

CRP-Apherese bei akutem Herzvorderwandinfarkt

POTENZIALBEWERTUNG



Projekt: E22-11

Version: 1.0

Stand: 07.02.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1998

DOI: 10.60584/E22-11

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

CRP-Apherese bei akutem Herzvorderwandinfarkt

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

20.12.2022

Interne Projektnummer

E22-11

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/E22-11>

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

Zitievorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. CRP-Apherese bei akutem Herzvorderwandinfarkt; Potenzialbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/E22-11>.

Schlagwörter

Blutkomponentenentfernung, C-Reaktives Protein, Myokardinfarkt, Potenzialbewertung

Keywords

Blood Component Removal, C-Reactive Protein, Myocardial Infarction, Assessment of Potential

An der Potenzialbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anna Margraf
- Ulrich Grouven
- Simone Heß
- Nadine Reinhardt
- Stefan Sauerland
- Andrea Steinzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	v
Kurzfassung	vi
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Bewertung der Antragsunterlagen	2
2.1 Fragestellung.....	2
2.1.1 Darlegung des Antragstellers	2
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	4
2.2 Informationsbeschaffung.....	5
2.2.1 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung	6
2.3 Studienliste	6
2.3.1 Darlegung des Antragstellers	6
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	7
2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien	10
2.4.1 Darlegung des Antragstellers	10
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	10
2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials.....	12
2.5.1 Darlegung des Antragstellers	12
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	12
2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zum Potenzial der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien	13
2.6.1 Darlegung des Antragstellers	13
2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	13
3 Potenzialbewertung	15
4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie.....	16
4.1 Darlegung des Antragstellers	16
4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie	19
5 Erfolgsaussichten einer Erprobung	27
6 Literatur	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AS	Antragsteller
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
COVID-19	Coronavirus Disease 2019 (Coronavirus-Erkrankung 2019)
CRP	C-reaktives Protein
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIN	Deutsches Institut für Normung
EN	Europäische Norm
ESC	European Society of Cardiology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical Practice
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISO	International Organization for Standardization
LAD	Left anterior descending coronary Artery (Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie)
LV	linksventrikulär
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	Major adverse cardiac Events
MDR	Medical Device Regulation
MPDG	Medizinproduktgerecht-Durchführungsgesetz
MRT	Magnetresonanztomografie
PCI	perkutane Koronarintervention
PMCF	Post-market clinical Follow-up
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SSO2-Therapie	hyperoxämische Therapie
STEMI	ST-Elevation myocardial Infarction (ST-Hebungsinfarkt)
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarktion
UE	unerwünschte Ereignisse
VerfO	Verfahrensordnung

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode CRP-Apherese bei akutem Herzvorderwandinfarkt gemäß § 137e Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Der Antrag wurde dem IQWiG am 20.12.2022 übermittelt.

Die CRP-Apherese dient laut Antragsteller (AS) dazu, nach erfolgreicher primärer perkutaner Koronarintervention (PCI) bei akutem Vorderwandinfarkt den Spiegel des C-reaktiven Proteins (CRP) im Blutplasma zu reduzieren. Dies soll die Gewebeschädigung und Infarktnarbe begrenzen und langfristig in einer reduzierten kardiovaskulären und Gesamtmortalität, herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierung, ungeplanten Notfallvorstellung sowie verbesserter Lebensqualität resultieren.

Für die Bewertung standen 1 nicht randomisierte vergleichende Studie (CAMI-1, Evidenzstufe II b), 1 Fallserie (Evidenzstufe IV), 3 Fallberichte (Evidenzstufe V) sowie der Bericht zur Klinischen Bewertung und der Post-market-clinical-Follow-up(PMCF)-Bericht zur Verfügung.

Zur Bewertung der CRP-Apherese wurden insbesondere Ergebnisse aus der CAMI-1-Studie zu Major Adverse Cardiac Events (MACE) herangezogen sowie zur linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und zur Infarktgröße, die als etablierte und plausible Surrogate für kardiale Morbidität und Mortalität akzeptiert werden können. Für Patientinnen und Patienten mit systemisch stärker erhöhten CRP-Spiegeln deuten die Ergebnisse zu den beiden Surrogatendpunkten darauf hin, dass der Einsatz der CRP-Apherese zusätzlich zur Standardtherapie mit einer geringeren kardialen Mortalität bzw. Morbidität verbunden sein könnte. Die unerwünschten Ereignisse, die mit der Methode assoziiert waren, waren gemäß den vorgelegten Unterlagen mild bis moderat. Die Ergebnisse aus den weiteren vorgelegten Unterlagen stehen den Ergebnissen der CAMI-1-Studie nicht entgegen.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen für die CRP-Apherese bei Patientinnen und Patienten mit akutem Herzvorderwandinfarkt und systemisch stärker erhöhten CRP-Spiegeln ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten, das insbesondere auf den vorhandenen Erkenntnissen zu den Surrogatendpunkten Infarktgröße und LVEF beruht.

Eine große randomisierte kontrollierte Studie wäre notwendig, um den Nutzen der CRP-Apherese nach erfolgreicher Standardbehandlung bei akutem Vorderwandinfarkt im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie nachzuweisen.

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 des Potenzials der Methode CRP-Apherese bei akutem Herzvorderwandinfarkt gemäß § 137e Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis des Antrags, der dem IQWiG am 20.12.2022 übermittelt wurde.

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

Die Potenzialbewertung erfolgte unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [1]. Weitere Informationen zur Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die Potenzialbewertung gliedert sich in 6 Kapitel. Angelehnt an die Struktur der Antragsunterlagen werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.6 jeweils zunächst die Angaben des Antragstellers (AS) zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Potenzialbewertung dargestellt. In Kapitel 3 wird die Schlussfolgerung hinsichtlich des Vorliegens eines Potenzials dargelegt / gezogen. 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 den Antrag beziehen, ist der betroffene Abschnitt des Antrags (I bis V) angegeben. Verweise ohne Angabe eines Abschnitts I bis V beziehen sich auf die vorliegende Potenzialbewertung.

2 Bewertung der Antragsunterlagen

2.1 Fragestellung

2.1.1 Darlegung des Antragstellers

Die Angaben des AS zur Fragestellung sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Indikation / Anwendungsgebiet

Der AS benennt als Indikation bzw. Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten mit akutem Vorderwandhebungsinfarkt (akuter LAD [Left anterior descending coronary Artery]-STEMI [ST-Hebungsinfarkt]) und signifikanter systemischer Inflammation (Abschnitte II.1 und II.2a). Er schränkt die Population auf Personen ein, bei denen die Zeit von Symptombeginn bis zur Rekanalisation zwischen 2 und 20 Stunden liegt, die einen Thrombolysis in Myocardial Infarktion (TIMI) Grad ≥ 2 im Zielgefäß nach der perkutanen Koronarintervention (PCI) aufweisen und deren C-reaktives-Protein(CRP)-Plasmaspiegel über 18 mg/l innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn liegt. Der AS begründet die Einschränkung der Population damit, dass diese Personengruppe besonders von einer Senkung der CRP-Plasmaspiegel profitiere. So sei die Mortalität bei Patientinnen und Patienten mit Vorderwandinfarkt höher im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit Verschlüssen anderer Koronararterien. Ein CRP-Plasmaspiegel > 18 mg/l wurde gewählt, „weil diese Patientenpopulation ein Jahr nach dem Infarkt eine signifikant erhöhte Mortalität aufweist“ (Abschnitt II.3.1). Die Begrenzung auf eine PCI innerhalb einer Zeit von 2 bis 20 Stunden nach Symptombeginn und ein TIMI-Grad von mindestens 2 im Zielgefäß nach PCI wurde gewählt, „damit die Wiederherstellung des Blutflusses (...) mit gutem Ergebnis erfolgt“ ist (Abschnitt II.3.1). Die Gebrauchsanweisung sowie der eingereichte Bericht zur Klinischen Bewertung des antragsgegenständlichen Medizinprodukts umfasst als Indikation „Erkrankungen, bei denen die Entfernung von CRP aus humanem Plasma angezeigt ist“ und als Patientenpopulation „Erkrankungen mit erhöhter CRP-Konzentration“ [2,3]. Die beigefügten Dokumente der Konformitätsprüfung sowie das Zulassungsdokument des antragsgegenständlichen Medizinprodukts enthalten keine über die Gebrauchsinformationen hinausgehenden Hinweise zum Anwendungsgebiet [4,5]. Der AS nennt keine Kontraindikationen, weist aber in Abschnitt III.1.5 darauf hin, dass sowohl für Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren als auch für schwangere bzw. stillende Patientinnen keine klinischen Erfahrungen vorliegen und der Einsatz der Methode somit nicht bzw. nur nach strenger Indikationsstellung empfohlen werden kann.

Intervention

Der AS benennt als Intervention in Abschnitt II.1 die CRP-Apherese bei akutem Vorderwandinfarkt und signifikant systemischer Inflammation. In Abschnitt II.2b beschreibt er die CRP-Apherese als Behandlungsmethode zur selektiven Abreicherung akut erhöhter Konzentrationen des CRP aus humanem Plasma im Sinne einer Immunadsorption. Dabei

komme das zur antragsgegenständlichen Methode gehörende Medizinprodukt zum Einsatz. Das Blutplasma werde in einem extrakorporalen Verfahren über das Medizinprodukt geleitet, in dem die Abreicherung des CRP stattfinde. Laut AS wird das CRP durch Bindung an einen Phosphocholin-Liganden kontinuierlich aus dem Blutkreislauf abgetrennt. Anschließend werde das gereinigte Plasma mit den zellulären Blutbestandteilen vereinigt und in den Blutkreislauf zurückgeführt (Abschnitt II.2b). Der venöse Zugang erfolge entweder peripher oder über einen zentralen Venenkatheter. Die Prozedur wird gemäß Antrag stationär erbracht (Abschnitt II.2b).

Gemäß Abschnitt II.2c soll die gegenständliche Methode „zusätzlich zur normalen Grundversorgung angewandt werden, insbesondere nach erfolgreicher primärer PCI, in einem nachgeschalteten Verfahren“. Laut AS erfolgen in der Regel 2 bis 3 Apheresebehandlungen im Abstand von jeweils 24 Stunden. Eine 3. Behandlung sei dann sinnvoll, wenn der CRP-Wert auf über 20 mg/l ansteige (Abschnitt II.3.4).

