



IQWiG-Berichte – Nr. 1064

# **Perkutan-implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz**

**Bewertung gemäß § 137h SGB V**

Auftrag: H20-06  
Version: 1.0  
Stand: 25.02.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Perkutan-implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

14.01.2021

## **Interne Auftragsnummer**

H20-06

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

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

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Karl-Josef Osterziel, Praxis für Kardiologie und Kinderkardiologie, Amberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur §-137h-Bewertung. Für die Inhalte der §-137h-Bewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

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

- Sandra Molnar
- Britta Runkel
- Daniel Fleer
- Sebastian Grümer
- Ulrike Lampert
- Fabian Lotz
- Mattea Patt
- Andrea Steinzen

**Schlagwörter:** Herzinsuffizienz, Herzkatheterisierung, Prothesen und Implantate, Gerätezulassung, Risikoabschätzung, Nutzenbewertung

**Keywords:** Heart Failure, Cardiac Catheterization, Protheses and Implants, Device Approval, Risk Assessment, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Bewertung der übermittelten Unterlagen</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Fragestellung</b> .....	<b>3</b>
2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	3
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	5
<b>2.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>7</b>
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken .....	8
2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	8
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	8
2.2.2 Suche in Studienregistern .....	8
2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	8
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	8
2.2.3 Studienselektion .....	9
2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	9
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	9
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	9
<b>2.3 Studien zur angefragten Methode</b> .....	<b>10</b>
2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	10
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	10
<b>2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien</b> .....	<b>15</b>
2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen .....	15
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	16
<b>2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen</b> .....	<b>17</b>
<b>2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien</b> .....	<b>18</b>
2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	18

2.6.2	Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	19
<b>3</b>	<b>Bewertung gemäß § 137h SGB V .....</b>	<b>20</b>
<b>4</b>	<b>Eckpunkte einer Erprobungsstudie .....</b>	<b>21</b>
4.1	Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie.....	21
4.2	Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie .....	24
<b>5</b>	<b>Erfolgsaussichten einer Erprobung .....</b>	<b>27</b>
<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>28</b>
<b>Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen .....</b>		<b>33</b>

**Tabellenverzeichnis**

**Seite**

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung..... 11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
6MWT	6-Minuten-Gehtest
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HFmrEF	Heart Failure with mid-range Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion)
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion)
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction (Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion)
HI	Herzinsuffizienz
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACNE	Major adverse cardiovascular or neurologic Event
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
NYHA	New York Heart Association
PCWP	pulmonalkapillarer Wedge-Druck (Lungenkapillaren-Verschlussdruck)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung

## Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode perkutan-implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der Herzinsuffizienz (HI) gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertung der Methode soll sich auf die Patientenpopulation der HI mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) (HFrEF) beschränken. Die Bewertungsunterlagen wurden dem IQWiG am 14.01.2021 übermittelt.

Laut Übermittlungsformular ist der interatriale Shunt für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit symptomatischer HI (New York Heart Association [NYHA] Klassen III-IV) mit HFrEF und erhaltener (LVEF > 40 %) linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) (HFpEF) vorgesehen. Es handelt sich um ein dauerhaftes Implantat für Patientinnen und Patienten mit HI und dient laut den Angaben im Übermittlungsformular dazu, den Blutfluss vom linken in den rechten Vorhof zu regulieren und dadurch die Symptome bei diesen Patientinnen und Patienten zu verbessern.

Insgesamt lagen 10 Studien mit Ergebnissen und 1 Gegenüberstellung von 2 Studien vor, von denen 3 Fallserien für die Bewertung bei Patientinnen und Patienten mit HI mit HFrEF eingeschränkt herangezogen werden konnten.

Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit des perkutan-implantierten interatrialen Shunts ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da keine verwertbaren vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf Schädlichkeit des perkutan-implantierten interatrialen Shunts schließen. Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h SGB V auf Basis der eingereichten Unterlagen weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit eines perkutan-implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit HI erkennen.

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich. Jedoch wird im Übermittlungsformular auf 3 laufende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zur Methode verwiesen. Von diesen scheint die laufende Studie RELIEVE-HF geeignet, in absehbarer Zeit (und unter Beteiligung mehrerer deutscher Studienzentren) die notwendigen Ergebnisse zur Bewertung des Nutzens und Schadens eines implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit HI bei eingeschränkter Ejektionsfraktion liefern zu können. Unter der Prämisse, dass die Studie RELIEVE-HF wie geplant durchgeführt und abgeschlossen wird sowie für die angefragte Zielpopulation Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt werden, wird eine separate Erprobungsstudie derzeit nicht als erforderlich angesehen.



## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG mit der Bewertung der Methode perkutan-implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung der HI beauftragt. Die Bewertung der Methode soll sich auf die Patientenpopulation der HI mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF < 40 %) beschränken. Es handelt sich um eine Bewertung gemäß § 137h Sozialgesetzbuch SGB Fünftes Buch V – Gesetzliche Krankenversicherung zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse. Die Bewertung erfolgte auf Basis der Unterlagen, die dem IQWiG am 14.01.2021 übermittelt wurden.

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

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche bzw. mündliche Beantwortung von Fragen zum medizinischen Kontext, in dem die zu bewertende Untersuchungs- oder Behandlungsmethode eingesetzt werden soll, sowie gegebenenfalls zu weiteren spezifischen Aspekten. Die Sachverständigen erhielten keine Einsicht in hoch vertrauliche Unterlagen.

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

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

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

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

### **1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments**

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

Bei Verweisen, die sich auf das Übermittlungsformular beziehen, ist zusätzlich der betroffene Abschnitt (I bis IV) angegeben. Verweise auf Unterlagen, die im Ergänzungsverfahren eingereicht wurden, sind entsprechend kenntlich gemacht. Verweise ohne Angabe eines Abschnitts I bis IV beziehen sich auf die vorliegende Bewertung.

## 2 Bewertung der übermittelten Unterlagen

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

- Übermittlungsformular einschließlich Anlagen sowie
- Informationen, die dem G-BA von anderen Krankenhäusern / betroffenen Medizinprodukteherstellern im Ergänzungsverfahren zur Verfügung gestellt wurden.

Die vorliegende Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [2] erstellt.

### 2.1 Fragestellung

#### 2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Fragestellung sowie die Angaben aus dem Ergänzungsverfahren sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

#### Indikation / Anwendungsgebiet

Das eingereichte CE-Zertifikat bezieht sich auf die Anwendung des Medizinprodukts bei Patientinnen und Patienten mit chronischer HI [3]. Im Übermittlungsformular wird als Indikation bzw. Anwendungsgebiet die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HI und erhaltener bzw. reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, die trotz leitliniengerechter medikamentöser Behandlung symptomatisch sind (Zweckbestimmung, Abschnitt III.A.1.4c, S.32) beschrieben. Spezifischer heißt es, dass der Shunt für Patientinnen und Patienten mit symptomatischer HI (NYHA Klassen III-IV) mit reduzierter (LVEF < 40 %), mit geringgradig eingeschränkter (LVEF 40 bis 49 %) und erhaltener (LVEF ≥ 50 %) linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) eine Therapieoption sei (Abschnitt II.1.1, S.11 und II.2.1a, S.14). Einschränkend wird als Indikation in der Gebrauchsanweisung und im Clinical Evaluation Report NYHA-Klasse III und „ambulatorisches“ Stadium IV angegeben [4,5]. Zu dieser „Klasse IVa (ambulatory)“ findet sich ferner die Definition „mit Ruhebeschwerden aber mit Fähigkeit zur Bewältigung einer minimalen Gehstrecke in 6 min (meist von 60m)“ (Abschnitt III.1.1, S.12).

Laut Übermittlungsformular kommen „[...] Patienten, die die Voraussetzungen für eine Herztransplantation oder den Einsatz eines linksventrikulären Unterstützungssystems nicht erfüllen oder für fortgeschrittene HI-Therapien nicht infrage kommen, aber dennoch eine schlechte Lebensqualität und vermehrte Hospitalisierungen verzeichnen“ (Abschnitt II.2.3., S.16), für die Behandlung infrage. In Abschnitt II.4.3b, S.25 findet sich die Angabe, dass die Patientinnen und Patienten mit therapierefraktärer symptomatischer HI außerdem einen höheren linken Vorhofdruck im Vergleich zum rechten Vorhofdruck haben müssen, damit der Fluss über den Shunt vom linken Vorhof zum rechten Vorhof erfolgt, was dem Therapieziel des Shunts diene.

## **Intervention**

Im Übermittlungsformular wird die Intervention beschrieben als „Dekompression des linken Vorhofs mittels interatrialen Shunts“ (Abschnitt II.4.1.b, S.21). Dieses in der Vorhofscheidewand platzierte (Abschnitt II.3.2, S.18) Implantat ermögliche eine „bedarfsgerechte, selbstregulierende Senkung des Drucks im linken Vorhof“, wenn der Druckgradient zwischen dem linken und dem rechten Vorhof zunehme (Abschnitt II.2.2, S.16). Es diene dazu, „den Blutfluss vom linken in den rechten Vorhof zu regulieren“ (Abschnitt II.2.1a, S.14), „die Nachlast der Lunge“ zu entlasten und „Dekompressionen bei verschiedenen Herzinsuffizienzklassen des Patienten“ zu verhindern (Abschnitt II.4.2.b, S.24). Gemäß Übermittlungsformular könne die Dekomprimierung des linken Vorhofs mittels interatrialem Shunt automatisch erfolgen (Abschnitt II.2.2, S.16). Während alle interatrialen Shunts grundsätzlich auf das gleiche Wirkprinzip zurückgreifen würden, besitze die hier angefragte Methode unter Verwendung des sanduhrförmigen Produktes „spezifische verbessernde Eigenschaften“ hinsichtlich Strömungsmitteldruck, Migration des Shunts und Embolisation (Abschnitt II.2.2, S.15f und II.4.1.b, S.21). „Die Platzierung dieses Implantates in die Vorhofscheidewand erfolgt über ein kathetergestütztes System mit transvenös-femoralem Zugang [...] und transeptaler Punktion des Foramen Ovale. Es wird [...] unter hauptsächlich fluoroskopischer Kontrolle in Kombination mit transösophagealer Echokardiographie (TEE) oder intrakardialer Echokardiographie (ICE) implantiert.“ (Abschnitt II.3.2, S.18) Laut Übermittlungsformular ist das zu bewertende Medizinprodukt der Klasse III zugeordnet (Abschnitt II.2.1.a, S.14).

In der vorgelegten Gebrauchsanweisung [4] wird als Begleitmedikation nach der Implantation die Verordnung von „Thrombozytenaggregationshemmer[n]/Antikoagulanzen gemäß dem lokalen Pflegestandard“ beschrieben.

Im Übermittlungsformular werden 2 weitere interatriale Shunt-Implantate anderer Hersteller angeführt (Abschnitt III.A.4.1, S.34) und 2 Studien eines weiteren Produktes gelistet (Abschnitt III.A.5.6.2, S.66f), sodass dem Übermittlungsformular insgesamt 3 weitere Handelsnamen von Medizinprodukten zu entnehmen sind.

