

IQWiG-Berichte – Nr. 584

# **Messung und Monitoring des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantiertem Sensor zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz**

## **Potenzialbewertung**

Auftrag: E15-04  
Version: 1.0  
Stand: 08.01.2016

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Messung und Monitoring des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantiertem Sensor zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

27.11.2015

**Interne Auftragsnummer:**

E15-04

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An der Potenzialbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Konstanze Angelescu
- Charlotte Guddat
- Ulrike Lampert
- Stefan Sauerland
- Guido Skipka

**Schlagwörter:** Blutdrucküberwachung – Ambulante, Arteria Pulmonalis, Herzinsuffizienz, Potenzialbewertung

**Keywords:** Blood Pressure Monitoring – Ambulatory, Pulmonary Artery, Heart Failure, Assessment of Potential

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>Kurzfassung .....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung der Antragsunterlagen.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Fragestellung .....</b>	<b>2</b>
2.1.1 Darlegung des Antragstellers .....	2
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	3
<b>2.2 Bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>4</b>
2.2.1 Darlegung des Antragstellers .....	4
2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	5
<b>2.3 Suche in Studienregistern.....</b>	<b>5</b>
2.3.1 Darlegung des Antragstellers .....	5
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	5
<b>2.4 Studienliste.....</b>	<b>6</b>
2.4.1 Darlegung des Antragstellers .....	6
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	7
<b>2.5 Bisherige Ergebnisse der Studien .....</b>	<b>9</b>
2.5.1 Darlegung des Antragstellers .....	9
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	9
<b>2.6 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials.....</b>	<b>12</b>
2.6.1 Darlegung des Antragstellers .....	12
2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	12
<b>2.7 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zum Potenzial         der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der         dargestellten Studien.....</b>	<b>12</b>
2.7.1 Darlegung des Antragstellers .....	12
2.7.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	12
<b>2.8 Weitere übergreifende Kommentare .....</b>	<b>13</b>
<b>3 Potenzialbewertung .....</b>	<b>14</b>
<b>4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie .....</b>	<b>15</b>
<b>4.1 Darlegung des Antragstellers.....</b>	<b>15</b>

<b>4.2</b>	<b>Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie .....</b>	<b>15</b>
<b>5</b>	<b>Erfolgsaussichten einer Erprobung .....</b>	<b>18</b>
<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>19</b>

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AS	Antragsteller
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical practice
HF	heart failure
HI	Herzinsuffizienz
HR	Hazard Ratio
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Version 10)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MLHF	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire
NYHA	New York Heart Association
PA-Druck	pulmonalarterieller Druck
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schweres unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode „Messung und Monitoring des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantiertem Sensor zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz“ gemäß § 137e SGB V beauftragt. Der Antrag wurde dem IQWiG am 27.11.2015 übermittelt.

Die beantragte Methode – im Folgenden auch als PA-Druck-Monitoring bezeichnet – dient laut Antragsteller (AS) zum frühzeitigen Erkennen von hämodynamischen Veränderungen im kleinen Blutkreislauf von Herzinsuffizienzpatienten, um auf dieser Basis die medikamentöse Therapie optimal einzustellen, bevor es in der Folge zu Symptomen, kardialer Dekompensation und zur Krankenhausaufnahme kommt.

Zur Methode „Messung und Monitoring des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantiertem Sensor zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz“ lagen Ergebnisse aus einem RCT vor.

Diese Ergebnisse deuten auf positive Effekte der Intervention bezüglich der Endpunkte herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität hin, während die Ergebnisse zum Endpunkt geräte- oder systembedingte Komplikationen keinen größeren Schaden durch die Methode andeuten. Unterschiede hinsichtlich der Mortalität sind nicht erkennbar.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen für die Methode „Messung und Monitoring des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantiertem Sensor zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz“ ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten, welches insbesondere auf den vorhandenen Erkenntnissen zu den Endpunkten herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität beruht.

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 des Potenzials der Methode „Messung und Monitoring des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantiertem Sensor zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz“ gemäß § 137e SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis des Antrags, der dem IQWiG am 27.11.2015 übermittelt wurde. Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die Potenzialbewertung erfolgte unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung des G-BA [1]. Weitere Informationen zur Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 2.7 jeweils zunächst die Angaben des Antragstellers (AS) zusammenfassend dargestellt, diese Angaben aus Sicht des Instituts kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Potenzialbewertung dargestellt. In Abschnitt 2.8 werden übergreifende Kommentare zum Antrag aus Sicht des Instituts dargelegt. Kapitel 3 enthält die Schlussfolgerung des Instituts hinsichtlich des Vorliegens eines Potenzials. In Kapitel 4 werden die Eckpunkte einer Erprobungsstudie und in Kapitel 5 die Erfolgsaussichten einer Erprobung adressiert.

Bei Verweisen, die sich auf den Antrag beziehen, ist zusätzlich 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**

Der Antrag bezieht sich auf ein invasives telemedizinisches Monitoring bei Herzinsuffizienzpatienten. Die Angaben des AS zur Fragestellung sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

#### **Indikation / Anwendungsgebiet**

Der AS benennt als Indikation die Überwachung des pulmonalarteriellen Drucks (PA-Drucks) bei Herzinsuffizienz-Patienten der Klasse III gemäß New York Heart Association (NYHA) (ICD-10-Code I50.13) mit mindestens einem vorherigen Krankenhausaufenthalt aufgrund der Herzinsuffizienz im vergangenen Jahr (Abschnitt II.4). Als Kontraindikationen nennt der AS Patienten, die weder Medikamente zur doppelten Plättchenaggregationshemmung noch zur Antikoagulation für einen Monat nach der Implantation einnehmen können (Abschnitt II.4).

#### **Intervention**

Der AS benennt als Intervention ein telemedizinisches Monitoring des PA-Drucks mithilfe eines dauerhaft implantierten Sensors sowie dazugehöriger Hard- und Software zur Signalverarbeitung und Anzeige des Messergebnisses. Die Intervention dient laut AS zum frühzeitigen Erkennen von hämodynamischen Veränderungen im kleinen Blutkreislauf, um auf dieser Basis die medikamentöse Therapie optimal einzustellen, bevor es in der Folge zu Symptomen kommt. Auf diese Weise sollen laut AS kardiale Dekompensationen vermieden werden (Abschnitt II.1).