Als Anforderungen für die Anwendung der CRP-Apherese nennt der AS in Abschnitt II.6 insbesondere die Durchführung durch geschultes und erfahrenes Fachpersonal an Krankenhäusern mit einem etablierten Herzkatheterlabor und einer Abteilung, in der Apheresen durchgeführt werden können. Außerdem fordert er die Nähe zu einer Intensivstation bzw. eine Möglichkeit, auf Notfallsituationen reagieren zu können und die Verordnung und Überwachung der Antikoagulation durch qualifiziertes ärztliches Personal. Die Vitalparameter und die Blutgaswerte der Patientinnen und Patienten sollen zudem während der Apherese regelmäßig überwacht werden. Der AS weist das zur CRP-Apherese gehörende Medizinprodukt als Produkt der Risikoklasse IIb aus (Abschnitt III.1.3).

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Der AS benennt die Revaskularisierung mittels PCI mit Stent-Implantation als derzeit ausschließliche Methode für das gegenständliche Patientenkollektiv (Abschnitt II.2c).

Außerdem nennt er die Fibrinolyse, die koronarerterielle Bypass-Operation sowie „der Form halber“ keine Intervention als Versorgungsstandards, die grundsätzlich in der Versorgung des akuten Myokardinfarkts existieren (Abschnitt II.2c).

Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen

Der AS erklärt in Abschnitt II.3.5, das Ziel der Methode sei die Rettung des durch die Inflammation reversibel geschädigten Gewebes und die dadurch langfristige Verbesserung der Organfunktion. Als unmittelbaren Effekt benennt er die gezielte Absenkung erhöhter CRP-Spiegel im Plasma (Abschnitt II.2.d). In der Folge sollen Inflammationsschaden und Infarktnarbe verringert werden, was zu einer verbesserten Funktionalität des Herzgewebes führen soll, einschließlich einer Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), einem verbesserten Remodeling und der geringeren Wahrscheinlichkeit einer Neuerkrankung

an einer Herzinsuffizienz bzw. der Verschlechterung der Herzinsuffizienz infolge des Infarkts. Dies wiederum reduziert die Mortalität (kardial und gesamt), herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen und ungeplante Notfallvorstellungen mit intravenöser Therapie der Herzinsuffizienz sowie eine durch Minderdurchblutung induzierte Organschädigung insbesondere der Niere. Zudem verbessert sich durch die CRP-Apherese die Lebensqualität (Abschnitt II.3.4 und II.2d). Als konkrete, erwartbare Behandlungseffekte beschreibt der AS insbesondere die Reduzierung eines kombinierten Endpunkts um 20 % nach 24 Monaten. Dieser besteht aus kardiovaskulärer Mortalität, herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung und ungeplanter Notfallvorstellung mit intravenöser Therapie der Herzinsuffizienz. Neben weiteren Operationalisierungen der beschriebenen Parameter benennt er erwartete Korrelationsunterschiede zwischen CRP-Spiegeln und Infarktgröße, LVEF, „Circumferential Strain“ und „Longitudinal Strain“ jeweils zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (Abschnitt II.2d).

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Die Angaben des AS zur Indikation bzw. Population, Intervention, Vergleichsintervention und Endpunkten sind weitestgehend nachvollziehbar.

Der AS wählte zur Definition der **Population** u. a. einen Mindest-CRP-Spiegel von > 18mg/l innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn. Da die Herleitung dieses Wertes nicht sicher nachvollziehbar war, wird dieser konkrete Grenzwert zur Operationalisierung der antragsgegenständlichen Population zur Bewertung des Potenzials nicht übernommen. Es wird aber angenommen, dass der antragsgegenständlichen Population ein Mindest-CRP-Spiegel von etwa 18 mg/l innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn zugrunde liegt. Da bereits bei niedrigeren Werten von systemisch „erhöhten“ CRP-Spiegeln gesprochen wird, wird die vom AS vorgenommene Größenordnung ohne konkreten Grenzwert im Folgenden übergeordnet als systemisch „stärker erhöhte“ CRP-Spiegel benannt. Die antragsgegenständliche Population wird daher verstanden als Patientinnen und Patienten mit akutem Vorderwandhebungsinfarkt (LAD-STEMI) und systemisch stärker erhöhten CRP-Spiegeln, bei denen bereits erfolgreich eine PCI durchgeführt wurde. Zu Kontraindikationen macht der AS keine Angaben. Laut Gebrauchsanweisung und dem Bericht zur Klinischen Bewertung des zum Einsatz kommenden antragsgegenständlichen Medizinprodukts ist der Einsatz kontraindiziert bei bekannten Überempfindlichkeiten gegenüber im Medizinprodukt verwendeten Materialien, klinischen Situationen, die passagere Volumenänderungen nicht erlauben und Patientinnen und Patienten, bei denen eine geeignete Antikoagulation nicht durchgeführt werden kann [2,3].

Als Kernmerkmal der **Intervention** wird die Abreicherung von CRP aus dem Blutplasma in einem extrakorporalen Verfahren (Apherese) verstanden. Die Apherese wird als Add-on und somit zusätzlich zur Standardbehandlung durchgeführt. Diese besteht dem AS folgend und mit der aktuellen European Society of Cardiology(ESC)-Leitlinie übereinstimmend in der PCI (ggf. mit vorheriger Fibrinolyse) unabhängig von der Lokalisation des Infarktes [6]. Die vom AS

genannten Anforderungen für die Anwendung einer CRP-Apherese werden als sinnvolle und notwendige Vorkehrungen angesehen.

Die **Vergleichsintervention** besteht aus der üblichen Nachbehandlung nach PCI.

Den Angaben des AS folgend sind folgende **Endpunkte** als bewertungsrelevant zu betrachten: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen, ungeplante Notfallvorstellungen mit intravenöser Therapie der Herzinsuffizienz und gesundheitsbezogene Lebensqualität stellen patientenrelevante Endpunkte dar. Die vom AS darüber hinaus erwähnten Parameter Inflammationsschaden bzw. Infarktgröße und LVEF sowie Niereninsuffizienz (gemessen über die glomeruläre Filtrationsrate) sind nicht als patientenrelevante Endpunkte, sondern als Surrogate zu verstehen. Die Infarktgröße und LVEF werden laut ESC-Leitlinie regelhaft bei Myokardinfarkt erhoben und dienen als Parameter für das Management der Patientinnen und Patienten während des Krankenhausaufenthaltes und das weitere Monitoring sowie als prognostische Parameter für Langzeitrisiken [6]. Sie können deshalb als plausible und etablierte Surrogate für die kardiale Mortalität bzw. Morbidität für die vorliegende Potenzialbewertung akzeptiert werden [7,8]. Das Remodeling ist dagegen ohne überprüfbare Operationalisierung nicht bewertungsrelevant. Die außerdem vom AS genannten erwarteten Korrelationsunterschiede zwischen CRP-Spiegel-Veränderung und der Infarktgröße, LVEF, des zirkumferentiellen und longitudinalen Strain jeweils zwischen den Behandlungsgruppen stellen keine Endpunkte, sondern Auswertungsansätze dar. Sofern auf Basis der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten eine Bewertung der Methode möglich ist, werden die Surrogatendpunkte nicht weiter berücksichtigt.

2.2 Informationsbeschaffung

Die Angaben zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie zur Studienselektion (Abschnitte IV.1.1 bis IV.1.3) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

Zur Identifizierung von relevanten Studien war eine Suche in bibliografischen Datenbanken und eine Suche in Studienregistern gefordert. Diese wurden vom AS durchgeführt.

Die Suchen sind geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Der AS legt das Vorgehen der Studienselektion für die bibliografische Recherche und die Studienregistersuche in Abschnitt IV.1.1 dar.

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

2.2.1 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

2.3 Studienliste

2.3.1 Darlegung des Antragstellers

Die Angaben des AS zur Studienliste sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studienpool

Die Studienliste des AS in Tabelle 2, Abschnitt IV.1.5 umfasste 8 Dokumente zu 3 abgeschlossenen und 2 laufenden Studien. Eine weitere Publikation [9], die der AS u. a. in Abschnitt III.3.1 zitiert, wurde der abgeschlossenen CAMI-1-Studie zugeordnet.

Studiencharakteristika und Evidenzstufe / Ergebnissicherheit

Abgeschlossene Studien

CAMI-1 („Selektive Abreicherung des C-reaktiven Proteins mittels therapeutischer Apherese (CRP-Apherese) beim akuten Myokardinfarkt“, gemäß Erprobungsantrag) ist laut AS eine multizentrische, offene, nicht randomisierte Pilotstudie aus Deutschland. Eingeschlossen wurden laut AS 83 Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren nach Primärbehandlung eines akutem STEMI, Killip-Klasse ≤ 2 zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, einem Zeitraum zwischen Symptombeginn und PCI von 2-12 Stunden und einer TIMI-Klassifikation Grad III nach PCI (Abschnitt IV.1.6.1, Tabelle 3; Abschnitt III.3.1). Die Studienintervention beschreibt der AS nicht genauer. Als Kontrollintervention benennt er die Standardbehandlung und führt außerdem an, dass bei den Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe ergänzende Magnetresonanztomografie(MRT)-Untersuchungen durchgeführt und die CRP-Spiegel regelmäßig bestimmt worden seien. Die in der Studie laut AS erfassten (Surrogat-)Endpunkte sind Infarktgröße, LVEF, „Nebenwirkungen während der CRP-Apherese“, Major Adverse Cardiac Events (MACE), „CRP-Konzentration post- vs. prä-Apherese“ und das prozessierte Blutvolumen während der Apherese. Zudem extrahiert er die Ergebnisse zur Korrelation von Infarktgröße bzw. LVEF und dem logarithmierten CRP-Gradienten (Tabelle 5 und 6, Abschnitt IV.1.6.3). Neben den Ergebnissen für die gesamte Studienpopulation berichtet der AS Ergebnisse für die Teilpopulation „mit einem starken CRP-Anstieg (Gradient $> 0,6$) innerhalb von 32 Std. nach dem Infarktgeschehen“ und zwar zu Infarktgröße, LVEF und „Circumferential Strain“ (Abschnitt III.3.1). Zum Evidenzgrad und zur Ergebnissicherheit (einschließlich Verzerrungspotenzial) macht der AS keine Angaben.

Zu der Studie CAMI-1 gehören laut Antrag die Publikation Ries 2018 (Fallbericht) [10], Ries 2019 (Fallserie) [11], Ries 2021 (Hauptpublikation) [12], Skarabis 2022 (Sekundäranalyse) [9] sowie ein Studienregistereintrag [13]. Die in Ries 2018 und Ries 2019 beschriebenen

Patientinnen und Patienten sind laut AS in der Hauptpublikation Ries 2021 berücksichtigt und dort gemeinsam mit weiteren Patientinnen und Patienten ausgewertet worden (Abschnitt IV.1.6.1).

