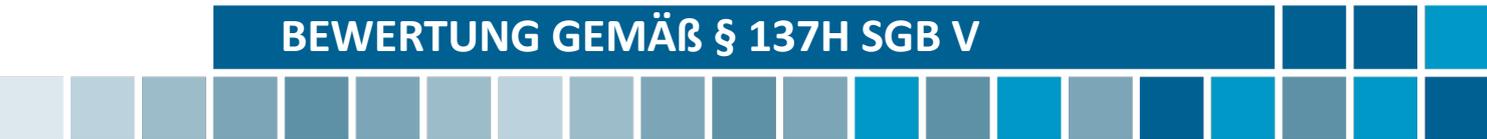


Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten unter Vermeidung einer Kaltkonservierung

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'BEWERTUNG GEMÄß § 137H SGB V' is centered in white on a dark blue segment.

BEWERTUNG GEMÄß § 137H SGB V

Projekt: H21-12

Version: 1.0

Stand: 30.08.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1626

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten unter Vermeidung einer Kaltkonservierung

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.12.2021 und 21.07.2023

Interne Projektnummer

H21-12

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Dr. med. Moritz Drefs (Beratung bis Ruhendstellung im Januar 2022)
- Dr. med. Dionysios Koliogiannis (Beratung ab August 2023)

Das IQWiG dankt den medizinisch-fachlichen Beratern für ihre Beiträge zur §-137h-Bewertung. Die Berater waren jedoch nicht in die Erstellung der §-137h-Bewertung eingebunden. Für die Inhalte der §-137h-Bewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

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

- Jörg Lauterberg
- Mandy Kromp
- Moritz Felsch
- Daniel Fleer
- Wolfram Groß
- Tatjana Herrmanns
- Andrea Steinzen

Schlagwörter

Organkonservierung, Lebertransplantation, Gerätezulassung, Risikoabschätzung, Nutzenbewertung

Keywords

Organ Preservation, Liver Transplantation, Device Approval, Risk Assessment, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
Kurzfassung	vii
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Bewertung der übermittelten Unterlagen	3
2.1 Fragestellung.....	3
2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	3
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung.....	6
2.2 Informationsbeschaffung.....	9
2.2.1 Bibliografische Datenbanken	9
2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	9
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	9
2.2.2 Studienregister	10
2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	10
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung.....	10
2.2.3 Studienselektion.....	10
2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	10
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung.....	10
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung	10
2.3 Studien zur angefragten Methode	11
2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	11
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung.....	12
2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien	18
2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen.....	18
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung.....	19
2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen	24
2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	24
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung.....	24

2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien	24
2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	24
2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung.....	25
3 Bewertung gemäß § 137h SGB V	27
4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie.....	28
4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie	28
4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie	28
5 Erfolgsaussichten einer Erprobung.....	30
6 Literatur	31
Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	39

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Relevanz der gesichteten Studien für die Bewertung.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aK	anfragendes Krankenhaus
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
DBD	Donation after Brain Death (Spende nach Hirntod)
DCD	Donation after Circulatory Death (Spende nach Tod durch Herz-Kreislauf-Stillstand)
ECD	Extended Criteria Donor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HMP	Hypotherme Maschinenperfusion
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IEV	Informationsergänzungsverfahren
IQR	Interquartilsbereich
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MELD	Model for End stage Liver Disease
NMP	Normotherme Maschinenperfusion
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SCS	Static Cold Storage (statische Kaltlagerung)
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten unter Vermeidung einer Kaltkonservierung gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertungsunterlagen wurden dem IQWiG am 01.12.2021 übermittelt und am 21.07.2023 um weitere ergänzt.

Laut Angaben im Übermittlungsformular ist als Bestandteil der bewertungsgegenständlichen Methode die Normotherme Maschinenperfusion (NMP) mit Funktionsüberwachung bei einer Lebertransplantation anzuwenden. Die NMP wird schnellstmöglich nach der Entnahme des Spenderorgans und während des Transports bis unmittelbar vor der Transplantation eingesetzt (hierdurch weitgehende Vermeidung einer Kaltkonservierung). Das Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten, die aufgrund verschiedener Ursachen eine postmortale Spenderleber erhalten müssen, weil die Lebererkrankung nicht rückbildungsfähig, fortschreitend und lebensbedrohlich ist. Zudem sind die behandelten und funktionsüberwachten Lebertransplantate Bestandteil des Anwendungsgebietes und müssen entsprechend der Vorgaben des deutschen Transplantationsgesetzes von einem Menschen mit festgestelltem Hirntod (DBD-Leber) stammen. Relevant für die vorliegende Bewertung ist der Vergleich zwischen durchgängig angewendeter NMP und durchgängig kalter Organkonservierung (SCS).

