



IQWiG-Berichte – Nr. 1119

**Mikrovaskuläre Reperfusion
nach perkutaner
Koronarintervention bei
akutem Vorderwandinfarkt**

Bewertung gemäß § 137h SGB V

Auftrag: H20-01
Version: 1.0
Stand: 14.05.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Mikrovaskuläre Reperfusion nach perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.04.2021

Interne Auftragsnummer

H20-01

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An der §-137h-Bewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Katrin Dreck
- Thorsten Busan
- Moritz Felsch
- Naomi Fujita-Rohwerder
- Tatjana Hermanns
- Nadine Reinhardt
- Stefan Sauerland

Schlagwörter: Sauerstoff, Myokardinfarkt, Gerätezulassung, Risikoabschätzung, Nutzenbewertung

Keywords: Oxygen, Myocardial Infarction, Device Approval, Risk Assessment, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Kurzfassung	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Bewertung der übermittelten Unterlagen	3
2.1 Fragestellung	3
2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	3
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	6
2.2 Informationsbeschaffung	7
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken	7
2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	7
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	8
2.2.2 Suche in Studienregistern	8
2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	8
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	8
2.2.3 Studienselektion	8
2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	8
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	8
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	9
2.3 Studien zur angefragten Methode	9
2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	9
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	11
2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien	14
2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen	14
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	15
2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen	18
2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	18
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	19

2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien.....	19
2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	19
2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	20
3 Bewertung gemäß § 137h SGB V	22
4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie	23
4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie.....	23
4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie	27
5 Erfolgsaussichten einer Erprobung	33
6 Literatur	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung.....	11
Tabelle 2: Ergebnisse zu dichotomen patientenrelevanten Endpunkten.....	16
Tabelle 3: Ergebnisse zu stetigen patientenrelevanten Endpunkten	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aK	anfragendes Krankenhaus
AMI	akuter Myokardinfarkt
AO	Aqueous Oxygen
ARC	Academic Research Consortium
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CER	Clinical Evaluation Report (Klinische Bewertung)
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice (gute klinische Praxis)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
LAD	Left Anterior Descending (Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie)
LV	linksventrikulär
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MeSH	Medical Subject Headings
MRT	Magnetresonanztomografie
MVO	mikrovaskuläre Obstruktion
NACE	Net Adverse Clinical Events
PAS-Datenbank	Post-Approval Studies-Datenbank der U.S. Food and Drug Administration
PCI	perkutane Koronarintervention
pPCI	primäre perkutane Koronarintervention
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SSO ₂	SuperSaturatedOxygen (supergesättigter Sauerstoff)
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction (ST-Hebungsinfarkt)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode Mikrovaskuläre Reperfusion nach perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertungsunterlagen wurden dem IQWiG am 06.04.2021 übermittelt.

Die Mikrovaskuläre Reperfusion (SSO₂-Therapie) soll laut den Angaben im Übermittlungsformular nach einer erfolgreich durchgeführten primären perkutanen Koronarintervention (pPCI), d. h. im Anschluss an die Wiederherstellung der makrovaskulären Reperfusion mittels Stentimplantation, erfolgen. Die additive SSO₂-Therapie soll im Vergleich zur alleinigen pPCI dazu dienen, die durch Ischämie und makrovaskuläre Reperfusion bedingten Zellschäden zu verringern und funktionsfähiges Myokardgewebe zu erhalten bzw. die Infarktgröße zu beschränken.

Zur Bewertung der Methode lagen insgesamt 5 Studien vor. Es standen 2 randomisierte kontrollierte Studien, 1 nicht randomisierte vergleichende Studie und 2 Fallserien zur Verfügung. In den RCTs zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe (SSO₂-Therapie) im Vergleich zur Kontrollgruppe (alleinige pPCI) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. In diesen Studien war darüber hinaus die Präzision der Effektschätzer gering. Da aufgrund von Modifikationen der Behandlungsparameter der Intervention eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der RCTs auf die angefragte Variante der Methode nicht sicher angenommen werden kann, wurde außerdem die nicht randomisierte, vergleichende Studie herangezogen. Aus den Daten dieser Studie war kein Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in einer Größenordnung erkennbar, der nicht allein durch den Einfluss von Störgrößen plausibel erklärbar wäre.

Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h auf Basis der eingereichten Unterlagen weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode erkennen.

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich.

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode Mikrovaskuläre Reperfusion nach perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt beauftragt. Es handelt sich um eine Bewertung gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse. Die Bewertung erfolgte auf Basis der Unterlagen, die dem IQWiG am 06.04.2021 übermittelt wurden.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse

Die vorliegende Bewertung gemäß § 137h SGB V ist Teil des Gesamtverfahrens zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h SGB V.

Die §-137h-Bewertungen des Instituts stützen sich mindestens auf die gemäß 2. Kapitel § 33 und § 35 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [1] übermittelten Informationen. Diese umfassen die Informationen, die vom anfragenden Krankenhaus (aK) sowie vom Hersteller im Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (im Folgenden: Übermittlungsformular) und dessen Anlagen übermittelt wurden und Informationen, die von anderen Krankenhäusern und betroffenen Medizinprodukteherstellern im Ergänzungsverfahren dem G-BA zur Verfügung gestellt wurden. Die Bewertungen erfolgen unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung des G-BA.

Weitere Erläuterungen zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V sowie die veröffentlichten Übermittlungsformulare finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die Bewertung gliedert sich in die folgenden Kapitel: Angelehnt an die Struktur des Übermittlungsformulars werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.6 jeweils zunächst die Angaben des aK sowie des Herstellers und anderer Krankenhäuser / Hersteller aus dem Ergänzungsverfahren zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Bewertung dargestellt. Kapitel 3 enthält die Schlussfolgerung zur Bewertung gemäß § 137h. Im Falle einer Erprobungskonzipierung werden in Kapitel 4 die Eckpunkte einer Erprobungsstudie und in Kapitel 5 die Erfolgsaussichten einer Erprobung adressiert.

Bei Verweisen, die sich auf das Übermittlungsformular beziehen, ist zusätzlich der betroffene Abschnitt (I bis IV) angegeben. Verweise ohne Angabe eines Abschnitts I bis IV beziehen sich auf die vorliegende Bewertung.

2 Bewertung der übermittelten Unterlagen

Die folgenden Unterlagen wurden dem IQWiG für die vorliegende Bewertung übermittelt:

- Übermittlungsformular [2] einschließlich Anlagen.

Im Rahmen des Informationsergänzungsverfahrens des G-BA wurden keine weiteren Unterlagen eingereicht und übermittelt. Daher stammen sämtliche Unterlagen entweder vom aK oder vom Hersteller. Von wem welche Angaben stammen, wird im Folgenden nicht weiter differenziert.

Die vorliegende Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [3] erstellt.

2.1 Fragestellung

2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Fragestellung sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Indikation / Anwendungsgebiet

Im Übermittlungsformular werden als Indikation bzw. Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten „mit einem akuten transmuralen Myokardinfarkt der Vorderwand (auch: ST-Hebungsinfarkt der linken Koronararterie, LAD-STEMI; ICD-10-GM I21.0) unmittelbar im Anschluss an eine Revaskularisierung durch pPCI [(primäre perkutane Koronarintervention)] mit Stentimplantation“ benannt (Abschnitt II.2.3, S. 18). Der Vorderwandinfarkt oder anteriore Myokardinfarkt als „Unterform des STEMI“ (ST-Hebungsinfarkt) sei dabei durch einen „Verschluss der linken anterior absteigenden Koronararterie ([...] engl. LAD)“ charakterisiert (LAD-STEMI) (Abschnitt II.1.1, S. 13).

Zur Beschreibung des Anwendungsgebiets (Abschnitt II.2.3, S. 18) enthält das Übermittlungsformular außerdem den folgenden Eintrag:

„Konkret eignen sich für die Behandlung mit der [angefragten Methode] LAD-STEMI-Patienten, die das folgende klinische Profil aufweisen:

- *Alter ≥ 18 und < 80 Jahre*
- *Erfolgreiche Revaskularisierung per pPCI mit Stentimplantation, dokumentiert anhand eines Reststenose-Durchmessers < 50 % und einer TIMI- [(Thrombolysis in Myocardial Infarction)] Klassifikation (TIMI grade flow) $\geq II$ im Zielgefäß*
- *Weniger als 6 Stunden zwischen Symptombeginn und erfolgreicher Revaskularisierung*
- *Systemischer arterieller Sauerstoffpartialdruck $pO_2 \geq 10,7$ kPa oder 80 mmHg“.*

Darüber hinaus gebe es keine weiteren Anwendungsgebiete, in denen das Wirkprinzip der angefragten Methode bereits angewendet werde (Abschnitt II.4.3a, S. 27).

Die Darlegung zur Indikation entspricht den Angaben in der Gebrauchsanweisung [4]. Zudem werden im Übermittlungsformular eine Reihe von Kontraindikationen genannt, darunter „Herzklappenstenose oder -insuffizienz, perikardiale Erkrankung oder nicht ischämische Kardiomyopathie“, „kardiogener Schock“ und „schwere Mitralklappeninsuffizienz“ (Abschnitt II.2.3, S. 18), welche ebenfalls den Angaben in der Gebrauchsanweisung entsprechen [4].

Dem Übermittlungsformular zufolge empfehlen die aktuellen Leitlinien eine Einleitung der pPCI „innerhalb von 120 Minuten“, sodass davon auszugehen sei, dass „die meisten Patienten mit LAD-STEMI“ das Kriterium „erfolgreiche Revaskularisierung in < 6 h ab Symptombeginn“ erfüllen und „optimal von der [angefragten Methode] profitieren können“ (Abschnitt IIIA.5.8, S. 72f).

Das eingereichte CE-Zertifikat [5] enthält keine Angaben zum Anwendungsgebiet.

Intervention

Als Intervention wird im Übermittlungsformular die „Mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie zur additiven Behandlung bei akutem Vorderwandinfarkt“ beschrieben (Titel, Abschnitt I.4.2a, S. 9). Als alternative Methodenbezeichnungen finden sich die Begriffe „SuperSaturatedOxygen-Therapie“ und „SSO₂-Therapie“ (Abschnitt I.4.2b, S. 9). Im vorliegenden Bericht wird die Bezeichnung „SSO₂-Therapie“ verwendet.

Das „therapeutische Ziel“ dieser additiven Behandlung sei gemäß Übermittlungsformular eine „Verringerung der durch Ischämie und Reperfusion bedingten Zellschäden“, wodurch eine „Erhöhung des Erhalts von funktionsfähigem Myokardgewebe“ erreicht werden solle (Abschnitt II.2.1a, S. 15). Das „grundlegende Wirkprinzip“ der SSO₂-Therapie bestehe darin, durch „schnelle Diffusion von Sauerstoff in das ischämische Gewebe die mikrovaskuläre Obstruktion (MVO) und die Kaskade der Gewebenekrose gezielt im betroffenen Myokardgewebe zu unterbrechen und die Bildung von Narbengewebe (Infarktgröße) zu beschränken bzw. umzukehren“ (Abschnitt II.2.2, S. 17f).

Dem Übermittlungsformular zufolge werde die SSO₂-Therapie „im Herzkatheterlabor als Begleittherapie unmittelbar im Anschluss an eine primäre PCI durchgeführt“ (Abschnitt II.2.2, S. 17). Sie sei zur Anreicherung des arteriellen Blutes der Patientin oder des Patienten mit Sauerstoff und für dessen „Verabreichung im Versorgungsgebiet der linken vorderen absteigenden Koronararterie“ bestimmt (Abschnitt II.2.1a, S. 16). Zum Zwecke dieser „gezielten lokalen Behandlung“ erfolge eine Re-Infusion „in den Hauptstamm der linken Koronararterie“ (Abschnitt II.3.2, S. 22). Gemäß Übermittlungsformular laufe sie für die Dauer von 60 Minuten mit einer Blutflussrate von 100 ml/min (Abschnitt II.2.2, S. 17). Während der gesamten SSO₂-Therapie werde eine Antikoagulation durchgeführt, die sich an der „aktuellen

leitliniengerechten adjuvanten Therapie bei mit primärer PCI behandelten STEMI-Patienten“ orientiere (Abschnitt II.2.2, S. 17). Vor Entfernung des Applikationskatheters werde eine „weitere Koronarangiografie“ durchgeführt (Abschnitt II.2.2, S. 17). Die SSO₂-Therapie „verlängert die Gesamtzeit im Herzkatheterlabor um ungefähr 1 Stunde“ (Abschnitt IIIA.4.2, S. 41).