## **Vergleichsintervention / bisherige Versorgung**

Als Vergleichsintervention beziehungsweise als bisherige Versorgung werden unter Verweis auf die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK) [6] im Übermittlungsformular „sowohl medikamentöse als auch invasive Therapien“ benannt, wobei Letztere in Betracht kämen, wenn die Patientinnen und Patienten „trotz der leitliniengerechten medikamentösen Therapie weiterhin hochsymptomatisch“ blieben (Abschnitt II.1.3, S.13). Die konservativen Therapieansätze, zu denen im Übermittlungsformular ACE-Hemmer, Betablocker und Diuretika gezählt werden, könnten demnach „bei fortgeschrittenen Stadien der HI und entsprechender Indikation“ durch Verfahren wie die kardiale Resynchronisationstherapie, implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren oder katheterbasierte Mitralklappenreparaturverfahren ergänzt werden (Abschnitt II.1.3, S.13). In

Abschnitt II.5, S.26 werden zudem druckmessende Systeme erwähnt, die darauf abzielen, eine notwendige medikamentöse Einstellungsanpassung früh genug zu erkennen.

### **Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen**

Als Vorteile der Methode im Vergleich zu bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode werden im Abschnitt II.5 die Verbesserung der Lebensqualität und reduzierte Krankenhausaufenthalte benannt.

Als weitere Endpunkte verschiedener Studien werden genannt: Einstufung in die NYHA-Funktionsklasse und 6-Minuten-Gehtest (6MWT) sowie „Raten von Morbidität und Mortalität“ (Abschnitt III.A.4, S.34f). Berichtet werden darüber hinaus Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) (Abschnitt III.A.3), zu Raten von unerwünschten Ereignissen (UEs) und von „unerwünschten Auswirkungen auf die Patienten“ (Abschnitt III.A.4, S.35).

Darüber hinaus werden in Abschnitt (III.A5.6.4, S.72, 75 und 98) Ergebnisse zur „erfolgreichen Implantation des Systems“, zur Shunt-Durchgängigkeit und zum pulmonalkapillaren Verschlussdruck (PCWP) aufgeführt.

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

### **Indikation / Anwendungsgebiet**

Die Angaben im Übermittlungsformular zum Anwendungsgebiet sind nachvollziehbar. Darin wird die Anwendung der Methode für Patientinnen und Patienten mit HI mit erhaltener LVEF (HFpEF), mit geringgradig eingeschränkter LVEF (HFmrEF) und reduzierter LVEF (HFrEF) beschrieben.

Die Differenzierung zwischen der in der Gebrauchsanweisung [4] genannten NYHA Klasse IVa („ambulatorisches Stadium IV“) und Klasse IV ist in den aktuellen Leitlinien [6,7] nicht enthalten.

Für die vorliegende Bewertung wird gemäß Auftrag ausschließlich die Patientenpopulation mit HFrEF (LVEF < 40%) betrachtet.

### **Intervention**

Den Ausführungen im Übermittlungsformular zur Intervention wird gefolgt.

Die Methode ist gekennzeichnet durch die Dekompression des linken Vorhofs beziehungsweise die Senkung des linksatrialen Drucks mittels eines implantierten interatrialen Shunts, der dazu dienen soll, den Blutfluss vom linken in den rechten Vorhof zu regulieren. Die Platzierung des kardialen Implantats erfolgt mittels eines kathetergestützten Systems.

Die 3 weiteren Medizinprodukte, die im Übermittlungsformular genannt werden, stellen ebenfalls implantierbare interatriale Shunts dar zur Erzeugung eines Links-Rechts-Shunts.

Wenngleich der sanduhrförmige Aufbau des im Übermittlungsformular adressierten Produkts ein zumindest technisches Unterscheidungsmerkmal im Vergleich zu anderen Produkten darstellt, erscheint die Zuordnung aller 4 Produkte zu derselben Methode dennoch plausibel.

### **Vergleichsintervention / bisherige Versorgung**

Die Darstellung im Übermittlungsformular hinsichtlich der Vergleichsintervention und bisherigen Versorgung bezieht sich auf die Leitlinie der DGK [6] und beschreibt sowohl die medikamentöse Therapie mit ACE-Hemmern, Betablockern und Diuretika, als auch die invasive Therapie mit kardialer Resynchronisationstherapie, implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren und TMV. Letztere werden als Ergänzung aufgeführt, wenn die Patientinnen und Patienten trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie hochsymptomatisch blieben. Dieser Darstellung wird weitgehend gefolgt.

Unerwähnt bleiben im Übermittlungsformular Mineralokortikoidrezeptorantagonisten, die in genannter DGK-Leitlinie sowie in der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) „Chronische Herzinsuffizienz“ ebenfalls als Basismedikation empfohlen werden für Patientinnen und „Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion, die trotz leitlinien-gerechter Therapie mit einem ACE-Hemmer und einem Betarezeptorenblocker symptomatisch sind“ [6,7]. Diese werden ebenfalls als Teil der bisherigen medikamentösen Versorgung betrachtet. Der Verzicht auf die Darstellung weiterer Medikamente im Übermittlungsformular, die gemäß Leitlinien bei Intoleranzen gegenüber den genannten Medikamenten zum Einsatz kommen, ist nachvollziehbar.

Weitere invasive Verfahren, die in den Leitlinien angeführt, im Übermittlungsformular aber nicht benannt werden, sind unter anderem die Herztransplantation und linksventrikuläre Unterstützungssysteme. Der Verzicht auf ihre Darstellung ist nachvollziehbar, da es sich laut Angaben im Übermittlungsformular zur Beschreibung des Anwendungsgebiets (Abschnitt II.2.3) um Patientinnen und Patienten handelt, „die die Voraussetzungen für eine Herztransplantation oder den Einsatz eines linksventrikulären Unterstützungssystems nicht erfüllen oder für fortgeschrittene HI-Therapien nicht infrage kommen“. Damit stellen sie keine Vergleichsinterventionen dar. Auch der Verzicht auf die Nennung der in Leitlinien genannten Revaskularisation ist nachvollziehbar, da die Indikation hierzu gemäß NVL nicht „primär abhängig [ist] vom Vorhandensein oder der Schwere einer HI, sondern auf Basis einer nachgewiesenen Myokardischämie und anhand der klinischen Beschwerdesymptomatik des Patienten gestellt“ wird [7]. Zuletzt finden in der NVL organerhaltende kardiochirurgische Maßnahmen (Ventrikelrekonstruktion, Aneurysmektomie) Erwähnung, welche „sorgfältig ausgewählten Patienten mit HFrEF bei spezifischen Indikationen einschließlich therapierefraktärer Herzinsuffizienz und ventrikulären Arrhythmien angeboten werden“ könnten. Sie stellen somit nicht die Regelversorgung dar, sodass der Verzicht ihrer Darstellung ebenfalls nachvollziehbar ist.

Die Benennung druckmessender Systeme im Übermittlungsformular erfolgt nicht in den Abschnitten II.1.3 und / oder II.4.2, in denen die angemessenen Vergleichsinterventionen

üblicherweise erstmals adressiert werden. Anstelle dessen finden sie erst in Abschnitt II.5 Erwähnung, dort allerdings mit der Beschreibung „Im Vergleich zu druckmessenden Systemen“ (S.26). Es bleibt unklar, ob im Übermittlungsformular druckmessende Systeme als Vergleichsintervention betrachtet werden oder ob sie lediglich als weiteres Element der Versorgung geschildert werden. Bezug nehmend auf die NVL und die Leitlinie der DGK [6,7] werden in dieser Bewertung solche druckmessende Systeme nicht als eigene Behandlungsoption betrachtet, sondern als Hilfsmittel zur Optimierung einer medikamentösen Therapie, die in der Praxis vornehmlich im Rahmen spezieller Versorgungskonzepte erbracht werden.

### **Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen**

Den Angaben im Übermittlungsformular nach sind folgende Endpunkte als bewertungsrelevant zu betrachten: Lebensqualität und Krankenhausaufenthalte, körperliche Leistungsfähigkeit (bspw. 6MWT), Mortalität, (schwerwiegende) UEs. Diese patientenrelevanten Endpunkte werden im Rahmen dieser Bewertung betrachtet.

Die zusätzlich genannten Endpunkte „erfolgreiche Implantation des Systems“, Einstufung in die NYHA-Funktionsklasse, Shunt-Durchgängigkeit und PCWP werden nicht berücksichtigt.

Die „erfolgreiche Implantation des Systems“ wird nicht als separater Endpunkt betrachtet, weil entsprechende Vorfälle unter UEs erfasst werden.

Die Änderung der NYHA Klasse wird aufgrund der unstandardisierten Erhebungsmethodik und geringer Interrater-Reliabilität nicht betrachtet [8]. Gerade im Rahmen der im Übermittlungsformular vorgelegten offenen, nicht vergleichenden Studien ist die Chance groß, dass die entsprechenden Ergebnisse durch zahlreiche Faktoren wie Adhärenz, Motivation und subjektive Erwartungen der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Ärztinnen und Ärzte beeinflusst werden.

PCWP und Shunt-Durchgängigkeit stellen keine patientenrelevanten Endpunkte dar. PCWP ist als Surrogat für den Endpunkt körperliche Leistungsfähigkeit zu interpretieren. Die Shunt-Durchgängigkeit stellt keinen patientenrelevanten Endpunkt dar, sondern ein technisches Maß für die Funktionalität des Medizinproduktes. Die Auswirkungen mangelnder Funktionalität sind nur dann von Interesse für die Bewertung, sobald sich diese wiederum in patientenrelevanten Endpunkten abbilden, sodass die Erfassung der Funktionalität nicht zielführend ist. Da zu beiden Endpunkten Ergebnisse direkt patientenrelevanter Endpunkte vorliegen, werden die beiden Surrogatendpunkte nicht weiter berücksichtigt.

## **2.2 Informationsbeschaffung**

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie zur Studienselektion (Abschnitt III.A.5) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

## **2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken**

### **2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen**

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Suche in der bibliografischen Datenbank Medline und CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) gefordert. Diese wurde gemäß den Angaben im Übermittlungsformular durchgeführt.

### **2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

Die im Übermittlungsformular dargestellten Recherchen sind nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die bibliografische Recherche sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie in PubMed in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. So wurde die Suche in PubMed auf klinische Studien („clinical trials“) eingeschränkt. Durch dieses Vorgehen können jedoch Studien, wie in den Kriterien für den Einschluss von Studien unter IIIA.5.1 angegeben, nicht umfassend gefunden werden. Beispielsweise wird aus diesem Grund die eingeschlossene Publikation Guimarães 2020 [9] zu einer im Studienpool (Abschnitt III.A.5.5) aufgeführten Studie nicht durch die bibliografische Recherche gefunden.

Zudem ergaben sich im Flussdiagramm Inkonsistenzen bei der Anzahl der geprüften Volltexte. Im Flussdiagramm werden 24 geprüfte Volltexte angegeben, rechnerisch ergeben sich jedoch nur 20 Volltexte.

Einschränkend ist anzumerken, dass nicht die Originalstrategien der Recherchen in PubMed und CENTRAL dokumentiert sind. Eine Überprüfung war somit nicht zuverlässig möglich.

Außerdem sind die resultierenden Gesamttreffer der Recherche nicht als Datei beigefügt.