Des Weiteren stellt der AS die beiden Fallberichte **Boljevic 2020** [14] und **Milosevic 2021** [15] dar (Tabelle 2, Abschnitt IV.1.5). Da für die Bewertung des Potenzials primär die CAMI-1-Studie herangezogen wurde, wird auf die Wiedergabe der Darlegung des AS zu den 2 Fallberichten verzichtet. Die Gründe für das Heranziehen und Nichtheranziehen der Studien werden im folgenden Kommentar-Abschnitt erläutert.

Laufende Studien

Die laufende Studie CRP-Apheresis in STEMI (NCT04939805, im Folgenden, dem AS folgend, als „**CRP-STEMI-Studie**“ bezeichnet) [16] beschreibt der AS als randomisierte, kontrollierte, einfach verblindete Studie, die multizentrisch in Österreich und Deutschland durchgeführt wird (Tabelle 4, Abschnitt IV.1.6.2). Sowohl die Darstellung des AS als auch die Kommentierung dieser randomisierten kontrollierten Studie (RCT) erfolgen ausführlich in Kapitel 4 der vorliegenden Bewertung.

Das **CAMI-Register** (DRKS00017481) [17] ist laut AS eine 1-armige, offene, nicht interventionelle Beobachtungsstudie, die in Deutschland durchgeführt wird. Eingeschlossen werden laut Antrag Patientinnen und Patienten über 18 Jahre mit akutem Myokardinfarkt nach leitliniengerechter Primärbehandlung, erhöhter CRP-Konzentration und CRP-Apherese. Der primäre Endpunkt sei das Auftreten kardialer Ereignisse 30 Tage und 12 Monate nach akutem Myokardinfarkt. Sekundäre (Surrogat-)Endpunkte sind laut AS die „Pumpleistung des Herzens“ (LVEF), „myokardialer Gewebeschaden in bildgebenden Verfahren“ und das „Auftreten unerwünschter Wirkungen der CRP-Apherese“ (Tabelle 4, Abschnitt IV.1.6.2).

2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Studienpool

Studiencharakteristika und Evidenzstufe / Ergebnissicherheit

Abgeschlossene Studien

CAMI-1

Den Darstellungen des AS zur Studie **CAMI-1** kann hinsichtlich der Population gefolgt werden. Es sind dementsprechend neben Patientinnen und Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt auch Patientinnen und Patienten mit akutem Hinterwandinfarkt Teil der Studienpopulation. CRP-Spiegel sind in den Einschlusskriterien der Studie nicht berücksichtigt. Der Publikation Ries 2021 ist aber zu entnehmen, dass Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn keinen CRP-Anstieg „über Normal“ aufwiesen, nicht in die Studie eingeschlossen wurden. Der durchschnittliche CRP-Spiegel der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten lag bei durchschnittlich 15,0 mg/l (Interventionsgruppe) bzw. 16,1

mg/l (Kontrollgruppe); die 1. CRP-Apherese wurde bei einer medianen CRP-Konzentration von 23 mg/l (Spanne: 9 bis 279) durchgeführt. Es kann daher geschlussfolgert werden, dass Patientinnen und Patienten mit systemisch leicht bis stärker erhöhten CRP-Spiegeln in die Studie eingeschlossen wurden.

Die Interventionsgruppe ($n = 45$) erhielt zusätzlich zur erfolgreichen Standardtherapie gemäß ESC-Leitlinie [6] 2-3 Apheresebehandlungen. Die 1. Apherese begann 10 bis 36 Stunden nach Symptombeginn, die 2. Apherese erfolgte 24 ± 12 Stunden nach der 1. Apherese. Eine 3. Behandlung wurde durchgeführt, wenn etwa 12 Stunden nach dem Ende der 2. Apherese die CRP-Konzentration 30 mg/l überstieg. Die vom AS allein für die Kontrollgruppe ($n = 38$) benannten MRT-Untersuchungen und Messungen der CRP-Spiegel wurden in beiden Studiengruppen durchgeführt. Die Kontrollgruppe erhielt keine zusätzliche Behandlung zur Standardtherapie.

Die vom AS benannten Endpunkte wurden jeweils nach 2-9 Tagen („Zeitpunkt 1“) und nach 12 ± 2 Wochen („Zeitpunkt 2“) erhoben und das Auftreten von MACE innerhalb von 12 Monaten beobachtet. Zu MACE zählten die Ereignisse Tod, Reinfarkt oder Schlaganfall, instabile Angina Pectoris, kongestive Herzinsuffizienz, die eine stationären Behandlung notwendig macht, und koronare Revaskularisierung. Die vom AS dargestellten Ergebnisse zur Korrelation von CRP-Gradient und verschiedenen MRT-Parametern können für die Bewertung von Gruppenunterschieden nicht herangezogen werden. Diese Auswertungsansätze dienen lediglich dazu aufzuzeigen, ob ein Zusammenhang zwischen einem hohen CRP-Gradienten und einigen MRT-Parametern besteht und ob der CRP-Spiegel durch die CRP-Apherese erfolgreich herabgesenkt werden kann. Sie sind jedoch nicht geeignet, um die Wirksamkeit der CRP-Apherese hinsichtlich relevanter Endpunkte zu beurteilen. Daher werden diese Ergebnisse nicht weiter berücksichtigt.

Im Antrag wurden aus CAMI-1 zum einen Ergebnisse der Gesamtpopulation berichtet, die Patientinnen und Patienten mit systemisch leicht bis stärker erhöhten CRP-Spiegeln inkludierte. Zum anderen wurden Ergebnisse zu einer Teilpopulation berichtet, die Patientinnen und Patienten mit ausschließlich systemisch stärker erhöhten CRP-Spiegeln bzw. starkem CRP-Anstieg umfasste [9]. Den Publikationen ist zu entnehmen, dass die Entscheidung zur Analyse der Teilpopulation sowie der Grenzwert von 0,6 mg/l/h innerhalb der ersten 32 Stunden post hoc festgelegt wurde [9,12]. Wie bei der Auswertung der Gesamtpopulation wurde auch für die Teilpopulation eine Confounderkontrolle mittels Propensity-Score Adjustierung durchgeführt. Diese kann als etablierte und adäquate Methodik bewertet werden. Allerdings gibt es inkonsistente Angaben zu den berücksichtigten Kovariablen zwischen den Publikationen Ries 2021 und Skarabis 2022. Die Auswirkungen auf die Analyse der Teilpopulation durch die Adjustierung sind unklar. Insbesondere aufgrund des post hoc ermittelten Grenzwertes für die Teilpopulation weisen die Ergebnisse für diese eine höchstens

sehr geringe Ergebnissicherheit auf. Es handelt sich bei CAMI-1 um eine nicht randomisierte, vergleichende Studie (Evidenzstufe II b).

Wie zuvor beschrieben, entspricht die Studienpopulation der Studie CAMI-1 nicht gänzlich der antragsgegenständlichen Zielpopulation. Nur etwa die Hälfte der Gesamt-Studienpopulation bestand aus Patientinnen und Patienten mit Vorderwandinfarkt. Dem Antrag kann entnommen werden, dass die Prognose bei einem Vorderwandinfarkt mit Blick auf Mortalität bzw. kardiale Morbidität insgesamt schlechter ist als bei einem Hinterwandinfarkt. Zudem waren auch Patientinnen und Patienten mit systemisch nur leicht erhöhten CRP-Spiegeln eingeschlossen. Diese sind vermutlich nicht Teil der antragsgegenständlichen Population (siehe dazu auch Abschnitt 2.1.2 der vorliegenden Bewertung). Die Angaben des AS lassen den Schluss zu, dass bei Patientinnen und Patienten mit systemisch nur leicht erhöhten CRP-Spiegeln (< 18mg/l innerhalb von 24h nach Symptombeginn) das Mortalitätsrisiko niedriger ist. Es kann daher für die Gesamtpopulation angenommen werden, dass die in CAMI-1 beobachteten Effekte nicht größer sind als sie für die antragsgegenständliche Population zu erwarten sind. Deshalb können die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Bewertung des Potenzials in der antragsgegenständlichen Indikation grundsätzlich herangezogen werden.

Wenngleich aufgrund unterschiedlicher Operationalisierung des Mindest-CRP-Spiegels nicht geprüft werden kann, inwiefern die CRP-Spiegel der Teilpopulation der CAMI-1-Studie mit denen der antragsgegenständlichen Population übereinstimmen, scheint die Teilpopulation dennoch eher der antragsgegenständlichen Population mit systemisch stärker erhöhten CRP-Spiegeln zu entsprechen als die Gesamtpopulation.

Ries 2019, Ries 2018, Boljevic 2020, Milosevic 2021

Die Angaben des AS, dass die in der Fallserie Ries 2019 [11] bzw. dem Fallbericht Ries 2018 [10] berichteten Patientinnen und Patienten in der CAMI-1-Studie berücksichtigt wurden, konnten nicht überprüft werden. Daher wurden Ries 2019 und Ries 2018 als separate Dokumente losgelöst von der CAMI-1-Studie behandelt. Die Fallserie wurde daraufhin geprüft, ob die darin berichteten Ergebnisse den in den Hauptpublikationen zu CAMI-1 berichteten Ergebnissen entgegenstehen. Zur Bewertung des Potenzials wurde diese aufgrund ihrer geringeren Ergebnissicherheit (Evidenzstufe IV) nicht herangezogen. Bei den anderen 3 Publikationen (Ries 2018 [10], Boljevic 2020 [14], Milosevic 2021 [15]) handelt es sich jeweils um Einzelfallberichte (Evidenzstufe V). Damit weisen diese eine geringere Ergebnissicherheit auf und wurden für die Bewertung des Potenzials ebenfalls nicht herangezogen.

Laufende Studien

Bei den vom AS genannten laufenden Studien handelt es sich um eine RCT (**CRP-STEMI-Studie**) [16] und eine 1-armige Registerstudie (CAMI-Register) [17]. Die RCT wird in Kapitel 4 der vorliegenden Bewertung ausführlich beschrieben und kommentiert.