Für die Anwendung der SSO₂-Therapie seien dem Übermittlungsformular zufolge 3 Komponenten maßgeblich: das System („Konsole“) und das SSO₂-Applikationsset, bestehend aus der Kartusche und dem SSO₂-Applikationskatheter (Abschnitt II.3.1, S. 19). Derzeit gebe es nur einen einzigen zertifizierten SSO₂-Katheter, wobei es sich um einen „handelsüblichen Koronarangiografiekatheter“ der „Größe 5 F (AD)“ handelt (Abschnitt II.3.1, S. 21), wie er „regelmäßig im Rahmen von Angiographieuntersuchungen in der interventionellen Kardiologie verwendet“ wird (Abschnitt II.3.2, S. 22). Jedoch nur ein „im [...] SSO₂ Applikationsset inverkehrgebrachter Katheter“ dürfe als SSO₂-Applikationskatheter verwendet werden, „um die erforderliche Patientensicherheit zu gewährleisten“ (Abschnitt II.3.1, S. 21).

Es liegen eine FDA-Zulassung für die USA von 2019 und seit 2020 eine CE-Kennzeichnung für Europa vor (Abschnitt IIIA.1.5, S. 38).

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Als Vergleichsintervention und als bisherige Versorgung wird im Übermittlungsformular „entsprechend den Leitlinien“ die „unverzögliche Revaskularisierung der betroffenen Koronararterie mittels pPCI mit Implantation eines medikamentenfreisetzungsfähigen Stents [...] und begleitender antithrombotischer Therapie (Thrombozytenhemmer und Antikoagulantien)“ benannt (Abschnitt II.1.3, S. 14). Gemäß Abschnitt II.5, S. 28 sei die pPCI der „etablierte Goldstandard“.

Im Übermittlungsformular wird mehrfach darauf hingewiesen, dass derzeit keine „zusätzliche konkomitierende Therapie zur Abschwächung der Ischämie-Reperfusion-bedingten Schädigungen“ bei der pPCI durchgeführt werde (Abschnitte II.1.3, S. 14, II.4.1a, S. 24 und II.4.2a, S. 26). Daher bestehe „ein großer medizinischer Bedarf an neuartigen Therapien“, und gemäß Übermittlungsformular „erfüllt [die SSO₂-Therapie] diesen ungedeckten Bedarf [...] durch Reduzierung der Infarktgröße im Vergleich zum Standard der Behandlung, PCI mit Stenting allein“ (Abschnitt II.4.1a, S. 25). Das Wirkprinzip der SSO₂-Therapie, welches „die Schädigung im Myokardgewebe durch Förderung der mikrovaskulären Reperfusion“ adressiere, unterscheide sich von demjenigen der pPCI, das auf „die Wiederherstellung einer makrovaskulären Reperfusion“ abziele (Abschnitt II.4.2b, S. 27). Dadurch eröffne die SSO₂-Therapie eine „erweiterte Behandlungsoption“ für die intendierte Patientenpopulation (z. B. Abschnitt II.4.2b, S. 27).

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Der „wesentliche Vorteil“ der SSO₂-Therapie bestehe dem Übermittlungsformular zufolge in der Verringerung der Infarktgröße und damit der Senkung des Risikos für Mortalität und des Auftretens von Herzinsuffizienz sowie in der Verbesserung der Lebensqualität (Abschnitt II.5,

S. 28). Die SSO₂-Therapie diene dazu, „das Risiko für eine konsekutive Verschlechterung der Herzfunktion sowie in der Folge frühzeitige Mortalität zu minimieren“ (Abschnitt II.4.2b, S. 27). Des Weiteren reduziere die SSO₂-Therapie den Grad der linksventrikulären (LV) Dilatation oder Remodellierung und stabilisiere das LV-Volumen (Abschnitt II.4.1a, S. 25). Die SSO₂-Therapie „verbessert die klinischen Ergebnisse durch gezielte Behandlung des geschädigten Myokards“, während die alleinige pPCI „nicht die Schädigung des Herzmuskels“ [behandelt] (Abschnitt II.5, S. 28).

Gemäß Übermittlungsformular werde nicht mit einer „relevanten Verkürzung“ der durchschnittlichen Krankenhausverweildauer dieser Patientinnen und Patienten verglichen mit der konventionellen Behandlung gerechnet, da die durch die SSO₂-Therapie erwartete Reduzierung der Morbidität und des Mortalitätsrisikos in der Regel erst im Anschluss an einen regelhaften Krankenhausaufenthalt zu beobachten seien (Abschnitt II.4.1c, S. 26).

Hinsichtlich des Nutzens der SSO₂-Therapie im Vergleich zur alleinigen pPCI findet sich im Übermittlungsformular die Einschätzung, dass Studienergebnisse zu den „patientenrelevanten Endpunkten Mortalität und Herzinsuffizienz“ „den Zusatznutzen einer Behandlungsstrategie erkennen“ lassen. Die Ergebnissicherheit der vorliegenden Studien sei „ausreichend“ für die Schlussfolgerung, „dass die SSO₂-Therapie sicher und wirksam sowie im Umkehrschluss eindeutig nicht schädlich und nicht unwirksam ist“ (Abschnitt IIIA.5.8, S. 73).

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Indikation / Anwendungsgebiet

Die Darstellungen der Indikation und der Kontraindikationen im Übermittlungsformular sind nachvollziehbar und konsistent mit der Gebrauchsanweisung. Die pPCI ist bei Patientinnen und Patienten mit STEMI innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn die bevorzugte Repermutationsstrategie, sofern sie zügig durchgeführt werden kann, d. h. gemäß Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) innerhalb von 120 Minuten ab Stellung der STEMI-Diagnose bis zur PCI-vermittelten Reperfusion mittels Drahtpassage der Infarkt-bezogenen Arterie [6]. Da für die Indikation der angefragten Methode die erfolgreiche Durchführung der pPCI in weniger als 6 Stunden nach Symptombeginn festgelegt wurde, ist das Zeitkriterium dieser Empfehlung erfüllt. Das in Abschnitt 2.1.1 beschriebene Patientenkollektiv kann im Rahmen der Regelversorgung identifiziert werden und wird im vorliegenden Bericht als die Zielpopulation der Fragestellung bezeichnet.

Intervention

Die Darstellung der Intervention sowie die Erläuterung der maßgeblichen Therapiekomponenten sind nachvollziehbar. Die in Abschnitt 2.1.1 beschriebenen Behandlungsparameter werden der Bewertung der angefragten Methode zugrunde gelegt.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Den Angaben zur Vergleichsintervention bzw. zur bisherigen Versorgung im Übermittlungsformular wird gefolgt. Die in Abschnitt 2.1.1 beschriebene Versorgung der Zielpopulation deckt sich mit den Empfehlungen der DGK-Leitlinie [6] und stellt somit den aktuellen Versorgungsstandard in Deutschland dar.

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Den Angaben im Übermittlungsformular folgend sind die Endpunkte Mortalität und Herzinsuffizienz als patientenrelevant zu betrachten. Daneben werden die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Morbiditäts-Endpunkte Reinfarkt und Schlaganfall sowie weitere Endpunkte wie Revaskularisierung des Zielgefäßes, Rehospitalisierung, Krankenhausaufenthaltsdauer, Gesundheitszustand und (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse ([S]UEs) als relevant für die Bewertung erachtet.

Die kombinierten Endpunkte „net adverse clinical events“ (NACE) zusammengesetzt aus Tod, Reinfarkt, Revaskularisierung des Zielgefäßes, schwere Herzinsuffizienz, Stent-Thrombose und Major- oder Minor-Blutungen nach TIMI-Klassifikation bzw. „major adverse cardiac events“ (MACE) zusammengesetzt aus Tod, Reinfarkt, Revaskularisierung des Zielgefäßes und Schlaganfall werden im vorliegenden Bericht nicht betrachtet bzw. nur ergänzend dargestellt. Dies begründet sich darin, dass sich die Einzelkomponenten in ihrer Schwere zu stark unterscheiden, das heißt am Beispiel MACE ist die Revaskularisierung des Zielgefäßes hinsichtlich der klinischen Bedeutung als nicht gleichwertig zu den anderen 3 Ereignissen anzusehen; ähnliches gilt für NACE. Des Weiteren ist anzumerken, dass die NACE-Einzelkomponente Stent-Thrombose als rein angiografischer Endpunkt keine Patientenrelevanz besitzt.

Der im Übermittlungsformular beschriebene Endpunkt Infarktgröße ist weder als patientenrelevanter Endpunkt noch als validiertes Surrogat für die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität und Herzinsuffizienz zu interpretieren. Gleiches gilt für Endpunkte wie LV-Volumen, LV-Ejektionsfraktion, Änderungen in der Wandbewegung oder in der ST-Streckenhebung und mikrovaskuläre Obstruktion.

2.2 Informationsbeschaffung

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie zur Studienelektion (Abschnitt IIIA.5, S. 42ff) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken

2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Suche in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials gefordert. Diese wurde gemäß den Angaben im Übermittlungsformular durchgeführt.

2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die im Übermittlungsformular dargestellten Recherchen sind nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Suche in bibliografischen Datenbanken sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgenden Grund:

Es fehlen Schlagwörter sowie eine ausreichende Variation von Suchbegriffen für Indikation und Intervention. So beinhaltet die Suchstrategie z. B. die spezifischen MeSHs „Anterior Wall Myocardial Infarction“ und „ST Elevation Myocardial Infarction“ sowie den Freitextbegriff „acute myocardial infarction“, nicht aber den übergeordneten MeSH „Myocardial Infarction“ oder weitere Freitextbegriffe. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz sind. Beispielsweise konnte die im Antrag beigefügte Publikation Hanson 2015 [7] nicht durch die Suchsyntax in MEDLINE gefunden werden.

2.2.2 Suche in Studienregistern

2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Recherche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov sowie ICTRP Search Portal gefordert. Diese wurde gemäß den Angaben im Übermittlungsformular durchgeführt.

2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die im Übermittlungsformular dargestellte Suche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Suche in Studienregistern sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suche in ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. So wird keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Indikation in der Basic Search [8] berücksichtigt. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die vorliegende Bewertung sind.

2.2.3 Studienselektion

2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Im Abschnitt IIIA5.1 des Übermittlungsformulars werden Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiauswahl angegeben. Die Abschnitte IIIA5.2 und IIIA.5.3 bieten insgesamt ausreichend Informationen, um den Auswahlprozess nachvollziehen zu können. So wurde z. B. der Prozess der Auswahl von relevanten Studienpublikationen aus den Gesamttreffern der bibliografischen Recherche mithilfe eines Flussdiagramms (PRISMA-Statement) dargelegt.

2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die vorgenommene Selektion ist nachvollziehbar. Es ist davon auszugehen, dass aus dem Ergebnis von bibliografischer und Studienregisterrecherche die relevanten Studien vollständig selektiert wurden.

2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung

Die Recherche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Die Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern ist nicht sensitiv genug.

2.3 Studien zur angefragten Methode

2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zu den als relevant eingestuften Studien in Abschnitt IIIA sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studienpool

Im Übermittlungsformular werden 5 Studien (7 Publikationen) benannt, zu denen bereits Ergebnisse vorliegen (Abschnitt IIIA.5.5 Tabelle 2, S. 50).

Im Rahmen der Informationsübermittlung wurde darüber hinaus die „Klinische Bewertung“ (Clinical Evaluation Report [CER]; im Folgenden als solcher bezeichnet) zur Verfügung gestellt.

Studiencharakteristika

Bei der „Pilot-Studie“ (**Dixon 2002**) handele es sich dem Übermittlungsformular zufolge um eine prospektive Fallserie, bei der 29 Patientinnen und Patienten in den USA und der EU eingeschlossen worden seien. Als Endpunkte seien „klinische, elektrische, hämodynamische Instabilität während der Intervention“, „schwere unerwünschte kardiale Ereignisse während Krankenhausaufenthalt (in-hospital MACE)“ sowie „globale und regionale LV-Funktion“ erfasst worden. Angaben zur Intervention fehlen (Abschnitt IIIA.5.6.1 Tabelle 3, S. 51ff).

