empfehlung für eine chirurgische Behandlung einer sekundären TI wird nur bei Patienten mit hochgradiger TI zum Zeitpunkt einer linksseitigen Klappenoperation ausgesprochen, für Patienten mit progressiver TI bei gleichzeitiger Anulusdilatation oder Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz wird in Verbindung mit der linksseitigen Klappenoperation nur noch eine Klasse-IIa-Empfehlung ausgesprochen (Otto, Nishimura et al. 2021). Auch Patienten mit schwerer sekundärer TI, die sich keiner linksseitigen Operation unterziehen und Symptome oder eine progressive RV-Dilatation/Dysfunktion aufweisen, werden in den ESC-Leitlinien dem Empfehlungsgrad IIa zugeordnet (Baumgartner, Falk et al. 2017). Die Differenzierung der Indikationsstellung erfolgt nach folgendem Schema (Otto, Nishimura: 2021, s. Abb. 8 gemäß Literaturliste Abschnitt II Nr. 4.2).

Historisch betrachtet wurde die sekundäre TI aufgrund der hohen Mortalität des isolierten, chirurgischen Trikuspidalklappeneingriffs (8,8 %, konstant über die letzten Jahre) (Zack, Fender et al. 2017) in der Regel nur medikamentös behandelt. Laut dem Jahresbericht der DGTHG wurden 2019 insgesamt 365 Eingriffe an der Trikuspidklappe per Sternotomie, 125 minimalinvasive und 149 Transkatheter-Eingriffe durchgeführt – mit einer Mortalität von 10,1 % bzw. 5,6 % und 0,7 % (Beckmann, Meyer et al. 2020).

3. Bereits eingeführte Verfahren zur Transkatheter-Trikuspidalklappenreparatur (nicht Leitlinie)

Einige für die Reparatur der linksseitigen AV-Klappe (Mitralklappe) entwickelten Systeme wurden für den Einsatz auf der rechten Seite/rechtsseitigen AV-Klappe kopiert bzw. als Nachfolgeneration weiterentwickelt. CE-zugelassen sind das TriClip System (Abbott), das Cardioband System und das PASCAL System (beides Edwards Lifesciences). Ansonsten gibt es noch Bail-out-Verfahren, welche nicht direkt an der Trikuspidalklappe ansetzen, sondern in die Vena cava implantiert werden: Das TRICENTO System der Firma Medira wird aktuell lediglich in Einzelfällen und stets als medizinische Sonderanfertigung eingesetzt – es ist aktuell auf dem Markt nicht mehr verfügbar. Es durchläuft gerade das G-BA-Verfahren (Taramasso and Maisano 2017, Grasso, Popolo Rubbio et al. 2018). Das heterotrope TricValve System hat Mitte Mai 2021 die CE-Kennzeichnung erhalten. Das Verfahren wird im Rahmen des NUB-Verfahrens mit Status 1 beschieden.

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

Im direkten Vergleich zu den unter 4.2 a) aufgeführten therapeutischen Optionen bestehen folgende unterschiedliche Wirkprinzipen:

1. Konservative medikamentöse Therapie

Der Unterschied der TTVR, der vorgeschlagenen Methode, zur konservativen medikamentösen Therapie ist das Einbringen und der Verbleib des Medizinproduktes im Patienten.

2. Operative Verfahren

Im Unterschied zum offen-chirurgischen Klappenersatz wird beim TTVR-Verfahren weder eine Herz-Lungen-Maschine benötigt (da der Eingriff am schlagenden Herzen erfolgt), noch eine Sternotomie durchgeführt, da der Eingriff endovaskulär durchgeführt wird. Die Konsequenz ist eine deutliche Reduktion der perioperativen Komplikations- und Mortalitätsrate (30-Tages-Mortalität von 0 % im Compassionate Use der ersten 25 Patienten (Fam, von Bardeleben et al. 2021)). Die offen-chirurgische Implantation ist in dieser Kohorte mit einer erheblichen

Früh- bzw. Spätmortalität verbunden (Zack, Fender et al. 2017, Asmarats, Puri et al. 2018, Deuschl and Schäfer 2018).

3. Transkatheter-Trikuspidalklappenreparatur

Die etablierten endovaskulären Reparaturverfahren zielen primär auf die Korrektur der jeweiligen Folgen der individuellen Entstehungsmechanismen einer sekundären TI ab. Anuloplastieverfahren reduzieren den Anulus-Diameter (Konsequenz der Gefüge-Dilatation) und Clip-Verfahren dienen dem Aneinanderheften der Enden der Segelklappen (bei mangelnder Koaptation). Ihre Anwendung kann deswegen nur bei entsprechender Ätio-Pathogenese der sekundären TI und passender Morphologie der Trikuspidalklappe erfolgen (Fam, Ong et al. 2020), und entsprechend moderat sind bei einem Teil der Patienten die Ergebnisse (Nickenig, Weber et al. 2019a). Es ist sogar so, dass bei Patienten, bei denen die versuchte Reparatur des sekundären Entstehungsmechanismus fehlschlägt, im weiteren Verlauf sogar eine erhöhte Rate an Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz auftritt (Taramasso, Alessandrini et al. 2019).

4. Vorgeschlagene Methode – endovaskulärer Trikuspidalklappenersatz

Im Gegensatz zu den zuvor erwähnten Wirkprinzipien verbindet der endovaskuläre Trikuspidalklappenersatz die Vorteile eines offen-chirurgischen Verfahrens (anatomisch/physiologische Korrektur des Klappenfehlers durch vollständigen Klappenersatz) mit den Vorteilen eines Transkatheter-Verfahrens (reduzierte Invasivität, keine Sternotomie, keine Herz-Lungen-Maschine). Der biologische Klappenersatz wird ohne Stentgraft direkt im nativen Klappenapparat eingesetzt. Dies unterscheidet die vorgeschlagene Methode von entfernt ähnlichen endovaskulären Wirkprinzipien in anderer Lokalisation – zum Beispiel an der Aortenklappe (TAVI).

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

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

Es gibt bisher kein Anwendungsgebiet, bei dem das oben beschriebene Wirkprinzip des endovaskulären Trikuspidalklappenersatzsystems vollständig angewandt wird. Wenn man die spezifische Funktionalität des Ersatzsystems abstrahiert und sowohl die anatomische Position im Allgemeinen als auch die Trikuspidalklappen-Beschaffenheit im Besonderen außen vor lässt, kann man das grobe Wirkungskonzept auch beim Mitralklappenersatz finden. Die angestrebte Wiederherstellung der Klappenfunktion ist vergleichbar – allerdings sind die anatomischen Voraussetzungen sowie die Größenverhältnisse an der Trikuspidalklappe deutlich anders, so dass beide Klappensysteme (Trikuspidal und Mitral) nicht oder nur sehr bedingt auf der jeweils anderen Herzseite funktionieren würden. Daher müssen die Systeme sehr unterschiedlich konstruiert und den jeweiligen anatomischen Gegebenheiten angepasst werden.

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

Entfällt.

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

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

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

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

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

Im Vergleich zu allen bereits im Anwendungsgebiet eingeführten Verfahren besteht ein bislang ungedeckter medizinischer Bedarf – spezifisch für die Gruppe von Patienten, welche unter individuell optimierter medikamentöser Therapie weiterhin symptomatisch sind, aber für andere chirurgische oder katheterbasierte Therapieoptionen nicht infrage kommen. Als bislang einziger verfügbarer perkutaner Klappenersatz bietet die Methode damit eine Option jenseits der Operation am offenen Herzen – gleichermaßen unter Wahrung der individuellen therapeutischen Entscheidungen bzw. Bedürfnisse des Patienten wie auch seines behandelnden Arztes. Der minimalinvasive, perkutane Zugangsweg stellt gegenüber der offenen Operation eine wichtige und notwendige Behandlungsalternative dar.

Im direkten Vergleich zum operativen Trikuspidalklappenersatz reduziert die angefragte Methode die Inzidenz von:

- Kardialen Komplikationen, die eine erneute Operation erfordern
- Myokardinfarkt
- Neurologischen Komplikationen (z. B. TIA, Schlaganfall)
- Infektionen
- Pulmonalen Komplikationen und Notwendigkeit von maschineller Beatmung nach dem Eingriff
- Blutungskomplikationen, die Bluttransfusionen erfordern
- Schmerzen und Komplikationen im Zusammenhang mit der Sternotomie oder Thorakotomie (z. B. tiefe Wundinfektion)
- Gesamtdauer der Genesung, einschließlich verkürzter Verweildauer auf der Intensivstation

Ein relevanter Vorteil der angefragten Methode ist darüber hinaus die Tatsache, dass sie gegenüber der medikamentösen Therapieoption eine echte Behandlung anstatt eines reinen Symptommanagements darstellt. Sie stoppt die ansonsten unausweichliche Krankheitsprogression bis hin zu Herzversagen und Tod dieser spezifischen Kohorte und stellt somit auch gegenüber der medikamentösen Therapie eine wichtige und notwendige Behandlungsalternative dar.

Die nachfolgende Tabelle fasst spezifisch für die jeweiligen etablierten Therapien im direkten Vergleich zur angefragten Methode die Vorteile einzeln zusammen:

****Alternative Therapie: Medikation****

Medikation (z. B. Diuretika zur Reduktion der Volumenüberlastung, pulmonale Vasodilatoren zur Senkung erhöhter Lungenarteriendrucke, leitliniengerechte medikamentöse Therapie für HF mit reduzierter LVEF oder Rhythmuskontrolle bei VHF).

****Konsequenzen der Standardtherapie Medikation****

Zeichen und Symptome werden mit Medikation allein möglicherweise nicht ausreichend behandelt.

Keine definitive Behandlung. Krankheitsprogression setzt die Patienten dem Risiko von fortschreitender Herzinsuffizienz und Tod aus.

****Alternative Therapie: Chirurgische Reparatur oder Ersatz****

****Konsequenzen der Standardtherapie: Chirurgische Reparatur oder Ersatz****

Hohe Krankenhausmortalität bei isolierter Trikuspidalklappenoperation (8–20 %) (Otto, Nishimura et al. 2021).

Hohe Rate schwerer postoperativer Komplikationen bei isolierter Trikuspidalklappenoperation (31 %) (Dreyfus, Flagiello et al. 2020). Allgemein beschränkt auf begleitendes Verfahren bei Patienten mit schwerer oder

fortschreitender TI. Isolierte Trikuspidalklappenoperation beschränkt auf stark selektierte Patienten. Nicht geeignet für Patienten mit hohem oder prohibitivem Operationsrisiko. Keine CE-gekennzeichnete Trikuspidalersatzklappe für die chirurgische Implantation.

****Neue Methode****

Die EVOQUE Klappe hat positive 30-Tage-Ergebnisse gezeigt, die nach 6 Monaten noch anhielten, mit gutem

Sicherheitsprofil.

Es kam außerdem zu signifikanten Verbesserungen von TR-Schweregrad, NYHA-Klasse, QoL (KCCQ-Score) und 6MWD.