Für die Bewertung der NMP im Vergleich zu SCS wurden 3 RCTs herangezogen. In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse keinen Vorteil der NMP in Hinblick auf die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte. Auf Basis der eingereichten Bewertungsunterlagen lässt sich insgesamt für den Vergleich der NMP mit SCS weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode erkennen im Sinne von § 137h Abs. 1 Satz 4 SGB V.

Eine Erprobungsstudie wird derzeit angesichts des Fehlens relevanter Daten für die Bewertung von möglichen Effektmodifikatoren aus den herangezogenen 3 RCTs nicht als sinnvoll angesehen. Diese (laut Studienprotokollen erhobenen) Daten würden es erlauben, für den Vergleich von NMP und SCS relevante Subgruppenanalysen zum Organspendertyp (DBD vs. DCD - Donation after Circulatory Death) und zur Spenderorganqualität vorzulegen. Dadurch könnte ein möglicher differentieller Nutzen oder Schaden der NMP für in Deutschland zulässige bzw. qualitativ unterschiedliche Spenderorgane genauer beurteilt werden.

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 Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten unter Vermeidung einer Kaltkonservierung beauftragt. Es handelt sich um eine Bewertung gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse. Im Januar 2022 wurde die Bewertung wegen offener Fragen zur Verkehrsfähigkeit und Risikoklassifizierung der maßgeblichen Medizinprodukte ruhendgestellt. Nach Vorliegen des vollständigen Nachweises der Verkehrsfähigkeit und der Risikoklassifizierung wurde sie im Juli 2023 wieder aufgenommen. Die Bewertung erfolgte auf Basis der Unterlagen, die dem IQWiG am 01.12.2021 übermittelt wurden. Des Weiteren wurden Unterlagen zur Bewertung herangezogen, die dem IQWiG am 21.07.2023 nach Wiederaufnahme übermittelt wurden und Resultat einer Aktualisierungsrecherche waren.

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.

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

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

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die Bewertung gliedert sich in die folgenden Kapitel: Angelehnt an die Struktur des Übermittlungsformulars werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.6 jeweils zunächst die Angaben des aK sowie des Herstellers und anderer Krankenhäuser / Hersteller aus dem IEV 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 IEV 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:

- Vollständiges Übermittlungsformular vom 01.12.2021 [2] einschließlich Anlagen,
- Informationen, die dem G-BA von anderen Krankenhäusern / betroffenen Medizinprodukteherstellern im IEV zur Verfügung gestellt wurden sowie
- Aktualisierte Version des Abschnitts IIIA (Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse) des Übermittlungsformulars vom 21.07.2023 [3] einschließlich neuen Anlagen.

Entsprechend der Aktualisierung vom 21.07.2023 liegen 2 Versionen des Abschnitts IIIA des Übermittlungsformulars vor. Für die vorliegende Bewertung wird im Folgenden die aktualisierte Version des Abschnitts IIIA vom 21.07.2023 herangezogen.

Die vorliegende Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.1 [4] erstellt.

2.1 Fragestellung

2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

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

Indikation / Anwendungsgebiet

Im Übermittlungsformular wird als Indikation beziehungsweise Anwendungsgebiet eine Lebertransplantation bei einer nicht rückbildungsfähigen, fortschreitenden, das Leben der Patientin bzw. des Patienten gefährdenden Lebererkrankung, wenn keine akzeptable Behandlungsalternative besteht und keine Kontraindikationen für eine Transplantation vorliegen, benannt. Daneben kommen als Indikation für eine Lebertransplantation auch solche genetischen Erkrankungen in Frage, bei denen der genetische Defekt wesentlich in der Leber lokalisiert ist und dieser durch eine Transplantation korrigiert werden kann (Abschnitt II.1.1, S. 11).

Zusätzlich wird auf Leitlinien [5-7] verwiesen, welche weitere Angaben zu Ätiologie, Symptomatik, Spontanverlauf und Klassifikationen von verschiedenen Lebererkrankungen enthalten sollen, die eine Lebertransplantation erfordern (Abschnitt II.1.1, S. 11).

Das eingereichte CE-Zertifikat bezieht sich auf „Design and manufacture of portable ex vivo heart, lung and liver preservation, assessment and recruitment perfusion systems, including sterile disposable organ perfusion and solution sets, for organ transplantation“ [8].