Im Übermittlungsformular werden 2 randomisierte Studien benannt, „AMIHOT I“ und AMIHOT II, die beide in den USA und der EU durchgeführt worden seien und in denen jeweils der Vergleich „pPCI + SSO₂ versus pPCI (standard of care)“ untersucht worden sei (Abschnitt IIIA.5.6.1 Tabelle 3, S. 51ff).

In „**AMIHOT I**“ (O’Neill 2007, Warda 2005) seien gemäß Übermittlungsformular 269 Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden. Als Sicherheitsendpunkt sei „30-Tages-Auftreten von Tod, Reinfarkt, erneuter Revaskularisierung des Zielgefäßes, Schlaganfall“ sowie als Wirksamkeitsendpunkte „Veränderung in RWMSI (regional wall motion score index) des Infarktareals [...], ST-Segmentkurvenverlauf [...], finale Myokardinfarktgröße [...]“ erfasst worden. Zudem sei „Post hoc“ eine „Teilpopulation (pPCI < 6 h nach Symptombeginn) in Bezug auf RWMSI“ ausgewertet worden. Des Weiteren habe eine „vorab festgelegte Teilstudie (Leiden Universität, pPCI < 6 h nach Symptombeginn) [die] Veränderung LV-Funktion und LV-Größe nach 1 Monat“ untersucht. Es wird auf die Publikation Warda 2005 verwiesen, die eine „separate Auswertung einer Teilpopulation“ enthalte (Abschnitt IIIA.5.6.1 Tabelle 3, S. 51ff).

Obwohl die Studie im Original „AMIHOT“ heißt, wird sie in diesem Bericht zur Vermeidung von Verwechslungen analog zum Übermittlungsformular und zum CER als „AMIHOT I“ bezeichnet, um sie von der im Folgenden beschriebenen Studie AMIHOT II zu unterscheiden.

In **AMIHOT II** (Stone 2009) seien gemäß Übermittlungsformular 301 Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden. Als Sicherheitsendpunkt sei „kombiniertes Auftreten von MACE nach 30 Tagen (Tod, Reinfarkt, Zielgefäß-Revaskularisierung, Schlaganfall; analog zu AMIHOT I)“ sowie als Wirksamkeitsendpunkt die „Infarktgröße nach 14 Tagen“ erfasst worden (Abschnitt IIIA.5.6.1 Tabelle 3, S. 51ff).

Bei der „Pilot-Studie zu IC-HOT („Optimized“ SSO₂ Pilot-Studie)“ (**Hanson 2015**) handele es sich dem Übermittlungsformular zufolge um eine prospektive Fallserie, bei der 20 Patientinnen und Patienten in den USA eingeschlossen worden seien. Als Endpunkte seien „Zielgefäßversagen nach 30 Tagen (kombinierter Endpunkt aus Tod, Reinfarkt, Zielgefäß-Revaskularisierung)“, „Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Stent-Thrombose, Blutung“ sowie „Infarktgröße, LV-Funktion, LV-Größe“ erfasst worden. Angaben zur Intervention fehlen (Abschnitt IIIA.5.6.1 Tabelle 3, S. 51ff).

Bei der gemäß Übermittlungsformular nicht randomisierten, vergleichenden Studie **IC-HOT** (David 2019, Chen 2020) seien 100 Patientinnen und Patienten in den USA eingeschlossen worden. Es sei der Vergleich „pPCI + SSO₂ versus propensity score matched pPCI (standard of care)“ untersucht worden. Als Sicherheitsendpunkt sei „kombiniertes Auftreten von NACE (net adverse clinical events) nach 30 Tagen [...]“ sowie als Wirksamkeitsendpunkte „Infarktgröße, LV-Funktion, LV-Größe nach 1 Monat“ erfasst worden. Zudem sei als „Langzeit klinisches Ergebnis“ ein „kombinierter Endpunkt aus Tod (alle Ursachen), Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung nach 1 Jahr“ untersucht worden. Es wird auf die Publikation Chen 2020 verwiesen, die „1-Jahres-Ergebnisse zu Mortalität und Auftreten [von] Herzinsuffizienz in IC-HOT-Population im Vergleich zu propensity score matched Population“ enthalte (Abschnitt IIIA.5.6.1 Tabelle 3, S. 51ff).

Hinweise im Übermittlungsformular zur Weiterentwicklung der Methode und Bezug zum Studienpool

Den Angaben im Übermittlungsformular ist zu entnehmen, dass die zur angefragten Methode zugehörigen Medizinprodukte weiterentwickelt wurden und bisher 3 Produktgenerationen existieren. In AMIHOT I und AMIHOT II sei das System der 1. Generation mit einem „ähnlichen Therapieschema“ wie beim aktuellen System verwendet worden. In IC-HOT sei das System der 2. Generation („der nächsten Generation“) verwendet worden, und die generierten Daten würden eine „therapeutische Äquivalenz“ zu den früheren AMIHOT-Studien zeigen. Mittlerweile sei das System in der 3. Generation („der aktuellen Generation“) verfügbar. Im Zuge dieser letzten Aktualisierung seien „keine Änderungen an der therapeutischen Anwendung der SSO₂-Therapie vorgenommen“ worden. Die im CER „dargestellten klinischen Daten [seien] auf das aktuelle Gerätemodell anwendbar“ (Abschnitt IIIA.4.1, S. 39).

An den Stellen im Übermittlungsformular, die sich auf das System einer früheren Produktgeneration beziehen, sowie in den Publikationen zu AMIHOT I und im Registereintrag zu AMIHOT II wird die Bezeichnung „Aqueous Oxygen“ (AO)-Therapie, dem früheren Namen der SSO₂-Therapie, verwendet.

2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Studienpool

Tabelle 1 liefert einen zusammenfassenden Überblick über die in Abschnitt IIIA.5.5 Tabelle 2, S. 50 genannten Studien und deren Relevanz für die vorliegende Bewertung. Die Angaben zur Evidenzstufe wurden jeweils ergänzt.

3 der 5 vorgelegten abgeschlossenen Studien wurden für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung

Studie (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / nein)	Kommentar
Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen		
2 RCTs (Evidenzstufe Ib)		
AMIHOT I <ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikation O’Neill 2007 [9] ▪ Publikation Warda 2005 [10] ▪ CER [11]^a 	ja	Einige Behandlungsparameter der Intervention wurden seit der Durchführung der Studie modifiziert und entsprechen nicht den Angaben im Übermittlungsformular. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die angefragte Variante der Methode kann daher nicht sicher angenommen werden.
AMIHOT II <ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikation Stone 2009 [12] ▪ Studienregistereintrag NCT00175058 [13] ▪ CER [11]^a 	ja	Einige Behandlungsparameter der Intervention wurden seit der Durchführung der Studie modifiziert und entsprechen nicht den Angaben im Übermittlungsformular. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die angefragte Variante der Methode kann daher nicht sicher angenommen werden.
1 nicht randomisierte, vergleichende Studie (Evidenzstufe III)		
IC-HOT <ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikation David 2019 [14] ▪ Publikation Chen 2020 [15] ▪ Studienregistereintrag NCT02603835 [16] ▪ CER [11]^a 	ja	Die Studienintervention entspricht der Intervention gemäß Übermittlungsformular
2 nicht vergleichende Studien (Evidenzstufe IV)		
Dixon 2002 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Publikation [17] ▪ CER [11]^a 	nein	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht
Hanson 2015 <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abstract zur Publikation [7] ▪ CER [11]^a 	nein	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht
a. Die Zuordnung des CERs zu den Studien wurde ergänzt.		
CER: Clinical Evaluation Report; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, VerFO: Verfahrensordnung		

Einige Behandlungsparameter der Intervention wurden seit der Durchführung der AMIHOT-Studien modifiziert und entsprechen somit nicht den Angaben im Übermittlungsformular, die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der AMIHOT-Studien auf die angefragte Variante der Methode kann daher nicht sicher angenommen werden. Da die in IC-HOT angewendete Intervention der in Abschnitt II.2.2 des Übermittlungsformulars beschriebenen Methodenvariante entspricht, wird diese Studie im vorliegenden Bericht trotz der niedrigeren Evidenzstufe neben den randomisierten AMIHOT-Studien herangezogen (siehe Tabelle 1).

Die beiden nicht vergleichenden Studien Hanson 2015, für die keine Vollpublikation vorlag, und Dixon 2002 können aufgrund ihres Designs bzw. ihrer Evidenzstufe keine Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens, der Schädlichkeit oder Unwirksamkeit der angefragten Methode liefern, die über die von AMIHOT I, AMIHOT II und IC-HOT hinausgehen. Deswegen werden sie für die Bewertung nicht herangezogen, sondern anhand der vorgelegten Dokumente ausschließlich ergänzend auf mögliche Hinweise zu schädlichen Effekten der SSO₂-Therapie geprüft. Solche konnten nicht festgestellt werden.

Der CER enthält eine Beschreibung der randomisierten Studie AMIHOT III, die im Übermittlungsformular nicht erwähnt wird. Auf diese RCT wird in Kapitel 4 genauer eingegangen.

Studiencharakteristika

Die multizentrische RCT **AMIHOT I** (O'Neill 2007 [9], Warda 2005 [10]) mit 23 Untersuchungsstandorten wurde in den Jahren 2002 bis 2004 in den USA und der EU durchgeführt. Die Studienpopulation umfasste 269 randomisierte Patientinnen und Patienten mit anteriorem oder großem (large) inferiorem akutem Myokardinfarkt (AMI) mit ST-Streckenhebung ≥ 1 mm in 2 zusammenhängenden EKG-Ableitungen. Alle Patientinnen und Patienten wurden bis zu 24 Stunden nach Symptombeginn mit einer pPCI oder einer Notfall-PCI behandelt. Die Randomisierung entweder zur SSO₂-Therapie oder zu keiner Therapie erfolgte nach erfolgreicher Durchführung der PCI mit Implantation von einfachen Metallstents. Die Nachbeobachtungsdauer belief sich auf 3 Monate.

Da die Studienpopulation von AMIHOT I weiter gefasst ist als die Zielpopulation der Fragestellung, wird im vorliegenden Bericht nur die separate Auswertung eines Teils der relevanten Population (Patientinnen und Patienten mit anteriorem AMI mit weniger als 6 Stunden zwischen Symptombeginn und pPCI) betrachtet, auf die auch im Übermittlungsformular Bezug genommen wird. Diese Teilstudie eines der beteiligten Studienzentren, der Universität Leiden in den Niederlanden, erfasste als einzigen patientenrelevanten Endpunkt Mortalität nach 1 Monat bei 50 Patientinnen und Patienten (Interventionsgruppe: n = 24, Vergleichsgruppe: n = 26, Warda 2005). Die qualitative Ergebnissicherheit der Studie wird als mindestens mäßig eingeschätzt.

Die multizentrische RCT **AMIHOT II** (Stone 2009 [12]) mit 20 Untersuchungsstandorten wurde zwischen 2005 und 2008 in den USA, Kanada, Italien und den Niederlanden durchgeführt. Die Studienpopulation umfasste 301 randomisierte Patientinnen und Patienten

mit anteriorem AMI, welcher durch eine ST-Streckenhebung > 1 mm in ≥ 2 zusammenhängenden EKG-Ableitungen (V1–V4) oder durch einen neuen Linksschenkelblock mit Bestätigung eines Verschlusses der LAD-Koronararterie definiert war. Die Patientinnen und Patienten wurden bis zu 6 Stunden nach Symptombeginn überwiegend mittels pPCI behandelt. Die Randomisierung entweder zur SSO₂-Therapie oder zu keiner Therapie erfolgte im Verhältnis 2,8:1 in einer Blockgröße von 19 nach erfolgreicher Durchführung der PCI mit Stent-Implantation (medikamentenfreisetzende Stents oder einfache Metallstents). Die Nachbeobachtungsdauer belief sich auf 1 Jahr.