In der TRISCEND-Studie zeigte EVOQUE positive 30-Tage-Ergebnisse, die nach 6 Monaten noch anhielten:

- 96 % Überlebensrate
- 94 % Keine HF-Hospitalisierung
- Niedrige Raten von unerwünschten Ereignissen
- Signifikante Verbesserungen von TR-Schweregrad, NYHA-Klasse, QoL (KCCQ-Score)

Im Gegensatz zur medikamentösen Therapie ist die EVOQUE Klappe eine einmalige kurative Behandlung der TI – verhindert lebenslange Anwendung von Medikamenten.

Patienten, die mit der EVOQUE Klappe behandelt werden, sind nicht dem hohen Mortalitätsrisiko ausgesetzt, das mit einer Trikuspidalklappenoperation verbunden ist.

****Alternative Therapie: Transkatheter-Anulusreduktion Cardioband (Edwards Lifesciences)****

****Konsequenzen der Standardtherapie: Transkatheter-Anulusreduktion Cardioband (Edwards Lifesciences)****

Anatomische Kriterien sprechen unter Umständen gegen eine Transkatheter-Anuloplastie (z.B. unmittelbare Nähe zur rechten Koronararterie, vorliegende implantierte Herzelektroden, Kontraindikation wegen stark verkalktem Anulus oder Segeln)

****Neue Methode****

Nur wenige anatomischen Merkmale für das Verfahren vorausgesetzt.

Zusammenfassend lässt sich Folgendes festhalten: Es gibt keine kommerziell verfügbaren Transkatheter-Therapien für die Bedürfnisse von Patienten, die einen Trikuspidalklappenersatz benötigen. Dies betrifft möglicherweise 60 % der Patienten, die eine isolierte Trikuspidalklappenbehandlung benötigen und für eine Operation nicht geeignet sind. Der TTVR hat das Potenzial, die TI zu beseitigen, da das Verfahren weniger von der Trikuspidalklappenmorphologie abhängt als Transkatheter-Reparaturverfahren, und die Implantation einer Klappe in den Trikuspidalanulus ermöglicht potenzielle zukünftige interventionelle Eingriffe (d. h. Valve-in-Valve-Verfahren), falls notwendig (Rahgozar, Ho et al. 2021).

Verfügbare klinische Daten für das EVOQUE-System

Verfügbare Daten aus der prospektiven, einarmigen TRISCEND-Studie (Datenauszug vom 02. Juni 2021) und publizierte Compassionate-use-Daten liefern erste Evidenz für die potenziellen Vorteile der Anwendung des EVOQUE-Systems, unter anderem:

- Erhebliche und anhaltende Reduktion des TI-Schweregrades
- Signifikante Verbesserung von Lebensqualität, NYHA-Funktionsklasse und Belastungsfähigkeit (6MWD)
- Einführung einer sicheren, minimalinvasiven, perkutanen Behandlungsoption bei schwerer TI

Die verfügbaren Daten legen außerdem nahe, dass die Reduktion oder Beseitigung der TI durch eine EVOQUE-Implantation die natürliche Progression der Erkrankung aufhalten, das Überleben der Patienten verbessern und die Notwendigkeit einer Herzinsuffizienz-Hospitalisierung reduzieren kann.

6. Erfahrungen bei der Anwendung des Medizinprodukts

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

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

Aus den bisher weltweit erfolgten Anwendungen heraus haben sich keine neuen Aspekte bezüglich der Handhabung ergeben, welche über die IFU bzw. bisherigen Standards des Trainings der Anwender durch uns hinausgehen. Spezifische, über die bisher erfolgte Risikobeurteilung hinausgehenden Risiken oder Probleme für Patientinnen und Patienten haben sich ebenfalls nicht gezeigt.

In der praktischen Anwendung am Patienten bestätigen sich in unserer Beobachtung bislang die oben ausgeführten Vorteile durch die perkutane Klappenimplantation. Sonstige, neu aufgetretene Risiken oder Probleme

sind unter Beachtung der weiter oben ausgeführten Standards nicht aufgetreten.

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

Das EVOQUE-System ist zur Verwendung durch interventionelle Kardiologen und Herzchirurgen bestimmt, zusammen mit weiterem Unterstützungspersonal, das in der Assistenz bei Mitral- und/oder Trikuspidalklappenverfahren geschult ist.

Einrichtungen, die beabsichtigen, ein Implantationsverfahren unter Verwendung des EVOQUE Systems durchzuführen, müssen während der gesamten Dauer des Eingriffs Zugang zur Cine-Fluoroskopie und zu transösophagealer Echokardiographie (TEE) haben. Außerdem müssen die implantierenden Ärzte sofortigen Zugang zu Einrichtungen mit der erforderlichen Ausrüstung, den Instrumenten, Verbrauchsmaterialien und dem nötigen Personal für eine notfallmäßige Herzklappenoperation haben, falls diese erforderlich sein sollte.

Edwards Lifesciences bietet ein umfangreiches Schulungsprogramm an, das von den implantierenden Ärzten vor Anwendung des EVOQUE-Systems absolviert werden muss. Zur Ersts Schulung müssen der/die implantierende/n Arzt/Ärzte und Echokardiographierer (das Implantationsteam einschließlich des primären und sekundären Implanteurs) die folgenden Schulungskomponenten absolvieren: Eine theoretische Schulung (zugehörige Schulungshandbücher), eine praktische Produktschulung im Labor sowie eine Simulation der Verfahrensschritte mit TEE und Fluoroskopie an einem physiologischen Simulationsmodell. Zusätzlich hat der Geschäftsbereich Transcatheter Mitral and Tricuspid Therapies (TMTT) von Edwards Lifesciences sich für ein High-Touch-Modell zur Unterstützung unserer Ärzte bei den Fällen durch produktbezogene Anleitung entschieden, um ein optimales Therapieergebnis für die Patienten zu gewährleisten. Durch dieses High-Touch-Modell ist der Edwards Lifesciences Case Support bei den Fällen anwesend, um das EVOQUE-System vorzubereiten, einschließlich des Ladens des Produktes in das Einführsystem. Der Edwards Lifesciences Case Support führt außerdem Produkt- und Echo-Aufsicht während des Eingriffs.

7. Als Volltexte beigefügte Literatur

Laden Sie nachfolgend sämtliche von Ihnen in Abschnitt II zitierten Quellen als Volltexte (als PDF-Datei) hoch.

Literaturliste

(45 Einträge vorhanden; Die angefügte Literatur steht als separater Download bereit.)

(optional) Hochvertrauliche Unterlagen zum Abschnitt II werden auf einer DVD an den G-BA übermittelt.

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

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

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

Die Angaben in diesem Abschnitt sollen von Ihnen als **Hersteller** desjenigen Medizinprodukts, das bei der jeweiligen Methode im Krankenhaus zur Anwendung kommen soll, gemacht werden.

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

Wie wird mit vertraulichen und hoch vertraulichen Unterlagen umgegangen?

Geben Sie bitte keine vertraulichen Informationen in das Datenportal ein.

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

Einem gegenüber dem allgemeinen Grundsatz der Vertraulichkeit verstärkten Schutz unterliegen sogenannte „hoch vertrauliche Informationen“, also solche, die von Ihnen gesondert als Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse gekennzeichnet wurden. Stellen Sie sicher, dass Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse, die in Ihren eingereichten Unterlagen enthalten sind, eindeutig als solche identifiziert werden können. Behalten Sie bei Ihren Angaben stets im Blick, dass entsprechend gekennzeichnete Informationen aufgrund der Anforderungen an die Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Entscheidungen des G-BA ebenso wie unveröffentlichte Studien möglicherweise nicht in die Nutzenbewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V einbezogen werden können (Näheres dazu finden Sie im 2. Kapitel § 19 Verfo).

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

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

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

1. Angaben zum Hersteller und zum Medizinprodukt

1.1 Name des Herstellers

Edwards Lifesciences LLC

1.2 Anschrift

One Edwards Way, Irvine, CA 92614 USA

1.3 Name des Medizinprodukts

Edwards EVOQUE Trikuspidalklappenersatzsystem

1.4 Informationen zum Inverkehrbringen

Fügen Sie den Scan oder die Kopie des aktuellen Nachweises der Erfüllung der Voraussetzungen für das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme mit ersichtlicher Gültigkeitsdauer und ausstellender benannter Stelle unter Abschnitt III A Nummer 6 (Anlagen) bei. Übermitteln Sie außerdem, falls vorhanden, weitere Dokumente, die die Funktionsweise des Medizinprodukts illustrieren.

Sofern Sie eine Übergangsregelung (z. B. nach Artikel 120 der Verordnung (EU) 2017/745) beanspruchen, welche Sie von einem Nachweis gemäß der Verordnung (EU) 2017/745 befreit, geben Sie bitte ergänzend die konkrete Übergangsregelung an und begründen Sie deren Einschlägigkeit für Ihr Produkt. Die Angaben sind dann entsprechend für die nach Maßgabe der einschlägigen Übergangsregelung ausgestellten Nachweise auszufüllen. Geben Sie bitte ergänzend eine Einschätzung, in welche Risikoklasse Ihr Medizinprodukt nach Artikel 51 in Verbindung mit Anhang VIII der Verordnung (EU) 2017/745 einzuordnen ist, und begründen Sie diese. Sobald Ihnen für Ihr Produkt ein Nachweis über die Erfüllung der Voraussetzungen für das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme gemäß der Verordnung (EU) 2017/745 vorliegt, reichen Sie bitte den Scan oder die Kopie dieses Nachweises ein.

EU Quality Management System Certificate: 3828128CE02; EU Technical Documentation Assessment Certificate: 3828128TD05

a) Gültigkeitsdauer

EU Quality Management System Certificate: 04. August 2027;
EU Technical Documentation Assessment Certificate: 13. Oktober 2028

b) Benannte Stelle

DEKRA Certification B.V., Niederlande

c) Zweckbestimmung

Gemäß Artikel 2 Nummer 12 der Verordnung (EU) 2017/745 bezeichnet die Zweckbestimmung die Verwendung, für die ein Produkt entsprechend den Angaben des Herstellers auf der Kennzeichnung, in der Gebrauchsanweisung oder dem Werbe- oder Verkaufsmaterial bzw. den Werbe- oder Verkaufangaben und seinen Angaben bei der klinischen Bewertung bestimmt ist.

Das EVOQUE Trikuspidalklappenersatzsystem ist zur Reduzierung der Trikuspidalregurgitation (TR) bei Patienten vorgesehen, die trotz medikamentöser Behandlung symptomatisch bleiben und für die gemäß der Entscheidung des Herzteams keine anderen Operationen oder Transkatheter-Behandlungen zur Verfügung steht. Mit dem EVOQUE System wird das Implantat perkutan mit einem transvenösen Verfahren über eine Femoralvene in die Trikuspidalklappe eingebracht.

1.5 Zulassungsstatus international

Herstellerseitige Darstellung des internationalen Zulassungsstatus inklusive der zugelassenen Zweckbestimmung/Anwendungsgebiete mit Nachweis (ggf. unter Angabe der Ablehnungsgründe bei Versagen oder Entziehung der Zulassung).

Das EVOQUE System ist unter der MDR CE markiert in der EU. Das EVOQUE System befindet sich in den USA derzeit noch in der Prüfung der Zulassung; zum jetzigen Zeitpunkt wurde für die USA noch keine Zweckbestimmung oder Indikation festgelegt. Das EVOQUE System wurde in keiner anderen Region als der EU und den US bisher zur Zulassung eingereicht.