Der AS beschreibt folgende Bestandteile des Systems (Abschnitt III.1e), von denen er die 2 erstgenannten als Medizinprodukte bezeichnet (Abschnitt II.3):

- Ein implantierbarer kabelloser Sensor mit Einführbesteck
- Ein Patienten- oder Krankenhaussystem (bestehend aus Hard- und Software)
- Eine Patientendatenbank-Webseite

Darüber hinaus sind nach Angaben des AS für die Erbringung keine weiteren Medizinprodukte notwendig (Abschnitt II.3b).

Der PA-Druck-Sensor wird mithilfe eines Rechtsherzkatheter-Eingriffs über die Leistenvene in der distalen Lungenarterie positioniert (Abschnitt II.3a). Bei dem Sensor handelt es sich nach Angaben des AS um ein aktives implantierbares Medizinprodukt gemäß der EU-Richtlinie EC/90/385 (Abschnitt III.1b). Mithilfe des Patienten- bzw. Krankenhaussystems ist das Auslesen der Daten möglich. Bezüglich weiterer Informationen über das System und die Patientendatenbank-Webseite verweist der AS auf die beigefügte Gebrauchsanweisung. Aus dieser geht hervor, dass die Patienten die Daten mithilfe eines sogenannten Patientengeräts

und einer Antenne einmal täglich auslesen sollen [2]. Nach der Messung werden die Daten in die Patientendatenbank-Webseite übertragen, auf der der Arzt sie abrufen kann [2]. Folgende Parameter werden nach Angaben des AS aufgezeichnet (Abschnitt III.1e):

- eine aktuelle PA-Druckkurve
- der systolische, der diastolische sowie der mittlere PA-Druck und
- die Herzfrequenz.

Der AS gibt an, dass ihm vergleichbare Produkte mit CE-Kennzeichnung zur telemetrischen Messung des PA-Druckes nicht bekannt sind (Abschnitt III.1f).

### **Vergleichsintervention / bisherige Versorgung**

Der AS benennt als Vergleichsintervention und als bisherige Versorgung die „Optimale medikamentöse Therapie gemäß aktueller Leitlinien anhand der klinischen Symptome der chronischen Herzinsuffizienz“ (Abschnitt IV.1.1b). Nach Darstellung des AS besteht das derzeitige Monitoring der Herzinsuffizienz darin, erst beim Auftreten von Symptomen wie Ödemen und Atemnot eine Dosisanpassung der indizierten Arzneimittel zu initiieren (Abschnitt II.1).

### **Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen**

Der AS benennt als zu erwartenden Nutzen der Intervention, dass eine „drohende kardiale Dekompensation“ durch die frühzeitige Dosisanpassung der medikamentösen Therapie vermieden werden kann. So kann laut AS eine fortschreitende Schädigung des Herzens aufgehalten und „der Gesundheitszustand der Patienten langfristig stabilisiert“ werden (Abschnitt II.2). Er nennt als patientenrelevante Endpunkte, die durch die Intervention beeinflusst werden können (Abschnitte II.2 und IV.1.1c)

- herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen (Verringerung),
- klinische Symptomatik (Reduktion),
- herzinsuffizienzbedingte Mortalität (Verringerung) sowie
- Lebensqualität (Verbesserung)

bei insgesamt geringem „Restrisiko“ durch die Intervention (Abschnitt III.4). Zusätzlich gibt der AS an, dass durch die Intervention die Behandlungskosten gesenkt werden können (Abschnitt IV.1.1c).

## **2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

### **Indikation / Anwendungsgebiet**

Der AS hat die relevante Patientengruppe klar benannt. Diese Patientengruppe kann im Rahmen der Regelversorgung identifiziert werden.

## **Intervention**

Als Kernmerkmale des PA-Druck-Monitorings werden die regelmäßige Messung des PA-Drucks mithilfe eines dauerhaft in der Pulmonalarterie implantierten Sensors mit zugehöriger Hard- und Software zur Signalverarbeitung und Anzeige des Messergebnisses angesehen.

## **Vergleichsintervention / bisherige Versorgung**

Die Angaben des AS zur Vergleichsintervention und bisherigen Versorgung sind im Wesentlichen nachvollziehbar. Das derzeitige symptomorientierte Monitoring umfasst unter anderem auch regelmäßige ärztliche Konsultationen (mindestens alle 6 Monate [3]), sowie wenn möglich die Selbstüberwachung bestimmter Parameter (insbesondere des Körpergewichts) [4]. Zu Methoden des nicht-invasiven telemedizinischen Monitorings existieren derzeit keine Empfehlungen in evidenzbasierten Leitlinien [5]. Um jedoch den zusätzlichen Nutzen eines Implantats selbst – nicht überlagert durch den möglichen Effekt einer engmaschigeren Überwachung – beurteilen zu können, erscheint es sinnvoll, als Vergleichsintervention auch nicht-invasive Monitoringmethoden in vergleichbarer Frequenz in Betracht zu ziehen, z. B. Selbstmessung und Übermittlung von Körpergewicht, Blutdruck und Symptomen.

## **Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen**

Ergänzend zu den vom AS benannten Endpunkten herzinsuffizienzbedingte Mortalität, Symptome der Herzinsuffizienz, herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden weitere für die Fragestellung relevante Endpunkte identifiziert:

- Gesamtmortalität
- Kardiale Morbidität, z. B. therapiebedürftige Herzrhythmusstörungen, sowie andere vaskuläre Ereignisse
- Stationäre Aufenthalte jeglicher Ursache
- Unerwünschte Ereignisse und Komplikationen
- Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit

Die vom AS genannten Behandlungskosten werden nicht als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet.

## **2.2 Bibliografische Literaturrecherche**

### **2.2.1 Darlegung des Antragstellers**

Zur Identifizierung von relevanten Studien war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert. Diese wurde vom AS durchgeführt.

### **2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

Die Recherche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Der AS hat die Suche in Embase und nicht direkt in MEDLINE durchgeführt. Damit werden zwar die indexierten MEDLINE-Referenzen gefunden; aktuelle und noch nicht verschlagwortete MEDLINE-Referenzen sind aber nicht in der Embase-Suche enthalten.

Des Weiteren ist es fraglich, ob die Suchstrategien in Embase und der Cochrane Library mit ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der AS hat in den Datenbanken Embase und Cochrane Library zum Teil auf die Verwendung von Schlagwörtern verzichtet. In der Literatur [6,7] wird darauf hingewiesen, dass eine vollständige Suchstrategie sowohl Schlagwörter als auch Freitextbegriffe beinhalten sollte. Der AS hat zudem die Suche in der Cochrane Library mit der Suchzeile „new york heart association class 3“ stark eingeschränkt.