Als patientenrelevante Endpunkte wurden Mortalität, Reinfarkt, Revaskularisierung des Zielgefäßes und Schlaganfall nach 1 Jahr, Hospitalisierung seit Entlassung nach 1 Monat und die Krankenhausaufenthaltsdauer erhoben. Des Weiteren wurden der allgemeine Gesundheitszustand, SUEs, Herzinsuffizienzdiagnose und Rehospitalisierung in die kardiovaskuläre Versorgung zu mehreren Erhebungszeitpunkten erfasst (CER). Die qualitative Ergebnissicherheit der Studie wird endpunktübergreifend als mindestens mäßig eingeschätzt.

Die multizentrisch durchgeführte Studie **IC-HOT** (David 2019 [14], Chen 2020 [15]) mit 15 Untersuchungsstandorten in den USA begann im Februar 2016 und wurde somit rund 10 Jahre nach AMIHOT II durchgeführt. Sie wurde als prospektive, unverblindete, 1-armige Studie durchgeführt, um die Sicherheit der SSO₂-Therapie nachzuweisen und deren Zulassung in den USA zu unterstützen. Die SSO₂-Therapie erhielt hierfür von der FDA eine Ausnahmezulassung für Forschungszwecke (Investigational Device Exemption). Die Studienpopulation umfasste 100 Patientinnen und Patienten mit anteriorem AMI, welcher durch eine ST-Streckenhebung > 1 mm in ≥ 2 zusammenhängenden EKG-Ableitungen (V1–V4) oder durch einen neuen Linksschenkelblock definiert war. Alle Patientinnen und Patienten wurden bis zu 6 Stunden nach Symptombeginn mittels pPCI mit medikamentenfreisetzenden Stents und anschließender SSO₂-Therapie behandelt. Die Studienpopulation entspricht somit vollständig der Zielpopulation der Fragestellung. Die Nachbeobachtungsdauer belief sich auf 1 Jahr.

Es wurden Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte Tod (alle Ursachen), neu auftretende Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung, Reinfarkt und klinisch indizierte Revaskularisierung des Zielgefäßes nach 1 Jahr berichtet (Chen 2020).

Die Ergebnisse aus IC-HOT zu den zuvor genannten Endpunkten wurden durch einen indirekten Vergleich (Propensity Score Matching) mit einer historischen Kontrollpopulation aus der Studie INFUSE-AMI, einer RCT mit ähnlichen Einschlusskriterien und denselben Endpunkt-Operationalisierungen, generiert (Chen 2020, CER). Durch das Matching reduzierte sich die Patientenzahl der IC-HOT von N = 100 auf N = 83 auswertbare Patientinnen und Patienten (Chen 2020). 1-Jahres-Daten von denjenigen Patientinnen und Patienten, für die durch das Matching kein Partner aus INFUSE-AMI gefunden wurde (N = 17), wurden nicht berichtet. Die qualitative Ergebnissicherheit von IC-HOT wird als höchstens gering eingeschätzt. Da das Propensity Score Matching nur für die bekannten Störgrößen adjustieren kann, ist es denkbar, dass sich die Behandlungsgruppen bezüglich wichtiger Störgrößen, die den Krankheitsverlauf

innerhalb eines Jahres beeinflussen könnten, relevant unterscheiden. Solche Gruppenunterschiede könnten demnach auf mangelnder Strukturgleichheit statt auf einem Therapieeffekt beruhen. Für weitere Ausführungen bezüglich Propensity Scores als Methode zur Berücksichtigung von Confoundern wird auf den Rapid Report A19-43 verwiesen [18].

Hinweise zur Weiterentwicklung der Methode und Konsequenz für den Studienpool

Neben der im Übermittlungsformular thematisierten Weiterentwicklung der Medizinprodukte (verschiedene Produktgenerationen, siehe Abschnitt 2.3.1) ist aus David 2019 und Chen 2020 zu entnehmen, dass im Zeitraum zwischen der Durchführung der AMIHOT-Studien und IC-HOT außerdem Änderungen an den Behandlungsparametern, die primär das Sicherheitsprofil der SSO₂-Therapie verbessern sollten, vorgenommen wurden. Dabei handelt es sich u. a. um folgende Änderungen:

- Ausweitung des infundierten Gebiets über das infarzierte Myokard hinaus auf ein vom Infarkt nicht betroffenes Myokardgebiet durch Änderung der Infusionsstelle
- Reduktion der Infusionsdauer und Steigerung der Blutflussrate
- Verwendung einer kleineren femoralen Schleuse in Kombination mit einem 5 F-Katheter ohne die Notwendigkeit eines Führungskatheters

Diese und ggf. weitere in AMIHOT I und AMIHOT II durch die Änderungen betroffene Behandlungsparameter sind nicht länger aktuell und weichen daher von der angefragten Variante der Methode ab (siehe auch Abschnitt 2.1.1). Da die Modifikationen auch das behandelte Gebiet und die Behandlungsdauer betreffen ist nicht auszuschließen, dass neben Sicherheits- auch Wirksamkeitsaspekte der SSO₂-Therapie beeinflusst wurden. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse aus den beiden RCTs auf die aktuelle Methodenvariante kann somit nicht sicher angenommen werden.

Die in IC-HOT verwendeten Behandlungsparameter stimmen mit der angefragten Methodenvariante überein (siehe auch Abschnitt 2.1.1). Aus diesem Grund wurde diese Studie neben den randomisierten AMIHOT-Studien trotz der niedrigeren Evidenzstufe im vorliegenden Bericht ebenfalls herangezogen.

2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien

2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen

Im Übermittlungsformular wurden Ergebnisse für folgende Endpunkte berichtet (Abschnitt IIIA.5.6.4, S. 56ff): Kombiniertes Endpunkt aus Tod (alle Ursachen), neu auftretende Herzinsuffizienz oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz sowie die Einzelkomponenten Tod und neu auftretende Herzinsuffizienz oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz; die kombinierten Endpunkte NACE und MACE (ohne separate Ergebnisse für die Einzelkomponenten); die Endpunkte Infarktgröße und LV-Funktion mit jeweils unterschiedlichen Operationalisierungen; klinische, elektrische und hämodynamische

Instabilität während der Intervention sowie „Clinical events während Krankenhausaufenthalt (in-hospital) und nach 30 Tagen (inkl. Tod, Blutung, Reinfarkt, erneute Revaskularisierung des Zielgefäßes, inzidente oder fortschreitende Herzinsuffizienz)“.

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Von den in Abschnitt 2.4.1 genannten Endpunkten werden die Endpunkte Mortalität und neu auftretende Herzinsuffizienz oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz im vorliegenden Bericht betrachtet. Die Ergebnisse von MACE werden lediglich ergänzend dargestellt. Daneben werden weitere Endpunkte, die nicht in den Unterlagen berichtet wurden, als relevant für die Bewertung erachtet (siehe Abschnitt 2.1.2). Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Ergebnisse aus den randomisierten Studien AMIHOT I und AMIHOT II

Zur besseren Übersichtlichkeit erfolgt die Darstellung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten aus den AMIHOT-Studien in Tabellen.

Tabelle 2: Ergebnisse zu dichotomen patientenrelevanten Endpunkten

Studie Endpunkt Zeitpunkt	PCI + SSO ₂ -Therapie			PCI			Intervention vs. Vergleich		
	N	n	(%)	N	n	(%)	Odds Ratio ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
AMIHOT I									
Mortalität									
1 Monat	24	2	8,3 ^b	26	0	0	5,89	[0,27; 129,15]	0,164
AMIHOT II									
Mortalität									
1 Jahr	222	8	3,6	79	1	1,3	2,92	[0,36; 23,69]	0,313
Reinfarkt									
1 Jahr	222	9	4,1	79	3	3,8 ^b	1,07	[0,28; 4,06]	0,941
Schlaganfall									
1 Jahr	222	1	0,5	79	0	0	1,08	[0,04; 26,70]	0,727
Revaskularisierung des Zielgefäßes									
1 Jahr	222	19	8,6	79	7	8,9 ^b	0,96	[0,39; 2,39]	0,946
Hospitalisierung seit Entlassung ^c									
1 Monat	217 ^d	17	7,8	79	9	11,4	0,66	[0,28; 1,55]	0,389
Rehospitalisierung in die kardiovaskuläre Versorgung									
> 1 Monat–6 Monate	214 ^d	39 ^e	18,2	75 ^d	8	10,7	1,87	[0,83; 4,20]	0,132
> 6 Monate–1 Jahr	212 ^d	19 ^f	9,0	74 ^d	3 ^g	4,1	2,33	[0,67; 8,11]	0,177
Herzinsuffizienzdiagnose									
> 1 Monat–6 Monate	214 ^d	8	3,7	75 ^d	4	5,3	0,69	[0,20; 2,36]	0,594
> 6 Monate–1 Jahr	212 ^d	4	1,9	73 ^d	1	1,4	1,38	[0,15; 12,59]	0,871
SUEs									
bis 1 Monat	222	57	25,7	79	15	19,0	1,47	[0,78; 2,79]	0,262
> 1 Monat–6 Monate	222	41	18,5	79	9	11,4 ^b	1,76	[0,81; 3,81]	0,156
> 6 Monate–1 Jahr	222	20	9,0 ^b	79	5	6,3 ^b	1,47	[0,53; 4,05]	0,554
a. eigene Berechnung von OR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [19])									
b. eigene Berechnung									
c. Bei den Patientinnen und Patienten traten SUEs auf, die zu einer erneuten Hospitalisierung führten.									
d. Abweichungen zwischen der Anzahl der ausgewerteten Patientinnen und Patienten und der Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten begründen sich in nicht verfügbaren Daten, Studienabbrüchen, Todesfällen oder Lost to Follow-up.									
e. davon n = 7 (3,3 %) ≥ 2 Mal.									
f. davon n = 1 (0,5 %) ≥ 2 Mal.									
g. davon n = 1 (1,4 %) ≥ 2 Mal.									
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis; PCI: perkutane Koronarintervention; SSO ₂ : SuperSaturatedOxygen; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse									

Tabelle 3: Ergebnisse zu stetigen patientenrelevanten Endpunkten

Studie Endpunkt Zeitpunkt	PCI + SSO ₂ -Therapie			PCI			Intervention vs. Vergleich		
	N	Werte nach Follow-up		N	Werte nach Follow-up		MD ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
		MW	SD		MW	SD			
AMIHOT II									
Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen									
	222	5,7	6,9	79	4,7	4,1	1,0	[-0,62; 2,62]	0,226
allgemeiner Gesundheitszustand ^b									
6 Monate	214 ^c	3,9	0,9	74 ^c	4,1	0,9	-0,20	[-0,44; 0,04]	0,100
12 Monate	211 ^c	4,1	0,8	72 ^c	4,2	0,9	-0,10	[-0,32; 0,12]	0,376
<p>a. eigene Berechnung von MD, 95 %-KI und p-Wert (t-Test)</p> <p>b. gemessen auf einer Skala von 1–5 (1 = schlecht, 5 = exzellent)</p> <p>c. Abweichungen zwischen der Anzahl der ausgewerteten Patientinnen und Patienten und der Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten begründen sich in nicht verfügbaren Daten, Studienabbrüchen, Todesfällen oder Lost to Follow-up.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCI: perkutane Koronarintervention; SD: Standardabweichung; SSO₂: SuperSaturatedOxygen</p>									

In AMIHOT I liegt für den einzigen patientenrelevanten Endpunkt Mortalität ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis vor, das numerisch zuungunsten der SSO₂-Therapie ausfiel (siehe Tabelle 2).

In AMIHOT II konnte bei sämtlichen untersuchten patientenrelevanten Endpunkten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der SSO₂-Therapie und der alleinigen pPCI ermittelt werden (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3). Bei den Ergebnissen der MACE-Einzelkomponenten (Tod, Reinfarkt, Schlaganfall und Revaskularisierung des Zielgefäßes) zeigten sich nach 1 Jahr jeweils keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 2). Hinsichtlich des kombinierten Endpunkts MACE nach 1 Jahr traten in AMIHOT II bei 12,7 % (28/220) der Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe und bei 10,4 % (8/77) der Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe Ereignisse auf (p = 0,691, Fishers exakter Test). Sowohl die Ergebnisse der separat erhobenen Daten der MACE-Einzelkomponenten als auch diejenigen des kombinierten Endpunkts fielen numerisch zuungunsten der SSO₂-Therapie aus und zeigen somit in dieselbe Richtung.