## **2.2.2 Suche in Studienregistern**

### **2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen**

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

### **2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

Die im Übermittlungsformular dargestellten Suchen sind nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Suche in Studienregistern sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgende Gründe:

Erhebliche Abweichungen ergaben sich bei einer Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen bei der Suche in ClinicalTrials.gov. Eine Überprüfung der Suchsyntax aus dem Übermittlungsformular ergab 52 Treffer, im Gegensatz zu den im Übermittlungsformular dokumentierten 26 Treffern. Diese Differenz ist nicht durch den



unterschiedlichen Suchzeitraum zu erklären, zumal eine Einschränkung nach neuen Referenzen auf der Suchoberfläche für den Zeitraum von 07.12.2020 (Suche im Übermittlungsformular) bis 14.01.2021 (eigene Suche) keine neuen Treffer ergab.

Zudem sind die Gesamttreffer der Recherchen nicht als Datei beigefügt.

### **2.2.3 Studienselektion**

#### **2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen**

Die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung wurden im Übermittlungsformular in Abschnitt III.A.5.1 angegeben. Der Prozess der Auswahl der Studien der bibliografischen Recherche wurde in Abschnitt III.A.5.2 mithilfe eines Flussdiagramms (gemäß PRISMA-Statement) dargelegt. Auch die vorgenommene Selektion der Studienregistersuche wurde in Abschnitt III.A.5.3 dargestellt.

#### **2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

Die vorgenommene Studienselektion ist nicht nachvollziehbar. Somit ist für die vorliegende Bewertung unklar, ob der Studienpool vollständig ist. Denn die ausgewählten relevanten Studien aus den Abschnitten III.A.5.2 und III.A.5.3 stimmen teilweise nicht mit den in der Studienpooltabelle aufgeführten Studien in Abschnitt III.A.5.5 überein. So werden beispielsweise die Publikation Berry 2020 [10] oder der Registereintrag NCT01570517 nicht in der Studienpooltabelle aufgeführt und zum Teil im Dokument nicht weiter betrachtet.

Die in Abschnitt IIIA5.1 aufgeführten Kriterien für den Einschluss von Studien und die in den Abschnitten III.A.5.2 und III.A.5.3 genannten Kriterien stimmen nicht überein. So wurden bei der bibliografischen Recherche 4 Referenzen mit dem Ausschlussgrund „abstract“ ausgeschlossen. Dieses Kriterium findet sich nicht im Abschnitt III.A.5.1.

### **2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung**

Die Recherche und die Studienselektion sind nicht geeignet, die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

- Die Recherchen in bibliografischen Datenbanken sind nicht sensitiv genug.
- Es ergibt sich eine Inkonsistenz bei den Trefferzahlen im Flussdiagramm.
- Die Prüfung der Suchsyntax in ClinicalTrials.gov ergibt höhere Trefferzahlen.
- Die vorgenommene Studienselektion ist nicht nachvollziehbar.

Darüber hinaus genügt die Darstellung der Informationsbeschaffung nicht den Anforderungen, die in der Antragsvorlage beschrieben sind:

- Es wurden nicht die Originalstrategien abgebildet.
- Die Gesamttreffer der Recherchen sind nicht als Datei beigefügt.

## **2.3 Studien zur angefragten Methode**

### **2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen**

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

#### **Studienpool und Studiencharakteristika**

Im Übermittlungsformular werden in der Übersicht über den resultierenden Studienpool, der sich aus den vorgenannten Suchschritten ergibt, 4 Studien mit dazugehörigen Dokumenten aufgeführt (Abschnitt III.A.5.5, Tabelle 2, S.45ff): AFR-PRELIEVE, REDUCE LAP-HF, REDUCE LAP-HF I, V-WAVE Shunt: FIM Safety and Feasibility Study (Amat-Santos/Bergeron 2015 [11], Amat-Santos/Del Trigo 2015 [12], Del Trigo 2016 [13], Guimarães 2020 (CSAP II) [9], Rodés-Cabau 2018 (CSAP/FIM) [14]). Darüber hinaus findet sich in Abschnitt III.A.5.3 (Ergebnis Studienregistersuche S.43) 1 weitere abgeschlossene und publizierte Studie mit dem Namen Feasibility Trial of the DC Devices Interatrial Septal Device System. Des Weiteren wurden in Abschnitt III.A.5.8 Ergebnisse 1 Studie, der Roll-in-Kohorte der RELIEVE-HF Studie, genannt, sowie 1 Gegenüberstellung von Ergebnissen der Studien Rodés-Cabau 2018 [14] und CHAMPION [15].

13 weitere Studien werden in der Auflistung der Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen, genannt (Abschnitt III.A.5.6.2, Tabelle 4, S.66ff), nicht jedoch in der Studienpool-tabelle. Zusätzlich fanden sich in Abschnitt III.A.5.3 (Ergebnis Studienregistersuche S.43) des Übermittlungsformulars Studienregistereinträge zu 3 weiteren Studien ohne Ergebnisse. (Für die den Studien zugeordneten Dokumente siehe Tabelle 1 im nachfolgenden Abschnitt.)

Dem Übermittlungsformular zufolge handelt es sich bei den Studien mit Ergebnissen um 1 RCT (REDUCE LAP-HF I) und 5 einarmige Studien (AFR-PRELIEVE, Feasibility Trial of the DC Devices Interatrial Septal Device System, REDUCE LAP-HF, Roll-in-Kohorte der RELIEVE-HF Studie, The V-Wave Shunt [Sammelbezeichnung für weitere 5 einarmige Studien]), sowie 1 Gegenüberstellung von Ergebnissen der Studien Rodés-Cabau 2018 und CHAMPION.

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

#### **Studienpool und Studiencharakteristika**

Tabelle 1 liefert einen zusammenfassenden Überblick über die in Abschnitt III.A genannten Studien und deren Relevanz für die vorliegende Bewertung. Die Angaben zur Evidenzstufe wurden jeweils ergänzt.

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung (mehrseitige Tabelle)

Studie (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / nein / eingeschränkt)	Kommentar
<b>Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen<sup>a</sup></b>		
1 RCTs (Evidenzstufe Ib)		
REDUCE LAP-HF I (Feldman 2016 <sup>b</sup> [16]; Feldman 2018 [17]; Shah 2018 [18]; Obokata 2019 [19]) NCT02600234 [20]	nein	kein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (Studienpopulation mit HFpEF/HFmrEF)
9 nicht vergleichende Studien (Evidenzstufe IV und V)		
AFR-PRELIEVE (Paitazoglou 2019 [21]; Bergmann 2020 <sup>c</sup> [22]; Mahfoud 2019 <sup>c</sup> [23]) NCT03030274 [24]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit; Fallserie (n = 36, separate Analyse der 16 Personen mit HFrEF vorhanden)
Feasibility Trial of the DC Devices Interatrial Septal Device System <sup>d</sup> [25,26] NCT01570517 [27]	nein	kein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (Studienpopulation mit HFpEF/HFmrEF)
REDUCE LAP-HF (Hasenfuß 2015 <sup>b</sup> [28]; Hasenfuß 2016 [29]; Hanff 2019 [30]; Wessler 2018 [31]; Kaye 2019 [32]; Obokata 2019 [19]) NCT01913613 [33]	nein	kein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (Studienpopulation mit HFpEF/HFmrEF)
Roll-in-Kohorte <sup>e</sup> der RELIEVE-HF (CER-Dokument [5]; SAE-Dokument [34]; Stone 2020a [35]; Stone 2020b [36] <sup>e</sup> ) NCT03499236 [37]	nein	keine verwertbaren Ergebnisse; Ergebnisse der 1-armigen Roll-in-Kohorte der RCT RELIEVE-HF übermittelt (n = 72), jedoch keine separate Analyse der 44 % Personen mit HFrEF
„The V-Wave Shunt: FIM Safety and Feasibility Study“ (NCT01965015) – Sammelbezeichnung im Übermittlungsformular für die folgenden 5 Studien:		
Amat-Santos/Bergeron 2015 [11]	nein	keine Berücksichtigung, da Evidenzstufe V: Fallbericht, zudem liegen Fallserien (Studien höherer Aussagekraft) vor
Amat-Santos/Del Trigo 2015 [12]	nein	kein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (Fallbericht mit HFpEF-Patient)
Del Trigo 2016 [13]	nein	keine Berücksichtigung, da n = 10 Patientinnen und Patienten Teilmenge des Kollektives in Rodés-Cabau 2018 sind
Guimarães 2020 (CSAP II) <sup>f</sup> [5,9]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit; Fallserie (n = 10)
Rodés-Cabau 2018 (CSAP/FIM) <sup>g</sup> [5,14]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit; Fallserie (n = 38, separate Analyse der 30 Personen mit HFrEF vorhanden)

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung (mehrseitige Tabelle)

Studie (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / nein / eingeschränkt)	Kommentar
1 Gegenüberstellung von Ergebnissen (Evidenzstufe IV)		
Gegenüberstellung von Ergebnissen der Studien Rodés-Cabau [14] und CHAMPION [15]	nein	keine Berücksichtigung, wegen mangelnder Vergleichbarkeit der Kollektive (siehe Abschnitt 2.5)
<b>Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen<sup>h</sup></b>		
3 RCTs (Evidenzstufe Ib)		
FROST HF NCT03751748 [38]	nein	kein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (Studienpopulation mit HFpEF/HFmrEF)
REDUCE LAP-HF II Berry 2020 <sup>b</sup> [10] NCT03088033 [39]	nein	kein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (Studienpopulation mit HFpEF/HFmrEF)
RELIEVE-HF (CER-Dokument [5]; SAE-Dokument [34]; Stone 2020a [35], Stone 2020b [36] <sup>e</sup> ) NCT03499236 [37]	nein	Einschluss auch von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (keine LVEF-Einschränkung)
13 nicht vergleichende Studien (Evidenzstufe IV)		
ACTRN12619000602123 [40]	nein	Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HI und unklarer LVEF („equals 40 % within the past 6 months“) und Vorhofflimmern, Kointervention: Ablation der Pulmonalvenen.
AFter Registry NCT04405583 [41]	nein	vermutlich Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (keine Angaben zu LVEF)
Alleviate-HF-1 Study NCT04583527 [42]	nein	kein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (Studienpopulation mit HFpEF/HFmrEF, Shunt mittels Katheter angelegt, aber ohne Implantat zurückzulassen)
ALLEVIATE-HF-2 ACTRN12620001213932 [43]	nein	kein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (Studienpopulation mit HFpEF/HFmrEF, Shunt mittels Katheter angelegt, aber ohne Implantat zurückzulassen)
ALt FLOW US NCT03523416 [44]	nein	Einschluss auch von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (LVEF mindestens 20 %)
ALt FLOW CANADA NCT04000607 [45]	nein	Einschluss auch von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (LVEF mindestens 20 %)
Heart Failure (HF) Interatrial Shunt Study 1 <sup>d</sup> NCT02511912 [46]	nein	abgebrochene Studie (keine LVEF-Einschränkung, 0 Patientinnen und Patienten mit HI eingeschlossen)
PROLONGER NCT04334694 [47]	nein	Einschluss auch von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (LVEF mindestens 15 %)

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung (mehrseitige Tabelle)