Intervention

Als Intervention wird im Übermittlungsformular die normotherme und pulsatile Organkonservierung mit Funktionsüberwachung beschrieben (Abschnitt II.2.2, S. 13), bei der es sich um ein tragbares Medizinprodukt (Organ Care System [OCS] Leber des Herstellers TransMedics, Inc.) handelt (Abschnitt II.3, S. 15), für das seit September 2021 eine Zulassung (Premarket Approval) in den USA vorliegt (Abschnitt IIIA.1.5, S. 4):

Gemäß Übermittlungsformular wird vor der Organentnahme zunächst Leukozyten-depletiertes Erythrozyten-Konzentrat in das Perfusionsset des Gerätes transfundiert und mit Priminglösung, Albumin sowie Additiven versetzt. Das Perfusat wird zur Zirkulation gebracht und mittels eines Bluterwärmers auf 34°C aufgewärmt. Die Spenderleber wird anschließend nach Standardprotokollen explantiert und unter Kanülierung über die Leberarterie, die Pfortader, die untere Hohlvene sowie den Gallengang in der sterilen Organkammer installiert. Mittels einer pulsatilen Membranpumpe wird das Perfusat aus einem Reservoir durch einen Gasaustauscher gepumpt, der einen bestimmten Sauerstoffgehalt im Perfusat aufrechterhält. Danach durchläuft das Perfusat den Bluterwärmer, um eine Temperatur von 34°C zu erreichen. Das Perfusat tritt anschließend über die Leberarterie und Pfortader in die Leber ein, durchblutet diese und fließt über die Hohlvene wieder zurück in das Reservoir (Abschnitt II.2.2, S. 14).

Um die Funktion der Leber auf die Produktion von Galle zu prüfen, wird laut Übermittlungsformular die Galle, die von der Leber über den kanülierten Gallengang abgegeben wird, in einem Behälter aufgefangen. Während des Transports werden hämodynamische Parameter erhoben sowie Blutgas- und Laktatwerte mittels chemischer Blutgasanalyse bestimmt. Hierdurch wird eine kontinuierliche Überwachung und Beurteilung der Organfunktion ermöglicht. Durch Zugabe eines Vasodilatators kann der hepatische arterielle Druck reguliert werden. Vor Transplantation wird die Lebens- und Funktionsfähigkeit der Leber anhand der erhobenen Parameter und der Galleproduktionsrate beurteilt. Als zusätzliche Parameter werden zu diesem Zeitpunkt auch Leberenzyme bestimmt (Abschnitt II.2.2, S. 14).

Eignet sich die Leber zur Implantation, wird die Leber mit kalter Priminglösung perfundiert und anschließend aus dem System entnommen. Es folgt die Implantation der Leber nach Standardprotokollen (Abschnitt II.2.2, S. 14).

Als Vorteil der Methode im Vergleich zur bisherigen Versorgung wird angeführt, dass schädigende Parameter der Kaltlagerung (kalte Ischämie) vermieden werden (Abschnitt II.5, S. 19f). Diese „Konservierungsschädigungen“ eines Transplantats durch die Kaltlagerung würden sich häufig als eine kombinierte Schädigung darstellen, die durch die Schädigungsfaktoren „fehlende Durchblutung“, durch die „Kälte“ selbst sowie durch

„unerwünschte Wirkungen der Protektionslösungen“ ausgelöst würde. Beim Wiedererwärmen käme es häufig zu Schädigungen des metabolisch inerten Gewebes. Diese Faktoren würden einen Schaden setzen, der häufig durch die bestehenden Vorschädigungen der Organe potenziert würde. (Abschnitt II.4.1a, S. 18).

Am IEV nahmen die Hersteller XVIVO und OrganOx teil. Beide Hersteller betrachten ihre Medizinprodukte (XVIVO: Liver Assist; OrganOx: Metra-System) ebenfalls zur Methode gehörig. In diesem Zusammenhang weisen sie daraufhin, dass ein normothermer Transport nicht zwingend erforderlich sei: Laut Hersteller XVIVO ist die Nutzung des eigenen Medizinprodukts nicht während des gesamten Zeitfensters zwischen Explantation und Implantation im Empfängerkrankenhaus inklusive Transport notwendig, sondern die Anwendung der aufwändigen Technologie kann auf die Phase der Funktionsbeurteilung und Rekonditionierung vor Implantation in der Empfängerklinik beschränkt werden ([9] IEV zu Abschnitt II.4.1b, S. 4). Dem Hersteller OrganOx zufolge wird das Organ auf herkömmliche Art und Weise entnommen und hypotherm in das entsprechende Lebertransplantationszentrum transportiert. Die normotherme Organperfusion erfolgt in der Transplantationsklinik ([10] IEV zu Abschnitt II.2.2, S. 2). Des Weiteren merkt der Hersteller OrganOx an, dass bei seinem Medizinprodukt die Organperfusion kontinuierlich und nicht gepulst erfolgt ([10] IEV zu Abschnitt II.2.2, S. 1).