Einordnung und Ergebnisse der nicht randomisierten, vergleichenden Studie IC-HOT

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse aus den RCTs AMIHOT I und AMIHOT II auf die aktuelle Variante der Methode kann wie in Abschnitt 2.3.2 erläutert nicht sicher angenommen werden. Nimmt man an, dass die Ergebnisse der beiden RCTs aufgrund der inzwischen veränderten Behandlungsparameter nicht oder nur eingeschränkt übertragbar sind, verbleibt IC-HOT als einzige Studie, die für die vorliegende Bewertung herangezogen werden kann. Vergleichende Studien ohne Randomisierung können jedoch nur eine höchstens geringe

qualitative Ergebnissicherheit aufweisen und sind deshalb regelhaft allein nicht ausreichend, um eine Aussage zum Nutzen, zur Schädlichkeit oder Unwirksamkeit der Methode abzuleiten. Allein auf Basis einer vergleichenden Studie ohne Randomisierung mit Berücksichtigung von Confoundern mittels Propensity Score Matching kann nur dann eine Aussage zum Nutzen oder zur Schädlichkeit der Methode getroffen werden, wenn ein Effekt in einer Größenordnung nachgewiesen werden kann, der sich nicht allein durch den Einfluss von Störgrößen plausibel erklären lässt (z. B. in einem Bereich von 2 bis 5 für das relative Risiko [18]). Die Studienergebnisse wurden daraufhin überprüft, es zeigte sich jedoch keine Effektstärke in einer entsprechenden Größenordnung. Der Nachweis von Unwirksamkeit erfordert eine große Studie hoher Ergebnissicherheit, sodass sich mittels hoher Präzision (im Sinne enger Konfidenzintervallgrenzen) positive sowie negative Effekte ausschließen lassen.

Die wesentlichen Ergebnisse der IC-HOT-Studie werden im Folgenden daher ausschließlich zu Informationszwecken kurz berichtet.

Im Vergleich zur Behandlung mit alleiniger pPCI zeigten sich nach 1 Jahr statistisch signifikante Effekte zugunsten der SSO₂-Therapie bei den Endpunkten Mortalität (n [%], SSO₂-Therapie vs. alleinige pPCI: 0 [0] vs. 6 [7,2]; Hazard Ratio (HR): nicht berechenbar (n. b.); 95 %-KI: [n. b.]; p = 0,01 [Test unklar, wahrscheinlich Log-Rank-Test]) und neu auftretende Herzinsuffizienz oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (n [%], SSO₂-Therapie vs. alleinige pPCI: 0 [0] vs. 6 [7,2], HR: n. b.; 95 %-KI: [n. b.]; p = 0,01 [Test unklar, wahrscheinlich Log-Rank-Test]). Für die Endpunkte Reinfarkt und Revaskularisierung des Zielgefäßes (klinisch indiziert) zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Effekte (n [%], SSO₂-Therapie vs. alleinige pPCI, Reinfarkt: 2 [2,4] vs. 2 [2,4], HR: 0,97; 95 %-KI: [0,14; 6,88]; p = 0,97; Revaskularisierung des Zielgefäßes: 2 [2,4] vs. 4 [4,8], HR: 0,49; 95 %-KI: [0,09; 2,69]; p = 0,40; jeweils Log-Rank-Test).

2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen

2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zu anderen aussagekräftigen Unterlagen für die Bewertung, jenseits der systematisch ermittelten Literatur, in Abschnitt IIIA.5.7 Tabelle 8, S. 69ff, sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Insgesamt wurden 6 Dokumente aufgeführt. Für jedes dieser Dokumente wurden die „Kernaussagen“ extrahiert.

Spears 2019 sei eine „Übersichtsarbeit zu Reperfusionsschaden durch mikrovaskuläre Ischämie nach Koronarverschluss [...]“. Gemäß Übermittlungsformular können „die beobachteten klinischen Vorteile der intrakoronaren Zufuhr von [...] SSO₂, einschließlich der Verringerung der Infarktgröße, [...] auf die Minderung von RMI [(mikrovaskulärer Ischämie während der Reperfusion)] mit einer Verbesserung des mikrovaskulären Blutflusses zurückgeführt werden“.

Es werden 2 Tiermodellstudien beschrieben (Spears et al. 2002 und Spears et al. 2003).

Blankenship 2019 sei ein Kommentar zur Publikation der IC-HOT-Ergebnisse. Die SSO₂-Therapie, „die in klinischen STEMI-Studien die Infarktgröße verringert hat“, könne sich gemäß Übermittlungsformular „zu einer wichtigen Strategie bei der Behandlung von anterioren STEMI entwickeln“. Größere Studien nach dem Inverkehrbringen seien dennoch aus verschiedenen Gründen erforderlich.

Martin 2019 sei eine „Zusammenfassende Beschreibung der klinischen Entwicklungsgeschichte der SSO₂-Therapie“. Die SSO₂-Therapie sei die „erste Zusatztherapie“, die bei Patientinnen und Patienten mit STEMI eine „weitere Verkleinerung der Infarktgröße über die durch rechtzeitige PCI Erreichte hinaus“ demonstriert. Sie könne „in Herzkatheterlabors [...] sicher und nahtlos“ eingesetzt werden und habe „keinen Einfluss auf die Door-to-Ballon-Zeiten“, da sie nach Abschluss der PCI mit Stenting verabreicht wird.

Niccoli et al. 2019 sei eine „Übersichtsarbeit zu mikrovaskulärer Obstruktion (MVO) im Zusammenhang mit Myokardinfarkten (STEMI)“. Bei einem „beträchtlichen Anteil“ von Patientinnen und Patienten erziele die pPCI „aufgrund des Auftretens einer koronaren [...] MVO keine effektive myokardiale Reperfusion“. Gemäß Übermittlungsformular stelle neben der Infarktgröße die „Präsenz und das Ausmaß von MVO einen weiteren wichtigen unabhängigen Prädiktor für nachteilige linksventrikuläre Remodellierung“ dar.

2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Spears 2019 [20] ist eine narrative Übersichtsarbeit zu mikrovaskulärer Ischämie im Zuge der Reperfusion nach einem Myokardinfarkt, sowie zu möglichen Auswirkungen u. a. einer lokalen SSO₂-Zufuhr auf solche Reperfusionsschäden. Die Studien **Spears 2003** [21] und **Spears 2002** [22] untersuchen die SSO₂-Therapie nach induziertem Myokardinfarkt in Tiermodellen (Hund bzw. Schwein). **Blankenship 2019** [23] stellt einen Kommentar zur Publikation der IC-HOT-Ergebnisse von David 2019 dar. Der vom Hersteller gesponserte Artikel von **Martin 2019** [24] gibt eine Zusammenfassung der klinischen Entwicklungsgeschichte der SSO₂-Therapie. Die narrative Übersichtsarbeit **Niccoli 2019** [25] beschreibt die Rolle von MVO bei Myokardinfarkten, erläutert den Zusammenhang zwischen Infarktgröße und MVO sowie präsentiert einen Überblick über derzeitige Therapieansätze (SSO₂-Therapie nicht inbegriffen).

Die im Übermittlungsformular aufgeführten anderen aussagekräftigen Unterlagen liefern keine Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens, der Schädlichkeit oder Unwirksamkeit der angefragten Methode im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie über die im Studienpool enthaltenen Studien hinaus.

2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien

2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Gemäß Übermittlungsformular gehe aus AMIHOT I, AMIHOT II und IC-HOT hervor, dass die SSO₂-Therapie die Infarktgröße verringere, wodurch die Patientinnen und Patienten

„weniger Herzinsuffizienz-Episoden sowie weniger Herzinsuffizienz-Symptome“ erleiden würden und die Sterblichkeitsrate reduziert würde. Dies sei eine „wesentliche klinische Verbesserung gegenüber der Standardversorgung“. In diesem Zusammenhang wird auf die Publikation Chen 2020 verwiesen (Abschnitt IIIA.5.8, S. 72).

Des Weiteren enthält das Übermittlungsformular im einschlägigen Abschnitt eine Liste von Stichpunkten mit ergänzenden Aussagen. Demnach verbessere die SSO₂-Therapie akut die Herzfunktion, gemessen u. a. an der LV-Ejektionsfraktion, und führe zum Erhalt vitalen Myokardgewebes. Die Sauerstoffzufuhr sei fokal und habe keine systemische Wirkung. Es sei davon auszugehen, dass „die meisten Patienten mit LAD-STEMI [...] optimal von der additiven SSO₂-Therapie profitieren können“ (siehe auch Abschnitt 2.1.1). Weitere Stichpunkte beziehen sich auf Ergebnisse aus Studien in Tiermodellen (Abschnitt IIIA.5.8, S. 72).

Dem Übermittlungsformular zufolge sei die SSO₂-Therapie im Vergleich zur alleinigen PCI „zur Verbesserung der linksventrikulären Struktur und Funktion wirksam“. Die Risiken der SSO₂-Therapie seien ähnlich wie bei perkutanen koronaren Eingriffen, sodass deren Vorteile „die Risiken für die beabsichtigte Indikation und Zweckbestimmung in der vorgesehenen Patientenpopulation [überwiegen]“ würden (Abschnitt IIIA.5.8, S. 73).

Basierend auf der Methodik der durchgeführten Studien liege eine geringe Ausprägung von Verzerrungsaspekten und eine ausreichende Ergebnissicherheit vor, um der SSO₂-Therapie Sicherheit und Wirksamkeit zuzusprechen (Abschnitt IIIA.5.8, S. 73).

Mit Verweis auf den CER gebe es für die SSO₂-Therapiegeräte der aktuellen Generation keine Vorfallberichte, Beschwerden oder Korrekturmaßnahmen, da das SSO₂-Therapiesystem bislang nur in vom Hersteller durchgeführten klinischen Studien zur Anwendung kam (Abschnitt IIIA.3, S. 38).

2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Zur Bewertung der Methode Mikrovaskuläre Reperfusion (SSO₂-Therapie) nach perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt lagen insgesamt 5 Studien vor: 2 RCTs (AMIHOT I und AMIHOT II), 1 nicht randomisierte, vergleichende Studie (IC-HOT) sowie 2 Fallserien (Dixon 2002 und Hanson 2015).

Dabei wurden primär die Ergebnisse der RCTs AMIHOT I und AMIHOT II herangezogen, um die SSO₂-Therapie nach erfolgreich durchgeführter pPCI im Vergleich zur alleinigen pPCI gemäß § 137h zu bewerten (siehe Abschnitt 2.3.2). In diesen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und der Vergleichsgruppe hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Somit war auf Basis der eingereichten RCTs weder der Nutzen noch die Schädlichkeit der Methode erkennbar.

Aufgrund von Modifikationen der Behandlungsparameter der Intervention kann nicht sicher angenommen werden, dass die Ergebnisse von AMIHOT I und AMIHOT II auf die angefragte

Variante der Methode übertragbar sind. Deshalb wurde außerdem die Studie IC-HOT herangezogen, in der die Behandlungsparameter denen der angefragten Methodenvariante entsprechen (siehe Details in Abschnitt 2.3.2).

Mit IC-HOT liegt eine nicht randomisierte, vergleichende Studie vor, die für einen Teil der patientenrelevanten Endpunkte statistisch signifikante Vorteile der SSO₂-Therapie zeigt. In dieser Studie liegt jedoch aufgrund des Studiendesigns höchstens eine geringe qualitative Ergebnissicherheit vor und es ist kein Effekt in einer Größenordnung erkennbar, der nicht allein durch den Einfluss von Störgrößen plausibel erklärbar wäre. Somit ist auf Basis dieser Studie weder der Nutzen noch die Schädlichkeit der Methode erkennbar.

Auch eine Unwirksamkeit der additiven SSO₂-Therapie konnte nicht nachgewiesen werden. Zwar fielen die Ergebnisse der RCTs numerisch zuungunsten der Methode in mehreren patientenrelevanten Endpunkten aus (siehe Abschnitt 2.4.2), jedoch ist die Präzision der Effektschätzer aus den AMIHOT-Studien gering. Selbst wenn die Präzision der RCTs ausreichend gewesen wäre, kann die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die angefragte Variante der Methode nicht sicher angenommen werden. Auf Basis der Ergebnisse der Studie IC-HOT erscheint eine Umkehrung der in den AMIHOT-Studien beobachteten Tendenzen aufgrund veränderter Behandlungsparameter zumindest möglich.