Bei der Dokumentation der Suchstrategien in Embase ergaben sich zudem mehrere Mängel (z. B. nicht plausible Trefferzahlen in den Suchzeilen #6 und #15). Die Suchstrategie weist zudem Verknüpfungsfehler auf: Im Interventionsblock (Suchzeile #15) fehlen die ODER-Verknüpfungen mit den beiden Suchzeilen #8 und #9. Darüber hinaus erscheint die Gesamttrefferzahl in Zeile #21 nicht plausibel. Hier hat der AS eine ODER-Verknüpfung angegeben; wahrscheinlich ist hier aber eine UND-Verknüpfung gemeint. Eine Überprüfung mit der vom AS angegebenen Suchsyntax ergab über 90 000 Gesamttreffer in Zeile #21, im Gegensatz zu den vom AS dokumentierten 36. Dies sind Hinweise darauf, dass nicht die Originalstrategien zur Dokumentation verwendet wurden, sondern ein manueller Übertrag bzw. eine Nachbearbeitung stattgefunden hat. Eine Überprüfung war somit nicht zuverlässig möglich.

## **2.3 Suche in Studienregistern**

### **2.3.1 Darlegung des Antragstellers**

Zur Identifizierung von relevanten Studien war eine Suche in Studienregistern gefordert. Diese wurde vom AS durchgeführt.

### **2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

Die Suche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in ClinicalTrials.gov mit ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der AS hat die Suche im Interventions-Feld stark eingeschränkt. Dadurch konnte der AS die von ihm eingeschlossene Studie CHAMPION (Nct00531661) nicht identifizieren. Um diese zu finden, wäre es notwendig gewesen, andere Suchbegriffe wie „sensor“ oder „monitoring“ oder „pressure“ zu verwenden.

Des Weiteren gibt der AS in seinen Suchstrategien im ICTRP Search Portal und bei Controlled-Trials.com nicht an, ob er in der Basic Search oder in der Advanced Search gesucht hat. Eine Überprüfung der Suchsyntax ist somit nicht zuverlässig möglich.

## **2.4 Studienliste**

### **2.4.1 Darlegung des Antragstellers**

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

Der AS führt in der Studienliste eine abgeschlossene Studie bzw. eine Publikation auf: die CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure Patients (CHAMPION-)Studie [8].

Laufende, geplante oder abgebrochene Studien werden nicht genannt.

#### **Studiencharakteristika**

Laut AS handelt es sich bei der CHAMPION-Studie um eine Zulassungsstudie des CardioMEMS-Geräts bei der US-amerikanischen Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) (Abschnitt III.4a). Er bezeichnet die Studie als einen einfach verblindeten, 2-armigen RCT mit einer „Sham-Kontrolle“ im Vergleichsarm (Abschnitt IV.1.4). Der AS gibt als „Start“ der Studie September 2007 an und als „Abschluss“ November 2014. Die Studie wurde laut AS in den USA an 550 Teilnehmern durchgeführt. Der AS nennt die folgenden erfassten Endpunkte:

- „Anzahl durch HI [Herzinsuffizienz] verursachte Hospitalisationen nach 6 Monaten“ („primärer Endpunkt für den Nutzen“)
- „Gerät/System-bezogene Komplikationen“ sowie „Drucksensor-Ausfälle“ („Primäre Endpunkte zur Sicherheit“)
- „Anzahl der HF [heart failure]-bedingten Hospitalisationen über den gesamten randomisierten Beobachtungszeitraum“ („Vorgegebener zusätzlicher Endpunkt zur Wirksamkeit“)
- „Änderung des PA-Druckes vom Ausgangswert nach 6 Monaten“ (sekundärer Endpunkt)
- „Anzahl von Patienten wegen HI stat. aufgenommen nach 6 Monaten“ (sekundärer Endpunkt)
- „Tage lebend außerhalb des Krankenhauses“ (sekundärer Endpunkt)
- „Lebensqualität“, erfasst mit dem Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF) (sekundärer Endpunkt)

#### **Evidenzstufe / Ergebnissicherheit**

Die CHAMPION-Studie schätzt der AS als Studie der Evidenzstufe Ib ein (Abschnitt IV.1.4). Auf Angaben zur Ergebnissicherheit verzichtet der AS.

## **2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

### **Studienpool**

Wie in den Abschnitten 2.2.2 und 2.3.2 erläutert, ist die Informationsbeschaffung des AS nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Die einzige vom AS in der Studienliste aufgeführte CHAMPION-Studie wurde für die Bewertung herangezogen.

### **Studiencharakteristika**

Die CHAMPION-Studie [8] verglich eine Managementstrategie mithilfe eines invasiven PA-Druck-Monitorings mit einer Managementstrategie ohne invasives Monitoring an 550 randomisierten Patienten mit einer seit mindestens 3 Monaten bestehenden Herzinsuffizienz des Stadiums III nach NYHA-Klassifikation, die im Jahr vor ihrem Studieneinschluss mindestens einmal aufgrund der Herzinsuffizienz stationär aufgenommen worden waren. Voraussetzung für die Studienteilnahme war eine optimal angepasste, leitliniengerechte medikamentöse und interventionelle Therapie der Herzinsuffizienz. Ausgeschlossen wurden Patienten mit wiederholten Lungenembolien in der Vorgeschichte oder wiederholten tiefen Beinvenenthrombosen, Patienten, bei denen in den letzten 3 Monaten eine kardiale Resynchronisation mit Implantation eines Herzschrittmachers durchgeführt wurde sowie Patienten mit chronischer Nierenerkrankung Stadium IV oder V.

Der vom AS angegebene Zeitraum der Studiendurchführung (September 2007 bis November 2014) bezieht sich möglicherweise auf die in einer weiteren Publikation beschriebene verlängerte Nachbeobachtung [9]. In der im Antrag angegebenen Publikation wird als Rekrutierungszeitraum September 2007 bis Oktober 2009 angegeben. Da geplant war, alle Patienten mindestens 6 Monate zu beobachten, ergibt sich daraus als Ende der Nachbeobachtungszeit April 2010. Nachdem alle Patienten 6 Monate nachbeobachtet worden waren, wurde die Verblindung der Patienten aufgehoben und die PA-Messdaten standen für ein Monitoring aller Patienten zur Verfügung (Ende des randomisierten Vergleichs). Die Studie wurde in 64 Zentren mit Erfahrung in der Herzinsuffizienzbehandlung in den USA durchgeführt.