Studie (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / nein / eingeschränkt)	Kommentar
REDUCE LAP-HF III NCT03191656 [48]	nein	kein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (Studienpopulation mit HFpEF/HFmrEF)
REDUCE LAP-HF IV NCT0463216 [49]	nein	kein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (Studienpopulation mit HFpEF/HFmrEF)
REDUCE LAP-HFREF TRIAL <sup>d</sup> NCT03093961 [50]	nein	Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HFrEF
SUSTAIN-HF ChiCTR2000031619 [51]	nein	vermutlich Einschluss auch von Patientinnen und Patienten mit HFrEF (keine Angaben zu LVEF)
The Automated Fluid Shunt (AFS) in Chronic Congestive Heart Failure <sup>d</sup> NCT00907673 [52]	nein	abgeschlossene Studie mit 2 Patientinnen und Patienten mit HI (keine Angaben zu LVEF), Intervention unklar
<p>a. Quelle: Tabelle 2 (Studienpool, Übermittlungsformular S.45ff)  b. Quelle: Tabelle 3 (Eckpunkte der Studien mit Ergebnissen, Übermittlungsformular S.52ff)  c. Quelle: Informationsergänzungsverfahren  d. Quelle: Ergebnis der Suche in Studienregistern (in Abschnitt III.A.5.3, Übermittlungsformular S.43)  e. Quelle: Abschnitt III.A.5.8 (S.113ff)  f. Quelle: Abschnitt III.A (S.111)  g. Quelle: Abschnitt III.A (S.102)  h. Quelle: Tabelle 4 (Eckpunkte der Studien ohne Ergebnisse, Übermittlungsformular S.66ff)</p> <p>CER: klinischer Bewertungsbericht interatriales V-Wave-Shunt-System; HFmrEF: Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter Ejektionsfraktion; HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion; HI: Herzinsuffizienz; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; n: Zahl der Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAE: Serious adverse Events; VerFO: Verfahrensordnung</p>		

Nachfolgend wird erläutert, inwiefern die im Übermittlungsformular eingereichten und in Tabelle 1 dargestellten Studien in der vorliegenden Bewertung verwendbar sind.

### Übertragbarkeit von Studienergebnissen zur HFpEF auf Patientinnen und Patienten mit HFrEF

Es gibt keine ausreichend plausible Begründung für die Annahme, dass sich die Ergebnisse von Studien zum Einsatz eines interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit HFpEF auf Patientinnen und Patienten mit HFrEF übertragen lassen. Die nachfolgend beschriebenen Unterschiede durch pathophysiologische Ursachen sind zu groß, um Studienergebnisse von HFpEF Patientinnen und Patienten in dieser Bewertung zu betrachten.

Bei der HFrEF sind primär die Kontraktionsfähigkeit (Systole) und damit das Schlagvolumen des Herzens aufgrund eines initialen Myokardschadens (z. B. durch ausgeprägte KHK, Myokardinfarkt, Myokarditis) reduziert [7]. Im Gegensatz dazu wird die Pathophysiologie der HFpEF als sehr heterogen und noch nicht umfassend erklärt bewertet. Als Ursachen der

myokardialen Schäden (Hypertrophie und fibrotische Veränderungen der Ventrikelwand) vermutet man hier mikrovaskuläre Störungen infolge chronischer Komorbiditäten wie z. B. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie oder COPD [7]. Dies äußert sich vor allem in einer Störung der diastolischen Funktion, also einer verminderten diastolischen Relaxation der linken Herzkammer (muskuläre Relaxation) und einer erhöhten diastolischen Steifigkeit des linken Ventrikels (vermehrtes Bindegewebe) [53]. Diese Differenzen zwischen den beiden HI-Formen dokumentieren sich auch durch die unterschiedlichen Empfehlungen medikamentöser und nicht medikamentöser Therapien gemäß Leitlinien [6,7].

Daher wird zusammenfassend keine der Studien betrachtet, welche ausschließlich das Patientenkollektiv mit HFpEF (LVEF  $\geq$  40 %) untersucht haben, da sich deren Ergebnisse nicht auf die Population mit HFrEF (LVEF < 40 %) übertragen lassen. Dies betrifft die folgenden Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen: (REDUCE LAP-HF I [16-19], Feasibility Trial of the DC Devices Interatrial Septal Device System [25,26], REDUCE LAP-HF [19,28-32]).

### **Studie „The V-Wave Shunt: FIM Safety and Feasibility Study“**

Die Zuordnung von 5 Publikationen zur Studie „The V-Wave Shunt: FIM Safety and Feasibility Study“ im Übermittlungsformular (vgl. Tabelle 1) ist nicht nachvollziehbar, weil u. a. in den Ergebnispublikationen dieser Studienname nicht erwähnt wird und auch kein eindeutig zuzuordnender Studienregistereintrag existiert. Daher werden diese Publikationen im Bericht als einzelne Studien betrachtet und die Studienbezeichnung „The V-Wave Shunt: FIM Safety and Feasibility Study“ nicht weiter verwendet.

### **In der Bewertung berücksichtigte Studien**

Insgesamt liegen nur 3 Studien vor, welche in ausreichendem Maß (mindestens 80 %) das relevante Patientenkollektiv mit HFrEF umfassen oder Ergebnisse des HFrEF Patientenkollektivs separat berichten. Für die Bewertung des interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit HFrEF kommen somit insgesamt nur die 3 Fallserien AFR-PRELIEVE [21], Guimarães 2020 [9] und Rodés-Cabau 2018 [14] infrage. In AFR-PRELIEVE wurde ein AFR Shunt eingesetzt und in den Studien Guimarães 2020 und Rodés-Cabau 2018 V-Wave Shunts. Laut Guimarães 2020 wurde ein V-Wave Shunt der 2. Generation und damit eine Weiterentwicklung untersucht, während in Rodés-Cabau 2018 ein V-Wave Shunt der 1. Generation die Prüfintervention darstellte, der gegenüber der 2. Generation noch eine Klappe enthielt.

Bei den eingereichten Studien, zu denen verwertbare Ergebnisse zu HFrEF Patienten vorliegen, handelt es sich ausschließlich um Fallserien. Daten aus Fallserien oder anderen nicht vergleichenden Studien zur Intervention können nur dann den Nutzen einer Methode im Vergleich zur Standardbehandlung belegen, wenn i) ein Vergleich mit Daten zur Standardbehandlung vorgelegt wird und ii) dieser Vergleich einen Unterschied zeigt, der so groß ist, dass bei Berücksichtigung von Zufall und Störgrößeneinfluss ein Effekt anzunehmen ist, der einem mindestens vergleichbaren Nutzen entspricht [2,54]. Grundsätzlich sind auch für die Bewertung von Unwirksamkeit oder Schädlichkeit vergleichende Daten erforderlich. Auf

Basis von Fallserien kann nur in Einzelfällen die Schädlichkeit als belegt angesehen werden, beispielsweise aufgrund der beobachteten Häufigkeit und Schwere von Komplikationen, die sich eindeutig der Intervention zuordnen lassen. Die Verwendbarkeit von Fallserien ist daher eingeschränkt.

### **Gegenüberstellung von Daten der Studien Rodés-Cabau 2018 und CHAMPION**

Zusätzlich wurde im Übermittlungsformular (Abschnitt III.A.5.8) eine Gegenüberstellung von Daten der Studie Rodés-Cabau 2018 [14] mit Daten aus der CHAMPION-Studie [15] dargelegt. Diese Analyse wird aufgrund mangelnder Vergleichbarkeit der beiden Kollektive als nicht verwendbar bewertet. Der Sachverhalt wird entsprechend der Platzierung der Gegenüberstellung im Übermittlungsformular im vorliegenden Bericht unter Abschnitt 2.5 genauer erörtert.

### **Studien zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen**

Die laufende Studie RELIEVE-HF (NCT03499236) ist eine multizentrische 4-fach verblindete („Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor)“ RCT zum Vergleich einer Behandlung mit interatrialem Shunt mit einer Scheinbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit chronischer HI und NYHA Klassen II, III bis IV (ambulatorisch), unabhängig von der Höhe der LVEF [36]. Zur Studienpopulation gehören HI Patientinnen und Patienten mit HFrEF und HFpEF. Daher lassen sich möglicherweise Aussagen zu Nutzen und Schaden für HFrEF Patienten für die Methode ableiten. Im Rahmen der Studie sollen 2 primäre Endpunkte erfasst werden: 1. schwerwiegende, unerwünschte, behandlungsbezogene kardiovaskuläre und neurologische Ereignisse nach 30 Tagen („device-related Major Adverse Cardiovascular or Neurological Events“), und 2. ein kombinierter Endpunkt zusammengesetzt aus: Gesamtmortalität, Herztransplantation oder Einsatz eines ventrikulären Unterstützungssystems, HI-bedingte Hospitalisierungen und Veränderung der körperlichen Belastbarkeit (6MWT) [36]. Darüber hinaus ist geplant, die gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire [KCCQ]) zu erfassen. Gemäß dem Studienregistereintrag ist das Studienende für Mai 2025 und der Abschluss der Datenerhebung für die primären Endpunkte für Oktober 2021 geplant [36]. Alle weiteren genannten laufenden Studien ([10,17,38,40-49,51,52]) untersuchen entweder nicht die relevante Patientenpopulation mit HFrEF oder stellen nicht vergleichende Studien niedriger Evidenzstufe dar.

## **2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien**

### **2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen**

In Tabelle 5 (Abschnitt III.A5.6.4, S.72ff) wurden die Ergebnisse zu folgenden dichotomen Endpunkten (Studie [ggf. Name der Publikation]) berichtet:

- Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine „Erfolgreiche Implantation des Systems“ hatten (Amat-Santos/Del Trigo 2015, Amat-Santos/Bergeron 2015, Del Trigo 2016, REDUCE LAP-HF [Hasenfuß 2016], Rodés-Cabau 2018))

- Anteil der Patientinnen und Patienten, mit „Shunt Durchgängigkeit“ (Amat-Santos/Del Trigo 2015, Amat Santos/Bergeron 2015, Del Trigo 2016, REDUCE LAP-HF [Hasenfuß 2016], Rodés-Cabau 2018)
- Anteil der Patientinnen und Patienten, mit SUEs (AFR-PRELIEVE [Paitazoglou 2019], Guimarães 2020, REDUCE LAP-HF [Hasenfuß 2016], REDUCE LAP-HF I [Feldman 2018, Shah 2018], Rodés-Cabau 2018)
- „Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz“, z. T. als kontinuierlicher Endpunkt ausgewertet (Guimarães 2020, REDUCE LAP-HF [Hasenfuß 2016], REDUCE LAP-HF I [Shah 2018], Rodés-Cabau 2018)
- „Sterblichkeit – All-Cause Mortality“ (REDUCE LAP-HF [Kaye 2019], REDUCE LAP-HF I [Shah 2018])

In Tabelle 6 (Abschnitt III.A5.6.4, S.85ff) werden die Ergebnisse zu folgenden kontinuierlichen Endpunkten (Studie [ggf. Name der Publikation]) berichtet:

- „Änderung der NYHA-Klasse“ nach 3, 6 beziehungsweise 12 Monaten (AFR-PRELIEVE [Paitazoglou 2019], Amat-Santos/Del Trigo 2015, Amat Santos/Bergeron 2015, Del Trigo 2016, REDUCE LAP-HF [Hasenfuß 2016], REDUCE LAP-HF I [Shah 2018], Rodés-Cabau 2018)
- Lebensqualität nach 3, 6 beziehungsweise 12 Monaten (AFR-PRELIEVE [Paitazoglou 2019], Amat-Santos/Del Trigo 2015, Amat Santos/Bergeron 2015, Del Trigo 2016, REDUCE LAP-HF [Hasenfuß 2016], REDUCE LAP-HF I [Shah 2018], Rodés-Cabau 2018)
- 6MWT nach 3, 6 beziehungsweise 12 Monaten (AFR-PRELIEVE [Paitazoglou 2019], Amat-Santos/Del Trigo 2015, Amat Santos/Bergeron 2015, Del Trigo 2016, REDUCE LAP-HF [Hasenfuß 2016], REDUCE LAP-HF I [Shah 2018], Rodés-Cabau 2018)
- PCWP nach 1, 3 beziehungsweise 6 Monaten (AFR-PRELIEVE [Paitazoglou 2019], REDUCE LAP-HF [Hasenfuß 2016, Wessler 2018], REDUCE LAP-HF I [Feldman 2018])

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

Für die Bewertung lagen die 3 Fallserien AFR-PRELIEVE (Paitazoglou 2019), Guimarães 2020 und Rodés-Cabau 2018 vor.

Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da keine verwertbaren vergleichenden Daten vorlagen (vgl. Abschnitt 2.5). Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf Schädlichkeit des perkutan-implantierten interatrialen Shunts schließen.



## 2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen

Im Übermittlungsformular in Abschnitt III.A.5.7 wurden keine anderen aussagekräftigen Unterlagen für die Bewertung dargestellt. Allerdings fanden sich umfangreiche weitere Angaben zu Ergebnissen mehrerer Studien in Abschnitt III.A.5.8 des Übermittlungsformulars, auf die an dieser Stelle eingegangen wird.

Im Übermittlungsformular wurde eine Gegenüberstellung von Daten der Fallserie Rodés-Cabau 2018 (in diesem Abschnitt des Übermittlungsformulars bezeichnet als „CSAP/FIM-Studie“) mit Daten aus der RCT CHAMPION [15] präsentiert. In der Fallserie Rodés-Cabau 2018 bildete die Prüfintervention ein interatrialer Shunt. Dabei handelt es sich um einen V-Wave Shunt der 1. Generation, der in der Zwischenzeit von einer Weiterentwicklung ohne Klappe abgelöst wurde (siehe Abschnitt 2.3.2). In der RCT CHAMPION wurde ein druckmessendes System untersucht, dessen Ergebnisse in der Interventionsgruppe über Remote-Monitoring an den behandelnden Arzt kommuniziert und auf diese Weise zur medikamentösen Therapiesteuerung herangezogen wurden. In der Kontrollgruppe wurden die Ergebnisse des druckmessenden Systems nicht an den behandelnden Arzt weitergeleitet, sodass sie keinen Einfluss auf die Therapiesteuerung hatten. Die Gegenüberstellung von Ergebnissen dieser beiden Studien war nicht sinnvoll verwertbar, da relevante Unterschiede in den Patientencharakteristika und dem Beobachtungszeitraum der Kollektive vorlagen. Unter anderem gab es relevante Unterschiede hinsichtlich zentraler prognostischer Faktoren wie der Krankengeschichte (z. B. ischämische Kardiomyopathie, Myokardinfarkte, Diabetes, chronische Nierenerkrankung) der Patientinnen und Patienten. In der Mehrzahl der negativen prognostischen Faktoren wie Vor- beziehungsweise Begleiterkrankungen wies das Kollektiv der Studie Rodés-Cabau 2018 einen höheren Anteil an Patientinnen und Patienten auf als das Kollektiv der Studie CHAMPION. Auf Basis dieser Werte wäre anzunehmen, dass das Kollektiv der Studie Rodés-Cabau 2018 insgesamt morbider sei. So wird im Übermittlungsformular auf Seite 102 festgestellt, dass die Patientinnen und Patienten der Studie Rodés-Cabau 2018 „allgemein Merkmale auf[wiesen], die mit schlechteren Ergebnissen assoziiert waren.“ Dies deckt sich aber nicht mit den statistisch signifikant unterschiedlichen Raten an nicht HI-bedingten Hospitalisierungen, die im Kollektiv der Studie Rodés-Cabau 2018 entgegen den Erwartungen in geringerem Umfang auftreten, als in dem Kontroll-Arm der CHAMPION-Studie. Gewertet als Kontroll-Endpunkt zur Anzeige von potenziellem Confounding verdeutlichen die Raten an nicht HI-bedingten Hospitalisierungen, dass der Vergleich dieser Kollektive aufgrund mangelnder Strukturgleichheit keine verlässlichen Ergebnisse liefern kann (Abschnitt III.A.5.8, S.110). Darüber hinaus stammen die Daten aus unterschiedlichen Beobachtungszeiträumen. So werden die Ergebnisse der Studie Rodés-Cabau 2018 nach durchschnittlich 26 Monaten mit Ergebnissen der CHAMPION-Studie nach durchschnittlich 18 Monaten verglichen. Würden die im Übermittlungsformular präsentierten Ergebnisse zu Todesfällen, Krankenhausaufenthalten und ihrer Kombination (Abschnitt III.A.5.8, S.110) dennoch einer Betrachtung unterzogen werden, ließ sich daraus kein Vorteil für die interatrialen Shunts ableiten. Die Unterschiede in den Ergebnissen bewegen sich in einer Größenordnung, dass sie allein durch eine Verzerrung durch die oben genannten Faktoren bedingt sein können.

Im Übermittlungsformular in Abschnitt III.A.5.8 wird diese Gegenüberstellung um weitere Daten der Roll-in-Kohorte der RELIEVE-HF Studie für einen weiteren Vergleich ergänzt. Wie in Abschnitt 2.3.2 aufgeführt, sind die Daten der Roll-in-Kohorte nicht getrennt für Patientinnen und Patienten mit HF<sub>r</sub>EF dargestellt und können daher für keinen weiteren Vergleich von Ergebnissen herangezogen werden.

Darüber hinaus wird im Übermittlungsformular in Abschnitt III.A.5.8 nochmals auf die Studie Guimarães 2020 [9] verwiesen, die in diesem Abschnitt des Übermittlungsformulars als „V-WAVE CSAPII-Studie“ bezeichnet wird. Auf die Ergebnisse der Studie Guimarães 2020 wird in Abschnitt 2.4.2 eingegangen.

Zusätzlich werden in Abschnitt III.A.5.8 nochmals die Ergebnisse der REDUCE LAP-HF Studie [19,29-31,55] und der REDUCE LAP-HF I Studie [16-19] aufgeführt. Wie in Abschnitt 2.3.2 dargestellt, sind in diesen Studien ausschließlich Patientinnen und Patienten mit HF<sub>p</sub>EF eingeschlossen worden, sodass sie für diese Bewertung nicht herangezogen werden.

Auch werden in Abschnitt III.A.5.8 erneut die Ergebnisse der Fallserie AFR-PRELIEVE [21] aufgeführt, auf die in Abschnitt 2.4.2 bereits eingegangen worden ist.

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

### **2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen**

Am Ende des Abschnitts III.A.5.8 des Übermittlungsformulars werden unter „Schlussfolgerungen“ die davor im gleichen Abschnitt dargestellten Ergebnisse zu mehreren Studien (siehe vorangegangenen Abschnitt 2.5) zusammengefasst.

Im Detail wird auf S.128 angegeben, dass bei „mehr als 250 implantierten Patienten, die hier vorgestellt wurden, [...] die MACNE-Rate (Major adverse cardiovascular or neurologic Event) sehr niedrig“ gewesen sei. Die Sicherheit dieser Ergebnisse würde durch die „auffallende Übereinstimmung der Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten in den verschiedenen Studien untermauert, in denen unterschiedliche Systeme bei einer Reihe von Herzinsuffizienz-Patienten eingesetzt wurden, die als HF<sub>p</sub>EF, HF<sub>mr</sub>EF und HF<sub>r</sub>EF definiert wurden, entsprechend den unterschiedlichen Einschlusskriterien, die in den verschiedenen Studien verwendet wurden“. Beobachtete „Verbesserungen der Lebensqualität, der Einstufung in die NYHA-Funktionsklasse, der körperlichen Leistungsfähigkeit [...] sowie niedrige Morbiditäts- und Mortalitätsraten in allen Studien“ würden darauf hindeuten, dass die Wahrscheinlichkeit sehr gering sei, dass die Ergebnisse ein Zufallsprodukt darstellen würden.

Darüber hinaus wird angegeben, dass das „günstige Sicherheitsprofil in Verbindung mit den Verbesserungen bei den patientenzentrierten und klinischen Ergebnissen [...] für ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis [spräche], das die Erwägung von interatrialen Shuntvorrichtungen für die Behandlung von [Patientinnen und] Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz unter leitliniengerechter medizinischer Therapie weiter“ unterstützen würde.

## 2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Zur Bewertung der Methode wurden insgesamt 10 Studien mit Ergebnissen und 1 Gegenüberstellung von 2 Studien eingereicht (siehe Tabelle 1). Dabei wurden nur die Ergebnisse von 3 Fallserien eingeschränkt herangezogen, um die Methode perkutan-implantierter interatrialer Shunt zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HF<sub>r</sub>EF zu bewerten. Weitere 7 Studien konnten keine relevanten Erkenntnisse liefern, da sie u. a. eine andere Zielpopulation (Patientinnen und Patienten mit HF<sub>p</sub>EF/HF<sub>m</sub>rEF) untersuchten (siehe Details in Abschnitt 2.3.2). Weitere 16 eingereichte Studien enthielten keine Ergebnisse, sodass auch diesen keine Erkenntnisse zu entnehmen waren.

Bei den 3 eingeschränkt herangezogenen Studien AFR-PRELIEVE, Guimarães 2020 und Rodés-Cabau 2018 handelte es sich jeweils um Fallserien. Wie in Abschnitt 2.3.2 ausgeführt, können Daten aus Fallserien oder anderen nicht vergleichenden Studien zur Intervention nur dann den Nutzen einer Methode im Vergleich zur Standardbehandlung belegen, wenn i) ein Vergleich mit Daten zur Standardbehandlung vorgelegt wird und ii) dieser Vergleich einen Unterschied zeigt, der so groß ist, dass bei Berücksichtigung von Zufall und Störgrößeneinfluss ein Effekt anzunehmen ist, der einem mindestens vergleichbaren Nutzen entspricht [2,54]. Grundsätzlich sind auch für die Bewertung von Unwirksamkeit oder Schädlichkeit vergleichende Daten erforderlich. Auf Basis von Fallserien kann nur in Einzelfällen die Schädlichkeit als belegt angesehen werden beispielsweise aufgrund der beobachteten Häufigkeit und Schwere von Komplikationen, die sich eindeutig der Intervention zuordnen lassen.

Die Gegenüberstellung von Daten der Studien Rodés-Cabau 2018 und CHAMPION wurde wegen mangelnder Vergleichbarkeit der Studienkollektive nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.5). Da somit kein verwertbarer Vergleich mit Daten zur Standardbehandlung vorgelegt wurde, sind diese Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens nicht verwendbar.

Insgesamt ließen sich keine Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit des perkutan-implantierten interatrialen Shunts aus den übermittelten Daten ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf Schädlichkeit der Methode schließen. Damit können in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h SGB V die eingereichten Fallserien weder den Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode erkennen lassen.