Die übrigen 2 Studien Dixon 2002 und Hanson 2015 konnten keine relevanten Erkenntnisse über diese 3 Studien hinaus liefern, da sie als Fallserien eine geringere Ergebnissicherheit aufwiesen. Für die Studie Hanson 2015 lag zudem keine Vollpublikation vor. Diese Studien wurden anhand der vorgelegten Dokumente ausschließlich ergänzend auf mögliche Hinweise zu schädlichen Effekten geprüft, welche jedoch nicht erkennbar waren. Insgesamt waren diese 2 Studien nicht geeignet, Aussagen zum Nutzen bzw. zur Schädlichkeit oder zur Unwirksamkeit der Methode über die oben genannten Studien AMIHOT I, AMIHOT II und IC-HOT hinaus zu treffen.

3 Bewertung gemäß § 137h SGB V

Die vorliegenden Bewertungsunterlagen beziehen sich auf eine Bewertung gemäß § 137h SGB V für die Methode Mikrovaskuläre Reperfusion (SSO₂-Therapie) nach erfolgreich durchgeführter primärer perkutaner Koronarintervention bei Patientinnen und Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt.

Zur Bewertung der Methode lagen insgesamt 5 Studien vor. Es standen 2 randomisierte kontrollierte Studien, 1 nicht randomisierte vergleichende Studie und 2 Fallserien zur Verfügung. In den RCTs zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe (SSO₂-Therapie) im Vergleich zur Kontrollgruppe (alleinige pPCI) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. In diesen Studien war darüber hinaus die Präzision der Effektschätzer gering. Da aufgrund von Modifikationen der Behandlungsparameter der Intervention eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der RCTs auf die angefragte Variante der Methode nicht sicher angenommen werden kann, wurde außerdem die nicht randomisierte, vergleichende Studie herangezogen. Aus den Daten dieser Studie war kein Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte in einer Größenordnung erkennbar, der nicht allein durch den Einfluss von Störgrößen plausibel erklärbar wäre.

Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h auf Basis der eingereichten Unterlagen weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode erkennen.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie

Die im Übermittlungsformular in Abschnitt IV (S. 81ff) enthaltenen Angaben zu einer möglichen Erprobungsstudie sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt. Im Anschluss erfolgt darüber hinaus ergänzend eine zusammenfassende Darstellung einer sich derzeit in Planung befindlichen RCT (AMIHOT III), die nicht im Übermittlungsformular erwähnt wird, jedoch im CER beschrieben ist.

Studientyp

Es wird auf S. 85f vorgeschlagen, die Erprobungsstudie als „einarmiges Beobachtungsregister“ durchzuführen. Dies sei angemessen, da sich die SSO₂-Therapie als „sicher und wirksam“ erwiesen habe. Dabei wird beispielsweise darauf verwiesen, dass die Studie AMIHOT II eine „statistisch und klinisch signifikante Reduktion der Infarktgröße“ zeigen konnte, die „nachweislich“ mit einer langfristigen Reduktion der Mortalität und Herzinsuffizienz korreliere. Eine randomisierte Zuteilung sei „angesichts der klinischen Bedeutsamkeit der durch die SSO₂-Therapie positiv beeinflussten, patientenrelevanten Endpunkte“ unangemessen. Eine Verblindung sei aufgrund des 1-armigen Designs nicht anwendbar.

Studienpopulation

Die geplante Studienpopulation umfasst Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 und < 80 Jahren mit einem akuten transmuralen Vorderwandinfarkt, bei denen innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn eine Revaskularisierung mittels pPCI mit Stentimplantation erfolgreich (Reststenose-Durchmesser < 50 %, TIMI-Fluss Grad ≥ 2 im Zielgefäß) durchgeführt wurde. Des Weiteren muss der systemische arterielle Sauerstoffpartialdruck pO₂ bei ≥ 80 mmHg liegen. Es werden eine Reihe von Ausschlusskriterien definiert, z. B. Herzklappenstenose oder -insuffizienz, kardiogener Schock, kontraindizierte Antikoagulationstherapie sowie ein Hämoglobinwert < 10 g/dl (S. 81f).

Intervention und Vergleichsintervention

Hinsichtlich der Prüfintervention wird im Übermittlungsformular auf die Angaben in Abschnitt II Nr. 2.2 verwiesen (S. 83), gemäß derer die SSO₂-Therapie mit Verweis auf die Gebrauchsanweisung durchgeführt werden soll. Die Studie ist als 1-armige Studie geplant. Es soll jedoch ein Vergleich mit verfügbaren Daten zur alleinigen pPCI mit Stentimplantation durchgeführt werden und durch die Ergebnisse bereits abgeschlossener Studien (AMIHOT I, AMIHOT II, IC-HOT) ergänzt werden.

Endpunkte

Als primärer Endpunkt wird ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen nach 12 Monaten vorgeschlagen. Die Wahl des primären Endpunkts berücksichtigt die beiden wesentlichen Risiken für Patientinnen und Patienten nach

akutem transmuralen Vorderwandinfarkt (S. 83). Die Dauer der Nachbeobachtung orientiere sich an vergleichbaren Studien zu ähnlichen Fragestellungen (S. 87). Als sekundäre Endpunkte werden beispielsweise signifikante Arrhythmien, Zeit bis zur Herzinsuffizienz-Diagnose sowie unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [KCCQ]) vorgeschlagen.

Studienplanung

Gemäß den Angaben im Übermittlungsformular soll die Erprobungsstudie bestätigen, dass Patientinnen und Patienten mit einem akuten transmuralen Vorderwandinfarkt, die ergänzend eine SSO₂-Therapie erhalten, eine geringere Mortalität sowie reduzierte herzinsuffizienzbedingte Krankenhausaufnahmen aufweisen und außerdem die Behandlung mit der SSO₂-Therapie mit geringeren Kosten assoziiert ist im Vergleich zur Standardversorgung (S. 81).

Es wird vorgeschlagen, die Studie an 15 bis 20 Zentren in Deutschland durchzuführen, um die Aussagekraft der Studie im Vergleich zu einer monozentrischen Studie zu erhöhen. Zudem sei eine konsekutive Rekrutierung von Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern vorgesehen, um einem Selektionsbias vorzubeugen (S. 85f).

Sachliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

Laut Übermittlungsformular sollen in jedem Studienzentrum „die fachlichen und infrastrukturellen Voraussetzungen für die Betreuung von Patientinnen und Patienten mit akutem transmuralen Vorderwandinfarkt sowohl für die Standardbehandlung als auch die Prüflintervention gegeben sein“. Diese Anforderung werde von Kliniken mit einer von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) zertifizierten Chest-Pain-Unit erfüllt. Außerdem solle „die Erprobungsstudie nach dem Standard der Guten Klinischen Praxis (GCP) durchgeführt werden“ (S. 87).

Fallzahlabeschätzung

Die benötigte Fallzahl wird im Übermittlungsformular auf etwa 200 Patientinnen und Patienten geschätzt. Diese sei aus der beobachteten Reduktion der Ereignisrate um 12,3 % in der Studie IC-HOT für den kombinierten Endpunkt Gesamtmortalität, neu auftretende Herzinsuffizienz und herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen abgeleitet worden. Gemäß Übermittlungsformular ist diese Fallzahl ausreichend, „um einen aussagekräftigen Trend in der Reduktion dieser Ereignisraten im Vergleich zu den verfügbaren Daten für den relevanten Versorgungsstandard (primäre PCI) zu zeigen“ (S. 87).

Studiendauer

Die Gesamtstudiendauer wird im Übermittlungsformular auf etwa 4 Jahre geschätzt. Dabei wird eine Rekrutierungszeit von maximal 36 Monaten und eine 12-monatige Nachbeobachtungsdauer berücksichtigt (S. 87).

Studienkosten

Die Studienkosten werden insgesamt auf etwa 2 Millionen € geschätzt. Laut Übermittlungsformular beinhaltet dieser Betrag die Kosten für die unabhängige wissenschaftliche Institution sowie die Kosten der Studiendurchführung und -auswertung. Der studienspezifische Aufwand wird dabei auf etwa 3000 € bis 3500 € je Studienteilnehmerin und -teilnehmer geschätzt (S. 88).

Ergänzende Darstellung der geplanten Studie AMIHOT III

Wie eingangs erwähnt, beinhaltet der mit den Unterlagen übermittelte CER [11] Angaben zu einer geplanten RCT namens AMIHOT III. Vor dem Hintergrund, dass es sich bei der Erprobungsstudie soweit möglich um eine Studie der Evidenzstufe I gemäß 2. Kapitel § 11 VerFO handeln soll, um eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem ausreichend sicheren Erkenntnisniveau zu erlauben, werden im Folgenden die Eckpunkte der Studie AMIHOT III ergänzend dargestellt. Die Angaben sind der im CER enthaltenen Protokollzusammenfassung, dem Studienregistereintrag [26] sowie dem Eintrag in der Post-Approval-Studies(PAS)-Datenbank der FDA [27] entnommen.

Studientyp

Die Studie AMIHOT III wird im CER als prospektive, multizentrische, unverblindete, randomisierte Studie nach der Zulassung (Post-Approval Study) bezeichnet. Patientinnen und Patienten sollen im Verhältnis 1:1 auf die Interventions- und Vergleichsgruppe randomisiert werden. Gemäß dem Studienregistereintrag soll die Endpunkterhebung verblindet erfolgen.

Studienpopulation

Laut Studienregistereintrag umfasst die Studienpopulation Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit einem akuten transmuralen Vorderwandinfarkt (ST-Streckenhebung > 1 mm in ≥ 2 zusammenhängenden EKG-Ableitungen [V1–V4] oder neuer Linksschenkelblock) aufgrund einer Läsion im vorderen Hauptast der linken Koronararterie (LAD), bei denen innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn eine Revaskularisierung mittels PCI mit Stentimplantation erfolgreich (Reststenose-Durchmesser aller behandelten Läsionen < 30 % mit TIMI-Fluss Grad 2 oder 3) durchgeführt wurde. Außerdem muss der systemische arterielle Sauerstoffpartialdruck pO_2 bei ≥ 80 mmHg liegen. Es werden zahlreiche klinische und angiografische Ausschlussgründe definiert, wie z. B. vorherige koronare Bypass Operation, früherer Myokardinfarkt, Kontraindikation für MRT-Bildgebung, bekannte eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m² nach der Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]-Formel) oder Dialysepflicht, Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke innerhalb der letzten 6 Monate. Außerdem sind beispielsweise auch Patientinnen und Patienten, die einer vulnerablen Gruppe angehören oder deren Gesundheitszustand oder sozialer Lage dahin gehend bedeutsam ist, dass sie nach Ansicht der Prüferin bzw. des Prüfers einen Einfluss auf die Studienteilnahme oder die Fähigkeit zur Einhaltung der Nachuntersuchungen haben könnte, von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Intervention und Vergleichsintervention

Im Vergleich zur Kontrollgruppe erhält die Interventionsgruppe direkt im Anschluss an die erfolgreich durchgeführte Standardtherapie (PCI mit Stentimplantation) zusätzlich eine 60-minütige SSO₂-Therapie, die über den Hauptstamm der linken Koronararterie verabreicht werden soll.

Endpunkte

Als primärer Endpunkt wird im Studienregistereintrag die 1-Jahres-Rate des kombinierten Endpunkts NACE (Net Adverse Clinical Events) genannt. Gemäß den Angaben im PAS-Datenbankeintrag und CER handelt es sich bei NACE um den primären Sicherheitsendpunkt der Studie mit den Einzelkomponenten Gesamtmortalität, Reinfarkt, ischämie-getriebene Revaskularisation des Zielgefäßes, Major- oder Minor-Blutungen nach TIMI-Klassifikation, neu auftretende Herzinsuffizienz, herzinsuffizienzbedingte Rehospitalisierung und Stentthrombose (definitiv oder wahrscheinlich gemäß Academic-Research-Consortium[ARC]-Definition).