2. Ansprechpartnerin / Ansprechpartner

2.1 Name

Marie-Theres Schmidt

2.2 Anschrift

Parkring 30, D-85748 Garching bei München

2.3 E-Mail

marie-theres_schmidt@edwards.com

2.4 Telefon- und Telefaxnummer

+4915140790221

3. Angaben zur Überwachung nach dem Inverkehrbringen und zur Vigilanz

Bitte übermitteln Sie den aktuellen Sicherheitsbericht nach Artikel 86 der Verordnung (EU) 2017/745 sowie weitere klinische Daten, die im Rahmen der Überwachung nach dem Inverkehrbringen gemäß Artikel 83 der Verordnung (EU) 2017/745 oder aus klinischen Prüfungen nach dem Inverkehrbringen gewonnen wurden, zum unter Nummer 1 genannten Medizinprodukt.

Bitte listen Sie nachstehend die Vorkommnisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie ggf. die Maßnahmen, die im Zusammenhang mit einem Vorkommnis oder einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (gemäß der Begriffsbestimmungen entsprechend Artikel 2 der Verordnung (EU) 2017/745) eingeleitet wurden sowie präventiv ergriffene Maßnahmen zum unter Nummer 1 genannten Medizinprodukt auf. Hierbei sind auch Veröffentlichungen auf der Internetseite des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu berücksichtigen.

Tabelle: Bekannte Vorkommnisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

(1 Eintrag vorhanden; Die Tabellen befinden sich am Ende des Dokuments.)

4. Angaben zur klinischen Bewertung

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

4.1 Herstellerseitige Beschreibung der klinischen Daten, die die Eignung des Medizinprodukts für den vorgesehenen Verwendungszweck zeigen (insbesondere Darstellung, ob die klinischen Daten aus einer klinischen Prüfung oder aus sonstigen in der wissenschaftlichen Fachliteratur wiedergegebenen Studien über ein Produkt, dessen Gleichartigkeit mit dem betreffenden Produkt nachgewiesen werden kann [Literaturbewertung], entsprechend Artikel 2 Nummer 48 der Verordnung (EU) 2017/745 stammen)

Für das angefragte Verfahren liegen folgende klinische Daten vor:

1. In einer kürzlich veröffentlichten Fallstudie zum EVOQUE-System wurde bei einem 75-jährigen Mann mit New York Heart Association (NYHA) Funktionsklasse III und torrential TI ein erfolgreicher transfemoraler Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz mit dem EVOQUE-System durchgeführt. Sechs Monate nach dem Eingriff hatte der Patient eine leichte paravalvuläre Trikuspidalregurgitation, befand sich in der NYHA-Funktionsklasse I, hatte eine um 200-Meter verbesserte 6-Minuten-Gehstrecke, eine 45-Punkte-Verbesserung der Lebensqualität (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) und eine signifikante Reduzierung des rechtsventrikulären diastolischen Volumens (Fam, Ong et al. 2020).

2. Zwischen Mai 2019 und März 2020 wurden 25 Patienten mit einer symptomatischen TI mit dem EVOQUE-System im Rahmen von Compassionate Use behandelt (Fam, von Bardeleben et al. 2021). Der technische Erfolg lag bei 92 %, es gab weder eine intraprozedurale Mortalität noch die Notwendigkeit zur chirurgischen Konversation. Im 30-Tage-Follow-up lag die Mortalität weiterhin bei 0 %, die NYHA Klasse hat sich bei 76 % der Patienten auf I/II verbessert, der Grad der TI lag bei 96 % der Patienten bei none/mild/moderate, bei 88 % der Patienten bei none/mild. Es gab keine Myokardinfarkte, keinen Schlaganfall und keine Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz.

3. Edwards führt derzeit die Machbarkeitsstudie „Edwards EVOQUE Transcatheter Tricuspid Valve Replacement: Investigation of Safety and Clinical Efficacy using a Novel Device (TRISCEND Study; NCT#04221490)“ mit dem EVOQUE-System durch (Edwards Lifesciences 2021a). Das Ziel der TRISCEND-Studie ist es, die Sicherheit und Leistungsfähigkeit des EVOQUE-Systems bei der Behandlung von moderate oder severe TI zu untersuchen. Die Studie ist eine prospektive, einarmige, multizentrische Studie. Die Studienpopulation besteht aus erwachsenen Patienten mit mittelschwerer oder schwerer TI, die vom Herzteam als geeignete potenzielle Patienten für den transkathetergestützten Trikuspidalklappenersatz mit dem EVOQUE-System erachtet werden. Alle eingeschlossenen Patienten werden zur klinischen Nachuntersuchung bei Entlassung, 30 Tage, 6 Monate, 12 Monate und jährlich für 5 Jahre nach der Implantation untersucht. Die Studie ist derzeit noch nicht abgeschlossen.

4. Ebenso führt Edwards derzeit folgende kontrollierte, randomisierte Studie durch: „Edwards EVOQUE Transcatheter Tricuspid Valve Replacement: Pivotal Clinical Investigation of Safety and Clinical Efficacy using a Novel Device“ (Short Title: TRISCEND II Pivotal Trial; NCT04482062) (Edwards Lifesciences 2021b). Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, kontrollierte klinische Zulassungsstudie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit des EVOQUE-Systems mit optimaler medizinischer Therapie (OMT) im Vergleich zur OMT allein bei der Behandlung von Patienten mit mindestens schwerer Trikuspidalregurgitation. Die Probanden werden bei Entlassung, nach 30 Tagen, 3 Monaten, 6 Monaten und jährlich bis zum Ablauf von 5 Jahren beobachtet.

5. Das GATE-System von NaviGate Cardiac Structures (Lake Forest, California, USA) ist ein selbstexpandierendes, konisch geformtes Nitinol-Gerät mit drei perikardialen Flügeln, die aus Pferdeperikardgewebe gewonnen wurden. Das Device wurde Patienten entweder über den transatrialen oder den transjugulären Zugang im Rahmen von Compassionate Use implantiert und wird derzeit untersucht. Bei 30 Patienten mit mindestens severe TI konnte 26-mal das System erfolgreich implantiert werden (87 % technical success), eine Device-Fehlpositionierung trat bei 4 Patienten auf, dabei musste bei 2 Patienten zur Chirurgie konvertiert werden. Von den mit dem Device implantierten Patienten, hatten 74 % nach 30 Tagen eine none/mild TI und 77 % hatten eine NYHA Klasse I/II. Die 30-Tage-Mortalität lag bei 10 %. (Hahn, Kodali et al. 2020)

Die LUX-Valve ist ein selbstexpandierendes Nitinol-Device mit bovinen Perikardblättchen und einem Skirt zur Minimierung der paravalvulären Leckage; sie soll transatrial über eine Thorakotomie eingesetzt werden. Fang-Lin Lu berichtet über 46 Patienten mit TI, welche zwischen September 2018 und November 2019 im Compassionate-Use-Verfahren das Device über eine minimalinvasive Thorakotomie im transatrialen Zugang erhalten haben. Der prozedurale Erfolg wird mit 97,8 % angegeben, bei einem Patienten kam es zur Device Migration. Die Inhospital-Mortalität lag bei 13 %. Nach 30 Tagen lag die Rate von none/mild TI bei 95,2 %. (Lu, An et al. 2021)

4.2 Herstellerseitige Beschreibung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses nach Artikel 61 der Verordnung (EU) 2017/745

Sofern Sie eine Übergangsregelung (z. B. nach Artikel 120 der Verordnung (EU) 2017/745) beanspruchen, welche Sie von klinischen Prüfungen nach Artikel 61 der Verordnung (EU) 2017/745 (z. T.) befreit, geben Sie bitte ergänzend die

konkrete Übergangsregelung an und begründen Sie deren Einschlägigkeit für Ihr Produkt. Die Angaben sind dann entsprechend der nach Maßgabe der einschlägigen Übergangsregelung vorgenommenen Beschreibung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses auszufüllen.

Es wurde eine Risikoanalyse in Übereinstimmung mit ISO 14971: „Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte“ durchgeführt. Die mit diesem Prüfprodukt verbundenen Risiken wurden durch die Durchführung einer Auswirkungsanalyse (FMEA)/Risikoanalyse identifiziert. Die Risiken wurden nachweislich durch eine angemessene Designkontrolle minimiert, was durch Benchtest-Versuche, präklinische Tierversuche und die klinische Überwachung bestätigt wurde.

Die Risiken bei der Studienteilnahme werden durch das erhebliche Potenzial an klinischen und funktionellen Vorteilen für Patienten mit schwerer TI, die sich durch den Ersatz der Trikuspidalklappe ergeben, ausgeglichen. Eine detaillierte Beschreibung kann dem Studienprotokoll der TRISCEND-II-Studie entnommen werden (Edwards Lifesciences 2021b). Der erwartete medizinische Nutzen der Anwendung des vorliegenden Produkts überwiegt das mit diesem Produkt verbundene Gesamtreisiko.

Zusammenfassend haben die klinischen Daten und die Nutzen-Risiko-Bewertung gezeigt, dass das EVOQUE-System ein akzeptables Nutzen-Risiko-Profil aufweist und seinen Verwendungszweck erfüllt. In Bezug auf die Sicherheits- und Leistungsergebnisse für den Trikuspidalklappenersatz hat das Device im Rahmen der Compassionate Use Experience und der TRISCEND-Studie nach 30 Tagen sowohl Sicherheit (Safety) als auch Performance gezeigt. Weitere und längerfristige Daten werden berichtet, sobald sie verfügbar sind. Zusätzlich bietet die Behandlung mit dem EVOQUE-System potenzielle Vorteile gegenüber der Transkatheter-Reparatur und geringere Risiken im Vergleich zu chirurgischen Therapien, die für die vorgesehene Patientengruppe verfügbar sind. Der Nutzen für die Patienten überwiegt die Risiken des EVOQUE-Systems in der anvisierten Patientenpopulation. Das Sicherheitsprofil des EVOQUE-Systems ist wichtig für Patienten, bei denen die Risiken einer konventionellen Operation und mögliche chirurgische Vorteile überwiegen. Darüber hinaus bietet das EVOQUE-System eine Therapie der Trikuspidalinsuffizienz für Patienten, die unter medizinischer Therapie symptomatisch bleiben und ein hohes Operationsrisiko haben, sowie für Patienten, die suboptimale Kandidaten für eine Transkatheter-Trikuspidalklappenreparatur sind. Die Therapie erfüllt damit einen ungedeckten Patientenbedarf.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die klinischen Daten und die Nutzen-Risiko-Bewertung gezeigt haben, dass das EVOQUE-System ein akzeptables Nutzen-Risiko-Profil aufweist, seinen Verwendungszweck erfüllt und die Medizinprodukterichtlinie (MDD) Anforderung Nr. 1 für ein akzeptables Nutzen-Risiko-Profil erfüllt.

6. Anlagen

Laden Sie nachfolgend sämtliche in diesem Abschnitt zitierten Quellen sowie mögliche weitere Anlagen (z. B. technische Gebrauchsanweisung, Benutzerhandbuch, unveröffentlichte Studienergebnisse) als Anlagen (nur PDF-Dateien) hoch.