Das **CAMI-Register** wird laut Studienregistereintrag multizentrisch als nicht interventionelle Studie in Deutschland durchgeführt. Es ist geplant 300 Patientinnen und Patienten einzuschließen, bei denen nach der leitliniengerechten Primärbehandlung des akuten STEMI systemisch erhöhte CRP-Spiegel festgestellt werden und die daraufhin eine Behandlung mittels CRP-Apherese erhalten. Das CAMI-Register soll den Krankheitsverlauf und die Behandlung dokumentieren und relevante Informationen wie Diagnose, Begleiterkrankungen, Therapiemaßnahmen, Medikation, Krankheitszustand sowie klinische Laborparameter erfassen. Es wurde im Juni 2019 registriert. Gemäß dem Bericht zur Klinischen Bewertung [3] wurden zum Stand Dezember 2021, also rund 2,5 Jahre nach Registrierung, 73 Patientinnen und Patienten dokumentiert. Seither sind offenbar weitere 12 Patientinnen und Patienten hinzugekommen (Stand: Erstellung des Erprobungsantrags). Da es sich bei dem Studiendesign um eine 1-armige Verlaufsbeobachtung handelt, entspricht das CAMI-Register der Evidenzstufe IV und kann damit höchstens eine minimale Ergebnissicherheit aufweisen.

2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien

2.4.1 Darlegung des Antragstellers

Der AS extrahiert in den Tabellen 5 und 6 im Abschnitt IV.1.6.3 die Ergebnisse sämtlicher Studien des Studienpools. Wie in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Bewertung erläutert, wird nachfolgend ausschließlich auf die Ergebnisse der CAMI-1-Studie eingegangen. Hierzu berichtet der AS für die Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten mit systemisch stärker erhöhten CRP-Spiegeln Ergebnisse in den Abschnitten III.3.1 und IV.3.

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Ergebnisse zur Gesamtpopulation

Die vom AS extrahierten Ergebnisse zur Gesamt-Studienpopulation stimmen weitestgehend mit der entsprechenden Publikation überein [12].

Für **MACE** innerhalb von 12 Monaten wurden in der Ergebnispublikation und im Bericht zur Klinischen Bewertung inkonsistente Ergebnisse identifiziert. In der Publikation Ries 2021 wurde von 0 MACE in der Apheresegruppe und 3 MACE („Tod, koronare Revaskularisierung, Herzschrittmacher“ [12]) in der Kontrollgruppe berichtet. Abweichend davon wurde in dem Bericht zur Klinischen Bewertung von 3 Patientinnen und Patienten mit einem MACE (1 Todesfall, 2 Patientinnen und Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz) in der Interventionsgruppe und von 3 Patientinnen und Patienten mit einem MACE (1 Todesfall, 1 Patientin oder Patient mit kongestiver Herzinsuffizienz, 1 koronare Revaskularisierung) in der Kontrollgruppe berichtet [3]. Unabhängig davon, welche Angaben korrekt sind, bestanden jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nach 12 Monaten.

Die p-Werte für den Unterschied zwischen den Studiengruppen hinsichtlich der **Infarktgröße** zu beiden MRT-Zeitpunkten (2 bis 9 Tage und 12 ± 2 Wochen nach STEMI) wurden korrekt vom AS berechnet. Dem AS kann somit gefolgt werden, dass für die Gesamtpopulation zu beiden Zeitpunkten keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede vorlagen.

Für die **LVEF** lagen ebenfalls keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede für beide Zeitpunkte vor (eigene Berechnung).

10 Patientinnen und Patienten erfuhren ein gemäß Common Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Klassifikation als mild bis moderat eingestuftes **unerwünschtes Ereignis (UE) während der Apheresebehandlung**. In dem Bericht zur Klinischen Bewertung ist die Aussage aus dem Antrag zu finden, dass bei 1 Patienten während der Apherese ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftrat (Angina Pectoris-Anfall), für das „ein Zusammenhang mit der Apherese-Behandlung nicht gänzlich ausgeschlossen“ werden konnte [3]. UEs nach der Apheresebehandlung und UEs in der Kontrollgruppe wurden nicht erhoben.

Ergebnisse zur Teilpopulation mit systemisch stärker erhöhten CRP-Spiegeln

In den entsprechenden Publikationen wurden zusätzlich zu den Ergebnissen für die Gesamtpopulation [12] Ergebnisse einer Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten mit einem CRP-Anstieg von $> 0,6$ mg/l/h innerhalb von 32 Stunden berichtet [9]. 23 von 32 Personen (72 %) der Gesamt-Interventionsgruppe und 21 von 34 Personen (62 %) der Gesamt-Kontrollgruppe wurden im Rahmen dieser Analyse ausgewertet. Wesentliche Ergebnisse hierbei sind (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe):

- **MACE** innerhalb von 12 Monaten: Für die relevanten Teilpopulationen lagen keine Ergebnisse für den Endpunkt MACE vor. Unabhängig davon, wie die Patientinnen und Patienten mit MACE aus der Gesamtpopulation auf die Teilpopulation verteilt waren, bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.
- **Infarktgröße (%)** zu Zeitpunkt 1 (**2 bis 9 Tage nach STEMI**): $22,51 \pm 2,5$ versus $30,49 \pm 2,8$ ($p = 0,04$)
- **Infarktgröße (%)** zu Zeitpunkt 2 (**12 ± 2 Wochen nach STEMI**): $18,10 \pm 2,1$ versus $23,52 \pm 1,7$ ($p = 0,05$)
- **LVEF (%)** zu Zeitpunkt 1 (**2 bis 9 Tage nach STEMI**): $51,32 \pm 1,5$ versus $47,58 \pm 1,7$ ($p = 0,1$)
- **LVEF (%)** zu Zeitpunkt 2 (**12 ± 2 Wochen nach STEMI**): $56,73 \pm 1,8$ versus $50,34 \pm 1,7$ ($p = 0,03$).

Im Post-market-clinical-Follow-up(PMCF)-Bericht sowie in dem Bericht zur Klinischen Bewertung finden sich keine Aussagen, die den Ergebnissen aus CAMI-1 entgegenstehen

[3,18]. Die Ergebnisse aus der Fallserie stehen den Ergebnissen der CAMI-1-Studie ebenfalls nicht entgegen.

2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials

2.5.1 Darlegung des Antragstellers

Die Angaben des AS zu weiteren aussagekräftigen Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials in Abschnitt IV.2 sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Der AS führt 8 Dokumente unter Abschnitt IV.2 auf. Darunter sind laut AS 5 Reviews (Amezuka-Guerra 2007 [19], Kubková 2013 [20], Buerke 2022 [21], Kayser 2020 [22], Torzewski 2022 [23]), 1 „Mini-Review“ (Sheriff 2021 [24]), 1 Editorial (Kunze 2019 [25]) sowie 1 nicht näher bezeichnete Publikation (Mattecka 2019 [26]). Amezuka-Guerra 2007 [19] und Kubková 2013 [20] sind laut AS Reviews zur Rolle des CRP bei kardiovaskulären Erkrankungen im Allgemeinen bzw. bei akutem Myokardinfarkt im Speziellen. In dem Review Buerke 2022 [21] wird laut AS das Wissen zum CRP als Entzündungsprotein und zum Wirkprinzip der CRP-Apherese zusammengefasst sowie die Anwendung der Methode bei Herzinfarkt und der Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19) dargestellt. Aus dem Review Kayser 2020 [22] geht laut AS hervor, dass zirkulierendes CRP durch die CRP-Apherese sicher und effektiv entfernt werden kann. In dem Review Torzewski 2022 [23] werden gemäß Antrag die Vor- und Nachteile der CRP-Apherese für die Behandlung insbesondere unterschiedlicher kardiovaskulärer Erkrankungen zusammengefasst und das Vorliegen klinischer Beweise für die Beteiligung von CRP bei der Autoimmunreaktion dargestellt, dessen „Proof of Concept“ in Folgestudien erbracht werden muss. In Mattecka 2019 [26] werden laut Antrag Aspekte der CRP-Apherese mittels des antragsgegenständlichen Medizinprodukts beschrieben. In dem „Mini-Review“ Sheriff 2021 [24] wird laut AS die Bedeutung des CRP als wichtiger Marker, Mediator und Trigger verschiedener pathophysiologischer Vorgänge und seine potenziell wichtige Rolle als „Target-Protein“ für inflammatorische Erkrankungen, bei ischämischen Krankheitsbildern, ausgedehnten Gewebeschäden und Störungen der Wundheilung erläutert. Aus dem Editorial Kunze 2019 [25] geht laut AS hervor, dass die CRP-Apherese es möglich macht, „pro-nekrotische CRP-Triggermechanismen“ zu kontrollieren.

2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Der AS fasst aus den anderen aussagekräftigen Unterlagen im Abschnitt IV.2 die Rolle des CRP bei verschiedenen physiologischen Vorgängen, das Wirkprinzip der CRP-Apherese sowie deren Einsatz bei verschiedenen Erkrankungen zusammen. Die Angaben zu den Reviews Amezucua-Guerra 2007 und Kubkova 2013 konnten nicht geprüft werden, da es sich weder um englisch- noch um deutschsprachige Literatur handelte. Die übrigen vom AS extrahierten Aussagen finden sich in den zitierten Dokumenten wieder. Sie beinhalten keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Daten zur CRP-Apherese und werden daher nicht für die Bewertung herangezogen.

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

2.6.1 Darlegung des Antragstellers

Die wichtigsten Erkenntnisse fasst der AS in Abschnitt IV.3 zusammen. Die CRP-Plasmakonzentration konnte laut AS durch die antragsgegenständliche Methode um bis zu 80 % gesenkt und meist dauerhaft normalisiert werden. Das Therapieschema mit 2 bis 3 Behandlungen im Abstand von jeweils ca. 24 Stunden sei praktikabel, sicher und gut verträglich. Die CRP-Apherese könne „prinzipiell“ die Gewebezerstörung reduzieren und somit Folgekomplikationen eines Herzinfarkts wie Tod, Herzinsuffizienz und MACE verringern. Aus den Ergebnissen der CAMI-1-Studie leitet der AS 3 Erkenntnisse ab: 1.) eine Korrelation von CRP-Anstieg und Infarktgröße bzw. LVEF, die in der Kontrollgruppe nachgewiesen wurde, bestehe in der Interventionsgruppe nicht; 2.) die CRP-Apherese sei insgesamt nebenwirkungsarm und sehr gut verträglich; 3.) STEMI-Patienten mit einem „CRP-Anstieg von > 0,6 mg/l/h (= CRP-Peak-Wert von 22 mg/l)“ bzw. „einem besonders starken CRP-Anstieg innerhalb von 32 Stunden nach Infarkt“ profitierten am meisten von der CRP-Apherese. Zur Einschätzung der Ergebnissicherheit der dargestellten Studie macht der AS keine Angaben.

Außerdem verweist der AS in Abschnitt IV.3 auf die laufende RCT und das laufende CAMI-Register, woraus er Ergebnisse zu positiven Auswirkungen der CRP-Apherese auf die Herzinsuffizienz, kardiovaskuläre Mortalität, Gesamtmortalität, LVEF, MACE, Lebensqualität und renalen Funktionen erwartet.