Im Rahmen der Studie wurden 723 Patienten hinsichtlich ihrer Eignung für die Studie untersucht, und es wurde schließlich bei 575 Patienten ein Implantationsversuch unternommen, der bei 550 Patienten erfolgreich war. Zur Beobachtung blieben die Patienten bis zum nächsten Tag im Krankenhaus. Vor Entlassung wurden diese 550 Patienten mit erfolgreicher Implantation auf Interventions- und Kontrollgruppe randomisiert. Alle Patienten beider Gruppen wurden angewiesen, täglich die Messdaten des Sensors auszulesen. In der Interventionsgruppe waren die Messergebnisse des Sensors den behandelnden Ärzten verfügbar, während der Zugang zu den Messdaten der Kontrollgruppe blockiert wurde und den Ärzten nicht zur Verfügung stand. In der Interventionsgruppe sollten die behandelnden Ärzte die Ergebnisse des Sensors mindestens einmal wöchentlich überprüfen, bei Änderungen

der Medikation häufiger. In der Kontrollgruppe war keine entsprechend häufige ärztliche Kontrolle vorgesehen. Die Patienten beider Gruppen wurden in regelmäßigen Abständen (nach 1, 3, 6 Monaten und anschließend halbjährlich) ärztlich untersucht. Zusätzlich wurden alle Patienten von den Studienärzten telefonisch kontaktiert, um ggf. notwendige Anpassungen der Medikation zu besprechen. Zur Standardisierung erhielten die Studienzentren einen Gesprächsleitfaden und waren außerdem angehalten, die Anzahl der Kontakte in Interventions- und Kontrollgruppe gleich zu halten. Tatsächlich war die Anzahl der telefonischen und persönlichen Kontakte gleichmäßig auf Interventions- und Behandlungsgruppe verteilt [9].

Darüber hinaus erhielten die Studienzentren allein für Patienten im Interventionsarm mindestens teilweise Empfehlungen zur individuellen Therapieanpassung per Telefon oder E-Mail durch medizinisches Personal des Sponsors [10], die sich nicht allein an den PA-Druck-Werten orientiert haben. Zum Teil gingen diese Vorschläge deutlich über die im Protokoll beschriebene Therapie hinaus, z. B. ist dokumentiert, dass eine zusätzliche Sildenafil-Gabe oder die ambulante intravenöse Gabe eines Diuretikums empfohlen wurde [10].

Die Studienintervention beinhaltete also neben dem PA-Druck-Monitoring eine engmaschigere Überwachung der Patienten und eine modifizierte Therapie mittels entsprechender Empfehlungen des Sponsors an die behandelnden Ärzte.

### **Evidenzstufe / Ergebnissicherheit**

Der AS hat den Studientyp und die Evidenzstufe (Ib) richtig benannt.

Den Ergebnissen der Studie wird überwiegend eine mäßige Ergebnissicherheit attestiert. Allerdings ist dabei zu berücksichtigen, dass die Studienintervention über die Implantation des PA-Druck-Sensors und Nutzung der entsprechenden Information für eine Therapieoptimierung hinausgeht. Als zusätzliche Intervention fand die oben beschriebene teils intensive Beratung der Studienärzte durch medizinisches Personal statt. Inwieweit die im Folgenden berichteten Gruppenunterschiede hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte sich allein auf die antragsgegenständliche diagnostische Maßnahme und darauf basierenden Therapieanpassungen oder auch auf die patientenindividuellen Empfehlungen seitens des Sponsors und die engmaschigere Überwachung zurückzuführen ist, lässt sich auf Basis der Antragsunterlagen nicht beurteilen.

Die Einschätzung der Ergebnissicherheit der Endpunkte herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen und geräte- bzw. system- und prozedurbedingte schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) beruht auf folgenden Gründen: Ein unabhängiges Endpunktkomitee klassifizierte die Fälle, bei denen laut behandelnden Ärzten ein solches Ereignis festgestellt wurde; es ist jedoch unklar, wie häufig SUE-Fälle und Patienten mit Indikation für eine Hospitalisierung nicht als solche eingestuft wurden. Da diese Fälle nicht durch das unabhängige Klassifizierungskomitee kontrolliert werden konnten, besteht im Falle dieser beiden Endpunkte aufgrund der fehlenden Verblindung der behandelnden Ärzte bzw.

Endpunkterheber ein hohes Verzerrungspotenzial. Die Ergebnissicherheit des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität wird ebenfalls als mäßig bewertet, da für die Auswertung Daten von weniger als 90 % der Patienten herangezogen wurden, woraus ein hohes Verzerrungspotenzial resultiert.

## **2.5 Bisherige Ergebnisse der Studien**

### **2.5.1 Darlegung des Antragstellers**

Im Antrag wurden Ergebnisse der CHAMPION-Studie für folgende Endpunkte bzw. Operationalisierungen in die Ergebnistabellen extrahiert (Abschnitt IV.1.5):

- Endpunkt „Anzahl der durch HI verursachten Hospitalisationen nach 6 Monaten“
- Endpunkt „Geräte- oder systembezogene Komplikationen“
- Endpunkt „Druck-Sensor Fehler“
- Endpunkt „Anzahl der durch HI verursachten Hospitalisationen im gesamten randomisierten Beobachtungszeitraum (im Durchschnitt 15 Monate)“
- Endpunkt „Änderung des PA-Druckes vom Ausgangswert nach 6 Monaten (mmHg x Tage; Fläche unter der Kurve)“
- Endpunkt „Anzahl von Patienten wegen HI stat. aufgenommen nach 6 Monaten“
- Endpunkt „Tage lebend außerhalb des Krankenhauses bei 6 Monaten“
- Endpunkt „Lebensqualität nach 6 Monaten“

Auf eine weitere Interpretation, Angaben zur Signifikanz oder Beschreibung der Richtung der Ergebnisse verzichtet der AS.

### **2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

#### **Endpunkt „herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen“**

Zu diesem Endpunkt hat der AS Ergebnisse von 3 verschiedenen Operationalisierungen berichtet („Anzahl der durch HI verursachten Hospitalisationen nach 6 Monaten“, „im gesamten randomisierten Beobachtungszeitraum“ und „Anzahl von Patienten wegen HI stat. aufgenommen nach 6 Monaten“) sowie die „Tage lebend außerhalb des Krankenhauses bei 6 Monaten“.