(33 Anlagen vorhanden; Die Anlagen stehen als separater Download bereit.)

(optional) Hochvertrauliche Unterlagen zum Abschnitt III A werden auf einer DVD an den G-BA übermittelt.

7. Unterschrift

Hiermit erklärt der unter Nummer 1 genannte Medizinproduktehersteller,

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

Urheberrechte und Datenschutzrechte) entgegenstehen.

Datum

06.11.2023

Name der Unterzeichnerin/des Unterzeichners

Dieter Fellner

Unterschrift

Die Unterschrift zu diesem Abschnitt ist im nächsten Bearbeitungsschritt der Legitimierung zu leisten. Beim Legitimierungsschritt sollte die Unterschrift möglichst in elektronischer Form unter Verwendung eines PDFs mit der qualifizierten elektronischen Signatur beigefügt werden. Alternativ können Sie diese Seite ausdrucken, unterzeichnen und per Fax an die im Legitimierungsschritt genannte Faxnummer senden.

Abschnitt III B - Erklärung des Einvernehmens des Medizinprodukteherstellers

Die Angaben unter den Nummern 1 und 2 sind von dem anfragenden Krankenhaus, das eine erstmalige NUB-Anfrage zu der unter 3.2 genannten Methode gestellt hat (im Folgenden: Krankenhaus), zu machen.

Die Angaben unter den Nummern 3 bis 5 in diesem Abschnitt sind vom **Hersteller** desjenigen Medizinprodukts hoher Risikoklasse zu machen, auf dem die technische Anwendung der unter 3.2. genannten Methode (im Folgenden: Methode) maßgeblich beruht und welches bei dieser Methode im Krankenhaus zur Anwendung kommen soll.

*Beruht die technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz **verschiedenartiger Medizinprodukte hoher Risikoklasse**, hat mindestens einer der betroffenen Hersteller je verschiedenartigen Medizinprodukt sein Einvernehmen nach diesem Abschnitt zu erteilen.*

1. Krankenhaus

1.1 Name

Universitätsmedizin Mainz

1.2 Anschrift

Langenbeckstrasse 1, 55131 Mainz

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

Beachten Sie bitte, dass die folgenden Angaben mit denen im Abschnitt I Nummer 4.2 a) und b) übereinstimmen sollen.

2.1 Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode

Endovaskulärer Ersatz der Trikuspidalklappe

2.2 Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Endovaskuläre Implantation eines Transkatheter-Trikuspidalklappenersatzes bei Trikuspidalklappeninsuffizienz

Die folgenden Nummern 3 bis 5 sind vom Hersteller auszufüllen.

3. Angaben zum Hersteller und zum Medizinprodukt

3.1 Name des Herstellers

Edwards Lifesciences LLC

3.2 Anschrift

One Edwards Way, Irvine, CA 92614 USA

3.3 Name des Medizinprodukts

Edwards EVOQUE Trikuspidalklappenersatzsystem

4. Ansprechpartnerin / Ansprechpartner

4.1 Name

Marie-Theres Schmidt

4.2 Anschrift

Parkring 30, D-85748 Garching bei München

4.3 E-Mail

marie-theres_schmidt@edwards.com

4.4 Telefon- und Telefaxnummer

+4915140790221

5. Erklärung des Einvernehmens

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

Datum

06.11.2023

Name der Unterzeichnerin/des Unterzeichners

Dieter Fellner

Unterschrift

Die Unterschrift zu diesem Abschnitt ist im nächsten Bearbeitungsschritt der Legitimierung zu leisten. Beim Legitimierungsschritt sollte die Unterschrift möglichst in elektronischer Form unter Verwendung eines PDFs mit der qualifizierten elektronischen Signatur beigefügt werden. Alternativ können Sie diese Seite ausdrucken, unterzeichnen und per Fax an die im Legitimierungsschritt genannte Faxnummer senden.

Abschnitt IV - Eckpunkte einer Erprobungsstudie (optional auszufüllen)

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

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

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

Bei der Darlegung möglicher Eckpunkte beachten Sie bitte folgende Aspekte:

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

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

1. (Optional) Fragestellung

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

Die weltweite pivotale klinische Studie TRISCEND II geht der Frage nach, ob die minimalinvasive, perkutane Implantation des Edwards EVOQUE Trikuspidalklappenersatz-systems zusammen mit optimierter medikamentöser Therapie (OMT) (Interventionsgruppe) der Therapie mit OMT allein (Kontrollgruppe) in der Behandlung von Patienten mit mindestens schwerer Trikuspidalinsuffizienz (TI) bezüglich des Auftretens der Hierarchie des kombinierten Endpunktes aus Gesamtmortalität, RVAD-Implantation bzw. Herztransplantation, Trikuspidalklappenoperation oder perkutane Trikuspidalintervention, annualisierte Häufigkeit von Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen, Verbesserung der QOL (gemäß KCCQ-Gesamtscore), Verbesserung der NYHA-Funktionsklasse oder 6MWD-Verbesserung im 1-Jahres-Follow-up überlegen ist.

2. (Optional) Studienpopulation

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

Die Ein- und Ausschlusskriterien der pivotalen Studie TRISCEND II sind folgende:

Einschlusskriterien

Die in die Studie aufgenommenen Patienten (alle Kohorten) müssen alle folgenden Kriterien erfüllen:

1. Alter \geq 18 Jahre
2. Patient hat trotz optimaler medizinischer Therapie (OMT) durch das lokale Herzteam klinische Zeichen von TI,

Symptome durch TI oder eine Herzinsuffizienz-Hospitalisierung wegen TI in der Vorgeschichte. Patient muss zum Zeitpunkt der TI-Beurteilung auf Eignung für die Studie (TTE) unter OMT durch das lokale Herzteam stehen. Die OMT beinhaltet stabil dosierte orale Diuretika, es sei denn, es besteht eine bekannte dokumentierte Unverträglichkeit.

3. Funktionelle und/oder degenerative TI, die im transthorakalen Echokardiogramm als mindestens schwer eingestuft wird (beurteilt durch zentrales Echo-Labor anhand einer 5-gradigen Klassifikation) (Hahn and Zamorano 2017)
4. Lokales Herzteam bestimmt, dass der Patient für den Transkatheter-Trikuspidalklappenersatz geeignet ist.
5. Patient ist bereit und in der Lage, alle Studienuntersuchungen einzuhalten, und erteilt nach Aufklärung schriftlich seine Einwilligung.

Ausschlusskriterien

Patienten in der randomisierten Kohorte dürfen KEINES der folgenden Kriterien erfüllen:

1. Anatomie, die korrekte(s) Einführen, Einsetzen und/oder Funktion des Prüfproduktes ausschließt
2. LVEF < 25 %
3. Nachweis einer schweren rechtsventrikulären Dysfunktion
4. Einer der folgenden pulmonalen Druckparameter:
 - a. Systolischer Pulmonalarteriendruck (PASP) > 60 mmHg gemäß Echo-Doppler (außer wenn Rechtsherzkatheterisierung [RHC] einen PASP \leq 70 mmHg zeigt)
 - b. PASP > 70 mmHg gemäß RHC
 - c. Pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR) > 5 Wood-Einheiten gemäß RHC (außer wenn PVR \leq 5 Wood-Einheiten und systolischer Blutdruck > 85 mmHg nach Provokation mit Vasodilatator)
5. Frühere Trikuspidaloperation oder -intervention
6. Vorhandensein einer transtrikuspidalen Herzschrittmacher- oder Defibrillatorsonde mit einem der folgenden Merkmale:
 - a. Implantiert im rechten Ventrikel innerhalb der letzten 90 Tage*
 - b. Patient ist schrittmacherabhängig (Lelakowski, Majewski et al. 2007) von transtrikuspidaler Sonde ohne alternative Stimulationsoption
 - c. Hat eine adäquate ICD-Therapie abgegeben
7. Schwere Aorten-, Mitralklappen- und/oder Pulmonalklappenstenose und/oder -insuffizienz
8. Aktive Endokarditis in den letzten 90 Tagen* oder antibiotisch (oral oder intravenös) therapiebedürftige Infektion in den letzten 14 Tagen*
9. Hämodynamisch relevanter Perikarderguss
10. Intrakardiale(r) Raumforderung, Thrombus oder Vegetation
11. Klinisch relevante unbehandelte koronare Herzkrankheit, die eine Revaskularisation erfordert, Nachweis eines akuten Koronarsyndroms, frischen Myokardinfarkts (Thygesen, Alpert et al. 2019) in den letzten 30 Tagen*
12. Eines der folgenden kardiovaskulären Verfahren:
 - a. Perkutane koronare, intrakardiale oder endovaskuläre Intervention in den letzten 30 Tagen*
 - b. Karotisoperation in den letzten 30 Tagen*
 - c. Gleichstrom-Kardioversion in den letzten 30 Tagen*
 - d. Implantation eines sondenlosen RV Herzschrittmachers in den letzten 30 Tagen*
 - e. Herzoperation in den letzten 90 Tagen*
13. Bekannte unbehandelte schwere symptomatische Karotisstenose (> 50 % im Ultraschall) oder asymptomatische Karotisstenose (> 70 % im Ultraschall) in der Vorgeschichte
14. Notwendigkeit einer dringenden oder notfallmäßigen Operation aus irgendeinem Grund, einer geplanten Herzoperation in den nächsten 12 Monaten (365 Tagen)* oder eines geplanten perkutanen kardialen Eingriffs in den nächsten 90 Tagen*
15. Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg) oder Notwendigkeit von inotroper oder hämodynamischer Unterstützung in den letzten 30 Tagen*
16. Patient mit refraktärer Herzinsuffizienz, die eine fortgeschrittene Intervention erfordert (d. h. Patient hat oder benötigt ein linksventrikuläres Unterstützungssystem oder eine Transplantation) (Herzinsuffizienz im ACC/AHA/ESC/EACTS-Stadium D)
17. Tiefe Venenthrombose (TVT) oder Lungenembolie (LE) in den letzten 6 Monaten (180 Tagen)*