Insgesamt sieht der AS einen „klaren potenziellen Nutzen“ in der antragsgegenständlichen Methode, welchem nur ein „geringes Risiko“ gegenüberstehe, sodass das Nutzen-/Risiko-Verhältnis „definitiv positiv“ sei (Abschnitt III.3.2).

2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Zur Bewertung der CRP-Apherese bei akutem Vorderwandinfarkt lagen Ergebnisse aus 1 vergleichenden, nicht randomisierten Studie (CAMI-1 [9,12]), 1 Fallserie [11] und 3 Fallberichten [10,14,15] vor. Zusätzlich wurden der PMCF-Bericht sowie der Bericht zur Klinischen Bewertung vorgelegt [3,18]. Dabei wurden nur die Ergebnisse der Studie CAMI-1 herangezogen, um das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative zu bewerten. Die Fallserie bzw. Fallberichte waren nicht geeignet, Aussagen über die Studie CAMI-1 hinaus zu treffen, da sie eine geringere Ergebnissicherheit aufweisen.

In der Studie CAMI-1 wurden Patientinnen und Patienten mit STEMI nach Standardtherapie eingeschlossen. CRP-Spiegel waren nicht im Rahmen der Einschlusskriterien definiert. Obwohl sich die antragsgegenständliche Population nur auf Patientinnen und Patienten mit Vorderwandinfarkt und systemisch stärker erhöhten CRP-Spiegel bezieht, wurden die

Ergebnisse dieser Studie dennoch als geeignet erachtet, um das Potenzial der gegenständlichen Methode zu bewerten. Es lagen Ergebnisse zu MACE nach 12 Monaten sowie zu verschiedenen MRT-Parametern nach 2 bis 9 Tagen und 12 ± 2 Wochen vor. Dabei wurden von den MRT-Parametern die Infarktgröße und die LVEF als plausible und etablierte Surrogate für den Endpunkt kardiale Mortalität bzw. Morbidität zur Bewertung herangezogen. Außerdem wurden Nebenwirkungen während der Apherese berichtet.

Neben den Ergebnissen für die Gesamtpopulation lagen außerdem Ergebnisse für eine Teilpopulation mit systemisch stärker erhöhten CRP-Spiegeln vor. Dabei scheint diese Teilpopulation in Bezug auf die CRP-Spiegel eher der antragsgegenständlichen Population zu entsprechen.

Für die Gesamtpopulation zeigten sich in der Studie CAMI-1 keine statistisch signifikanten Unterschiede in sämtlichen bewertungsrelevanten Endpunkten. Die Nebenwirkungen während der Apherese wurden als mild bis moderat eingestuft.

Für die Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit systemisch stärker erhöhten CRP-Spiegeln zeigte sich für den Endpunkt MACE kein statistisch signifikanter Unterschied. Dagegen zeigten sich in der Infarktgröße Vorteile für die Interventionsgruppe zu beiden Zeitpunkten (Zeitpunkt 1: $22,51\% \pm 2,5\%$ versus $30,49\% \pm 2,8\%$; $p = 0,04$; Zeitpunkt 2: $18,10\% \pm 2,1\%$ versus $23,52\% \pm 1,7\%$; $p = 0,05$). Für die LVEF zeigte sich zu Zeitpunkt 2 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe (Zeitpunkt 2: $56,73\% \pm 1,8\%$ versus $50,34\% \pm 1,7\%$; $p = 0,03$); die Ergebnisse zum Zeitpunkt 1 wiesen in dieselbe Richtung (Zeitpunkt 1: $51,32\% \pm 1,5\%$ versus $47,58\% \pm 1,7\%$; $p = 0,1$). Die Ergebnisse der CAMI-1-Studie weisen für die potenzialbegründende Teilpopulation insbesondere aufgrund des insgesamt nicht randomisierten Studiendesigns und der post hoc definierten Teilpopulation eine höchstens sehr geringe qualitative Ergebnissicherheit auf. Die Ergebnisse aus den weiteren vorgelegten Unterlagen stehen den Ergebnissen der CAMI-1-Studie nicht entgegen.

Insgesamt lässt sich auf Basis der vorliegenden Unterlagen ein Potenzial für die CRP-Apherese bei akutem Vorderwandinfarkt ableiten, welches insbesondere auf den Erkenntnissen zu Infarktgröße und LVEF bei der Teilpopulation mit systemisch stärker erhöhten CRP-Spiegeln beruht. Über welchen konkreten CRP-Grenzwert bzw. welche Spanne sich die potenziell profitierende Population definieren lässt, ist auf Basis der vorgelegten Unterlagen bisher unklar.

Ein Nutzen der Methode kann auf Basis der vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden. Zum einen weisen die potenzialbegründenden Ergebnisse eine höchstens sehr geringe Ergebnissicherheit auf. Zum anderen beruht das Potenzial allein auf Ergebnissen zu Surrogatendpunkten.

3 Potenzialbewertung

Der vorliegende Antrag bezieht sich auf eine Potenzialbewertung nach § 137e SGB V für die Methode CRP-Apherese bei Patientinnen und Patienten mit akutem Herzvorderwandinfarkt.

Zur Bewertung der CRP-Apherese wurden aus der CAMI-1-Studie insbesondere Ergebnisse zu MACE herangezogen sowie zur LVEF und Infarktgröße, die als etablierte und plausible Surrogate für kardiale Morbidität und Mortalität akzeptiert werden können. Für Patientinnen und Patienten mit systemisch stärker erhöhten CRP-Spiegeln deuten die Ergebnisse zu den beiden Surrogatendpunkten darauf hin, dass der Einsatz der CRP-Apherese zusätzlich zur erfolgreich durchgeföhrten Standardtherapie mit einer geringeren kardialen Mortalität bzw. Morbidität verbunden sein könnte. Die UEs, die mit der Methode assoziiert waren, waren gemäß den vorgelegten Unterlagen mild bis moderat. Die Ergebnisse aus den weiteren vorgelegten Unterlagen stehen den Ergebnissen der CAMI-1-Studie nicht entgegen.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen für die CRP-Apherese bei Patientinnen und Patienten mit akutem Herzvorderwandinfarkt und systemisch stärker erhöhten CRP-Spiegeln ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten, das insbesondere auf den vorhandenen Erkenntnissen zu den Surrogatendpunkten Infarktgröße und LVEF beruht.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

4.1 Darlegung des Antragstellers

Die Vorschläge des AS zu einer möglichen Erprobungsstudie sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt. Im Anschluss erfolgt darüber hinaus ergänzend eine zusammenfassende Darstellung der derzeit laufenden RCT (CRP-STEMI-Studie, NCT04939805 [16]), die vom AS im Abschnitt IV erwähnt wird.

Studientyp

Gemäß den Angaben in Abschnitt V ist die Erprobungsstudie als offene, multizentrische RCT geplant.

Studienpopulation

Die geplante Studienpopulation umfasst Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 18 und 80 Jahren mit einem akuten Vorderwandinfarkt und systemisch stärker erhöhten CRP-Spiegeln ($> 18 \text{ mg/l}$ innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn), bei denen bereits erfolgreich eine PCI durchgeführt wurde (TIMI Grad ≥ 2 im Zielgefäß). Das Zeitfenster zwischen Symptombeginn und Rekanalisation soll 2 bis 20 Stunden betragen. Es werden eine Reihe von Ausschlusskriterien definiert, z. B. vorangegangener Myokardinfarkt, akute infektiöse Erkrankung, kardiogener Schock, dialysepflichtige Niereninsuffizienz, vorangegangene Koronararterien-Bypass-Operation sowie maligne oder chronisch entzündliche Erkrankung.

Intervention und Vergleichsintervention

Die vorgeschlagene Prüfintervention umfasst mindestens 2 CRP-Apheresebehandlungen im Abstand von 24 ± 12 Stunden. Ihre Durchführung erfolgt ergänzend nach erfolgreicher Revaskularisierung mittels PCI mit Stent-Implantation. 10 bis 48 Stunden nach Symptombeginn findet die 1. Behandlung statt. Steigt die CRP-Konzentration 12 ± 6 Stunden nach dem Ende der 2. Behandlung auf mindestens 20 mg/l an, wird eine 3. Behandlung durchgeführt.

Als Vergleichsintervention wird die alleinige erfolgreiche Revaskularisierung mittels PCI mit Stent-Implantation vorgeschlagen.

Nach der PCI kann in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte antithrombotische Begleittherapie erfolgen.

Endpunkte

Als primärer Endpunkt wird ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung und ungeplanter Notfallvorstellung mit intravenöser Therapie der Herzinsuffizienz nach 24 Monaten vorgeschlagen. Die Komponenten sollen zudem einzeln betrachtet werden. Des Weiteren werden als sekundäre

(Surrogat-)Endpunkte beispielsweise Gesamtmortalität, Infarktgröße, Linksventrikuläre (LV)-Myokardleistung (LVEF, LV-Volumen, globale LV-Längsdehnung, zirkumferentieller Strain), gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels SF-36), Niereninsuffizienz, Sicherheit und Verträglichkeit der CRP-Apherese vorgeschlagen.

Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

Als sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität wird insbesondere hervorgehoben, dass die teilnehmenden Studienzentren sowohl über eine etablierte Kardiologie mit Herzkatheterlabor als auch über eine Abteilung wie beispielsweise die Nephrologie verfügen sollten, in der Apheresen durchgeführt werden können. Zudem sollten beide Abteilungen in enger Kooperation arbeiten.

Die Durchführung der Apheresen soll von geschultem Personal durchgeführt werden. Ebenso soll die Antikoagulation von einem qualifizierten Arzt verordnet und überwacht werden.

Das Studienpersonal sollte Schulungen zur Medical Device Regulation (MDR), zum Medizinproduktgerecht-Durchführungsgegesetz (MPDG) und der DIN EN ISO 14155-2021-05 absolviert sowie Expertise in der Durchführung von Studien haben.

Studienziel und Fallzahlabschätzung

Gemäß den Angaben des AS besteht das Studienziel in der Beantwortung der Frage, ob bei Patientinnen und Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt die zusätzliche Behandlung mit einer CRP-Apherese nach primärer PCI der alleinigen PCI als Vergleich überlegen ist. Hierzu soll eine Überlegenheit hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärer Mortalität, herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung und ungeplanter Notfallvorstellung mit intravenöser Therapie der Herzinsuffizienz nach 24 Monaten gezeigt werden.