Die Ergebnisse für die Operationalisierungen „Anzahl der durch HI verursachten Hospitalisationen nach 6 Monaten“ und „im gesamten randomisierten Beobachtungszeitraum“ werden über die Zeit bis zum Ereignis ausgewertet und für den Vergleich beider Arme der Effekt in Form des Hazard Ratios (HR, Andersen-Gill-Modell) angegeben.

Das Ergebnis der Auswertung für den gesamten Zeitraum des randomisierten Vergleichs zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Intervention. Dieses Ergebnis stimmt mit den anderen berichteten qualitativ überein.

### **Endpunkt „geräte- oder systembezogene Komplikationen“**

In der Publikation wurden diejenigen schweren unerwünschten Ereignisse (SUE) berichtet, die bezogen auf alle 575 Patienten mit Implantationsversuch auftraten und entweder als geräte- bzw. systembedingt oder durch den Herzkatheter-Eingriff bedingt (prozedurbedingt) klassifiziert wurden. Der AS hat davon jedoch nur einen Teil extrahiert, nämlich nur die geräte- oder systembedingten Komplikationen, die in den beiden Behandlungsarmen aufgetreten waren (jeweils 3 Ereignisse bei 270 bzw. 280 Patienten in der Interventions- und Kontrollgruppe). In der Publikation werden 2 weitere geräte- oder systembedingte Komplikationen bei den 25 Patienten berichtet, bei denen ein Implantationsversuch nicht erfolgreich war und die daher nicht randomisiert wurden. Darüber hinaus werden 7 prozedurbedingte SUE berichtet. Die Zahl aller berichteten geräte- bzw. system- oder prozedurbedingten SUE beträgt damit 15 bei insgesamt 575 Patienten (d. h. ein Anteil von Patienten mit SUE von maximal 2,6 %). Die Ergebnisse zeigen, dass die Anzahl der geräte- bzw. system- oder prozedurbedingten SUE gering ist.

Diese 15 Ereignisse wurden in der Publikation nicht im Gruppenvergleich berichtet; dies ist insofern plausibel, als die Patienten beider Gruppen ein Implantat tragen und daher anhand dieser Daten ohnehin keine Einschätzung des zusätzlichen Implantationsrisikos im Vergleich zu einer Patientengruppe ohne Implantat möglich ist. Zur Beurteilung der Sicherheit wurde stattdessen prospektiv die Durchführung eines Tests festgelegt um nachzuweisen, dass die Wahrscheinlichkeit für eine Ereignisfreiheit unter allen 575 Patienten mit Implantationsversuch mindestens 80 % beträgt. Der vom AS dargestellte p-Wert gehört also nicht zu einem Vergleich der beiden Behandlungsarme.

Es ist allerdings anzumerken, dass die in der Publikation berichteten geräte- bzw. system- oder prozedurbedingten SUE nur eine Teilmenge der möglichen SUE abdecken. Der primär interessierende Endpunkt, SUE jeglicher Ursache, wird in der Publikation nicht berichtet. Zudem wäre für Aussagen zur Sicherheit ein längerer Nachbeobachtungszeitraum wünschenswert.

Zusammengefasst ist festzustellen, dass die Aussagekraft hinsichtlich des Endpunkts SUE beschränkt ist. Die Daten lassen keine Aussage hinsichtlich des Auftretens jeglicher SUE, d. h. ohne Einschränkung auf geräte- und systembedingte SUE zu. Weiterhin ist ein Vergleich mit einer Patientengruppe ohne Implantat nicht möglich, sodass allenfalls nicht vergleichende Aussagen zum Auftreten von geräte- bzw. system- oder prozedurbedingten SUE unter Intervention möglich sind.

### **Endpunkt „Druck-Sensor-Fehler“**

Dieser Endpunkt wird nicht als patientenrelevant betrachtet und – da auch Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen – für die Bewertung nicht herangezogen.

### **Endpunkt „Änderung des PA-Druckes“**

Dieser Endpunkt wird nicht als patientenrelevant betrachtet und – da auch Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen – für die Bewertung nicht herangezogen.

### **Endpunkt „Lebensqualität“**

In der Publikation wird der mittlere MLHF-Score zum Zeitpunkt 6 Monate nach Randomisierung zwischen den Gruppen verglichen. Die Ergebnisse zeigen eine statistisch signifikant höhere Lebensqualität nach 6 Monaten zugunsten der Intervention. Aus den berichteten Ergebnissen lassen sich unter Berücksichtigung der fehlenden Daten von über 10 % nur ungefähre Abschätzungen zur standardisierten Mittelwertdifferenz und dem entsprechenden Konfidenzintervall (KI) machen (etwa -0,2; 95 %-KI [-0,4; -0,1]), aufgrund dessen die Effektgröße als eher klein und der Unterschied damit möglicherweise als nicht klinisch relevant anzusehen ist.

### **Weitere patientenrelevante Endpunkte**

Zusätzlich wurden in der Publikation weitere 3 patientenrelevante Endpunkte genannt, die der AS nicht extrahiert hat:

- Gesamtüberleben
- Freiheit von Tod oder erster herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung
- Dauer des Krankenhausaufenthaltes.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Überlebenszeit zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,77; 95 %-KI [0,40; 1,51];  $p = 0,45$ ). Dabei ist unklar, über welchen Zeitraum die Auswertung erfolgte, d. h. ob eine Zensurierung nach 6 Monaten oder erst nach der gesamten Nachbeobachtungszeit ohne Ereignis erfolgte. Der Anteil an Todesfällen nach 6 Monaten war in beiden Armen ähnlich hoch (15 [5,6 %] vs. 20 [7,1 %] unter Intervention bzw. Kontrolle).

Die Ergebnisse zu den weiteren 2 vom AS nicht extrahierten Endpunkten weisen in die gleiche Richtung wie die im Antrag dargestellten.

Wie in Abschnitt 2.1.1 beschrieben, nennt der AS als zu erwartenden Nutzen die Verringerung der herzinsuffizienzbedingten Mortalität und der klinischen Symptomatik. Zu diesen Endpunkten fanden sich keine Ergebnisse in der herangezogenen CHAMPION-Studie.

## **2.6 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials**

### **2.6.1 Darlegung des Antragstellers**

Die Angaben des AS zu weiteren aussagekräftigen Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials in Abschnitt IV.1.6 sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Der AS verweist in diesem Abschnitt auf 7 Kongress-Abstracts [11-17] mit weiteren Ergebnissen der CHAMPION-Studie und zitiert jeweils deren Schlussfolgerungen.