18. Schlaganfall in den letzten 90 Tagen*
19. Behinderung des Grades ≥ 4 gemäß Modified Rankin Scale
20. Schwere Niereninsuffizienz mit geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) ≤ 25 ml/min/1,73 m² oder Notwendigkeit von chronischer Nierenersatztherapie
21. Patienten mit Leberinsuffizienz oder -zirrhose mit Child-Pugh-Score Klasse C
22. Patient ist sauerstoffpflichtig oder benötigt kontinuierliche häusliche Sauerstofftherapie
23. Chronische Anämie mit Transfusionsabhängigkeit oder durch Transfusion nicht korrigierter Hb < 9 g/dl
24. Unfähigkeit, im 6-Minuten-Gehtest mindestens 100 Meter zu gehen
25. Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl $< 75.000/\mu\text{l}$) oder Thrombozytose (Thrombozytenzahl $> 750.000/\mu\text{l}$)
26. Bekannte Blutungskrankheit oder Gerinnungsstörung oder Patient verweigert Bluttransfusion
27. Aktive gastrointestinale (GI) Blutung in den letzten 90 Tagen*
28. Patientin ist schwanger, stillend oder plant eine Schwangerschaft in den nächsten 12 Monaten (365 Tagen).
29. Patienten, bei denen eine der folgenden Gegebenheiten vorliegt:
 - a. Transösophageale Echokardiographie (TEE) ist kontraindiziert oder nicht durchführbar.
 - b. Anatomie der Trikuspidalklappe ist nicht mittels TTE oder TEE beurteilbar.
30. Nach Ansicht des Prüfarztes ist der Zugang zur und durch die Vena femoralis/VCI mit einer Führungsschleuse und einem Einführkatheter nicht möglich (z. B. wegen okkludierten Femoralvenen, okkludiertem oder thrombotisiertem VCI-Filter)
31. Unbehandelbare Überempfindlichkeit gegen oder Kontraindikation für eine der folgenden Substanzen: alle Thrombozytenhemmer, alle Antikoagulanzen, Nitinol-Legierungen (Nickel und Titan), Rindergewebe, Glutaraldehyd oder Kontrastmittel
32. Gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie über ein Biotherapeutikum, Arzneimittel oder Medizinprodukt im Prüfstadium
33. Begleiterkrankung(en), die nach Ansicht des Prüfarztes die Lebenserwartung auf < 12 Monate (365 Tage) begrenzen*
34. Bestehende infiltrative Kardiomyopathie oder Valvulopathie (einschließlich Karzinoid, Amyloidose, Sarkoidose, Hämochromatose) oder klinisch relevante unkorrigierte kongenitale Herzerkrankung, u. a. hämodynamisch relevanter Vorhofseptumdefekt, rechtsventrikuläre Dysplasie und arrhythmogener rechter Ventrikel
35. Jede Erkrankung, die es nach Ansicht des Prüfarztes als unwahrscheinlich erscheinen lässt, dass der Patient in der Lage sein wird, alle prüfplangemäßen Maßnahmen und Nachuntersuchungen durchzuführen
36. Andere medizinische, soziale oder psychische Gegebenheiten, die eine korrekte Einwilligung und Nachbeobachtung ausschließen, unter anderem Patienten unter Vormundschaft
37. Jeder Patient, der als besonders schutzbedürftig betrachtet wird

*Der Bezugszeitpunkt ist das Datum der Bestimmung der Eignung durch den zentralen Screening-Ausschuss. Der zentrale Screening-Ausschuss berücksichtigt von Fall zu Fall Patienten, die aufgrund eines der Kriterien im Abschnitt „Studiendesign und Methodik“ der Synopse als ungeeignet für die randomisierte Kohorte erachtet werden, für die Teilnahme am parallelen einarmigen TRISCEND-II-Register (mit Ausnahme der Prüfzentren in Deutschland). Alle anderen Ausschlusskriterien gelten für die Registry-Kohorte. Die Patienten in der Roll-in-Kohorte müssen entweder die Ein-/Ausschlusskriterien für die randomisierte Kohorte ODER für die TRISCEND-II-Registry-Kohorte erfüllen. Für Prüfzentren in Deutschland gilt: Die Roll-in-Patienten müssen die Eignungskriterien für die randomisierte Kohorte erfüllen.

3. (Optional) Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)

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

Intervention

Edwards EVOQUE Trikuspidalklappenersatzsystem mit optimaler medizinischer Therapie (OMT).

Vergleichsintervention

Kommerziell erhältliche Behandlungsoptionen für Patienten mit TI sind begrenzt auf medikamentöse Therapie,

Operation am offenen Herzen (Klappenreparatur) und TTVr. Die Standardtherapie für Patienten mit Trikuspidalinsuffizienz ist die medikamentöse Behandlung. Aufgrund der hohen Mortalität (8-20 %) (Otto, Nishimura et al. 2021) und postoperativer Komplikationsraten (31 %) (Dreyfus, Flagiello et al. 2020) im Zusammenhang mit der isolierten Trikuspidalklappenoperation werden Patienten mit TI typischerweise konservativ mit Diuretika und Herzinsuffizienz-Medikamenten behandelt. Leitlinien empfehlen zwar eine frühere chirurgische Behandlung, um diese Raten möglicherweise zu senken, doch es gibt keine CE-gekennzeichnete Produkte für den Trikuspidalklappenersatz. Deshalb würde jeder chirurgische Trikuspidalklappenersatz als off-label gelten und wäre daher keine geeignete Vergleichsintervention. Der TTVr könnte eine wirksame und vielversprechende Therapieoption für viele TI-Patienten sein, einschließlich Patienten mit höherem Operationsrisiko, ist jedoch aktuell weder eine etablierte Therapie noch die Standardtherapie für Patienten mit Trikuspidalinsuffizienz. Darüber hinaus ist das EVOQUE-System in der kommerziellen Anwendung in der EU zur Reduktion der TI bei Patienten bestimmt, die unter medikamentöser Therapie nach wie vor Symptome haben und für die nach Entscheidung des Herzteams keine anderen chirurgischen oder katheterbasierten Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Aus diesem Grund ist die medikamentöse Therapie die am besten geeignete Vergleichsintervention.

4. (Optional) Endpunkte

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

Primärer Wirksamkeitsendpunkt (primärer Endpunkt nach 12 Monaten)

Nach 12 Monaten wird ein vorgegebener hierarchischer kombinierter Endpunkt in der randomisierten Kohorte beurteilt:

- Gesamtmortalität
- RVAD-Implantation oder Herztransplantation
- Trikuspidalklappenoperation oder perkutane Trikuspidalintervention
- Annualisierte Häufigkeit von Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen
- Verbesserung der QOL (gemäß KCCQ-Gesamtscore)
- Verbesserung der NYHA-Funktionsklasse
- 6MWD-Verbesserung

Ein hierarchischer kombinierter Endpunkt wird verwendet, um Multiplizitätsprobleme zu vermeiden. Dieser kombinierte Endpunkt ordnet seine Komponenten entsprechend der klinischen Bedeutung und enthält Komponenten, die die Sicherheit sowie die klinischen und funktionellen Ergebnisse bewerten. Wie in der Antwort auf Frage 5 erwähnt, wird für Patienten mit schwerer TI eine 1-Jahres-Mortalität von 45,6 % berichtet, und Mortalität ist das schlimmstmögliche klinische Ergebnis für die Patienten (Chorin, Rozenbaum et al. 2020). RVAD-Implantation und Herztransplantation, Trikuspidalklappenintervention sowie Herzinsuffizienz-Hospitalisierung sind die Folgen der Progression zur und der Rechtsherzinsuffizienz und werden nach der Mortalität entsprechend ihrer klinischen Bedeutung geordnet. Die oben genannten QOL- und funktionellen Beurteilungen (KCCQ, NYHA, und 6MWD) vervollständigen den hierarchischen kombinierten Endpunkt.

Nach Simulationen ergeben schätzungsweise 400 Patienten eine Power von ungefähr 80,9 % für den Nachweis der Überlegenheit des EVOQUE-Systems mit OMT im Vergleich zur OMT allein bezüglich des Anteils der Patienten, deren Zustand sich von der Baseline bis nach 12 Monaten verbessert.

Eine Rationale für jede Komponente des hierarchischen kombinierten Endpunkts nach 12 Monaten wird im Folgenden zusammengefasst.

Gesamtmortalität

Es gibt derzeit keine Konsensuserklärung für den Bereich der Trikuspidalklappe; daher wurden die Studiendesign-Prinzipien und Endpunktdefinitionen des Mitral Valve Academic Research Consortium (MVARC) als Grundlage für das Design der pivotalen Studie TRISCEND II verwendet (Stone, Adams et al. 2015, Stone, Vahanian et al. 2015). In der MVARC-Konsensuserklärung wird festgestellt, dass die Gesamtmortalität ein objektiver Endpunkt ohne Verzerrung ist und in den primären Wirksamkeitsendpunkt einbezogen werden sollte (als eigenständige Messgröße

oder als Teil eines kombinierten Endpunkts), wenn realistischerweise zu erwarten ist, dass eine Reduktion der Insuffizienz das Überleben verbessern könnte (Stone, Adams et al. 2015, Stone, Vahanian et al. 2015). Zudem wies die FDA auf der TCT 2019 darauf hin, dass Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz-(HF-)Hospitalisierung wichtige Faktoren für den primären Endpunkt in pivotalen Studien sind (Raben 2019).

Aus der aktuellen Literatur geht hervor, dass das Risiko für Gesamtmortalität und kardiale Mortalität mit zunehmendem TI-Schweregrad steigt (Nath, Foster et al. 2004, Lee, Song et al. 2010, Topilsky, Nkomo et al. 2014, Bar, Schwartz et al. 2018, Benfari, Antoine et al. 2019, Wang, Fulcher et al. 2019, Chorin, Rozenbaum et al. 2020, Messika-Zeitoun, Verta et al. 2020). Chorin et al. untersuchten vor kurzem den Zusammenhang zwischen TI-Schweregrad und Mortalität durch Auswertung von Echokardiogrammen von 33.305 konsekutiven Patienten mit einer medianen Nachbeobachtung von bis zu 3,34 Jahren. Die Autoren berichteten Kaplan-Meier-Schätzungen der 1-Jahres-Mortalität von 7,7 % für Patienten mit keiner/minimaler TI, 16,8 % für Patienten mit leichter TI, 29,5 % für Patienten mit mittelschwerer TI und 45,6 % für Patienten mit schwerer TI (Webb, Chuang et al. 2022). Darüber hinaus wurde in paarweisen Analysen von 536 Patienten mit schwerer TI trotz medizinischer Therapie (268 Patienten mit Transkatheter-TV-Intervention und 268 Kontrollen/Patienten ohne Intervention) festgestellt, dass Patienten nach Transkatheter-TV-Intervention eine niedrigere 1-Jahres-Mortalität hatten ($23 \pm 3\%$ vs. $36 \pm 3\%$; $p = 0,001$). Zudem ist die Kaplan-Meier-Mortalitätsschätzung von 6,0 % nach 1 Jahr für Patienten in der TRISCEND-Studie vergleichbar mit der Mortalitätsschätzung von 7,7 % für Patienten mit keiner/leichter TI und unterscheidet sich eindrucksvoll von der Mortalitätsschätzung von 45,6 % für Patienten mit schwerer TI (Webb, Chuang et al. 2022), was die Erwartung unterstützt, dass die Reduktion der TI das Überleben verbessern könnte (Chorin, Rozenbaum et al. 2020). Deshalb wurde bestimmt, dass die Gesamtmortalität, der schlimmstmögliche klinische Ausgang für Patienten mit TI, eine valide und kritische Komponente des hierarchischen primären Endpunkts ist.

RVAD-Implantation oder Herztransplantation

Der Zeitpunkt der chirurgischen Trikuspidalintervention ist nach wie vor umstritten, vor allem aufgrund der begrenzten verfügbaren Daten und ihrer Heterogenität (Desai, Vargas Abello et al. 2013, Dreyfus, Ghalem et al. 2018, Calafiore, Lorusso et al. 2020, Lee, Jeong et al. 2021, Otto, Nishimura et al. 2021). Wenn jedoch der richtige Zeitpunkt verpasst wird, besteht ein Risiko, dass der Patient eine irreversible rechtsventrikuläre Dysfunktion entwickelt. Wenn die rechtsventrikuläre Funktion sich trotz Behandlung mit dem EVOQUE-System oder OMT verschlechtert und zu terminaler Rechtsherzinsuffizienz führt, die möglicherweise ein RVAD oder eine Herztransplantation notwendig macht, ist dies ein ziemlich ungünstiger Therapieverlauf. Aus diesem Grund kann die RVAD-Implantation oder Herztransplantation neben dem Tod als ein wichtiger Indikator für die Beurteilung der klinischen Signifikanz betrachtet werden. Deshalb wurde es als valide erachtet, die RVAD-Implantation oder Herztransplantation als eine Komponente des hierarchischen primären Endpunkts zu berücksichtigen.