Einer laufenden Studie (RELIEVE-HF; NCT03499236), in der Patientinnen und Patienten mit HI unabhängig der Ejektionsfraktion eingeschlossen werden, könnten zukünftig möglicherweise Aussagen über Nutzen und Schaden für die Zielpopulation dieser §-137h-Bewertung (Patientinnen und Patienten mit HF<sub>r</sub>EF) zu entnehmen sein. Diese Studie wird in Kapitel 4 kommentiert.

### **3 Bewertung gemäß § 137h SGB V**

Die vorliegenden Bewertungsunterlagen beziehen sich auf eine Bewertung gemäß § 137h SGB V für die Methode perkutan-implantierter interatrialer Shunt bei Patientinnen und Patienten mit HI.

Die Bewertung der Methode sollte sich auf die Patientenpopulation der HI mit HFrEF beschränken. Insgesamt lagen 10 Studien mit Ergebnissen und 1 Gegenüberstellung von 2 Studien vor, von denen 3 Fallserien für die Bewertung bei Patientinnen und Patienten mit HI mit HFrEF eingeschränkt herangezogen werden konnten.

Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit des perkutan-implantierten interatrialen Shunts ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da keine verwertbaren vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf Schädlichkeit des perkutan-implantierten interatrialen Shunts schließen. Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h SGB V auf Basis der eingereichten Unterlagen weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit eines perkutan-implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit HI erkennen.

## 4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

### 4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie

Hinsichtlich möglicher Eckpunkte einer Erprobungsstudie werden in dem vorgesehenen Abschnitt IV des Übermittlungsformulars keine Angaben gemacht. Jedoch wird in weiteren Abschnitten (u. a. II.3.1, II.4.3a, II.4.3b) auf ein laufendes Beratungsverfahren des G-BA und auf in dessen Rahmen identifizierte laufende RCTs zur Methode verwiesen. Gemäß den Angaben im Übermittlungsformular sind die 4 genannten Studien – in Abhängigkeit der Prüfung durch den G-BA – „geeignet [...], den Nutzen der Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau zu bewerten“ (Abschnitt II.3.1, S.17f).

Vor diesem Hintergrund wird in der vorliegenden §-137h-Bewertung überprüft, ob die angeführten laufenden Studien für die Methode des interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit HI und HFrEF geeignet sind, Aussagen zum Nutzen der Methode zu ermöglichen. Hierzu ist mit Blick auf die 4 Studien Folgendes zu konstatieren:

- Die Studien REDUCE LAP-HF Randomized Trial I (NCT02600234) [20], REDUCE LAP-HF Randomized Trial II (NCT03088033) [39] und FROST-HF (NCT03751748) [38] untersuchen Patientinnen und Patienten mit HI und HFpEF bzw. HFmrEF. Die Studienpopulationen entsprechen daher nicht der Zielpopulation dieser Bewertung und können keine Erkenntnisse für die Bewertung der Methode liefern.
- Die Studie RELIEVE-HF (NCT03499236) [37] umfasst hingegen Patientinnen und Patienten mit HI, unabhängig von der Höhe der LVEF. Somit entspricht die Studienpopulation zumindest anteilig der für die gegenständliche §-137h-Bewertung definierten Zielpopulation und es lassen sich hieraus möglicherweise relevante Erkenntnisse für die vorliegende Bewertung ableiten.

Die Eckpunkte der Studie RELIEVE-HF sind daher den Angaben im Übermittlungsformular, dem Studienregistereintrag [37], dem klinischen Auswertungsbericht [5], dem Sicherheitsbericht [34], einem Konferenz-Abstract [35] sowie dazugehörigen Vortragsfolien [36] entnommen und im Folgenden zusammenfassend dargestellt. Das Studienprotokoll befindet sich gemäß Angaben im Übermittlungsformular in der Prüfung beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Abschnitt II.4.3b, S.25), wurde aber nicht im Rahmen der Informationsübermittlung eingereicht.

### Studientyp

Gemäß den Angaben im Studienregistereintrag und klinischem Auswertungsbericht ist die Studie RELIEVE-HF als prospektive, multizentrische RCT mit Verblindung von Patientinnen bzw. Patienten und den Endpunkterhebenden konzipiert [5,37].

### **Zielpopulation**

Ausweislich der Angaben im klinischen Auswertungsbericht und Studienregistereintrag sollen Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit dokumentierter HI (NYHA-Klasse III, ambulante [„ambulatory“] Klasse IV sowie NYHA Klasse II bei Erfüllung zusätzlicher Voraussetzungen) für mindestens 6 Monate ab Erstuntersuchung unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion eingeschlossen werden [5,37]. Die Patientinnen und Patienten sollen sich in einer leitlinienentsprechenden medikamentösen Behandlung befinden. Auch ist gefordert, dass sie innerhalb des letzten Jahres min. 1 Krankenhauseinweisung wegen HI erfahren haben oder einen erhöhten BNP-Spiegel (Brain Natriuretic Peptide) von mindestens 300 pg/ml bzw. einen N-terminalen pro-BNP-Spiegel (NT-proBNP) von mindestens 1500 pg/ml aufweisen (jeweils korrigiert für den Body-Mass-Index) [5]. Gemäß den Angaben des Übermittlungsformulars müssen Personen mit NYHA II beide Voraussetzungen (Krankenhauseinweisung sowie erhöhtes BNP / NT-proBNP) erfüllen (Abschnitt II.4.3). Patientinnen und Patienten sollen zudem im Rahmen des 6MWT eine Distanz von  $\geq 100$  Metern und  $\leq 450$  Metern zurücklegen. [5]. Als Ausschlusskriterien werden unter anderem Personen mit mittelschweren bis schweren Aorten- oder Mitralstenosen, einem intrakardialen Thrombus sowie einem systolischen Ruheblutdruck  $< 90$  oder  $> 160$  mmHg genannt [5].

### **Intervention und Vergleichsintervention**

Im Studienregistereintrag ist als Intervention die Methode des interatrialen Shunts genannt (V-Wave) [37]. Verwendet wird die aktuelle, weiterentwickelte Version des Medizinproduktes ohne Klappe [5]. Die Intervention umfasst gemäß den Angaben im Studienregistereintrag eine Rechtsherzkatheterisierung und invasive Echokardiografie sowie das folgende Einsetzen des interatrialen Shunts über einen Herzkatheter durch die Fossa ovalis in das Septum [37]. Dem Studienregistereintrag zufolge erhalten Patientinnen und Patienten im Kontrollarm eine Scheinbehandlung, bestehend aus Rechtsherzkatheterisierung und invasiver Echokardiografie, jedoch erfolgt keine Implantation des interatrialen Shunts [37]. Patienten beider Studienarme erhalten ausweislich des klinischen Auswertungsberichts auch nach Randomisierung weiterhin eine leitlinienentsprechende medikamentöse Behandlung [5].

### **Studienziel und Endpunkte**

Das Ziel der Studie ist gemäß Angaben im Studienregistereintrag und klinischen Auswertungsbericht die Untersuchung der Sicherheit und Effektivität des interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit HI der Klasse-NYHA II, III und „ambulante Klasse IV“ [37], unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion, im Vergleich zu einer Scheinbehandlung. Aus den weiteren Angaben des Studienregistereintrags ist die Hypothese zu entnehmen, dass der Einsatz des interatrialen Shunts zu einer Verbesserung klinischer Endpunkte führt [37].

Im Rahmen der Studie sollen gemäß Studienregistereintrag und klinischem Auswertungsbericht 2 primäre Endpunkte erfasst werden [5,37]:

- 1) Primärer Sicherheitsendpunkt, erfasst schwerwiegende, unerwünschte, kardiovaskuläre und neurologische Ereignisse nach 30 Tagen (MACNE). Hierzu zählen u. a. Ereignisse wie Gesamtmortalität, Schlaganfall oder Herzinfarkt.
- 2) Primärer Wirksamkeitsendpunkt, erfasst als kombinierter Endpunkt die folgenden Einzelkomponenten: Gesamtmortalität, Herztransplantation oder Einsatz eines ventrikulären Unterstützungssystems, HI-bedingte Hospitalisierungen und Veränderung der körperlichen Belastbarkeit (6MWT).

Der Vergleich der Studiengruppen zum Wirksamkeitsendpunkt erfolgt über die Finkelstein-Schoenfeld-Methode. Als sekundäre Endpunkte sind die Erfassung der körperlichen Belastbarkeit (6MWT) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (KCCQ) genannt.

Follow-up-Untersuchungen erfolgen dem klinischen Auswertungsbericht zufolge u. a. in den Monaten 1, 3, 6, 12, 18 und 24 [5]. Zudem erfolgt ein jährliches Follow-up der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bis 5 Jahre nach Studienende.

### **Fallzahl- und Studienplanung**

Gemäß Studienregistereintrag sollen 400 Patientinnen und Patienten in die randomisierte Kohorte der RELIEVE-HF Studie eingeschlossen werden [37]. Es finden sich aber im Studienregistereintrag wie auch in den weiteren Unterlagen zur Studie keine Angaben zur Herleitung dieser Fallzahl. In dem klinischen Auswertungsbericht findet sich die zusätzlichen Angaben einer geplanten Interimsanalyse, nachdem die letzte Patientin bzw. der letzte Patient den 1-Jahres-Beobachtungszeitpunkt erreicht hat sowie der Möglichkeit, die Fallzahl (in Abhängigkeit der Ergebnisse der Interimsanalyse) auf 600 Patientinnen und Patienten zu erhöhen [5].

Der Rekrutierung der randomisierten Kohorte vorausgehend erfolgt an den Studienzentren der Einschluss von 100 Personen für eine gesonderte Roll-in-Kohorte, um sich mit der Methode und dem Implantationsverfahren vertraut zu machen [5].

Gemäß den Ausführungen im Studienprotokoll und klinischen Auswertungsbericht ist eine internationale Probandenrekrutierung in über 100 Studienzentren in den USA, Kanada, Israel, Neuseeland und Europa vorgesehen (davon 9 in Deutschland) [5,37]. Im Studienregistereintrag ist Oktober 2021 als Abschluss der Datenerhebung für die primären Endpunkte sowie Mai 2025 als Studienabschluss angegeben [37]. Angaben zu den Gesamtkosten werden in den eingereichten Unterlagen nicht gemacht. Ausweislich den Angaben im Studienregistereintrag und klinischen Auswertungsbericht erhalten Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe die Möglichkeit, am Ende der 24-monatigen Nachbeobachtung oder 12 Monate nach Behandlung der zuletzt randomisierten Person, in den Interventionsarm zu wechseln und mit dem interatrialen Shunt behandelt zu werden [5,37].

## 4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Im Folgenden wird die Studie RELIEVE-HF in ihren Eckpunkten kommentiert, gefolgt von einer zusammenfassenden Darstellung der Konsequenzen.

### Studientyp

Das gewählte Studiendesign einer randomisierten kontrollierten Studie ist nachvollziehbar und sinnvoll. Eine Verblindung des operierenden Fachpersonals ist aufgrund des Charakters der Intervention nicht möglich, eine Verblindung der Patientinnen und Patienten, der weiterbehandelnden Personen und der Endpunkterhebenden ist jedoch möglich und anzustreben, um eine Beeinflussung der Endpunkte zu vermeiden.