### **2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

Die Abstracts behandeln Subgruppen- und Kostenanalysen sowie Ergebnisse der verlängerten Nachbeobachtung über den Zeitraum des randomisierten Vergleichs hinaus („Open Access Phase“). Zu letzterem ist inzwischen eine Vollpublikation verfügbar [9], die erst nach der bibliografischen Recherche des AS veröffentlicht wurde und nicht Teil der Antragsunterlagen war.

Die Ergebnisse der auf diese Weise identifizierten Vollpublikation und die dargestellten Ergebnisse in den Abstracts weisen in die gleiche Richtung wie die im Antrag dargestellten.

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

### **2.7.1 Darlegung des Antragstellers**

Der AS sieht anhand der herangezogenen CHAMPION-Studie die „Sicherheit und Wirksamkeit der vorgestellten Methode wissenschaftlich untersucht und bestätigt“ (Abschnitt IV.1.7). Das Potenzial des PA-Druck-Monitorings liege in der Verminderung von herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen, der Vermeidung von herzinsuffizienzbedingten Todesfällen und der Verbesserung der Lebensqualität (Abschnitt II.2). Der AS weist jedoch auf die nach seiner Einschätzung eingeschränkte Übertragbarkeit der CHAMPION-Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext hin, was aus seiner Sicht für die Durchführung einer weiteren Studie spricht. Als Argument für die eingeschränkte Übertragbarkeit nennt er die „strikte Versorgungsgrenze zwischen ambulanter und stationärer Versorgung der Herzinsuffizienz“ (Abschnitt IV.1.7).

### **2.7.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung**

Im Folgenden wird die Bewertung der eingereichten Unterlagen zusammenfassend dargestellt.

Wie in Abschnitt 2.4 dargelegt, lagen zur Bewertung der Methode statistisch signifikante Ergebnisse vor aus einer Studie der Evidenzstufe Ib – der CHAMPION-Studie – mit mäßiger Ergebnissicherheit für die Endpunkte herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und geräte- bzw. system- und prozedurbedingte SUE.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben waren statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse dieses RCT sind bedingt geeignet, die Fragestellung des Antrags zur Methode „Messung und Monitoring des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantiertem Sensor zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz“ zu beantworten. Da die Studienintervention mit einer engmaschigeren Überwachung der Patienten und modifizierten Therapie mittels entsprechender Empfehlungen des Sponsors verbunden war, bleibt auf Basis der eingereichten Unterlagen unklar, inwieweit die Gruppenunterschiede hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf die antragsgegenständliche diagnostische Methode alleine zurückzuführen sind.

Wie in Abschnitt 2.5 dargelegt, zeigt die CHAMPION-Studie einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des PA-Druck-Monitorings hinsichtlich des Endpunkts herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen. Die Studie zeigte außerdem ein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität. Geräte- bzw. system- oder prozedurbedingte SUE traten in geringer Zahl auf. Eine Aussage über die SUE insgesamt und eine vergleichende Aussage hinsichtlich einer Kontrollgruppe ohne Implantat ist jedoch auf Basis der eingereichten Daten nicht möglich. Für den Endpunkt Gesamtüberleben konnte die Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigen.

Insgesamt lässt sich auf Basis der eingereichten Unterlagen ein Potenzial für einen patientenrelevanten Nutzen des PA-Druck-Monitorings für Patienten mit Herzinsuffizienz ableiten. Ein Beleg für den Nutzen der Methode kann auf Basis der vorliegenden Daten aus verschiedenen Gründen nicht abgeleitet werden: Unter anderem ist die Vollständigkeit des Studienpools nicht sichergestellt; lediglich eine Studie mit mäßiger Ergebnissicherheit bezüglich wesentlicher Endpunkte liegt vor; der Beitrag des Implantats – in Abgrenzung zum engmaschigen Monitoring und zur Unterstützung der Therapie durch den Sponsor – zu den in der CHAMPION-Studie berichteten Gruppenunterschieden ist nicht beurteilbar; Ergebnisse zu SUE jeglicher Ursache und im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Implantat fehlen. Ferner ist die vom AS erwähnte eingeschränkte Übertragbarkeit zu bedenken, da der Erfolg von Telemedizin insgesamt stark von den rechtlichen, organisatorischen und technischen Rahmenbedingungen in einem Gesundheitssystem abzuhängen scheint.

## **2.8 Weitere übergreifende Kommentare**

Es ergeben sich keine weiteren übergreifenden Kommentare.

### **3 Potenzialbewertung**

Zur Methode „Messung und Monitoring des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantiertem Sensor zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz“ lagen Ergebnisse aus einem RCT vor.

Diese Ergebnisse deuten auf positive Effekte der Intervention bezüglich der Endpunkte herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität hin, während die Ergebnisse zum Endpunkt geräte- oder systembedingte Komplikationen keinen größeren Schaden durch die Methode andeuten. Unterschiede hinsichtlich der Mortalität sind nicht erkennbar.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen für die Methode „Messung und Monitoring des pulmonalarteriellen Druckes mittels implantiertem Sensor zur Therapieoptimierung bei Herzinsuffizienz“ ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten, welches insbesondere auf den vorhandenen Erkenntnissen zu den Endpunkten herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität beruht.

## **4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie**

### **4.1 Darlegung des Antragstellers**

Der AS hat zu den Eckpunkten einer Erprobungsstudie keine Angaben gemacht.

### **4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie**

Da sich für die beantragte Methode ein Potenzial ergibt, werden im Folgenden Eckpunkte einer möglichen Erprobungsstudie konkretisiert.

#### **Studientyp**

Durchzuführen ist eine randomisierte kontrollierte Studie. Das Studiendesign kann sich in mehreren Aspekten an der bereits durchgeführten CHAMPION-Studie orientieren, sollte aber in anderen Aspekten hiervon abweichen. Insbesondere erscheint es verzichtbar, eine Verblindung der Patienten erneut durch eine Scheinbehandlung anzustreben.

#### **Zielpopulation**

Für die Studie kommen Personen infrage, die im Wesentlichen die Einschlusskriterien der CHAMPION-Studie erfüllen: Zentrales Einschlusskriterium ist eine Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III mit hierdurch bedingter vorangegangener Hospitalisierung. Alle Patienten sollten zum Zeitpunkt der Randomisierung eine leitlinienkonforme optimale Behandlung erhalten und dürfen keine Kontraindikationen gegenüber der Prüfintervention aufweisen. Ferner sollten die Adhärenz der Patienten und ihre häusliche Situation ein Monitoring grundsätzlich erlauben.