Trikuspidalklappenoperation oder perkutane Trikuspidalintervention

Nach Behandlung mit dem EVOQUE-System kann ein Risiko für unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit dem Produkt oder dem Indexeingriff, die eine Intervention an der Trikuspidalklappe erfordern, nicht ausgeschlossen werden. Ein solches potenzielles Risiko bei Anwendung des EVOQUE-Systems wird im CIP der pivotalen Studie TRISCEND II und in der Gebrauchsinformation des Produkts beschrieben. Zu den möglichen Ereignissen zählen Klappenmigration, -fehlage, -embolisation und Verschlimmerung der Trikuspidalinsuffizienz. Klappenmigration, -fehlage oder -embolisation sind bekannte potenzielle Komplikationen bei Klappenreparatur und Klappenersatz. Die publizierten Raten von Klappenembolisation und -migration für den Transkatheter-Aortenklappenersatz liegen im Bereich von 0,2 % bis 6 % (Cribier, Eltchaninoff et al. 2006, Svensson, Dewey et al. 2008, Tay, Gurvitch et al. 2011, Scarsini, Maria et al. 2019). Interventionen an der Trikuspidalklappe zur Behandlung solcher eingetretenen unerwünschten Ereignisse können von wesentlicher Bedeutung für die Erhebung von Sicherheitsdaten zum EVOQUE-System sein. Insbesondere Trikuspidalklappeninterventionen zur Behandlung einer verschlimmerten Insuffizienz können ein wichtiger Indikator für die Beurteilung der Wirksamkeit des EVOQUE-Systems sein, wenn man berücksichtigt, dass der Schweregrad der Insuffizienz sich auf die Prognose (bzw. das Überleben) der Patienten auswirkt. Deshalb wurde die Trikuspidalklappenoperation bzw. perkutane Trikuspidalklappenintervention als eine valide Komponente des hierarchischen primären Endpunkts erachtet.

Annualisierte Häufigkeit von Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen

Patienten mit symptomatischer schwerer TI erhalten zunächst eine medikamentöse Therapie zur Linderung ihrer Symptome. Die pivotalen Studie TRISCEND II umfasst Patienten mit Zeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz oder nach einer TI-bedingten Herzinsuffizienz-Hospitalisierung trotz medizinischer Therapie. Bei diesen Patienten ist durch eine Reduktion der TI eine klinische und funktionelle Verbesserung zu erwarten. Daten der TRISCEND-Studie deuten darauf hin, dass eine Reduktion oder Beseitigung der TI mit der EVOQUE Klappe den natürlichen Verlauf der Erkrankung stoppen und das Auftreten von Zeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz, die eine Hospitalisierung erfordern, reduzieren kann. Darüber hinaus haben neuere Studien mit Transkatheter-Trikuspidalklappeninterventionen gezeigt, dass eine Reduktion der TI mit weniger Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz assoziiert ist (Besler, Orban et al. 2018, Mehr, Taramasso et al. 2019, Orban, Rommel et al. 2020). Die Linderung von Herzinsuffizienzsymptomen kann jedoch begrenzt sein, wenn trotz der Teilnahme an dieser Studie und Behandlung mit dem EVOQUE-System eine residuale Trikuspidalinsuffizienz persistiert. Und auch wenn die Symptome durch die Reduktion oder Beseitigung der TI vorübergehend gelindert werden, kann ein Risiko, dass die vollständige Beseitigung der TI durch dieses Klappenimplantat bei einigen Patienten die Belastung des rechten Ventrikels erhöht und eine Rechtsherzinsuffizienz verursacht, nicht ausgeschlossen werden. Demzufolge kann es zu wiederholter Hospitalisierung aufgrund der Entwicklung von Herzinsuffizienzsymptomen kommen, obwohl sich die Trikuspidalinsuffizienz nicht so stark verschlimmert, dass eine zusätzliche therapeutische Intervention an der Trikuspidalklappe erforderlich ist.

Hahn et al. haben die Herzinsuffizienz-Hospitalisierung als einen wichtigen Endpunkt für eine TI-Therapiestudie hervorgehoben (Hahn, Ben-Yehuda et al. 2019). Außerdem wurde die Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in der MVARC-Erklärung als ein Indikator für die primäre Endpunktbeurteilung aufgelistet (Stone, Vahanian et al. 2015). Wie bereits erwähnt, hat die FDA in den USA ebenfalls darauf hingewiesen, dass die Herzinsuffizienz-Hospitalisierung ein wichtiger primärer Endpunkt in der pivotalen Studie zur TI ist (Raben 2019). Aus diesen Gründen ist es wichtig zu untersuchen, ob es zu einer Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz kommt, um die Wirksamkeit der Behandlung mit dem EVOQUE-System zu beurteilen. Deshalb wurde die annualisierte Rate von Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen als eine valide Komponente des hierarchischen primären Endpunkts erachtet.

Verbesserung der Lebensqualität (gemäß KCCQ-Gesamtscore)

Die Verwendung von Beurteilungen der Lebensqualität (QOL) als Beleg für die Implantatwirksamkeit wird vom MVARC sowie in ISO 5840-3:2021 und ISO 5840-1:2021 empfohlen (Stone, Adams et al. 2015, International Organization for Standardization 2021b, International Organization for Standardization 2021a). Die FDA in den USA hat ferner darauf aufmerksam gemacht, dass QOL-Faktoren wichtig sind und als Komponente eines hierarchischen primären Endpunkts berücksichtigt werden können (Raben 2019). Es gibt zwar verschiedene Instrumente zur QOL-Beurteilung, doch der Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) wurde als geeignet für die Verwendung im kombinierten primären Endpunkt der pivotalen Studie TRISCEND II erachtet. Der KCCQ ist ein Patientenfragebogen, der die körperliche Funktion, Symptomatik (Häufigkeit, Schweregrad und jüngste Veränderung von Symptomen), soziale Funktion, das Selbstvertrauen und Wissen sowie die Lebensqualität quantifiziert. Verbesserungen des KCCQ-Scores von > 10 und > 20 Punkten gelten als große bis sehr große klinische Veränderungen (Spertus, Peterson et al. 2005, Spertus, Jones et al. 2020). Diese Skala ermöglicht es, Veränderungen der Lebensqualität mit hoher Sensitivität nach einer Verbesserung oder Verschlimmerung einer Erkrankung zu beurteilen. Greene et al. zeigten, dass eine Verbesserung des KCCQ-Scores von fünf Punkten oder mehr mit einem geringeren Gesamt-Mortalitätsrisiko und einem verringerten kombinierten Risiko von Gesamtmortalität oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung verbunden war (Greene, Butler et al. 2021). Überdies wurde gezeigt, dass der KCCQ-Score eine hoch zuverlässige, reaktive und valide Messgröße für Symptomatik, funktionellen Zustand und Lebensqualität bei Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenstenose ist (Arnold, Spertus et al. 2013). Der KCCQ hat sich auch in klinischen Studien zu Transkatheter-Trikuspidalklappenimplantaten etabliert (Nickenig, Weber et al. 2019a, Nickenig, Weber et al. 2019b, Davidson, Lim et al. 2021, Kodali, Hahn et al. 2021, Lurz, Stephan von Bardeleben et al. 2021, Nickenig, Weber et al. 2021). Wir kamen daher zu dem Schluss, dass der KCCQ eine geeignete Komponente des hierarchischen primären Endpunkts ist.

Verbesserung der NYHA-Funktionsklasse

Das einfachste Klassifikationssystem zur Beschreibung des Schweregrades der Herzinsuffizienz sind die

Funktionsklassen der New York Heart Association (NYHA). Die NYHA-Funktionsklassifikation beschreibt den ärztlich beurteilten Schweregrad von Herzerkrankungen entsprechend der Schwere der Herzinsuffizienz-Symptomatik und der Einschränkungen der körperlichen Aktivität (McDonagh, Metra et al. 2021). Obwohl ihre Reproduzierbarkeit und Validität eingeschränkt sein kann, ist die funktionelle NYHA-Klassifikation ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität (Madsen, Hansen et al. 1994, Ahmed, Aronow et al. 2006) und wird in der klinischen Praxis breit angewendet, um die Eignung von Patienten für Therapiestrategien zu bestimmen, was zeigt, dass es Beispiele für die Verwendung dieser Klassifikation gibt (Heidenreich, Bozkurt et al. 2022).

Spertus et al. zeigten, dass die NYHA-Klassifikation neben dem KCCQ-Score und dem 6-Minuten-Gehtest (6MWD) klinische Veränderungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz am empfindlichsten anzeigten und ihre Veränderungsmuster der Stärke und Richtung der klinischen Veränderung entsprachen (Spertus, Peterson et al. 2005).

Die Verwendung der NYHA-Klassifikation als Beleg für die Implantatwirksamkeit wird vom MVARC sowie in ISO 5840-3:2021 und ISO 5840-1:2021 empfohlen (Stone, Adams et al. 2015, International Organization for Standardization 2021b, International Organization for Standardization 2021a). Eine Verbesserung der NYHA-Funktionsklasse wird bei TTVr nach der Implantation häufig berichtet (Orban, Besler et al. 2018, Fam, Braun et al. 2019, Nickenig, Weber et al. 2019a, Nickenig, Weber et al. 2019b, Rommel, Besler et al. 2019, Davidson, Lim et al. 2021, Kitamura, Fam et al. 2021, Lurz, Stephan von Bardeleben et al. 2021, Nickenig, Weber et al. 2021). Daher wurde die NYHA-Klasse als ein wichtiger Indikator zur Bestimmung der klinischen Ergebnisse bei Patienten, die mit dem EVOQUE-System behandelt werden, erachtet und als Komponente des hierarchischen primären Endpunkts berücksichtigt.

Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD)

Die 6-Minuten-Gehstrecke ist ein Maximalbelastungstest, der die Beurteilung der Belastungsfähigkeit von Patienten ermöglicht, ohne dass ein Spezialgerät erforderlich ist. Die minimale klinisch bedeutsame Strecke im 6-Minuten-Gehtest für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beträgt etwa 32 Meter, wobei eine Veränderung von ca. 45 Metern eine signifikante Veränderung der aeroben Kapazität bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedeutet (Shoemaker, Curtis et al. 2012, Shoemaker, Curtis et al. 2013). Bittner et al. berichteten, dass der 6-Minuten-Gehtest ein sicheres und einfaches klinisches Instrument ist, das die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion stark und unabhängig vorhersagt (Bittner, Weiner et al. 1993). Ferner wird der 6MWD häufig angewendet, und es hat sich gezeigt, dass sich der 6MWD nach Transkatheter-Trikuspidalintervention verbessert (Nickenig, Kowalski et al. 2017, Orban, Besler et al. 2018, Nickenig, Weber et al. 2019a, Nickenig, Weber et al. 2019b, Kodali, Hahn et al. 2021, Sugiura, Vogelhuber et al. 2021). Deshalb wurde der 6MWD als eine der Komponenten des hierarchischen primären Endpunkts ausgewählt.