Als sekundärer Endpunkt wird im Studienregistereintrag die Infarktgröße genannt. Im CER wird dieser Endpunkt operationalisiert als mediane Infarktgröße (% der Gesamtmasse des linken Ventrikels) gemessen mittels kardialer MRT nach 2 bis 7 Tagen. Dieser Endpunkt wird im PAS-Datenbankeintrag und im CER als primärer Wirksamkeitsendpunkt bezeichnet.

Im CER und PAS-Datenbankeintrag werden weitere Endpunkte aufgeführt, wie z. B. unerwünschte Ereignisse innerhalb des 1-jährigen Nachbeobachtungszeitraums.

Studienziel und Studienplanung

Gemäß den Angaben im CER bzw. PAS-Datenbankeintrag besteht das Ziel der Studie AMIHOT III darin, die Sicherheit und Wirksamkeit der SSO₂-Therapie in der oben definierten Studienpopulation im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie zu bestätigen. Hierzu soll eine Nichtunterlegenheit der SSO₂-Therapie hinsichtlich des Endpunkts NACE (Nichtunterlegenheitsschwelle laut PAS-Datenbankeintrag: 9,5 %) sowie eine Überlegenheit der SSO₂-Therapie hinsichtlich der Reduktion der Infarktgröße gezeigt werden.

Die randomisierte Zuteilung auf Interventions- und Kontrollgruppe ist mittels Blockrandomisierung geplant, wobei eine Stratifizierung nach Studienzentrum, Lokalisation der LAD-Infarktläsion (proximal vs. medial) und Zeit vom Symptombeginn bis zur Revaskularisation (0 bis 3 Stunden vs. 3 bis 6 Stunden) vorgesehen ist. Die Randomisierung soll im Anschluss an die pPCI erfolgen, falls alle klinischen und angiografischen Einschlusskriterien als erfüllt angesehen werden.

Es ist geplant, die Studie an insgesamt bis zu 60 Studienzentren durchzuführen (bis zu 45 Studienzentren innerhalb der USA sowie maximal 15 Studienzentren außerhalb der USA). Derzeit werden noch keine teilnehmenden Studienzentren im Studienregistereintrag aufgeführt.

Fallzahlabeschätzung

Die geplante Fallzahl umfasst gemäß Studienregister- bzw. PAS-Datenbankeintrag 434 Patientinnen und Patienten, die im Verhältnis 1:1 auf die Interventions- und Vergleichsgruppe randomisiert werden sollen. Gemäß den Angaben im PAS-Datenbankeintrag basiert diese Fallzahlabeschätzung auf der Annahme einer 1-Jahres-Rate von 18 % für den Endpunkt NACE in beiden Studienarmen und weiteren statistischen Annahmen (9,5 % Nichtunterlegenheitsschwelle, 80 % Power und 5 % Typ-I-Fehler). Außerdem werden 5 % Drop-out angenommen.

Studiendauer

Das Ende der Studie AMIHOT III wird laut Registerantrag auf Oktober 2025 geschätzt. Die Datenerhebung für den primären Endpunkt wird voraussichtlich im Oktober 2024 abgeschlossen sein. Der Beginn der Studie ist für Juni 2021 geplant.

4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Im Folgenden werden zunächst die im Übermittlungsformular vorgeschlagene Studie und im Anschluss die geplante Studie AMIHOT III in ihren Eckpunkten kommentiert, gefolgt von einer zusammenfassenden Darstellung der Konsequenzen.

Studientyp

Die im Übermittlungsformular vorgeschlagene Studie erreicht aufgrund ihres nicht randomisierten Designs nicht das ausreichend sichere Erkenntnisniveau, das als Ziel der Erprobung anzustreben ist [1]. Der Begründung im Übermittlungsformular, warum von Evidenzstufe I abgewichen wird, kann nicht gefolgt werden. Die bereits abgeschlossenen Studien AMIHOT I und AMIHOT II sowie die sich derzeit in Planung befindliche Studie AMIHOT III zeigen, dass die Durchführung einer RCT in dieser Indikation bzw. in dieser Zielpopulation grundsätzlich möglich ist. Die Einschätzung, dass sich die SSO₂-Therapie bereits als „sicher und wirksam“ erwiesen habe, wird nicht geteilt, da die Ergebnisse der bisher vorliegenden RCTs keinen Vorteil der SSO₂-Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte erkennen lassen. Folglich wird auch eine Randomisierung nicht als „unangemessen“ eingestuft.

Für die Erprobung der angefragten Methode sollte eine RCT durchgeführt werden. Auch wenn eine Verblindung des die Intervention durchführenden medizinischen Fachpersonals (aufgrund der Art der Prüfintervention) sowie der Patientinnen und Patienten (aufgrund der Dauer der Prüfintervention) nicht möglich ist, sollten alle Endpunkterhebenden verblindet sein.

Studienpopulation, Intervention und Vergleichsintervention

Der Beschreibung der Studienpopulation (Patientinnen und Patienten mit akutem transmuralen Vorderwandinfarkt, die sich innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn erfolgreich einer pPCI mit Stentimplantation unterzogen haben) sowie der Intervention (SSO₂-Therapie als zusätzliche therapeutische Maßnahme im unmittelbaren Anschluss an die Standardversorgung)

wird gefolgt. Der Vergleich zur alleinigen Standardversorgung ist sinnvoll. Des Weiteren ist auf eine leitliniengerechte antithrombotische Begleittherapie zu achten [6].

Endpunkte

Als primärer Endpunkt wird im Übermittlungsformular ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität und herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen nach 12 Monaten vorgeschlagen. Der Erhebungszeitpunkt nach 12 Monaten wird als angemessen eingestuft, um den Nutzen der SSO₂-Therapie abschätzen zu können. Die Wahl eines kombinierten Endpunkts ist nachvollziehbar (Powergewinn). Jedoch fehlt der in dieser Indikation relevante Endpunkt Reinfarkt. Dieser Endpunkt sollte als Einzelkomponente des primären Endpunkts mit berücksichtigt werden.

Stattdessen wird für eine mögliche Erprobungsstudie als primärer Endpunkt die Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 12 Monaten vorgeschlagen. Dies ist ein in kardiologischen Studien regelhaft erfasster Endpunkt. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der die Komponenten Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall umfassen sollte. Die genaue Definition des Endpunkts muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen. Sofern weitere Einzelkomponenten aufgenommen werden, sollten nur patientenrelevante Einzelkomponenten vergleichbarer Schwere berücksichtigt werden. Erneute Revaskularisation ist nicht als Endpunkt von vergleichbarer Schwere anzusehen und sollten daher nicht Bestandteil des kombinierten Endpunkts sein.

Als kombinierter Endpunkt hat der Endpunkt schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse den Vorteil höherer Ereignisraten als die Einzelkomponenten. Neben der kombinierten Ergebnisdarstellung sollten auch die Ergebnisse der Komponenten einzeln dargestellt werden.

Als sekundäre Endpunkte werden insbesondere vorgeschlagen:

- kardiale oder koronare Morbidität (zum Beispiel akutes Koronarsyndrom, therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen, neu auftretende Herzinsuffizienz),
- Hospitalisierungen (gesamt, aus kardialen Gründen),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu erfassen),
- weitere unerwünschte Ereignisse (UEs) sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs).

Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollten dokumentiert werden.

Studienplanung und Fallzahlabeschätzung

Die wesentlichen Aspekte der Studienplanung und Fallzahlabeschätzung maßgeblich von der Wahl des Studiendesigns abhängen und das im Übermittlungsformular vorgeschlagene 1-armige

Studiendesign nicht geeignet ist, einen patientenrelevanten Nutzen der angefragten Methode nachzuweisen, folgen eigene Ausführungen zur Studienplanung und Fallzahlabeschätzung, die bei einer möglichen Erprobungsstudie in Deutschland berücksichtigt werden sollten.

Das Ziel der Erprobungsstudie ist es nachzuweisen, dass bei Patientinnen und Patienten mit akutem transmuralen Vorderwandinfarkt, die sich innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn erfolgreich einer pPCI mit Stentimplantation (Standardtherapie) unterzogen haben, die zusätzliche SSO₂-Therapie im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie bezüglich der Rate an schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse nach 12 Monaten überlegen ist.

Für die Schätzung der benötigten Fallzahl ist die Größe des nachzuweisenden Effekts sowie die erwarteten Ereignisraten schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse in der Interventions- und Kontrollgruppe maßgeblich. Diese wiederum hängen entscheidend von der Operationalisierung dieses Endpunkts ab. Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind daher nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahl zu verstehen. Eine exakte Fallzahlkalkulation für die Erprobungsstudie muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen. Basierend auf den Ergebnissen zu AMIHOT II sowie Ergebnissen zu anderen RCTs in dieser Indikation [28,29] wird für die Kontrollgruppe (Standardtherapie) eine Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 12 Monaten von 6 % angenommen. Da es sich bei der SSO₂-Therapie um eine zusätzliche Maßnahme im Anschluss an die Standardtherapie handelt, sollte sich die Überlegenheit der Methode in einer entsprechend hohen Effektstärke zeigen. Unter Annahme einer Halbierung der Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (d. h. 3 % schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse in der Interventionsgruppe) und konventionellen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$, Power $(1-\beta) = 80\%$) ergibt sich als grobe Approximation eine Fallzahl in der Kategorie einer großen Studie (etwa 1500 Patientinnen und Patienten). Die Fallzahl liegt somit deutlich über der geplanten Stichprobengröße der Studie AMIHOT III. Aufgrund der relativ hohen Fallzahl und der unsicheren Datenlage bezüglich der Effektstärke sollte im Rahmen der konkreten Studienplanung die Verwendung eines adaptiven Studiendesigns in Betracht gezogen werden. Außerdem könnte unter Umständen die Fallzahl der Erprobungsstudie von 1500 Patientinnen und Patienten angepasst werden, wenn die Daten der Studie AMIHOT III hinzugezogen werden. Bei der im Rahmen eines adaptiven Designs durchgeführten Zwischenanalyse könnte eine Anpassung der Fallzahl, die sich am Rekrutierungsstatus und den ggf. vorhandenen Ergebnissen aus AMIHOT III orientiert, eingeplant werden.

Für die Studie ist eine Genehmigung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erforderlich.

Die Studie ist unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice (GCP) durchzuführen.

Sachliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

Die Anforderungen an teilnehmende Studienzentren sind nachvollziehbar. Des Weiteren sollte das Studienpersonal im Vorfeld nach Bedarf angemessene Schulungen in der Durchführung der Methode erhalten.

Studiendauer

Die Dauer der Rekrutierungsphase wird einen maßgeblichen Einfluss auf die Studiendauer haben. Im Übermittlungsformular werden für die Rekrutierung von etwa 200 Patientinnen und Patienten an 15 bis 20 Studienzentren maximal 36 Monate eingeplant, was aufgrund der vergleichsweise hohen Krankheitsinzidenz (etwa 31 000 Fälle pro Jahr [30]) als eine eher konservative Schätzung angesehen wird. Im Rahmen der Studienplanung sollte geprüft werden, wie viele Studienzentren erforderlich sind, um die Rekrutierung innerhalb von 36 Monaten abschließen zu können. Damit könnte eine Erprobungsstudie nach insgesamt etwa 6 Jahren aussagekräftige Ergebnisse erbringen.

Studienkosten

Für Studien mit hoher Fallzahl (hier 1500 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 4,5 Millionen € berechnen.

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

Kommentar zur ergänzend dargestellten Studie AMIHOT III

Um die mögliche Frage zu beantworten, ob die geplante Studie AMIHOT III grundsätzlich als geeignet angesehen werden könnte, einen Nutznachweis der angefragten Methode zu erbringen, wird im Folgenden ergänzend die geplante Studie AMIHOT III in ihren Eckpunkten kommentiert.

Studientyp

Eine RCT mit verblindeter Endpunkterhebung durchzuführen, ist nachvollziehbar und angemessen.

Studienpopulation

Die im CER beschriebene Studienpopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit akutem transmuralen Vorderwandinfarkt, die sich innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn erfolgreich einer pPCI mit Stentimplantation unterzogen haben. Somit entspricht die Studienpopulation grundsätzlich der angefragten Zielpopulation.

Intervention und Vergleichsintervention

Die im CER beschriebene Prüflintervention und Vergleichsintervention entsprechen den Angaben im Übermittlungsformular zur angefragten Methode bzw. dem derzeitigen Versorgungsstandard.