### Zielpopulation

Zur Studienpopulation der Studie RELIEVE-HF ist zuvorderst anzumerken, dass diese hinsichtlich zweier Einschlusskriterien über die Definition der für diese Bewertung maßgeblichen Zielpopulation hinausgeht:

Erstens umfasst die Studienpopulation auch Personen mit HFmrEF und HFpEF, zweitens werden auch bestimmte Personen der NYHA-Klasse II als Teil der Studienpopulation definiert. Die für die vorliegende Bewertung maßgebliche Zielpopulation findet sich somit in der Studienpopulation von RELIEVE-HF wieder. Die Verwendung geeigneter Analysemethoden für Subgruppen vorausgesetzt wird ist es daher wahrscheinlich, dass sich aus der Studie RELIEVE-HF die notwendigen Erkenntnisse für zur Bewertung des Nutzens und Schadens des interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit HI mit HFrEF ableiten lassen.

Darüber hinaus ist das im Übermittlungsformular und in den eingereichten Unterlagen zur RELIEVE-HF Studie genannte Einschlusskriterium der ambulanten Klasse IV zu kommentieren: Personen dieser Klasse werden im Übermittlungsformular „mit Ruhebeschwerden aber mit Fähigkeit zur Bewältigung einer minimalen Gehstrecke in 6 min (meist von 60m)“ beschrieben (Abschnitt II.1.1, S.12). Es handelt sich somit um eine Personengruppe mit demselben Krankheitsbild wie Personen der Klasse IV, allerdings mit einer leicht höheren Leistungsfähigkeit. Aufgrund des vorherrschenden Leitsymptoms Ruhebeschwerden erscheint es jedoch plausibel, dass Erkenntnisse zu Patientinnen und Patienten der ambulanten Klasse IV auf die Gesamtheit der Personen der Klasse IV übertragbar sind.

### Intervention und Vergleichsintervention

Den Angaben im Studienregistereintrag und den weiteren eingereichten Unterlagen zur Studie RELIEVE-HF kann mit Blick auf die Intervention und Vergleichsintervention gefolgt werden.

Die gewählte Prüfintervention, bestehend aus einer Rechtsherzkatheterisierung, invasiven Echokardiografie sowie der Implantation des interatrialen Shunts zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie gemäß der gegenwärtigen Regelversorgung ist nachvollziehbar und sinnvoll. Ebenfalls gefolgt werden kann den Angaben, im Kontrollarm der Studie nach einer



Rechtsherzkatheterisierung und Echokardiografie die medikamentöse Therapie gemäß der gegenwärtigen Regelversorgung fortzuführen.

### **Studienziel und Endpunkte**

Dem im Studienregistereintrag und den weiteren eingereichten Unterlagen genannten Studienziel der Erfassung des Nutzens bzw. Schadens des interatrialen Shunts im Vergleich zu einer Scheinbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit HI kann gefolgt werden.

Zu den beiden primären Endpunkten ist Folgendes zu bemerken: MACNE als Endpunkt der primären Sicherheitsendpunkt ist ein prinzipiell patientenrelevanter Endpunkt, sofern Einzelkomponenten des gleichen Schweregrads berücksichtigt werden. Für die Patientenrelevanz dieses Endpunkts erscheint aber die Erfassung 30 Tage nach der Intervention als zu kurz, an dieser Stelle wäre eine Nachbeobachtung von 6 bis 12 Monaten notwendig.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt beinhaltet Einzelkomponenten nicht vergleichbarer Schweregrade und aus verschiedenen Endpunktkategorien (wie Mortalität und körperlicher Belastbarkeit), sowie auch Einzelkomponenten mit unterschiedlichen Messniveaus (binäre und stetige Daten, möglicherweise auch Ereigniszeiten). Somit bestehen auch mit Blick auf die angeführte Vergleichsmethode gemäß Finkelstein-Schoenfeld Unklarheiten, ob dieser kombinierte Endpunkt geeignet ist, eine Bewertung des Nutzens der Methode zu ermöglichen.

Hingegen sind die genannten sekundären Endpunkte und die Instrumente zu deren Erfassung sinnvoll. Des Weiteren kann dem Studienregistereintrag wie auch den weiteren Unterlagen die Angabe entnommen werden, dass neben den Ergebnissen der primären kombinierten Endpunkte zumindest anteilig auch die Ergebnisse der Einzelkomponenten berichtet werden sollen (bspw. zur körperlichen Belastbarkeit). Ein Vorteil der Methode des interatrialen Shunts kann sich aus Ergebnissen der einzelnen Endpunkte bspw. zu Gesamtmortalität, Hospitalisierung, körperliche Belastbarkeit oder gesundheitsbezogener Lebensqualität ergeben. Somit kann unter der Prämisse von Auswertungen zu Einzelkomponenten der primären Endpunkte bzw. zu sekundären Endpunkten angenommen werden, dass die Studie RELIEVE-HF für die Bewertung des patientenrelevanten Vorteils der Methode geeignet ist.

### **Fallzahl- und Studienplanung**

Maßgeblich für den Nutznachweis der Methode auf Basis der Studie RELIEVE-HF ist die Frage, ob und inwieweit die Fallzahl der Studie geeignet ist, einen patientenrelevanten Effekt der Methode gegenüber einer Scheinbehandlung zu entdecken.

Aufgrund fehlender Angaben in den eingereichten Unterlagen zu einer Fallzahlplanung wie auch aufgrund des Umstands, dass die relevante Zielpopulation eine Subgruppe der Studienpopulation der RELIEVE-HF Studie ist, erfolgt an dieser Stelle eine Überprüfung, ob die zu erwartende Größe der Subgruppe es ermöglicht, einen klinisch bedeutsamen Effekt bei einem patientenrelevanten Endpunkt (hier beispielhaft gesundheitsbezogene Lebensqualität) festzustellen.

- Die zu erwartende Größe der Zielpopulation in der Studie RELIEVE-HF lässt sich folgendermaßen abschätzen: Aus den Angaben des Studienregistereintrags und des klinischen Auswertungsberichts ist zu erkennen, dass 400 bis 600 Personen mit HI unabhängig der Ejektionsfraktion eingeschlossen werden sollen, eine Stratifizierung der Patientinnen und Patienten nach Ejektionsfraktion erfolgt augenscheinlich nicht [5,37]. Die Prävalenz von Personen mit HFrEF im Verhältnis zur Gesamtprävalenz der HI beträgt ca. 30 % [56], allerdings sind Patientinnen und Patienten mit HFrEF aufgrund ihrer Symptomatik im klinischen Kontext leichter zu diagnostizieren und häufiger in Behandlung. Entsprechend wurden gemäß Angaben einer Konferenzpräsentation zur Studie RELIEVE-HF in der Roll-in-Kohorte ca. 44 % Patienten mit HFrEF eingeschlossen [36]. Vor diesem Hintergrund kann angenommen werden, dass auch in der randomisierten Kohorte von 400 bis 600 Personen ein ähnlicher Prozentsatz an Patientinnen und Patienten mit HFrEF rekrutiert wird. Daraus resultiert eine Fallzahl von ca. 170 bis 260 Personen mit HI und HFrEF.
- Auf Basis dieser Fallzahl lässt sich für die Effektschätzung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität (operationalisiert über den Overall Summary Score des KCCQ) Folgendes veranschlagen: Für den Kontrollarm lässt sich der Patientenanteil mit deutlicher Lebensqualitätsverbesserung mit etwa 10 % bis 15 % abschätzen [57]. Wenn im Interventionsarm diese Responder-Rate bei mindestens etwa 25 % bis 30 % liegt, dann würde die aus RELIEVE-HF erwartbare verfügbare Fallzahl von 170 bis 260 ausreichen, um diesen Unterschied gemäß den gängigen statistischen Vorgaben ( $\alpha = 0,05$ ;  $\beta = 0,2$ ) als signifikant herauszuarbeiten.

Die Größenordnung der geschätzten Fallzahl ist geeignet, um einen Effekt der Methode beim Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nachweisen zu können, der als klinisch relevant eingeordnet werden kann. Dass für die Endpunkte mindestens Daten bis 12 Monaten erfasst werden sollen, ist sinnvoll; auch der weiteren Nachbeobachtung im Interventionsarm von 60 Monaten kann prinzipiell gefolgt werden. Jedoch wäre es für eine Bewertung sinnvoller gewesen, die Patientinnen und Patienten beider Studienarme über diesen Zeitraum nachzubeobachten. Ein randomisierter Vergleich der Studiengruppen wird nach dem Behandlungswechsel jedoch voraussichtlich nicht mehr gegeben sein.

### **Zusammenfassung**

Insgesamt scheint die laufende Studie RELIEVE-HF geeignet, in absehbarer Zeit (und unter Beteiligung der 9 deutschen Studienzentren) die notwendigen Ergebnisse zur Bewertung des Nutzens und Schadens eines perkutan-implantierten interatrialen Shunts bei Patientinnen und Patienten mit HI mit HFrEF liefern zu können. Unter der Prämisse, dass die Studie RELIEVE-HF wie geplant durchgeführt und abgeschlossen wird sowie für die angefragte Zielpopulation Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt werden, wird eine separate Erprobungsstudie derzeit nicht als erforderlich angesehen.

## 5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Die Erfolgsaussichten der grundsätzlich für einen Nutznachweis geeigneten Studie RELIEVE-HF sind insgesamt als gut einzuschätzen. Aus Angaben der Diagnosis Related Groups-Statistik lässt sich abschätzen, dass allein in Deutschland jährlich ca. 250 000 Patientinnen und Patienten mit Linksherzinsuffizienz und NYHA-Klasse II oder höher behandelt werden [58]. Aus dieser Grundgesamtheit sollte grundsätzlich eine genügend große Zahl von Patientinnen und Patienten mit dem entsprechenden Krankheitsbild für die Methode des interatrialen Shunts zu rekrutieren sein.

Einschränkend muss jedoch berücksichtigt werden, dass die zu rekrutierenden Patientinnen und Patienten mit der Zielerkrankung häufig bereits älter sind und mehrere Komorbiditäten wie Niereninsuffizienz oder Herzklappenerkrankungen aufweisen, die eine Teilnahme an RELIEVE-HF verhindern [59]. Potenziellen Rekrutierungsschwierigkeiten scheint mit der geplanten großen Anzahl von über 100 Studienzentren in den USA, Kanada, Neuseeland, Israel und Europa begegnet zu werden.

Eine Erprobungsstudie allein im deutschen Versorgungskontext, die einen Nutznachweis der angefragten Methode erbringen kann, ist im Grundsatz möglich. Dies erscheint aber insbesondere vor dem Hintergrund, dass Ergebnisse einer solchen Erprobungsstudie erst nach frühestens ca. 5 Jahren erwartet werden könnte, wenig sinnvoll (im Vergleich zu dem angegebenen Oktober 2021 als Abschluss der Datenerhebung für die primären Endpunkte der Studie RELIEVE-HF [37]).

Des Weiteren wären etwa folgende Kosten zu bedenken: Für eine Erprobungsstudie in Anlehnung an die Studie RELIEVE-HF (hier: 260 Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand ließe sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5500 € je Teilnehmerin und Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen ließen sich geschätzte Studienkosten von ca. 1,4 Millionen € berechnen.

Primär aufgrund des deutlich höheren Zeitaufwands einer Erprobungsstudie in Deutschland erscheint es insgesamt sinnvoller, stattdessen die Ergebnisse der Studie RELIEVE-HF abzuwarten.