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Im Übermittlungsformular und gemäß Angaben aus dem Informationsergänzungsverfahren wird die normotherme und pulsatile Organkonservierung mit Funktionsüberwachung als Alternative oder als Ergänzung (siehe vorangehender Abschnitt „Intervention“) zur kalten Organkonservierung (static cold storage [SCS]) betrachtet (Abschnitt II.2.2, S. 13), die als Vergleichsintervention beziehungsweise als bisherige Versorgung benannt wird (Abschnitt II.1.3, S. 12):

Das freipräparierte Organ wird bei der Entnahme mit kalter Organprotektionslösung blutfrei gespült und dabei heruntergekühlt, dann entnommen und in einem sterilen Beutel für die weitere kalte Lagerung verpackt. Dieser wird dann (in einem zweiten sterilen Beutel) auf Eiswasser in speziellen Transportbehältern bei 0 bis 8°C transportiert (Abschnitt II.4.1a, S. 17).

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Durch Einsatz der Methode kämen schädigende Parameter der Kaltlagerung (kalte Ischämie) nicht zum Tragen. Die normotherme und pulsatile Maschinenperfusion sowie die Möglichkeiten der Funktionskontrolle und der Organoptimierung ermögliche Lebern zu transplantieren, die ansonsten verworfen worden wären. Demnach werden „patientenrelevante Vorteile“ der Methode im Übermittlungsformular wie folgt skizziert: Es ergibt sich eine Chance einer Transplantation für mehr Patientinnen und Patienten, die zum

Teil schon lange auf der Warteliste stehen und dringend ein Organ zum Überleben benötigen. Mit Erhalt einer NMP-behandelten Spenderleber gehe im Vergleich zum SCS-behandelten Transplantat zudem eine höhere Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten einher (Abschnitt II.5, S. 19f).

Hinsichtlich der Krankenhausverweildauer hat die Methode laut Übermittlungsformular vermutlich keine Auswirkungen, jedoch werden u. a. weniger häufig schwere Komplikationen, Wiederaufnahmen und Re-Transplantationen erwartet (Abschnitt II.4.1c, S. 18).

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Indikation / Anwendungsgebiet

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Indikation sind nachvollziehbar im Hinblick auf die Beschreibung der Patientinnen und Patienten, bei denen eine Lebertransplantation indiziert ist.

Um das Anwendungsgebiet der normothermen Maschinenperfusion von Lebertransplantaten umfänglich und präzise darzustellen, ist über die Angaben zur Empfängerpopulation hinaus eine Beschreibung der Qualität und Herkunft der Spenderorgane notwendig, zu denen das Übermittlungsformular keine Angaben enthält. Eine Zuordnung der Spenderorgane zum Anwendungsgebiet scheint sinnvoll, da sie nach der Behandlung und Funktionsüberwachung durch die NMP zum Körperteil der Empfänger werden sollen. Als Merkmal des Anwendungsgebietes werden solche Spenderorgane betrachtet, die in den Pool von zunächst mittelbar erscheinenden und somit zur Transplantation angebotenen Lebern aufgenommen werden. Insoweit wird in der weiteren Bewertung das Anwendungsgebiet der Methode verstanden als die Transplantation angebotener DBD-Spenderlebern bei Patientinnen und Patienten, die eine nicht rückbildungsfähige, fortschreitende, das Leben gefährdende Lebererkrankung ohne akzeptable Behandlungsalternative und ohne Kontraindikationen für eine Transplantation haben.

Als Spenderorgan kommen in Deutschland ausschließlich Organe von Menschen mit festgestelltem Hirntod infrage (Donation after Brain Death [DBD]). Organe von Menschen, die an einem Herz-Kreislauf-Stillstand ohne Feststellung des Hirntods verstorben sind (Donation after Circulatory Death [DCD]), dürfen in Deutschland gemäß Transplantationsgesetz nicht entnommen oder transplantiert werden [11]. Sie kommen in Deutschland somit nicht als Spenderorgan infrage und sind entsprechend nicht Teil des Anwendungsgebiets der vorliegenden Fragestellung.

Intervention

Die Angaben des Übermittlungsformulars zur Intervention sind klar und nachvollziehbar. Die angefragte Methode wird charakterisiert als ein transportfähiges Medizinprodukt, das direkt

nach der Explantation unter Vermeidung einer Kaltkonservierung für die normotherme und pulsatile Organkonservierung mit Funktionsüberwachung zum Einsatz kommt. Laut interner Information durch den G-BA liegen nunmehr alle ursprünglich bei der Antragstellung noch fehlenden CE-Kennzeichen zur Verkehrsfähigkeit des Medizinprodukts vor.