#### **Prüfintervention**

In der Prüfgruppe wird den Patienten ein Sensor in der Pulmonalarterie platziert, um so ein telemedizinisches Monitoring des PA-Drucks zu ermöglichen. Nach der Sensorimplantation sind geeignete gerinnungshemmende Maßnahmen vorzusehen. Vor der Entlassung aus dem Krankenhaus werden die Patienten über das Monitoring und die Bedeutung wesentlicher Behandlungsmethoden (Medikation, Bewegung, etc.) geschult. Das Telemonitoring des PA-Drucks erfolgt poststationär in täglichem Rhythmus. Zusätzlich werden mindestens die Parameter Körpergewicht, Blutdruck und Symptome ebenfalls regelmäßig (z. B. täglich) erfasst. Alle Parameter werden an eine Zentralstelle übermittelt, wo anhand prädefinierter Kriterien auffällige Verläufe identifiziert und einer entsprechenden Behandlung zugeführt werden.

#### **Angemessene Vergleichsintervention(en)**

In der Vergleichsgruppe erfolgt keine Sensorimplantation. Zu Behandlung und Monitoring der Herzinsuffizienz erhalten auch diese Patienten eine entsprechende Schulung. Im Unterschied zur CHAMPION-Studie erhalten die Patienten der Kontrollgruppe ebenfalls ein Monitoring, um den zusätzlichen Effekt des invasiven gegenüber einem nicht-invasiven Monitoring zu erfassen. Das Monitoring erfolgt in dieser Gruppe allein durch regelmäßige

Selbstmessung und Übermittlung von mindestens Körpergewicht, Blutdruck und Symptomen. Entsprechend dem Vorgehen in der Interventionsgruppe sollten Frequenz des Monitorings übereinstimmen sowie Kriterien zur Identifizierung und Behandlung auffälliger Befunde ebenfalls prädefiniert werden.

### **Studienhypothese, Endpunkte, Fallzahlabeschätzung**

Die Studienhypothese lautet, dass sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III ein zusätzliches telemedizinisches PA-Druck-Monitoring gegenüber der Standardbehandlung mit nicht-invasivem Monitoring in einer Veränderung der krankheitsbedingten Krankenhausaufenthalte auswirkt.

Primärer Endpunkt sind die herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen, gemessen über die Zeit bis zum ersten Ereignis. Hierbei zählen auch Hospitalisierungen, die sich aufgrund der Prüfintervention ergeben (z. B. Blutungen), zum primären Endpunkt. Um eine hinreichende Anzahl an herzinsuffizienzbedingten Hospitalisierungen erfassen zu können, sollte für alle Patienten ein Nachuntersuchungszeitraum von mindestens 15 Monaten angestrebt werden. Aufgrund der zeitversetzten Rekrutierung ist bei einer Rekrutierungsdauer von 15 Monaten mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von knapp über 20 Monaten zu rechnen.

Um den Endpunkt herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierungen möglichst valide erfassen zu können, sollte ein unabhängiges Endpunktkomitee alle Hospitalisierungen verblindet einsehen und die Hauptursache der Hospitalisierung prüfen. Darüber hinaus sollte das Endpunktkomitee bei zu definierenden Fällen (z. B. bei intravenöser Therapie im ambulanten Bereich) prüfen, ob eine herzinsuffizienzbedingte Hospitalisierung möglicherweise erforderlich gewesen, jedoch vermieden wurde.

Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:

- 1) die Häufigkeit und Schwere von Symptomen der Herzinsuffizienz
- 2) die kardiale und die Gesamtmortalität
- 3) die Häufigkeit und die Schwere unerwünschter Ereignisse
- 4) die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten

Ferner sollten die Art und Anzahl diagnostischer und therapeutischer Interventionen außerhalb und innerhalb des Krankenhauses sowie die Akzeptanz des Monitorings durch die Studienteilnehmer erfasst werden.

Die Schätzung der für die Studie erforderlichen Fallzahl N beruht auf einer zweiseitig formulierten Überlegenheits-Fragestellung und folgenden Festlegungen und Annahmen:

- Signifikanzniveau ( $\alpha$ ): Als Signifikanzniveau wird  $\alpha = 5\%$  zweiseitig festgelegt.

- Power ( $1-\beta$ ): Die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art,  $\beta$ , wird auf 20 % festgelegt, sodass die Power bei 80 % liegt.
- Unterschied in den Hospitalisierungsraten: Auf der Basis der CHAMPION-Studie wird für die Vergleichsintervention eine Rate von 29 % und für die Prüfintervention eine Rate von etwa 23 % nach 6 Monaten angenommen (entspricht einem HR von 0,75).

Auf der Basis der obigen Annahmen ergibt sich rechnerisch für eine Auswertung über die Zeit bis zum ersten Ereignis (Log-rank-Test) eine Fallzahl von 560 Patienten, die in die Studie aufzunehmen sind.

### **Studiendurchführung und -dauer**

Die Studie ist multizentrisch durchzuführen, wobei Studieneinschluss und Therapiebeginn im Krankenhaus erfolgt. Das Monitoring kann auch durch ambulante Leistungserbringer erfolgen.

Für die Abschätzung der Studiendauer sind der hohe Aufwand der Studienvorbereitung und die mindestens 15-monatige Nachbeobachtungsdauer entscheidend. Bei einer Beteiligung von 50 bis 100 Krankenhäusern mit einer Rekrutierungszeit von maximal 15 Monaten ist insgesamt eine Studiendauer von etwa 3 bis 4 Jahren erreichbar.

Für die Studie ist eine Genehmigung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erforderlich, da sie sowohl § 20 MPG als auch § 4 Abs. 23 AMG unterfällt. Dementsprechend ist die Studie unter Einhaltung der Regeln der good clinical practice (GCP) durchzuführen.

### **Studienkosten**

Für Studien mit mittlerer bis großer Fallzahl und normalem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 3000 bis 3500 € je Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,7 bis 2,0 Mio. € berechnen. Eine Erprobungsstudie ist somit realisierbar.