Die der Fallzahlplanung zugrunde liegenden Annahmen werden detailliert beschrieben. Auf die Ergebnisse der CAMI-1-Studie [12] sowie auf multivariate Analysemethoden [7] stützend, erwartet der AS, dass die Rate an Ereignissen des primären Endpunkts nach 24 Monaten in der Interventionsgruppe um ca. 20 % geringer ist als in der Vergleichsgruppe. Als Auswertungsmethode schlägt der AS die Win-Ratio-Methode vor. Unter Zugrundelegung einer zu erwartenden Win Ratio von $WR = 1,25$, einem Anteil an Unentschieden von $p_{un} = 0,4$, gleich großer Interventions- und Kontrollgruppe ($k = 0,5$), einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % und einer Drop-out-Rate von 10 % errechnet der AS bei einer Power von 80 % eine Fallzahl von insgesamt $N = 2180$ ($n = 1090$ je Gruppe). Bei einer Power von 90 % kommt der AS mit denselben Annahmen auf eine Fallzahl von insgesamt $N = 2920$ ($n = 1460$ je Gruppe).

Studiendauer

Es wird eine Gesamtstudiendauer von 58 Monaten antizipiert. Die Studienvorbereitung soll 4 bis 6 Monate dauern, die Rekrutierung 30 Monate, die Nachbeobachtung 24 Monate und die Datenbereinigung und Analyse 4 Monate.

Als Begründung für einen Nachbeobachtungszeitraum von 24 Monaten führt der AS an, dass sich Komplikationen wie kardiovaskulärer Tod, Herzinsuffizienz, herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung und ungeplante Notfallvorstellung mit intravenöser Therapie der Herzinsuffizienz erst über einen längeren Zeitraum entwickeln.

Studienkosten

Zu Studienkosten liegen keine Angaben vor.

Ergänzende Darstellung der laufenden CRP-STEMI-Studie

Wie eingangs erwähnt, benennt der AS in Abschnitt IV eine laufende RCT. Für eine Einschätzung der Relevanz für die vorliegende Bewertung werden im Folgenden die Eckpunkte dieser laufenden Studie ergänzend dargestellt. Die Angaben sind dem Studienregistereintrag [16] entnommen.

Studientyp

Die Studie wird im Registereintrag als prospektive, randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische Studie bezeichnet. Die Endpunktterhebung soll verblindet erfolgen.

Studienpopulation

Laut Studienregistereintrag umfasst die Studienpopulation Patientinnen und Patienten im Alter von 18 bis 85 Jahren mit erstem, akutem STEMI, deren Symptome mindestens 30 Minuten und weniger als 12 Stunden vor einer PCI begonnen haben, für deren Durchführung sie geeignet sein müssen. Zudem muss eine Erhöhung des CRP-Plasmaspiegels von $\geq 7 \text{ mg/l}$ vorliegen, die in dem Zeitfenster von 6 bis 16 Stunden nach primärer PCI gemessen wird. Es werden zahlreiche Ausschlussgründe definiert, wie z. B. früherer Myokardinfarkt, vorangegangene Koronararterien-Bypass-Operation oder PCI, persistierende hämodynamische Instabilität (Killip-Klasse > 2 einschließlich kardiogener Schock) oder wiederbelebter Herzinfarkt, der keine MRT-Bildgebung erlaubt, oder CRP-Plasmaspiegel $> 15 \text{ mg/l}$ zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme.

Intervention und Vergleichsintervention

In der Interventionsgruppe erfolgt zusätzlich zur Standardtherapie (PCI mittels Stent-Implantation) eine Behandlung mit der CRP-Apherese am 1., 2. und 3. Tag nach PCI, während in der Kontrollgruppe zusätzlich zur Standardtherapie keine zusätzliche Intervention erfolgt.

Endpunkte

Als primärer Wirksamkeitsendpunkt wird im Studienregistereintrag die Infarktgröße genannt, operationalisiert als Prozent der linksventrikulären Myokardmasse gemessen mittels kardialer MRT nach 5 ± 2 Tagen nach PCI.

Als sekundäre Endpunkte werden u. a. angeführt: unerwünschte Ereignisse gemäß CTCAE während der Hospitalisierung für das Indexereignis, Gesamt mortalität, herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung innerhalb von 12 Monaten und kardiovaskuläre Mortalität nach 12 Monaten.

Studienplanung und Fallzahlabschätzung

Gemäß Studienregistereintrag ist das Ziel der Studie, die Wirksamkeit der selektiven CRP-Apherese als zusätzliche Therapie zur Standardbehandlung für Patientinnen und Patienten mit akutem STEMI, die mit primärer PCI behandelt werden, zu untersuchen. Als Studienorte werden 3 Zentren in Österreich und 2 in Deutschland genannt. Es ist geplant, 202 Patientinnen und Patienten in die Studie einzuschließen. Angaben zur Herleitung dieser Fallzahl liegen nicht vor.

Studiendauer

Gemäß den Angaben im Studienregistereintrag wurde die Studie im April 2021 begonnen. Die Studienpopulation wird über einen Zeitraum von 12 Monaten nachbeobachtet. Als Abschluss der Datenerhebung wird März 2024, als geschätztes Studienende März 2025 angegeben.

4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Im Folgenden wird zunächst die vorgeschlagene Erprobungsstudie in ihren Eckpunkten kommentiert. Im Anschluss daran werden die Eckpunkte der laufenden CRP-STEMI-Studie kommentiert und begründet, weshalb diese voraussichtlich nicht geeignet sein wird, bereits einen Nutzennachweis der angefragten Methode zu erbringen. Abschließend werden die Konsequenzen zusammenfassend dargestellt.

Studientyp

Das gewählte Studiendesign einer RCT ist nachvollziehbar und sinnvoll. Eine Verblindung des ärztlichen Personals ist aufgrund der Art der Prüfintervention nicht möglich. Bezuglich einer möglichen Verblindung der Patientinnen und Patienten wird der Darstellung des AS gefolgt, dass eine hierzu erforderliche Sham-Apherese ethisch nicht vertretbar ist. Unerwähnt bleibt in der Darstellung des AS eine Verblindung der endpunkterhebenden Personen, die erfolgen sollte.

Studienpopulation, Intervention und Vergleichsintervention

Der Beschreibung der Studienpopulation (Patientinnen und Patienten mit akutem Vorderwandinfarkt und systemisch stärker erhöhten CRP-Spiegeln, bei denen bereits erfolgreich eine PCI mit Stent-Implantation durchgeführt wurde) wird gefolgt, da sie derjenigen Population entspricht, für die in der vorliegenden Bewertung das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative abgeleitet wurde. Die Angabe zum Ausmaß der Erhöhung des CRP-Spiegels ($> 18 \text{ mg/l}$ innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn) ist nachvollziehbar. Ob dieser vom AS benannte Grenzwert als Einschlusskriterium übernommen oder auch anders definiert werden könnte, sollte jedoch im Rahmen der konkreten Studienplanung begründet und festgelegt werden. Ebenso wird der Beschreibung der Intervention (CRP-Apherese als zusätzliche therapeutische Maßnahme unmittelbar im Anschluss an die Standardversorgung) gefolgt. Der Vergleich besteht in der standardmäßigen Nachversorgung nach PCI und entspricht somit der antragsgegenständlichen Kontrollintervention. Ebenso wird eine leitliniengerechte antithrombotische Begleittherapie als sinnvoll angesehen.

Endpunkte

Als primären Endpunkt schlägt der AS gegenüber den zur Begründung des Potenzials herangezogenen Surrogatendpunkten Infarktgröße und LVEF einen kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung und ungeplanter Notfallvorstellung mit intravenöser Therapie der Herzinsuffizienz nach 24 Monaten vor. Die Wahl eines kombinierten Endpunkts ist nachvollziehbar (Powergewinn). Der Erhebungszeitpunkt nach 24 Monaten wird grundsätzlich als großzügig eingestuft, da für die Bewertung von Nutzen und Schaden der CRP-Apherese voraussichtlich 12 Monate ausreichen würden. Allerdings werden innerhalb von 24 Monaten mehr Ereignisse auftreten, sodass sich dies günstig auf die erforderliche Fallzahl auswirken und damit auch die Erfolgsaussichten verbessern könnte.

Als primärer Endpunkt einer möglichen Erprobungsstudie wird somit die Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 24 Monaten vorgeschlagen. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der mindestens die Komponenten kardiovaskuläre Mortalität, herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung und nicht tödlicher Myokardinfarkt umfassen sollte. Bei Hinzunahme der Komponente ungeplante Notfallvorstellung mit intravenöser Therapie der Herzinsuffizienz ist darauf zu achten, dass die Operationalisierung eine vergleichbare Schwere zu den anderen Komponenten sicherstellt. Es könnten darüber hinaus Überlegungen erfolgen, den kombinierten primären Endpunkt um weitere schwerwiegende Komponenten wie Gesamt mortalität und nicht tödlicher Schlaganfall zu ergänzen. 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.

Ein kombinierter Endpunkt hat methodisch 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:

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

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

Studienziel und Fallzahlabschätzung

Die Wahl einer Überlegenheitsfragestellung ist nachvollziehbar und sinnvoll.

Ebenso erscheint die Annahme des AS einer Effektgröße im beschriebenen Endpunkt (Risikoreduktion von 20 % nach 24 Monaten) nachvollziehbar und auch die vom AS ermittelten Fallzahlen von 2920 Patientinnen und Patienten (bei einer Power von 90 %) bzw. von 2180 Patientinnen und Patienten (bei einer Power von 80 %) sind rein rechnerisch nachvollziehbar. Sie werden allerdings als impraktikabel hoch erachtet. Diese Einschätzung ist vor allem darin begründet, dass zwar grundsätzlich genügend Patientinnen und Patienten die Einschlusskriterien erfüllen dürften, jedoch die Infrastruktur erhebliche Limitierungen mit sich bringt. Laut AS wären jährlich ca. 4000 Patientinnen und Patienten für eine Studienteilnahme zur Erprobung der antragsgegenständlichen Methode geeignet (Abschnitt II.7). Bezüglich Zentren, in denen die CRP-Apherese Anwendung findet, ist dem Antrag aber auch zu entnehmen, dass im Rahmen des CAMI-Registers [17] in den letzten 3,5 Jahren in 7 Zentren 85 Patientinnen und Patienten CRP-Apheresen erhalten haben (Abschnitt II.7). Es wird angenommen, dass alle Patientinnen und Patienten, die derzeit in Deutschland mit der gegenständlichen Methode behandelt werden, im Regelfall im CAMI-Register dokumentiert werden. Der AS schreibt weiter, dass „auch zukünftig ... die Anzahl der Leistungserbringer, die die CRP-Apherese in Deutschland einsetzen, auf spezialisierte Krankenhäuser begrenzt sein“ wird. Dies begründet er unter anderem mit den personellen, gerätetechnischen und räumlichen Voraussetzungen, die dem AS zufolge zum jetzigen Zeitpunkt von weniger als 1 % der vorhandenen PCI-Zentren mit Akutversorgung erfüllt werden. Der AS nimmt an, dass „bei

vollständiger Implementierung der Infrastruktur, des nötigen Trainings etc. ... unter diesen Voraussetzungen ca. 1000 Patienten jährlich mit der antragsgegenständlichen Methode behandelt werden“ könnten. Es bleibt unklar, was der AS unter „vollständiger Implementierung“ versteht bzw. wie viele Zentren dadurch an der Erprobungsstudie teilnehmen könnten. Selbst wenn man annimmt, dass die Infrastruktur auf weitere Zentren erweitert und auch die Zahl der Behandelten weiter steigen wird, so erscheint eher eine Fallzahl von 500 bis 1000 Patientinnen und Patienten in 3 Jahren realistisch, jedoch eine Rekrutierung von > 2000 Personen in 3 Jahren nicht umsetzbar. Aus diesem Grund folgen eigene Ausführungen zur Fallzahlabschätzung, die die beschriebenen Überlegungen berücksichtigen und im Rahmen einer Erprobungsstudie umsetzbar erscheinen. Sie zeigen allerdings, dass mit geringeren Fallzahlen voraussichtlich nur größere Effekte nachgewiesen werden können als die vom AS angenommene 20 % geringere Rate an Ereignissen des primären Endpunkts nach 24 Monaten in der Interventions- gegenüber der Kontrollgruppe.