Abweichend von der im Übermittlungsformular beschriebenen pulsatilen Perfusion verwendet eines der beiden im IEV eingereichten Medizinprodukte eine nicht gepulste Pumpe. Zur Relevanz der Pumpentechnik finden sich in den Unterlagen keine weiteren Hinweise bis auf die Beschriftung in einer Grafik eines der drei Produkte, dass das Pulsieren „die Mikrozirkulation verbessere“ [12]. Ein wesentlicher Unterschied im Wirkprinzip wird bei dieser unterschiedlichen Ausformung der Organperfusion nicht gesehen.

Des Weiteren weichen beide im IEV eingereichten Medizinprodukte von der im Übermittlungsformular beschriebenen Vermeidung einer Kaltkonservierung ab. Im Übermittlungsformular wird die Bedeutung der Vermeidung einer Kaltlagerung mit nachvollziehbaren Argumenten betont. Das im Übermittlungsformular beschriebene Medizinprodukt ermöglicht eine durchgehende normotherme Organkonservierung unter weitgehender Vermeidung einer Kaltkonservierung. Zudem hat der G-BA in seiner Auftragsbezeichnung als Eigenschaft der zu bewertenden Methode die Vermeidung der Kaltkonservierung festgelegt. Entsprechend wird die normotherme Organkonservierung mit Funktionsüberwachung in dieser Bewertung ausschließlich als Alternative, nicht aber als Ergänzung zur kalten Organkonservierung betrachtet. Allerdings soll an dieser Stelle der Hinweis erfolgen, dass es sich bei der Vermeidung einer Kaltkonservierung durch Anwendung einer NMP nie um eine vollständige, sondern nur um eine partielle Vermeidung handelt. Vor dem Anschluss eines Spenderorgans an das NMP-Gerät gibt es immer eine Phase der Kaltkonservierung, die der notwendigen Dauer der Organentnahme und Vorbereitung der Leber zum Anschluss an die NMP geschuldet ist. Nach Daten aus einer im Übermittlungsformular dargestellten RCT mit hierfür 121 ausgewerteten NMP-Fällen [13] liegt die Dauer einer kalten Ischämiezeit auch bei Einsatz der NMP im Median bei 126 Minuten (Spanne 49 – 218 Minuten).

Aus den genannten Gründen werden als Bestandteil der bewertungsgegenständlichen Methode ausschließlich Medizinprodukte betrachtet, die direkt nach der Explantation unter weitgehender Vermeidung einer Kaltkonservierung für die normotherme Organkonservierung mit Funktionsüberwachung zum Einsatz kommen und daher für den Transport zum transplantierenden Krankenhaus geeignet sein müssen. Das trifft für die Medizinprodukte der an diesem Verfahren beteiligten Hersteller Organ Care System Leber (TransMedics) und Metra-System (OrganOX) zu, dagegen ist das Produkt Liver Assist (XVIVO) nur für den stationären Einsatz vorgesehen.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Für die Bewertung, ob die NMP im Sinne von § 137h SGB V einen Nutzen oder Schaden erkennen lässt bei Patientinnen und Patienten mit Indikation zur Lebertransplantation, die ein DBD-Spenderorgan erhalten, ergibt sich folgende Vergleichsintervention:

Bei Empfängerinnen und Empfängern von vermittelbaren Spenderlebern liefern solche Studien relevante Erkenntnisse, die die Durchführung der NMP (unter weitgehender Vermeidung einer Kaltkonservierung) vergleichen mit der Durchführung einer durchgängigen SCS. Die Angaben im Übermittlungsformular zu dieser Vergleichsintervention sind nachvollziehbar, auch weil laut Richtlinie der Bundesärztekammer [14] die Maschinenperfusionen der Spenderorgane als Alternative zur durchgängigen Kaltkonservierung derzeit lediglich optional sind und im Rahmen von Studien angewendet werden sollten.

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Im Übermittlungsformular wird eine Reihe von Vorteilen der NMP dargestellt. Für die Bewertung, ob die NMP im Sinne von § 137h SGB V einen Nutzen oder Schaden erkennen lässt bei Patientinnen und Patienten mit Indikation zur Lebertransplantation, die ein DBD-Spenderorgan erhalten, sind folgende Endpunkte zu betrachten.