Endpunkte

Bei dem im PAS-Datenbankeintrag definierten primärer Wirksamkeitsendpunkt Infarktgröße handelt es sich weder um einen patientenrelevanten Endpunkt noch um ein validiertes Surrogat für die patientenrelevanten Endpunkte Mortalität und Herzinsuffizienz. Folglich könnte sich auf Basis dieser Zielgröße kein Nutzen für die Patientin bzw. den Patienten ergeben.

Der im PAS-Datenbankeintrag als primärer Sicherheitsendpunkt definierte Endpunkt NACE beinhaltet Einzelkomponenten, die als patientenrelevant angesehen werden, allerdings unterscheiden sie sich deutlich hinsichtlich ihrer Schwere. So sind beispielsweise Gesamtmortalität und Revaskularisierung des Zielgefäßes nicht von vergleichbarer Schwere (siehe Abschnitt 2.1.2). Folglich wären lediglich die Einzelkomponenten geeignet, um einen patientenrelevanten Nutzen abzuleiten.

Studienplanung und Fallzahlabeschätzung

Die Studie AMIHOT III ist als multizentrische Studie geplant, was sinnvoll erscheint, da dies eine höhere Übertragbarkeit der Ergebnisse erwarten lässt und das Rekrutierungsziel in der Regel in kürzerer Zeit erreicht werden kann.

Da es sich bei der SSO₂-Therapie um eine zusätzliche invasive Maßnahme handelt, die den Aufenthalt der Patientin bzw. des Patienten im Herzkatheter-Labor um mindestens 60 Minuten verlängert, ließe sich mit dem Nachweis der Nichtunterlegenheit der Methode im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie hinsichtlich des Endpunkts NACE kein patientenrelevanter Nutzen ableiten. Allein aus dem Nachweis der Überlegenheit der SSO₂-Therapie hinsichtlich der Reduktion der Infarktgröße, ließe sich mangels Patientenrelevanz des Endpunkts kein Nutzen der Methode ableiten.

Ziel der Erprobungsstudie ist es, einen patientenrelevanten Nutzen der SSO₂-Therapie zu zeigen. Dies erfordert einen Nachweis der Überlegenheit der Methode hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Auf Basis eigener grober Fallzahlabeschätzungen für eine mögliche Erprobungsstudie (siehe oben), wird die Fallzahl der Studie AMIHOT III (N = 434), die auf einer Nichtunterlegenheitsfragestellung basiert, als deutlich zu gering eingestuft. Somit ist äußerst fraglich, ob die Studie AMIHOT III für sich genommen geeignet ist, einen patientenrelevanten Effekt der Methode gegenüber der alleinigen Standardtherapie zu zeigen.

Studiendauer

Da die Studie AMIHOT III gemäß PAS-Datenbankeintrag multizentrisch an bis zu 60 Studienzentren durchgeführt werden soll und es sich um ein Krankheitsbild mit vergleichsweise hoher Inzidenz handelt, erscheint eine geschätzte Studiendauer von etwa 4 Jahren plausibel.

Zusammenfassende Darstellung der Konsequenzen

Zusammenfassend ergeben sich folgende Konsequenzen für die Bewertung:

Die im Übermittlungsformular vorgeschlagene Erprobungsstudie ist nicht geeignet, um den Nutzen der angefragten Methode bewerten zu können.

Auch wenn es sich bei der geplanten Studie AMIHOT III um eine RCT handelt, ist diese aufgrund ihrer Zielsetzung, der Wahl des primären Wirksamkeitsendpunkts (Reduktion der Infarktgröße) und der daraus resultierenden geringen Fallzahl voraussichtlich nicht geeignet, einen Nutznachweis der angefragten Methode hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu erbringen. Auch wenn laut PAS-Datenbankeintrag derzeit noch kein finales durch die FDA genehmigtes Studienprotokoll vorliegt, ist es fraglich, ob kurz vor dem geplanten Studienbeginn im Juni 2021 noch wesentliche inhaltliche Änderungen realisierbar bzw. gewollt wären – insbesondere vor dem Hintergrund, dass es sich bei dieser Studie um eine von der FDA geforderte Post-Approval-Study handelt.

Es erscheint daher sinnvoll, eine separate Erprobungsstudie in Deutschland durchzuführen.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich.

Anhand der bereits abgeschlossenen Studien AMIHOT I und AMIHOT II sowie der geplanten Studie AMIHOT III wird die grundsätzliche Machbarkeit einer randomisierten kontrollierten Studie zur SSO₂-Therapie bestätigt.

Die Erfolgsaussichten der Erprobung der angefragten Methode werden vor allem durch die Inzidenz des Krankheitsbildes sowie durch die Verfügbarkeit geeigneter Studienzentren bestimmt. Für eine Erprobungsstudie im deutschen Versorgungskontext werden die Erfolgsaussichten insgesamt als gut eingestuft. Gemäß Gesundheitsberichterstattung des Bundes wurden im Jahr 2019 in Deutschland etwa 31 000 Personen mit der Hauptdiagnose „Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Vorderwand“ (ICD-10-Code I21.0) stationär behandelt [30]. Da sowohl die Patientinnen und Patienten der Interventions- als auch der Kontrollgruppe eine leitliniengerechte Versorgung als Sockeltherapie erhalten und die SSO₂-Therapie ergänzend zur Standardversorgung durchgeführt wird, könnte dies das Interesse der Patientinnen und Patienten hinsichtlich einer Studienteilnahme erhöhen. Auch vonseiten der klinischen Behandlungszentren dürfte ausreichendes Interesse vorhanden sein, auch wenn die etwa 1-stündige Anwendung der SSO₂-Therapie die üblichen Arbeitsroutinen im Herzkatheterlabor in gewisser Weise stören könnte. In der Gesamtschau ist zu erwarten, dass sich für eine Erprobungsstudie in Deutschland eine ausreichend große Zahl von Patientinnen und Patienten für eine Studienteilnahme rekrutieren lässt. Gemäß Angaben im Übermittlungsformular kommen als mögliche Studienzentren Kliniken mit DGK-zertifizierten Chest-Pain-Units infrage. Auf der Zertifizierungsw Webseite der DGK werden derzeit 315 solcher Kliniken genannt (Stand 06.04.2021) [31]. Es wird daher angenommen, dass in Deutschland genügend Studienzentren für eine Erprobungsstudie gewonnen werden können.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Klinik für Kardiologie und Angiologie der Medizinischen Hochschule Hannover. 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); Bezeichnung der Methode: Mikrovaskuläre Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie zur additiven Behandlung bei akutem Vorderwandinfarkt [unveröffentlicht]. 2021.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
4. TherOx. Gebrauchsanweisung; DownStream System DS-2; DownStream Kartusche DSC-2EU [unveröffentlicht].
5. TÜV Süd. EC Certificate; No. G1 031306 0032 Rev. 00; Manufacturer: TherOx, Inc.; Product Category(ies): SuperSaturated Oxygen (SSO2) Therapy Cartridges and SuperSaturated Oxygen (SSO2) Therapy Systems [unveröffentlicht]. 2020.
6. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. Therapie des akuten Herzinfarktes bei Patienten mit ST-Streckenhebung (STEMI) [online]. 2018 [Zugriff: 23.03.2021]. URL: https://leitlinien.dgk.org/files/09_2017_pocket_leitlinien_stemi.pdf.
7. Hanson ID, David SW, Dixon SR et al. "Optimized" delivery of intracoronary supersaturated oxygen in acute anterior myocardial infarction: a feasibility and safety study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2015; 86 Suppl 1: S51-57. <https://dx.doi.org/10.1002/ccd.25773>.
8. Knellingen M, Hausner E, Metzendorf MI et al. Trial registry searches for randomized controlled trials of new drugs required registry-specific adaptation to achieve adequate sensitivity. *J Clin Epidemiol* 2018; 94: 69-75. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.003>.
9. O'Neill WW, Martin JL, Dixon SR et al. Acute Myocardial Infarction with Hyperoxemic Therapy (AMIHOT): a prospective, randomized trial of intracoronary hyperoxemic reperfusion after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(5): 397-405. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.099>.
10. Warda HM, Bax JJ, Bosch JG et al. Effect of intracoronary aqueous oxygen on left ventricular remodeling after anterior wall ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 96(1): 22-24. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.02.037>.
11. ZOLL Medical. Clinical Evaluation Report; SuperSaturated Oxygen Therapy [unveröffentlicht]. 2020.

12. Stone GW, Martin JL, de Boer MJ et al. Effect of supersaturated oxygen delivery on infarct size after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv* 2009; 2(5): 366-375.
<https://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.108.840066>.
13. TherOx. Acute myocardial infarction with HyperOxemic Therapy II (AMIHOT II) (AMIHOT II) [online]. 2012 [Zugriff: 17.03.2021]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00175058>.
14. David SW, Khan ZA, Patel NC et al. Evaluation of intracoronary hyperoxemic oxygen therapy in acute anterior myocardial infarction: The IC-HOT study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 93(5): 882-890. <https://dx.doi.org/10.1002/ccd.27905>.
15. Chen S, David SW, Khan ZA et al. One-year outcomes of supersaturated oxygen therapy in acute anterior myocardial infarction: The IC-HOT study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020. <https://dx.doi.org/10.1002/ccd.29090>.
16. TherOx. Evaluation of intracoronary hyperoxemic oxygen therapy in anterior acute myocardial infarction patients (IC-HOT) (IC-HOT) [online]. 2017 [Zugriff: 17.03.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02603835>.
17. Dixon SR, Bartorelli AL, Marcovitz PA et al. Initial experience with hyperoxemic reperfusion after primary angioplasty for acute myocardial infarction: results of a pilot study utilizing intracoronary aqueous oxygen therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(3): 387-392. [https://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01771-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01771-5).
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V; Rapid Report [online]. 2020 [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-43_Versorgungsnaher-Daten-zum-Zwecke-der-Nutzenbewertung_Rapid-Report_V1-1.pdf.
19. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
20. Spears JR. Reperfusion Microvascular Ischemia After Prolonged Coronary Occlusion: Implications And Treatment With Local Supersaturated Oxygen Delivery. *Hypoxia (Auckl)* 2019; 7: 65-79. <https://dx.doi.org/10.2147/HP.S217955>.
21. Spears JR, Prcevski P, Xu R et al. Aqueous oxygen attenuation of reperfusion microvascular ischemia in a canine model of myocardial infarction. *ASAIO J* 2003; 49(6): 716-720. <https://dx.doi.org/10.1097/01.mat.0000094665.72503.3c>.
22. Spears JR, Henney C, Prcevski P et al. Aqueous oxygen hyperbaric reperfusion in a porcine model of myocardial infarction. *J Invasive Cardiol* 2002; 14(4): 160-166.
23. Blankenship JC. A hot lead on reducing infarct size. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 93(5): 891-892. <https://dx.doi.org/10.1002/ccd.28202>.

24. Martin JL. SuperSaturated oxygen therapy for STEMI: Moving beyond epicardial vessel patency for enhanced myocardial salvage. *Insert to Cardiac Interventions Today* 2019; 13(4): 28-30.
25. Niccoli G, Montone RA, Ibanez B et al. Optimized Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Res* 2019; 125(2): 245-258.
<https://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315344>.
26. ZOLL Circulation. SSO2 Therapy: AMIHOT III Study [online]. 2021 [Zugriff: 26.02.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04743245>.
27. Food and Drug Administration. New Enrollment Study [online]. 2021 [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma_pas.cfm?t_id=627125&c_id=5327.
28. Raber L, Kelbaek H, Ostojic M et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *JAMA* 2012; 308(8): 777-787.
<https://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.10065>.
29. Sabate M, Cequier A, Iniguez A et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9852): 1482-1490.
[https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61223-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61223-9).
30. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort, ICD10 [online]. 2021 [Zugriff: 14.04.2021]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe/!pkg_olap_tables.prc_set_page?p_uid=gasts&p_aid=99922502&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=550&p_ansnr=29521233&p_version=4&D.001=1000001&D.946=16322&D.011=44302.
31. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. Zertifizierung als Chest Pain Unit [online]. 2021 [Zugriff: 14.04.2021]. URL: <https://cpu.dgk.org/>.