Als primärer Endpunkt wird wie oben dargestellt der kombinierte Endpunkt Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 24 Monaten vorgeschlagen. Basierend auf den Ergebnissen der vom AS in Abschnitt II.3.1 zitierten Registerstudien [8,27] wird für die Kontrollgruppe (Standardversorgung) als Basisrisiko eine Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse nach 24 Monaten von 20 % angenommen. Mit einer Studie der Größenordnung von 500 bis 1000 Patientinnen und Patienten wäre es möglich (bei Zugrundelegung eines Signifikanzniveaus von 5 % bei zweiseitiger Testung und einer Power von 90 %) einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich der Häufigkeit schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse zu zeigen, wenn der wahre Effekt eine Größe von $OR = 0,6$ (1000 Patientinnen und Patienten) bzw. von $OR = 0,5$ (500 Patientinnen und Patienten) besäße. Bei 1000 Patientinnen und Patienten würde dies einer um 30 % geringeren Rate an Ereignissen des primären Endpunkts nach 24 Monaten in der Interventions- gegenüber der Kontrollgruppe entsprechen (14 % versus 20 %). Bei 500 Patientinnen und Patienten würde dies einer um 45 % geringeren Rate entsprechen (11 % versus 20 %).

Eine verbindliche Fallzahlplanung muss im Rahmen der konkreten Studienplanung durchgeführt werden.

Für die Studie sind Genehmigungspflichten durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu prüfen. 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 sowie an das Fach- und Studienpersonal sind nachvollziehbar.

Studiendauer

Der AS gibt eine Gesamtstudiendauer von 58 Monaten an, die sich vor allem aus einer geplanten Rekrutierungsphase von 30 Monaten und einer Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten ergibt. Letztere wird begründet und ist nachvollziehbar (siehe oben). Eine Begründung für das Zeitfenster der Rekrutierungsphase liefert der AS in Abschnitt V nicht. Die bereits im obigen Abschnitt zur Fallzahlplanung beschriebenen, vom AS in Abschnitt II.7 angeführten 2 Faktoren Krankheitsinzidenz und Verfügbarkeit von Studienzentren wurden voraussichtlich in Kombination mit den vom AS kalkulierten Fallzahlen zur Herleitung des Zeitfensters der Rekrutierungsphase von 30 Monaten herangezogen.

Die vom AS für die Rekrutierungsphase zugrundgelegten Fallzahlen wurden als impraktikabel hoch erachtet (siehe oben). Mit der geschätzten Fallzahlspanne der eigenen Ausführungen und unter der Annahme, dass sich die Zahl der Zentren deutlich erhöhen würde, könnte eine Rekrutierungsphase von 30 Monaten realistisch sein. Unter oben getätigten Annahmen müssten hierfür je nach Fallzahl jährlich rund 200 bis 400 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Im Rahmen der Studienplanung sollte deshalb geprüft werden, wie viele Studienzentren erforderlich sind, um die Rekrutierung von insgesamt 500 bis 1000 Patientinnen und Patienten innerhalb von 30 Monaten abschließen zu können. Damit könnte eine Erprobungsstudie nach insgesamt etwa 6 Jahren aussagekräftige Ergebnisse erbringen.

Studienkosten

Zu Studienkosten hat der AS keine Angaben gemacht. Aus diesem Grund folgen eigene Ausführungen zur Schätzung der Studienkosten.

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

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

Kommentar zur ergänzend dargestellten laufenden CRP-STEMI-Studie

Um die mögliche Frage zu beantworten, ob die laufende CRP-STEMI-Studie [16] grundsätzlich als geeignet angesehen werden könnte, einen Nutzennachweis der angefragten Methode zu erbringen, wird diese im Folgenden ergänzend in ihren Eckpunkten kommentiert.

Studentyp

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

Studienpopulation

Die im Studienregistereintrag beschriebene Studienpopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit akutem STEMI, deren Symptome mindestens 30 Minuten und höchstens 12 Stunden vor einer PCI begonnen haben, für deren Durchführung sie geeignet sein müssen. Zudem muss eine Erhöhung des CRP-Plasmaspiegels von $\geq 7 \text{ mg/l}$ vorliegen, die in dem Zeitfenster von 6 bis 16 Stunden nach primärer PCI gemessen wird. Dem Studienregistereintrag ist dabei keine Angabe zu entnehmen, ob die PCI erfolgreich gewesen sein muss. Aufgrund der allgemein hohen Erfolgsraten nach PCI wird aber davon ausgegangen, dass die Studienpopulation diesbezüglich der antragsgegenständlichen Population entspricht. Hinsichtlich der Lokalisation des Myokardinfarkts ist die im Studienregistereintrag beschriebene Studienpopulation (mit akutem STEMI) weiter gefasst als die antragsgegenständliche Population (mit akutem Vorderwandinfarkt). Die Angabe zum Ausmaß der Erhöhung des CRP-Spiegels (Anstieg von $\geq 7 \text{ mg/l}$, die in dem Zeitfenster von 6 bis 16 Stunden nach primärer PCI gemessen wird) ist nachvollziehbar, allerdings wird ein anderes Maß verwendet als in der vom AS vorgeschlagenen Erprobungsstudie. In Summe ist davon auszugehen, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten der laufenden CRP-STEMI-Studie der antragsgegenständlichen Population mit Vorderwandinfarkt entsprechen wird. Wie groß dieser Anteil sein wird, ist unklar.

Intervention und Vergleichsintervention

Die im Studienregistereintrag beschriebene Prüf- und Vergleichsintervention entsprechen den antragsgegenständlichen Interventionen.

Endpunkte

Bei dem im Studienregistereintrag definierten primären Wirksamkeitsendpunkt Infarktgröße handelt es sich weder um einen patientenrelevanten Endpunkt noch um ein validiertes Surrogat für patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität oder Herzinsuffizienz. Folglich könnte sich auf Basis dieser Zielgröße kein Nutzen für die Patientin bzw. den Patienten ergeben.

Unter den angeführten sekundären Endpunkten befinden sich mehrere patientenrelevante Endpunkte wie z. B. Gesamtmortalität, herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung und kardiovaskuläre Mortalität. Diese Endpunkte ebenso wie ihre Zusammensetzung zu einem kombinierten Endpunkt sind grundsätzlich geeignet, um einen patientenrelevanten Nutzen zu bewerten.

Studienplanung und Fallzahlabschätzung

Das im Studienregistereintrag genannte Ziel, im Rahmen der CRP-STEMI-Studie die Wirksamkeit der antragsgegenständlichen Methode als zusätzliche Therapie zur Standardbehandlung (PCI) für Patientinnen und Patienten mit akutem STEMI zu untersuchen,

ist nachvollziehbar und sinnvoll. Eine multizentrische Durchführung der Studie erscheint ebenfalls sinnvoll, da dies eine höhere Übertragbarkeit der Ergebnisse erwarten lässt und das Rekrutierungsziel in der Regel in kürzerer Zeit erreicht werden kann. Der Wahl des primären Endpunkts kann nicht gefolgt werden. Allein aus dem Nachweis der Überlegenheit der CRP-Apherese hinsichtlich der Infarktgröße ließe sich mangels Patientenrelevanz des Endpunkts kein Nutzen der Methode ableiten. Hierzu ist ein Nachweis der Überlegenheit der Methode hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte erforderlich. Auf Basis eigener grober Fallzahlabschätzungen für eine mögliche Erprobungsstudie mit der Rate schwerwiegender kardialer Ereignisse als primärem Endpunkt (siehe oben), wird die Fallzahl der CRP-STEMI-Studie ($N = 202$), die voraussichtlich auf Basis des Endpunkts Infarktgröße abgeschätzt wurde, als deutlich zu gering eingestuft. Es ist somit davon auszugehen, dass die CRP-STEMI-Studie für sich genommen nicht geeignet ist, einen patientenrelevanten Vorteil der Methode gegenüber der alleinigen Standardbehandlung zu zeigen – weder für das Gesamtkollektiv, noch für die antragsgegenständliche Population. Dem Studienregistereintrag ist zu entnehmen, dass auch die Studiengruppe diese Einschätzung teilt. Denn sie sieht perspektivisch die Möglichkeit, dass anhand ihrer Studie belastbare Evidenz für das Design einer „definitive outcome study“ [16] gesammelt werden kann.

Studiendauer

Die dem Studienregistereintrag zu entnehmende Studiendauer von etwa 4 Jahren erscheint für das Studienziel der CRP-STEMI-Studie plausibel. Auch für die oben beschriebenen Ausführungen, die bei einer möglichen Erprobungsstudie in Deutschland berücksichtigt werden sollten, könnte die Studiendauer inklusive Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten ausreichend sein. Eine Studiendauer mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 24 Monaten wird allerdings als günstiger angesehen, da innerhalb dieses Zeitraums mehr Ereignisse auftreten werden, was die Erfolgsaussichten verbessern könnte.