Sekundäre Endpunkte

Echokardiographische Endpunkte

- Die Reduktion des TI-Schweregrades (beurteilt nach TI-Grad und quantitativen Messgrößen), gemessen mittels TTE vor und nach Implantation zur Baseline und bei der Entlassung, wird der echokardiographische Endpunkt gemäß Beurteilung durch das zentrale Echo-Labor sein, der für die Roll-in-Kohorte, die randomisierte Kohorte (nur Prüfgruppe) und die TRISCEND-II-Registry-Kohorte berichtet wird. Der TI-Schweregrad wird nach der von R. Hahn beschriebenen 5-stufigen Skala (keine/minimal, leicht, mittelschwer, schwer, massiv, torrential) beurteilt (Hahn and Zamorano 2017).

Klinische Endpunkte

Die folgenden klinischen Endpunkte werden separat für die Roll-in-, die randomisierte und die TRISCEND-II-Registry-Kohorte nach 12 Monaten und danach 5 Jahre lang einmal jährlich beurteilt:

- Gesamtmortalität
- Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen
- Nicht elektive Trikuspidalklappen-Reintervention (perkutan oder chirurgisch)
- Dauerhafte RVAD-Implantation oder Herztransplantation
- Notwendigkeit einer abdominalen Parazentese

Sicherheitsendpunkt (30-Tage-Sicherheitsendpunkt)

Nach 30 Tagen wird die Sicherheit in der Prüfgruppe als kombinierter Endpunkt der folgenden MAEs analysiert:

- Kardiovaskuläre Mortalität
- Myokardinfarkt (MI)
- Schlaganfall
- Neu notwendige Nierenersatztherapie
- Schwere Blutung (tödliche, lebensbedrohliche, ausgedehnte oder schwere Blutung gemäß Definition nach MVARC)
- Nicht elektive perkutane oder chirurgische Trikuspidalklappen-Reintervention
- Schwere Komplikationen an der Zugangsstelle oder vaskuläre Komplikationen
- Größere kardiale strukturelle Komplikationen infolge von zugangsbedingten Problemen
- Produktbedingte Lungenembolie
- Arrhythmie und Reizleitungsstörung, die einer permanenten Stimulation bedarf

In der pivotalen Studie TRISCEND II sind schwere unerwünschte Ereignisse (MAE) definiert als kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, Schlaganfall, neu erforderliche Nierentherapie, schwerwiegende Blutung (tödliche, lebensbedrohliche, ausgedehnte oder schwere Blutung gemäß Definition nach MVARC (Stone, Adams et al. 2015)), nicht elektive Trikuspidalklappen-Reintervention (perkutan oder chirurgisch), schwere Zugangsstellen- und Gefäßkomplikationen, schwere kardiale strukturelle Komplikationen infolge von zugangsbedingten Problemen, produktbedingte Lungenembolie, Arrhythmie und Reizleitungsstörung, die einen permanenten Schrittmacher erfordert.

Dieser Endpunkt vergleicht den Anteil der mit EVOQUE behandelten Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen nach 30 Tagen mit einem vorgegebenen Leistungsziel von 70 % (Indifferenzspanne von 25 % plus angenommene wahre Rate von 45 %); dieses stützt sich auf 7-jährige (2011–2018) Abrechnungsdaten der US Centers for Medicare für Patienten, die sich einer isolierten Trikuspidalklappenoperation unterzogen.

5. (Optional) Studientyp

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TRISCEND II ist eine prospektive, globale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte klinische Pivotalstudie. Das primäre Ziel der TRISCEND-II-Studie ist die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit des EVOQUE-Systems mit OMT verglichen mit OMT allein in der Behandlung von Patienten mit mindestens schwerer Trikuspidalinsuffizienz. Bis zu 400 geeignete Patienten werden an bis zu 90 Studienzentren weltweit im Randomisierungsverhältnis 2:1 für das EVOQUE-System mit OMT (267 Patienten) oder für OMT allein (133 Patienten) randomisiert. Die Randomisierungszuteilung wird mithilfe des Randomisierungsmoduls des Systems zur elektronischen Datenerfassung (EDC) generiert. Das Randomisierungsschema beruht auf Zufallsblöcken und wird nach Prüfzentren stratifiziert.

Alle Patienten werden für 30 Tage, nach 3 Monaten (nur Lebensqualitätsfragebogen), 6 Monaten, 12 Monaten und jährlich bis nach 5 Jahren nachbeobachtet. Jeder Patient mit implantiertem Prüfprodukt wird auch am Ende des Eingriffs und bei der Entlassung (oder 7 Tage nach dem Indexeingriff, je nachdem, was zuerst eintritt) nachuntersucht.

Datenverblindung der randomisierten kontrollierten Studie

Um eine operative Verzerrung zu minimieren, wurden verschiedene Maßnahmen festgelegt, unter anderem:

- Ein verblindetes Biometrie-Team wird die primären Endpunktanalysen und die sekundären Analysen durchführen.
- Ein internes verblindetes Leitungsteam (Direktor und höhere Ebene) wird bezüglich der einzelnen Datenlisten und der Gesamtdaten für die primären und sekundären Endpunkte verblindet bleiben, bis die Vorbereitung der PMA-Einreichung bei der FDA in den USA beginnt.

Die gesamte Datenbearbeitung und die Datenanalysen durch die Projektstatistiker und Projekt-Statistikprogrammierer werden so lange in Bezug auf die Behandlungszuteilungen der einzelnen Patienten verblindet durchgeführt, bis die Datenbank entblindet wird, was nach der Datenbanksperrung für die Analyse des primären Endpunkts und den klinischen Studienbericht der Fall sein wird. Separate unabhängige und/oder unverblindete Statistiker/Programmierer außerhalb des Studienteams werden verantwortlich sein für:

- Die Bereitstellung unverblindeter Analysen, falls diese vom Data Safety Monitoring Board (DSMB) vor der Datenbanksperrung für die primäre Endpunktanalyse angefordert werden.
- Die Bereitstellung verblindeter Datenauszüge für die Projektstatistiker und Projekt-Statistikprogrammierer nach Entfernung der Randomisierungszuteilungen und weiterer Datensätze/-felder, die die Behandlungszuteilung offenlegen könnten. Eine genaue Beschreibung der Entfernung der Datensätze und Datenfelder findet sich in der Spezifikation der verblindeten Datenextraktion.
- Die Durchführung von Aufgaben, die aufgrund der Verblindung nicht von den Projektstatistikern und Projekt-Statistikprogrammierern durchgeführt werden können, wie z. B. die Erstellung von Analysedatensätzen sowie Tabellen, Listen und Abbildungen.

Eine separate Datenspeicherung (z. B. durch Datei- und Ordner-Sharing) wird eingerichtet, um den unverblindeten Datenausgang zu hosten. Nur die benannten unverblindeten Statistiker/Programmierer erhalten Zugriff darauf. Das Flussdiagramm des Datenverarbeitungsprozesses ist in Abb. 9 (gemäß Literaturliste Abschnitt IV Nr. 5) dargestellt. Zusätzlich zur Verblindung der Projektstatistiker und Projekt-Statistikprogrammierer wird der Zugriff auf die RAVE-Datenbank je nach Berechtigung gewährt oder eingeschränkt. Die Teams Datenmanagement, Klinische Sicherheit und die klinischen Monitoren werden Zugriff auf die Datenbank erhalten. Das Studienmanagement hat eventuell eingeschränkten Zugang zur Datenbank. Das Personal, das die Zahlungen nach Vollständigkeit der Daten bearbeitet, erhält eventuell Zugriff, bis die Integration von RAVE und Clinical Trial Management System (CTMS) abgeschlossen ist. Sonstige Personen (einschließlich des CEC) haben eingeschränkten oder überhaupt keinen Zugriff auf die Datenbank. Das zentrale Echo-Labor kann beispielsweise nur auf die Formulare der Echokardiogramme zugreifen. Ausnahmen bezüglich des Datenbankzugriffs werden zusammen mit einer Begründung und Angabe der Dauer des Zugriffs dokumentiert.

Eine genaue Beschreibung der Datenbank-Zugriffsberechtigungen nach Rollen findet sich im Dokument RAVE Role Access Matrix, das vom Datenmanagement geführt wird. Der Prozess für die Genehmigung des Nutzerzugriffs auf das RAVE EDC-System wird eingehalten.

6. (Optional) Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

Die pivotale Studie TRISCEND II sieht verschiedene Maßnahmen zur Gewährleistung der Studienintegrität und Qualitätskontrolle vor, die im Folgenden beschrieben werden:

Prüfarztqualifikation und Auswahlkriterien

Die leitenden Prüfarzte müssen als interventionelle Kardiologen oder Herz-Thorax-Chirurgen bei der Ärztekammer registriert sein (oder Entsprechendes), über Erfahrung in der Durchführung der Transkatheter-Herzklappenreparatur und des Transkatheter-Herzklappenersatzes verfügen und für perkutane koronare Interventionen und strukturelle Herzeingriffe sowie für das Management des Zugangssitus qualifiziert sein.

CIP-Schulung

Mitarbeitende oder Beauftragte des Sponsors führen Studieninitiierungsbesuche durch, um den CIP, die Verfahren zur Identifizierung geeigneter Patienten, Anweisungen zur Datenerfassung, Methoden zur Einholung von Daten aus alternativen Quellen und Zeitpläne für die Nachbeobachtung zu besprechen.

Die laufende Schulung kann in einer der folgenden Formen durch den Sponsor oder dessen Beauftragten erfolgen: Präsenzs Schulung/persönlich vor Ort, Telekonferenz, virtuell/per Video, online oder lesen und besprechen.

Nachschulungen können für Prüfzentren, die den CIP oder das Implantationsverfahren nicht genau eingehalten haben, oder nach Ermessen des Sponsors durchgeführt werden.

Produkt- und Verfahrensschulung für EVOQUE TTVR

Der Eingriff zur Implantation des EVOQUE-Systems darf nur von qualifizierten Prüfarzten durchgeführt werden, die mit Verfahren und Techniken zur Behandlung von strukturellen Herzerkrankungen vertraut sind. Ein formales Schulungsprogramm, bestehend aus theoretischen und praktischen Sitzungen, wird mit den beteiligten Prüfarzten und dem identifizierten Studienpersonal an jedem Prüfzentrum vor der Behandlung von Patienten durchgeführt.

Die pivotale Studie TRISCEND II soll die Sicherheit und Wirksamkeit des EVOQUE-Systems ohne die verzerrenden Daten aus den Frühstadien der Lernkurve für ein komplexes Medizinprodukt nachweisen. Zusätzlich zu den theoretischen und praktischen Schulungssitzungen müssen Ärzte und Prüfzentren, die keine Erfahrung mit dem EVOQUE-System haben, mindestens 1 Roll-in-Patienten, bis zu maximal 3 erfolgreiche Patienten pro Prüfzentrum rekrutieren, um Erfahrung im Rahmen des CIP der TRISCEND-II-Studie vor der Randomisierung von Patienten an ihrem Prüfzentrum zu sammeln.