## 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
3. DEKRA. EC CERTIFICATE; Number: 3901430CE01 [unveröffentlicht]. 2018.
4. V-Wave. Gebrauchsanweisung für den V-Wave interatrialen Shunt [unveröffentlicht].
5. V-Wave. CL7023: Klinischer Auswertungsbericht; Interatriales V-Wellen-Shunt-System [unveröffentlicht]. 2019.
6. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung. ESC Pocket Guidelines Herzinsuffizienz [online]. 2016 [Zugriff: 03.02.2021]. URL: [https://leitlinien.dgk.org/files/24\\_2016\\_pocket\\_leitlinien\\_herzinsuffizienz.pdf](https://leitlinien.dgk.org/files/24_2016_pocket_leitlinien_herzinsuffizienz.pdf).
7. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie; Chronische Herzinsuffizienz [online]. 2019 [Zugriff: 03.02.2021]. URL: <https://www.leitlinien.de/nvl/herzinsuffizienz/chronische-herzinsuffizienz/#>.
8. Raphael C, Briscoe C, Davies J et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart* 2007; 93(4): 476-482. <https://dx.doi.org/10.1136/hrt.2006.089656>.
9. Guimarães L, Bergeron S, Bernier M et al. Interatrial shunt with the second-generation V-Wave system for patients with advanced chronic heart failure. *EuroIntervention* 2020; 15(16): 1426-1428. <https://dx.doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00291>.
10. Berry N, Mauri L, Feldman T et al. Transcatheter InterAtrial Shunt Device for the treatment of heart failure: Rationale and design of the pivotal randomized trial to REDUCE Elevated Left Atrial Pressure in Patients with Heart Failure II (REDUCE LAP-HF II). *Am Heart J* 2020; 226: 222-231. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2019.10.015>.
11. Amat-Santos IJ, Bergeron S, Bernier M et al. Left atrial decompression through unidirectional left-to-right interatrial shunt for the treatment of left heart failure: first-in-man experience with the V-Wave device. *EuroIntervention* 2015; 10(9): 1127-1131. [https://dx.doi.org/10.4244/EIJY14M05\\_07](https://dx.doi.org/10.4244/EIJY14M05_07).
12. Amat-Santos IJ, Del Trigo M, Bergeron S et al. Left Atrial Decompression Using Unidirectional Left-to-Right Interatrial Shunt: Initial Experience in Treating Symptomatic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction With the W-Wave Device. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8(6): 870-872. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2015.02.009>.

13. Del Trigo M, Bergeron S, Bernier M et al. Unidirectional left-to-right interatrial shunting for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction: a safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2016; 387(10025): 1290-1297.  
[https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00585-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00585-7).
14. Rodés-Cabau J, Bernier M, Amat-Santos IJ et al. Interatrial Shunting for Heart Failure: Early and Late Results From the First-in-Human Experience With the V-Wave System. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11(22): 2300-2310. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2018.07.001>.
15. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC et al. Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet* 2016; 387(10017): 453-461.  
[https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00723-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00723-0).
16. Feldman T, Komtebedde J, Burkhoff D et al. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure: Rationale and Design of the Randomized Trial to REDUCE Elevated Left Atrial Pressure in Heart Failure (REDUCE LAP-HF I). *Circ Heart Fail* 2016; 9(7). <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003025>.
17. Feldman T, Mauri L, Kahwash R et al. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure]): A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial. *Circulation* 2018; 137(4): 364-375.  
<https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032094>.
18. Shah SJ, Feldman T, Ricciardi MJ et al. One-Year Safety and Clinical Outcomes of a Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in the Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure (REDUCE LAP-HF I) Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2018; 3(10): 968-977. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2018.2936>.
19. Obokata M, Reddy YNV, Shah SJ et al. Effects of Interatrial Shunt on Pulmonary Vascular Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(21): 2539-2550. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1062>.
20. Corvia Medical. REDUCE LAP-HF Randomized Trial I [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02600234>.
21. Paitazoglou C, Ozdemir R, Pfister R et al. The AFR-PRELIEVE trial: a prospective, non-randomised, pilot study to assess the Atrial Flow Regulator (AFR) in heart failure patients with either preserved or reduced ejection fraction. *EuroIntervention* 2019; 15(5): 403-410.  
<https://dx.doi.org/10.4244/EIJ-D-19-00342>.
22. Bergmann MW, Paitazoglou C. The PRELIEVE trial: 1-year results of the prospective Atrial Flow Regulator study in patients with symptomatic HFrEF or HFpEF despite optimal therapy [unveröffentlicht]. 2020.

23. Mahfoud F. Atrial Flow Regulator; Prospective, non-randomized, pilot study to assess safety and efficacy of a novel Atrial Flow Regulator in patients with HF<sub>r</sub>EF and HF<sub>p</sub>EF; The AFR-PRELIEVE Trial (periprocedural and 6 months results) [unveröffentlicht]. 2019.
24. Occlutech International. The Prelieve Trial - Pilot Study to Assess Safety and Efficacy of a Novel Atrial Flow Regulator (AFR) in Heart Failure Patients (PRELIEVE) [online]. 2020 [Zugriff: 01.02.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03030274>.
25. Malek F, Neuzil P, Gustafsson F et al. Clinical outcome of transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel implant. *Int J Cardiol* 2015; 187: 227-228. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.198>.
26. Søndergaard L, Reddy V, Kaye D et al. Transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel interatrial implant to lower left atrial pressure. *Eur J Heart Fail* 2014; 16(7): 796-801. <https://dx.doi.org/10.1002/ejhf.111>.
27. Corvia Medical. Feasibility Trial of the DC Devices Interatrial Septal Device (IASD) System [online]. 2020 [Zugriff: 01.02.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01570517>.
28. Hasenfuss G, Gustafsson F, Kaye D et al. Rationale and Design of the Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure (Reduce LAP-HF) Trial. *J Card Fail* 2015; 21(7): 594-600. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.05.008>.
29. Hasenfuss G, Hayward C, Burkhoff D et al. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. *Lancet* 2016; 387(10025): 1298-1304. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00704-2](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00704-2).
30. Hanff TC, Kaye DM, Hayward CS et al. Assessment of Predictors of Left Atrial Volume Response to a Transcatheter InterAtrial Shunt Device (from the REDUCE LAP-HF Trial). *Am J Cardiol* 2019; 124(12): 1912-1917. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.09.019>.
31. Wessler J, Kaye D, Gustafsson F et al. Impact of Baseline Hemodynamics on the Effects of a Transcatheter Interatrial Shunt Device in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 2018; 11(8): e004540. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004540>.
32. Kaye D, Shah SJ, Borlaug BA et al. Effects of an interatrial shunt on rest and exercise hemodynamics: results of a computer simulation in heart failure. *J Card Fail* 2014; 20(3): 212-221. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.01.005>.
33. Corvia Medical. REDUCE LAP-HF TRIAL (REDUCE LAP-HF) [online]. 2020 [Zugriff: 01.02.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01913613>.
34. V-WAVE. Summary evaluation of serious adverse events (SAEs) [unveröffentlicht]. 2020.

35. Stone G, Lindenfeld J, Kar S et al. Success, Safety, and Patency of the V-Wave Ventura Interatrial Shunt in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(17).
36. Stone GW. Success, Safety, and Patency of the V-Wave Ventura Interatrial Shunt in Chronic Heart Failure: Observations from the RELIEVE-HF Roll-In Cohort [unveröffentlicht]. 2020.
37. V-Wave. Reducing Lung Congestion Symptoms in Advanced Heart Failure (RELIEVE-HF) [online]. 2020 [Zugriff: 11.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03499236>.
38. St. Michael's Hospital. Flow Regulation by Opening the Septum in Patients With Heart Failure Trial (FROST-HF) [online]. 2018 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03751748>.
39. Corvia Medical. REDUCE LAP-HF Trial II [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03088033>.
40. Corvia Medical. A Pilot Study to Assess the Safety, Hemodynamic and Electrophysiologic Effect of Left Atrial Decompression by an InterAtrial Shunt Device (IASD) in Patients Undergoing Pulmonary Vein Isolation [online]. 2019 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=364430&isReview=true>.
41. Occlutech International. The AFteR Registry - Follow-up Study to Monitor the Efficacy and Safety of the Occlutech AFR in Heart Failure Patients [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04405583>.
42. Alleviant Medical. Alleviate-HF-1 Study [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04583527>.
43. Alleviant Medical. Evaluation of the Alleviant Medical Percutaneously Created Interatrial Shunt on Heart Failure Symptoms in Patients with Chronic Heart Failure and Preserved or Mid-Range Left Ventricular Ejection Fraction [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=380366&isReview=true>.
44. Edwards Lifesciences. Early Feasibility Study - Transcatheter Atrial Shunt System (ALt FLOW US) [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03523416>.
45. Edwards Lifesciences. Exploratory Study of the Edwards Transcatheter Atrial Shunt System (ALt FLOW CANADA) [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04000607>.
46. V-Wave. Heart Failure (HF) Interatrial Shunt Study 1 [online]. 2019 [Zugriff: 02.02.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02511912>.
47. Szpitala Pomorskie. Atrial Flow Regulator in Heart Failure (PROLONGER) [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04334694>.

48. Corvia Medical. REDUCE LAP-HF III Corvia Protocol 1701 (REDUCE LAP-HF III) [online]. 2019 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03191656>.
49. Corvia Medical. Extended IASD Investigation: REDUCE LAP-HF IV [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04632160>.
50. Corvia Medical. REDUCE LAP-HF REF TRIAL [online]. 2020 [Zugriff: 01.02.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03093961>.
51. Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of science and technology. Safety and efficacy of Atrial Shunt Device in the treatment of heart failure [online]. 2020 [Zugriff: 12.01.2021]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=51963>.
52. NovaShunt. The Automated Fluid Shunt (AFS) in Chronic Congestive Heart Failure [online]. 2011 [Zugriff: 02.02.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00907673>.
53. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic Heart Failure — Abnormalities in Active Relaxation and Passive Stiffness of the Left Ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350(19): 1953-1959. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032566>.
54. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
55. Kaye DM, Petrie MC, McKenzie S et al. Impact of an interatrial shunt device on survival and heart failure hospitalization in patients with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2019; 6(1): 62-69. <https://dx.doi.org/10.1002/ehf2.12350>.
56. Vasan RS, Xanthakis V, Lyass A et al. Epidemiology of Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure in the Framingham Study: An Echocardiographic Study Over 3 Decades. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11(1): 1-11. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.08.007>.
57. Sepehrvand N, Savu A, Spertus JA et al. Change of Health-Related Quality of Life Over Time and Its Association With Patient Outcomes in Patients With Heart Failure. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(17): e017278. <https://dx.doi.org/10.1161/jaha.120.017278>.
58. Reimbursement Institute. I50.1 - Linksherzinsuffizienz [online]. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: <https://app.reimbursement.info/icds/I50.1>.
59. Holstiege J, Akmatov MK, Steffen A et al. Prävalenz der Herzinsuffizienz – bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten [online]. 2018 [Zugriff: 03.02.2021]. URL: [https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva\\_docs/97/VA\\_18-09\\_BerichtHerzinsuffizienz\\_2018-12-20\\_V2.pdf](https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/97/VA_18-09_BerichtHerzinsuffizienz_2018-12-20_V2.pdf).



### Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Diese Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020 erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Osterziel, Karl-Josef	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?