## **5 Erfolgsaussichten einer Erprobung**

Dass eine randomisierte Studie machbar ist, und dass der AS detaillierte Erfahrungen in klinischer Forschung besitzt, zeigt die CHAMPION-Studie. Weil im Vergleich zu CHAMPION in der Erprobungsstudie die Scheinintervention wegfällt, dürfte die Rekrutierung hier sogar deutlich einfacher gelingen. Eine weitere Motivation zur Studienteilnahme ergibt sich aus der Behandlung im Vergleichsarm, weil hier ebenfalls ein strukturiertes Monitoring-Modell zu Anwendung kommt. Daher ist sowohl auf Patientenseite als auch auf ärztlicher Seite mit einem Interesse an einer Studienteilnahme zu rechnen.

Für das Monitoring im Rahmen der Erprobungsstudie sind jedoch diverse technische und fachliche Voraussetzungen zu schaffen. Einzelne Elemente dieser Versorgung (z. B. Sammlung der Telemonitoring-Daten) können zentral etabliert werden, während andere Elemente (z. B. Schulungen) dezentral aufgebaut werden müssten. Bei positivem Ausgang der Erprobung könnten Strukturen und Erfahrungen direkt für eine Einführung der Methode in die Routineversorgung genutzt werden.

Angesichts der hohen Prävalenz der Herzinsuffizienz erscheint es gut machbar, eine genügend große Zahl von Patienten für eine Erprobungsstudie in der geplanten Zeit zu rekrutieren. Wesentlich für eine hohe Aussagekraft der Studie ist die Adhärenz der Patienten, also das tägliche Messen und Übermitteln der klinischen Parameter. Auch hierzu könnten im Rahmen der Erprobung vermutlich wertvolle Erkenntnisse gewonnen werden.

## 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO\\_2014-12-18\\_iK-2015-04-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf).
2. St. Jude Medical. CardioMEMS HF-System; CardioMEMS Patientensystem: Handbuch für das Patientensystem [unveröffentlicht]. 2014.
3. National Clinical Guideline Centre. Chronic heart failure: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care; full version of NICE Clinical Guideline no 108 [online]. 08.2010 [Zugriff: 04.12.2015]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg108/evidence/full-guideline-136060525>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anforderungen an ein Modul „Chronische Herzinsuffizienz“ für strukturierte Behandlungsprogramme für Koronare Herzkrankheit (KHK): Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß §137f Abs. 2 SGB V für die Rechtsverordnung nach § 266 Abs. 7 SGB V [online]. 20.08.2008 [Zugriff: 04.12.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-634/2008-06-20\\_DMP\\_KHK\\_Modul-HI.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-634/2008-06-20_DMP_KHK_Modul-HI.pdf).
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Chronischer Rückenschmerz: Vorbericht; Auftrag V14-04 [online]. 21.07.2015 [Zugriff: 20.08.2015]. URL: [https://www.iqwig.de/download/V14-04\\_Vorbericht\\_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-ein-DMP-Chronischer-Rueckenschmerz.pdf](https://www.iqwig.de/download/V14-04_Vorbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-ein-DMP-Chronischer-Rueckenschmerz.pdf).
6. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed.). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0. 20.03.2011 [Zugriff: 25.11.2014]. URL: [http://handbook.cochrane.org/chapter\\_6/6\\_searching\\_for\\_studies.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm).
7. Sampson M, McGowan J, Lefebvre C, Moher D, Grimshaw J. PRESS: Peer Review of Electronic Search Strategies. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2008. URL: [http://www.cadth.ca/media/pdf/477\\_PRESS-Peer-Review-Electronic-Search-Strategies\\_tr\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/477_PRESS-Peer-Review-Electronic-Search-Strategies_tr_e.pdf).
8. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. Lancet 2011; 377(9766): 658-666.
9. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. Lancet 09.11.2015 [Epub ahead of print].

10. Food and Drug Administration. CardioMEMS Champion HF monitoring system: FDA executive summary; addendum [online]. [Zugriff: 10.12.2015]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/CirculatorySystemDevicesPanel/UCM282272.pdf>.
11. Abraham WT, Adamson P, Packer M, Bauman J, Yadav JS. Impact of introduction of pulmonary artery pressure monitoring for heart failure management: longitudinal results from the champion trial. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(12): A766.
12. Abraham WT, Adamson P, Stevenson L, Costanzo MR, Bourge R, Bauman J et al. Pulmonary artery pressure management in heart failure patients with reduced ejection fraction significantly reduces heart failure hospitalizations and mortality above and beyond background guideline-directed medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(10): A790.
13. Abraham WT, Adamson PB, Stevenson LW, Costanzo MR, Bourge RC, Bauman J et al. Pulmonary artery pressure management in heart failure patients with cardiac resynchronization therapy or implantable cardioverter defibrillator devices significantly reduces hospitalizations and mortality above and beyond background guideline-directed medical therapy [online]. In: *Heart Rhythm 2015: 36th annual scientific sessions*; 13.-16.05.2015; Boston, USA. [Zugriff: 21.12.2015]. URL: <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/3647/presentation/12502>.
14. Adamson PB, Abraham WT, Bauman J, Yadav J. Impact of wireless pulmonary artery pressure monitoring on heart failure hospitalizations and all-cause 30-day readmissions in medicare-eligible patients with NYHA class III heart failure: results from the CHAMPION trial [online]. In: *American Heart Association: Scientific Sessions 2014*; 15.-19.11.2014; Chicago, USA. [Zugriff: 22.12.2015]. URL: <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/3547/presentation/42447>.
15. Adamson PB, Bharmi R, Bauman J, Dalal N, Martinson M, Abraham WT. Cost effectiveness assessment of pulmonary artery pressure monitoring for heart failure management [online]. In: *Heart Rhythm 2015: 36th annual scientific sessions*; 13.-16.05.2015; Boston, USA. [Zugriff: 21.12.2015]. URL: <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/3647/presentation/13014%20>.
16. Adamson PB, Henderson J, Ginn G, Neville S, Abraham WT. Pulmonary artery pressure guided heart failure management during a 'real-world' clinical setting follow-up period demonstrated even greater improvement in clinical outcomes than that achieved in the CHAMPION randomized controlled trial. *J Card Fail* 2015; 21(8): S118-S119.
17. Goldberg LR, Desai AS, Costanzo MR, Stevenson LW, Adamson PB, Heywood JT et al. Pressure for action: implantable pulmonary artery pressure sensor measurements alone beat clinical signs to guide prevention of heart failure hospitalizations [online]. In: *Heart Rhythm 2015: 36th annual scientific sessions*; 13.-16.05.2015; Boston, USA. [Zugriff: 21.12.2015]. URL: <http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/3647/presentation/13016>.