- Gesamtüberleben
 - Senkung der Wartelistenmortalität durch Reduktion der Verwurfsleberate und Gewinnung zusätzlicher Spenderorgane
 - Gesamtüberleben der Transplantierten
 - leberassoziierte Mortalität
- primäre Organ-Nichtfunktion (primary nonfunction [PNF]), Transplantatüberleben
- Krankenhaus- und Intensivstationsverweildauer
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Senkung der Wartelistenmortalität durch Reduktion der Verwurfsleberate und damit der Gewinnung zusätzlicher Spenderorgane wird im Übermittlungsformular (Abschnitt II.5, S. 19f) explizit als Nutzen der NMP unter Vermeidung einer Kaltkonservierung formuliert. Dies erscheint nachvollziehbar und wird daher als eigener Aspekt unter den Endpunkt „Gesamtüberleben“ subsummiert. Zwar erhalten 52 % der Suchenden auf der auch für Deutschland zentralen Eurotransplant-Warteliste innerhalb von 1 Jahr eine Leber, im gleichen Zeitraum sind aber bereits über 15 % verstorben und weitere Patientinnen und Patienten zu krank für eine Transplantation geworden [15]. Das bedeutet, dass jede zusätzlich gewonnene

Leber vornehmlich an die auf der Liste nach Dringlichkeit priorisierten Fälle vergeben wird, die unter einem entsprechend hohen Mortalitätsrisiko stehen, und dass dadurch die Zahl an Todesfällen während der Wartezeit reduziert werden kann.

Weitere dem Übermittlungsformular in der Ergebnisdarstellung (Abschnitt IIIA.5.6.4) zu entnehmende Endpunkte sind primäre Organ-Dysfunktion (early allograft dysfunction [EAD]), Peak-Aspartat-Aminotransferase, Peak-Alkalische Phosphatase, Bilirubin und die International Normalized Ratio als Marker für das von der Leber stark abhängige Funktionieren des Gerinnungssystems. Bei diesen Parametern handelt es sich um nicht validierte Surrogate für das Transplantat- bzw. Gesamtüberleben, sodass sie für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden.

2.2 Informationsbeschaffung

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

2.2.1 Bibliografische 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 Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) 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 Suchstrategien in MEDLINE (über die Suchoberfläche PubMed) und CENTRAL in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Für die Suche in MEDLINE wurde kein validierter Studienfilter verwendet, sondern die Suche auf den Publikationstyp "Clinical Trial" eingeschränkt.

Zudem wurden in der Datenbank CENTRAL ausschließlich und in MEDLINE überwiegend Schlagwörter verwendet. Ohne Freitextsuche kann aber eine Suche in ausreichender Sensitivität nicht gewährleistet werden. In der Literatur [16,17] wird darauf hingewiesen, dass eine vollständige Suchstrategie sowohl Schlagwörter als auch Freitextbegriffe umfassen sollte. Eine weitere Auswirkung der ausschließlichen Verwendung von Schlagwörtern innerhalb eines Suchblockes ist, dass aktuelle und noch nicht verschlagwortete Publikationen nicht identifiziert werden [18].

2.2.2 Studienregister

2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Recherche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov sowie International Clinical Trials Registry Platform (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. Es ist fraglich, ob die Suchstrategien im Clinicaltrials.gov und ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So wird keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Intervention und Indikation berücksichtigt [19].

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 IIIA.5.1 angegeben. Der Prozess der Auswahl der Studien der bibliografischen Recherche wurde in Abschnitt IIIA.5.2 mithilfe eines Flussdiagramms (PRISMA-Statement) dargelegt. Auch die vorgenommene Selektion der Studienregistersuche wurde in Abschnitt IIIA.5.3 dargestellt.

2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die Definition der Einschlusskriterien hinsichtlich des Studientyps ist nicht nachvollziehbar. Die in Abschnitt IIIA.5.1 angeführten Evidenzstufen „Ib – Ic“ entsprechen in der VerFO des G-BA [1] denen für die Bewertung diagnostischer Methoden, nicht aber denen für die Bewertung therapeutischer Methoden, in denen es die Evidenzstufe „Ic“ nicht gibt. Während es beim Abgleich der Evidenzstufen für diagnostische und therapeutische Methoden eindeutig ist, dass das aK RCTs einschließt, ist nicht eindeutig zu ergründen, bis zu welcher niedrigeren Evidenzstufe für die Bewertung therapeutischer Studien ein Einschluss erfolgen soll. Daher kann nicht beurteilt werden, ob die Ein- und Ausschlusskriterien korrekt angewendet wurden. Ebenfalls ist damit keine Aussage möglich, ob die relevanten Studien aus dem Ergebnis von bibliografischer und Studienregisterrecherche vollständig identifiziert wurden.