Prüfzentren/Operateure, die bereits Erfahrung mit der Implantation des EVOQUE-Systems haben, können vom Roll-in-Erfordernis befreit werden.

Mitarbeiter des Sponsors oder verbundener Unternehmen stehen zur Verfügung, um Unterstützung in technischen Aspekten des Produktes/Verfahrens zu leisten. Die Schulung wird dokumentiert.

Monitoring

Alle Prüfzentren werden einem regelmäßigen Monitoring durch den Sponsor oder einen Beauftragten unterzogen, um die Einhaltung des TRISCEND II CIPs und des Prüfarztvertrags zu gewährleisten und sicherzustellen, dass alle Studienpatienten ordnungsgemäß ihre Einwilligung erteilt haben. Der Monitor stellt sicher, dass die ausgefüllten eCRFs den Originaldokumenten entsprechen, und klärt Differenzen in Zusammenarbeit mit dem Prüfzentrum durch elektronisch erzeugte Rückfragen oder formale Einzelmaßnahmen.

Der Studienmonitor bleibt während der gesamten Dauer der Studie in engem Kontakt mit dem Prüfzentrum, um erforderliche Materialien (z. B. Studienformulare usw.) bereitzustellen, Fragen zu beantworten und sicherzustellen, dass der Prüfarzt für eine ausreichende Personalbereitstellung sorgt. Der Studienmonitor ist dafür verantwortlich, zu überprüfen, ob die Patienten die Einwilligungserklärung wie vorgeschrieben unterzeichnet haben, die in den eCRFs aufgezeichneten Daten zu überprüfen und das Prüfzentrum regelmäßig zu besuchen, um den Fortgang der Studie sowie die Einhaltung des TRISCEND II CIPs und der für die Studie geltenden Vorschriften zu überprüfen.

Datenmanagement

Der Sponsor sorgt für das Datenmanagement über ein sicheres, passwortgeschütztes EDC-System, das über das Internet zugänglich ist. Passwörter werden an für das Datenmanagement zuständige Mitarbeiter ausgegeben, um die Vertraulichkeit und den Datenschutz durch verschiedene Zugangsstufen zum Computersystem zu gewährleisten.

Data Safety Monitoring Board

Das Data Safety Monitoring Board (DSMB) wird aus unabhängigen Ärzten bestehen, die keine Prüfärzte der Studie sind. Sie sind dafür verantwortlich, die während der Studie berichteten zusammengefassten Sicherheitsdaten zu prüfen und zu beurteilen, ob die Gesamtsicherheit der Studie akzeptabel bleibt. Das DSMB führt regelmäßige Überprüfungen im Verlauf der Studie gemäß den in den DSMB-Statuten beschriebenen Verfahren durch. Die Tätigkeiten des DSMB, einschließlich der Rollen und Verantwortlichkeiten, Verfahrensweisen sowie der Überwachungskriterien, werden in den DSMB-Statuten festgelegt.

Clinical Events Committee (CEC)

Das Clinical Events Committee (CEC) wird aus unabhängigen Ärzten bestehen, die keine Prüfärzte der Studie sind. Sie sind dafür verantwortlich, die einzelnen definierten unerwünschten Ereignisse im Verlauf der Studie zu prüfen und zu adjudizieren. Eine CEC Charter, die erarbeitet werden wird, wird die Rollen und Verantwortlichkeiten, die Verfahrensweisen und die Definitionen, die vom CEC bei der Adjudizierung zu verwenden sind, beschreiben.

Central Screening Committee

Ein Central Screening Committee (CSC) setzt sich aus Mitgliedern zusammen, die an der Studie beteiligt sind. Die Aufgabe des CSC ist, die vorgelegten Fälle zu überprüfen, um festzustellen, ob der Patient ein geeigneter Kandidat für die Studie ist, wobei der Fokus auf der Bestätigung der Eignung für die Rekrutierung liegt. Das CSC setzt sich zusammen aus:

- 3 stimmberechtigten Mitgliedern:
 - Zwei Personen aus dem interdisziplinären Central Screening Committee
 - Ein Vertreter des zentralen Echokardiographie-Labors
 - Vertreter von Edwards Clinical (verantwortlich für Vermittlung)

Zentrales Labor für echokardiographische Bildgebung

Ein unabhängiges zentrales Labor für echokardiographische Bildgebung (ECL) wird zur Beurteilung der Echokardiogramme eingesetzt. Die Aufnahme der Echokardiogramme soll gemäß den Empfehlungen im Handbuch des Zentrallabors erfolgen. Das ECL ist im Central Screening Committee vertreten und bestätigt, ob die echokardiographischen Patienteneignungskriterien erfüllt sind.

Zentrallabor für Lebensqualität

Ein unabhängiges Zentrallabor für Lebensqualität wird mit der Beurteilung der Lebensqualitätsinstrumente, die bei der Durchführung der Studie eingesetzt werden, beauftragt.

7. (Optional) Fallzahlabeschätzung und Studiendauer

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

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

Der hierarchische primäre kombinierte Endpunkt nach 12 Monaten wird nach der Finkelstein- Schoenfeld-Methode (Finkelstein and Schoenfeld 1999) analysiert, nachdem die 400 randomisierten Patienten das 12-Monats-Follow-up absolviert haben.

Basierend auf 2000 Prüfsimulationen mittels SAS-Software (Version 9.4) wird geschätzt, dass 400 Patienten eine Power von ca. 80,9 % für den Nachweis der Überlegenheit liefern. Das Joint Frailty Model wurde verwendet, um Mortalität, RVAD-Implantation oder Herztransplantation, Trikuspidalklappenoperation oder perkutane Trikuspidalintervention sowie HFH zu simulieren. Die KCCQ-Scores und der 6MWD zur Baseline und beim 1-Jahres-Follow-up werden unter Verwendung von Normalverteilungen simuliert. In der Simulation werden folgende Parameter verwendet:

- Die Mortalitätsrate nach 12 Monaten beträgt 13,5 % für die Gruppe mit EVOQUE-System mit OMT und 17 % für die Nur-OMT-Gruppe bei einer klinischen Äquivalenzschwelle von 1 Tag
- Die Rate der RVAD-Implantation oder Herztransplantation nach 12 Monaten beträgt 0,4 % für die Gruppe mit EVOQUE-System mit OMT und 0,5 % für die Nur-OMT-Gruppe
- Die Rate der Trikuspidalklappenoperation oder perkutanen Trikuspidalintervention nach 12 Monaten beträgt 1 % für die Gruppe mit EVOQUE-System mit OMT und 1,2 % für die Nur-OMT-Gruppe
- Die annualisierte Inzidenzrate von HFH nach 12 Monaten beträgt 27 % für die Gruppe mit EVOQUE-System mit OMT und 36 % für die Nur-OMT-Gruppe
- Die KCCQ-Gesamtsummenscores zur Baseline vs. 12-Monats-Follow-up sind: 20 Punkte (EVOQUE-System mit OMT) und 10 Punkte (Nur-OMT-Gruppe) mit einer klinischen Äquivalenzschwelle von 10 Punkten
- Der Anteil der Patienten in jeder NYHA-Funktionsklasse (I, II, III, IV) zur Baseline ist: (0, 0,216, 0,7, 0,084) für die Gruppe mit EVOQUE-System mit OMT und (0, 0,216, 0,7, 0,084) für die Nur-OMT-Gruppe. Der Anteil der Patienten in jeder NYHA-Funktionsklasse (I, II, III, IV) nach 12 Monaten ist: (0,302, 0,543, 0,144, 0,011) für die Gruppe mit EVOQUE-System mit OMT und (0,025, 0,375, 0,525, 0,075) für die Nur-OMT-Gruppe.
- Die 6MWD zur Baseline vs. 12-Monats-Follow-up sind: 40 Meter vs. 0 Meter (Gruppe mit EVOQUE-System mit OMT) mit klinischer Äquivalenzschwelle von 30 Metern
- Einseitige Typ-I-Fehlerrate von 2,5 %
- 10 % Ausfallrate nach 12 Monaten für Mortalität, dauerhafte RVAD-Implantation oder Herztransplantation, Trikuspidalklappenoperation oder perkutane Trikuspidalintervention und HFH, 10 % Ausfallrate für KCCQ bei Patienten, die nach 12 Monaten am Leben sind.

Die geschätzte Dauer der Studie beträgt 8 Jahre, gegliedert in die nachfolgend dargestellten Phasen, einschließlich Probandenrekrutierung und insgesamt 5-jähriges Follow-up. Der primäre Endpunkt wird beurteilt, nachdem alle Teilnehmenden das 12-Monats-Follow-up absolviert haben. Protokollspezifische Nachbeobachtungszeit erfüllen die Anforderungen von ISO 5840-1, welche empfiehlt, Endpunkte zum Zeitpunkt des Verfahrens, 30 Tage, zwischen 3 und 6 Monaten und mindestens 1 Jahr zu melden. Der Zeitpunkt der Endpunktbewertungen steht auch im Einklang mit MVARC, dass eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 5 Jahren empfiehlt. (Stone, Vahanian et al. 2015) (S. Abb. 10 gemäß Literaturliste Abschnitt IV Nr. 7)

6-Monats-Endpunkt

- Der primäre effektive Endpunkt ist nach 12 Monaten. Die FDA ist jedoch damit einverstanden, bereits frühere Daten am 6-Monats-Follow-up (definiert als „beschleunigte Phase“) zu prüfen, aber die Studie wird fortgesetzt, bis der primäre Endpunkt nach 12 Monaten erreicht ist.

8. (Optional) Studienkosten

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

Die pivotale Studie TRISCEND II wird schätzungsweise US\$ 45.000 pro Patient kosten; diese Schätzung basiert auf dem oben skizzierten Umfang, einschließlich Stichprobengröße, Anzahl der Prüfsentren, Anforderungen an die Datenerhebung, Studienaufsicht und Qualitätskontrollmaßnahmen.

9. Als Volltexte beigefügte Literatur

Laden Sie nachfolgend sämtliche von Ihnen in Abschnitt IV zitierten Quellen als Volltexte (als PDF-Datei) hoch.

Literaturliste

(55 Einträge vorhanden; Die angefügte Literatur steht als separater Download bereit.)

(optional) Hochvertrauliche Unterlagen zum Abschnitt IV werden auf einer DVD an den G-BA übermittelt.

Abschnitt V - Unterschrift

Hiermit erklärt das Krankenhaus,

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

Datum

08.11.2023

Name der Unterzeichnerin/des Unterzeichners

Martin Herwig

Unterschrift

Eine für das Krankenhaus im Umfang der vorstehenden Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 SGB V vertretungsberechtigte Person oder eine von ihr bevollmächtigte Person muss im nächsten Bearbeitungsschritt der Legitimierung die Unterschrift zum Abschnitt V leisten. Fehlt es an einer solchen Unterschrift, gilt die Information als nicht eingegangen. Beim Legitimierungsschritt sollte die Unterschrift möglichst in elektronischer Form unter Verwendung eines PDFs mit der qualifizierten elektronischen Signatur werden. Alternativ können Sie diese Seite ausdrucken, unterzeichnen und per Fax an die im Legitimierungsschritt genannte Faxnummer senden.