Zusammenfassende Darstellung der Konsequenzen

Zusammenfassend ergeben sich folgende Konsequenzen für die Bewertung:

Die laufende RCT CRP-STEMI entspricht hinsichtlich ihrer Fragestellung zwar grundsätzlich der Fragestellung der vorliegenden Bewertung, auch weil die antragsgegenständliche Population in der Studienpopulation inkludiert ist. Sie ist aber aufgrund der Wahl des primären Wirksamkeitsendpunkts Infarktgröße und der daraus resultierenden geringen Fallzahl voraussichtlich nicht geeignet, einen Nutzennachweis der angefragten Methode hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu erbringen. Somit ist es notwendig, eine Erprobungsstudie in Deutschland durchzuführen, um den Nutzen der Methode bewerten zu können.

Die im Übermittlungsformular vorgeschlagene Erprobungsstudie wäre unter Berücksichtigung der ausgeführten Anpassungsvorschläge grundsätzlich geeignet, um den Nutzen der

angefragten Methode bewerten zu können. Allerdings erscheint die Fallzahl in beiden vom AS kalkulierten Szenarien impraktikabel groß. Daher wurden eigene Fallzahlabschätzungen ausgeführt, deren Umsetzung realistischer erscheint und auf Basis derer der Nutzen der CRP-Apherese mit einer geringeren Fallzahl bewertet werden könnte. Allerdings könnten damit nur größere Effekte nachgewiesen werden.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Anhand der bereits laufenden RCT CRP-STEMI wird die grundsätzliche Machbarkeit einer randomisierten kontrollierten Studie zur CRP-Apherese bestätigt.

Die Erfolgsaussichten der Erprobung der angefragten Methode werden vor allem dadurch bestimmt, ob ausreichend Patientinnen und Patienten rekrutiert werden können und ob die Methode in ausreichend geeigneten Studienzentren verfügbar sein wird. Da es sich um ein häufig auftretendes Krankheitsbild handelt, sollten in Deutschland prinzipiell genügend Patientinnen und Patienten zur Verfügung stehen. Allerdings ist in diesem Zusammenhang zu beachten, dass zum Anwendungsgebiet des akuten Vorderwandinfarktes derzeit eine große Erprobungsstudie zur Bewertung des Nutzens der hyperoxämischen Therapie (SSO₂-Therapie) bei akutem Vorderwandinfarkt vorbereitet wird [28].

Des Weiteren werden die Erfolgsaussichten maßgeblich davon abhängen, ob in ausreichend Krankenhäusern die Voraussetzungen für die Anwendung der CRP-Apherese geschaffen werden. Denn dem AS zufolge erfüllen zum einen aktuell weniger als 1 % der vorhandenen PCI-Zentren mit Akutversorgung die Voraussetzungen für eine Durchführung der CRP-Apherese. Zum anderen werde ihre Leistungserbringung auch zukünftig auf spezialisierte Krankenhäuser begrenzt sein. Der erste Schritt in Richtung erfolgreicher Durchführung einer Erprobungsstudie würde somit sein, die Methode an weiteren spezialisierten Krankenhäusern zu etablieren. Andernfalls wird keine ausreichende Rekrutierung erfolgen können.

Da sich die Rekrutierung somit insgesamt als ungewiss erweist, erscheint eine Erprobungsstudie im niedrigeren Fallzahlbereich um die 500 Patientinnen und Patienten am besten geeignet zu sein. Damit könnte allerdings nur ein größerer Effekt nachgewiesen werden. Deshalb würde sich eine Berücksichtigung der vom AS vorgeschlagenen Nachbeobachtungszeit von 24 statt 12 Monaten sehr wahrscheinlich günstig auf die Erfolgsaussichten auswirken, da auf diese Weise mehr Ereignisse zu erwarten sind. Eventuell lässt sich auch für das am Studienbeginn rekrutierte Patientenkollektiv eine zusätzliche Nachbeobachtung nach 36 Monaten einrichten, um bei unveränderter Gesamtstudiendauer die Zahl der Zielereignisse zu erhöhen. Zudem sollte im Rahmen der konkreten Studienplanung abgewogen werden, ob über die vom AS vorgeschlagene Auswertung mittels Win-Ratio-Methode ein zusätzlicher Powergewinn erwartbar wäre. Auch ist zu eruieren, ob sich eine Kalkulation mit einer Power von 80 % statt 90 % positiv auf die Erfolgsaussichten auswirken könnte. Für eine mögliche metaanalytische Auswertung sollte geprüft werden, ob die Daten der laufenden CRP-STEMI-Studie zur Evidenzgenerierung hinzugezogen werden können.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2022 [Zugriff: 31.01.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Pentracor. PentraSorb CRP; Adsorber zur spezifischen Abreicherung von C-Reaktivem Protein (CRP) aus humanem Plasma; Gebrauchsinformation [unveröffentlicht]. 2019.
3. Thiesen B. PentraSorb CRP; Bericht zur Klinischen Bewertung [unveröffentlicht]. 2021.
4. MEDCERT Zertifizierungs- und Prüfungsgesellschaft für die Medizin. EG-Konformitätsbescheinigung; Pentracor [unveröffentlicht]. 2019.
5. Executive Departement of Medical Devices Evaluation. PentraSorb CRP; Medical Device Marketing Authorisation [unveröffentlicht]. 2020.
6. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2018; 39(2): 119-177. <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
7. Stone GW, Selker HP, Thiele H et al. Relationship Between Infarct Size and Outcomes Following Primary PCI: Patient-Level Analysis From 10 Randomized Trials. J Am Coll Cardiol 2016; 67(14): 1674-1683. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.069>.
8. Karwowski J, Gierlotka M, Gasior M et al. Relationship between infarct artery location, acute total coronary occlusion, and mortality in STEMI and NSTEMI patients. Pol Arch Intern Med 2017; 127(6): 401-411. <https://dx.doi.org/10.20452/pamw.4018>.
9. Skarabis H, Torzewski J, Ries W et al. Sustainability of C-Reactive Protein Apheresis in Acute Myocardial Infarction-Results from a Supplementary Data Analysis of the Exploratory C-Reactive Protein in Acute Myocardial Infarction-1 Study. J Clin Med 2022; 11(21). <https://dx.doi.org/10.3390/jcm11216446>.
10. Ries W, Sheriff A, Heigl F et al. "First in Man": Case Report of Selective C-Reactive Protein Apheresis in a Patient with Acute ST Segment Elevation Myocardial Infarction. Case Rep Cardiol 2018; 2018: 4767105. <https://dx.doi.org/10.1155/2018/4767105>.
11. Ries W, Heigl F, Garlich C et al. Selective C-Reactive Protein-Apheresis in Patients. Ther Apher Dial 2019; 23(6): 570-574. <https://dx.doi.org/10.1111/1744-9987.12804>.
12. Ries W, Torzewski J, Heigl F et al. C-Reactive Protein Apheresis as Anti-inflammatory Therapy in Acute Myocardial Infarction: Results of the CAMI-1 Study. Front Cardiovasc Med 2021; 8: 591714. <https://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2021.591714>.

13. Deutsches Register Klinischer Studien. Selektive Abreicherung des C-reaktiven Proteins mittels therapeutischer Apherese (CRP-Apherese) beim akuten Myokardinfarkt (CAMI-1); Studienbeschreibung [online]. 2021 [Zugriff: 06.01.2022]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00008988>.
14. Boljevic D, Nikolic A, Rusovic S et al. A Promising Innovative Treatment for ST-Elevation Myocardial Infarction: The Use of C-Reactive Protein Selective Apheresis: Case Report. *Blood Purif* 2020; 49(6): 753-757. <https://dx.doi.org/10.1159/000506176>.
15. Milosevic M, Balint B, Boskovic S et al. Early Selective C-Reactive Protein Apheresis in a Patient with Acute ST Segment Elevation Myocardial Reinfarction. *Blood Purif* 2021; 50(3): 399-401. <https://dx.doi.org/10.1159/000510554>.
16. Medical University Innsbruck. CRP Apheresis in STEMI [online]. 2022 [Zugriff: 19.01.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04939805>.
17. Deutsches Register Klinischer Studien. Register zur CRP-Apherese nach akutem Myokardinfarkt (CAMI-Register) [online]. 2019 [Zugriff: 06.01.2022]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00017481>.
18. Pentracor. PentraSorb CRP; Post-market clinical follow-up (PMCF) – Bericht; gemäß Anhang XIV, Teil B der MDR [unveröffentlicht]. 2022.
19. Amezcua-Guerra LM, Springall del Villar R, Bojalil Parra R. Proteína C reactiva: aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda. *Arch Cardiol Mex* 2007; 77(1): 58-66.
20. Kubková L, Spinar J, Pávková Goldbergová M et al. Zánětlivá reakce a význam C-reaktivního proteinu u pacientů s akutním koronárním syndromem. *Vnitr Lek* 2013; 59(11): 981-988.
21. Buerke M, Sheriff A, Garlichs CD. [CRP apheresis in acute myocardial infarction and COVID-19]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2022; 117(3): 191-199.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00063-022-00911-x>.
22. Kayser S, Brunner P, Althaus K et al. Selective Apheresis of C-Reactive Protein for Treatment of Indications with Elevated CRP Concentrations. *J Clin Med* 2020; 9(9).
<https://dx.doi.org/10.3390/jcm9092947>.
23. Torzewski J, Brunner P, Ries W et al. Targeting C-Reactive Protein by Selective Apheresis in Humans: Pros and Cons. *J Clin Med* 2022; 11(7). <https://dx.doi.org/10.3390/jcm11071771>.
24. Sheriff A, Kayser S, Brunner P et al. C-Reactive Protein Triggers Cell Death in Ischemic Cells. *Front Immunol* 2021; 12: 630430. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.630430>.
25. Kunze R. C-Reactive Protein: From Biomarker to Trigger of Cell Death? *Ther Apher Dial* 2019; 23(6): 494-496. <https://dx.doi.org/10.1111/1744-9987.12802>.

26. Mattecka S, Brunner P, Hahnel B et al. PentraSorb C-Reactive Protein: Characterization of the Selective C-Reactive Protein Adsorber Resin. *Ther Apher Dial* 2019; 23(5): 474-481.
<https://dx.doi.org/10.1111/1744-9987.12796>.
27. Entezarjou A, Mohammad MA, Andell P et al. Culprit vessel: impact on short-term and long-term prognosis in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Open Heart* 2018; 5(2): e000852. <https://dx.doi.org/10.1136/openhrt-2018-000852>.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie zur Erprobung der mikrovaskulären Reperfusion von Myokardgewebe mittels intrakoronar applizierter, hyperoxämischer Therapie (SSO2-Therapie) nach primärer perkutaner Koronarintervention bei akutem Vorderwandinfarkt (Erp-RL SSO2-Therapie) [online]. 2022 [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2798/Erp-RL_SSO2-Therapie_2022-01-20_iK_2022-04-14.pdf.