2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der bibliografischen Recherche, der Suche in Studienregistern sowie der Studienselektion nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

2.3 Studien zur angefragten Methode

2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

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

Studienpool

Im Übermittlungsformular werden in der Übersicht über den resultierenden Studienpool, der sich aus den vorgenannten Suchschritten ergibt, 21 Studien benannt (Abschnitt IIIA.5.5, Tabelle 2, S. 14ff). Dabei handelt es sich um 8 Studien, zu denen bereits Ergebnisse vorliegen (Abschnitt IIIA.5.6.1, Tabelle 3, S. 18ff), und um 13 Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen (Abschnitt IIIA.5.6.2, Tabelle 4, S. 22ff). Im Abschnitt IIIA.5.4, Tabelle 1, S. 13 wird zudem das Protokoll zu 1 Studie gelistet, die ebenfalls im Studienpool (Tabelle 2) benannt ist, sowie die „in press“-Publikation zu 1 Studie, die nach der Aktualisierungsrecherche als Vollpublikation im Studienpool (Tabelle 2) gelistet ist. Zusammenfassend finden sich im Übermittlungsformular 8 Studien, zu denen bereits Ergebnisse vorliegen. Durch das Ergänzungsverfahren wurden 21 weitere Studien übermittelt, die ebenfalls gesichtet wurden (Abschnitt 2.3.2).

Studiencharakteristika

Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen

Laut Übermittlungsformular vergleichen die 3 RCTs **PROTECT** [20-22]¹, **Nasralla 2018** [13,23] und **CEFEMA** [24,25] mit jeweils 300, 222 und 20 Patientinnen und Patienten die NMP mit der SCS. Die 3 nicht randomisierten Studien Bral 2017 [26], Ravikumar 2016 [27] und Selzner 2016 [28] schlossen für den Vergleich der NMP mit gematchten, teilweise historischen SCS-Kontrollen jeweils 10, 20 und 10 Fälle unter Verwendung von NMP ein. Die nicht vergleichende Studie VITTAL [29] untersucht die NMP bei 22 Patientinnen und Patienten, die Untersuchung Quintini 2022 [30] bei 15 Transplantationen. Hinsichtlich der Endpunkte erfassen die Studien insbesondere das Transplantatüberleben und das Überleben der Patientinnen und Patienten (Abschnitt IIIA.5.6.1, Tabelle 3, S. 18ff). Durch das Ergänzungsverfahren wurden weitere 2 randomisierte und 19 nicht randomisierte Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen, übermittelt (Abschnitt 2.3.2).

Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen

Dem Übermittlungsformular zufolge wird bei 12 Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen, das Design als „interventional“ und jeweils in 1 weiteren Studie als „Phase I interventional study“, „observational study“ und „Intervention non-randomized study“

¹ Mit dem ursprünglichen Übermittlungsformular wurde eine Pre-Print-Version der Studie PROTECT eingereicht [21]; da die Studie in der Zwischenzeit publiziert wurde, wird diese im vorliegenden Bericht zitiert.

angegeben. Die Zahl der jeweils in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten reicht von 15 bis 267. Hinsichtlich der Endpunkte erfassen die Studien insbesondere das Transplantatüberleben und das Überleben der Patientinnen und Patienten.

2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Studienpool

Tabelle 1 liefert einen zusammenfassenden Überblick über die aus den Einreichungen ausgewählten sowie über die 3 aus den vorgelegten Übersichtsarbeiten zusätzlich identifizierten Studien und deren Relevanz für die vorliegende Bewertung. Ein formaler, numerischer Abgleich des Studienpools in der Tabelle 1 mit den in den Informationsübermittlungsformularen genannten Studien und Publikationen ist deshalb nicht zielführend, weil es Doppelnennungen oder andere Zitierungsweisen identischer Studien in den 3 Formularen gab, weil die Aktualisierungsrecherche aus 2023 neue Studien identifiziert hat und weil genannte Nicht-Primärstudien sowie genannte, aber nicht beigefügte Studien aus der Sichtung ausgeschlossen wurden. Die Angaben zur Evidenzstufe der in Tabelle 1 enthaltenen Studien wurden jeweils ergänzt.

Ausschließlich 3 der 34 gesichteten Studien mit Ergebnissen wurden für die vorliegende Bewertung herangezogen. Zu der im Übermittlungsformular in der Rubrik „Studien ohne Ergebnisse“ (Abschnitt IIIA.5.6.2, Tabelle 4, S. 22ff) aufgeführten RCT **WP01** [31] liegen seit 2022 in diesem Registereintrag Ergebnisse vor, die für die Bewertung berücksichtigt wurden. Auf das zwischenzeitliche Vorliegen von Ergebnissen aus dieser relevanten Untersuchung erfolgte kein Hinweis von aK bzw. Hersteller im aktualisierten Abschnitt IIIA des Übermittlungsformulars.

Die übrigen 31 benannten Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen, können für die Bewertung der Methode keine Erkenntnisse liefern. Diese haben beispielsweise eine andere Prüfintervention und können daher nicht zur Beantwortung der Berichtsfragestellung beitragen, oder sie weisen eine niedrigere Evidenzstufe auf und liefern demnach keine Erkenntnisse, die über die vorliegenden RCTs hinausgehen. Da diese Studien aus den genannten Gründen nicht für die Bewertung herangezogen werden, wird auf eine detaillierte Darstellung im Bericht verzichtet.

Von den 12 Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen, sind 11 als nicht relevant einzustufen, da beispielsweise die Vergleichsintervention nicht derjenigen der vorliegenden Bewertung entspricht oder sie eine niedrigere Evidenzstufe aufweisen und demnach keine Erkenntnisse liefern, die über die vorliegenden RCTs hinausgehen. Die 1 laufende, möglicherweise relevante Studie wird am Ende dieses Abschnitts beschrieben.

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

Anzahl Studien je Studiendesign (Evidenzstufe gemäß Verfo [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / nein)	Kommentar
Studie (zugehörige Publikation bzw. verfügbare Dokumente)		
Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen		
6 RCTs (Evidenzstufe Ib)		
CEFEMA Ghinolfi 2019 ^a [24] Studienregistereintrag ^a [25]	nein	die Studienintervention entspricht nicht der Intervention gemäß Übermittlungsformular (NMP in Ergänzung zu Kaltkonservierung)
DHOPE-DCD van Rijn 2021 ^b [32]	nein	die Studienintervention entspricht nicht der Intervention gemäß Übermittlungsformular (DHOPE - Dual Hypothermic Oxygenated Perfusion)
HOPE ECD-DBD Czigany 2021 ^b [33]	nein	die Studienintervention entspricht nicht der Intervention gemäß Übermittlungsformular (HOPE)
Nasralla 2018 ^a [13] Studienregistereintrag ^a [23]	ja	–
PROTECT Markmann 2022 ^a [20], CER-Dokument ^c [22] Studienregistereintrag ^a [34]	ja	–
WP01 Studienregistereintrag ^a [31]	ja	–
15 nicht randomisierte, vergleichende Studien (Evidenzstufe IIb und III)		
Bral 2017 ^a [26]	nein	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht ^e
Bral 2019 ^b [35]	nein	
Dixon 2022 ^c [36]	nein	
Dutkowski 2015 ^b [37]	nein	
Hoyer 2016 ^b [38]	nein	
Hoyer 2020 ^b [39]	nein	
Liu 2020 ^d [40]	nein	
Mueller 2020 ^b [41]	nein	
Patrono 2019 ^b [42]	nein	
Ravikumar 2016 ^a [27] Studienregistereintrag ^a [43]	nein	
Rayar 2021 ^b [44]	nein	
Schlegel 2019 ^b [45]	nein	
Selzner 2016 ^a [28]	nein	
van Rijn 2017 ^b [46]	nein	
van Rijn 2018 ^b [47]	nein	

Tabelle 1: Relevanz der gesichteten Studien für die Bewertung (mehrsseitige Tabelle)

Anzahl Studien je Studiendesign (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / nein)	Kommentar
13 nicht vergleichende Studien (Evidenzstufe IV und V)		
Cardini 2020 ^b [48]	nein	Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht ^e
Ceresa 2019 ^d [49]	nein	
Matton 2019 ^b [50]	nein	
NAPLES STUDY ^b Lembach 2020 [51]	nein	
Quintini 2022 ^a [30] Studienregistereintrag ^a [52]	nein	
Raigani 2020 ^b [53]	nein	
Reiling 2020 ^b [54]	nein	
van Leeuwen 2019 ^b [55,56]	nein	
Mergental 2016 ^d [57]	nein	
VITTAL Mergental 2020 ^a [29], Laing 2017 ^a [58] Studienregistereintrag ^a [59]	nein	
Watson 2016 ^b [60]	nein	
Watson 2017 ^b [61]	nein	
Watson 2018 ^b [62]	nein	
Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen		
3 RCTs (Evidenzstufe Ib)		
DCDNet Studienregistereintrag ^a [63]	nein	keine Ergebnisse verfügbar; zudem entspricht die Vergleichsintervention nicht derjenigen der Bewertung (NMP vs. HOPE)
HOPE-NMP Studienregistereintrag ^a [64]	nein	keine Ergebnisse verfügbar; zudem entspricht die Studienintervention nicht der Intervention gemäß Übermittlungsformular (NMP in Ergänzung zu Kaltkonservierung) [65]
ORGANOXLAFE Studienregistereintrag ^a [66]	nein	keine Ergebnisse verfügbar; die Prüfintervention ist unklar (NMP mit oder ohne Kaltkonservierung)

Tabelle 1: Relevanz der gesichteten Studien für die Bewertung (mehrsseitige Tabelle)

Anzahl Studien je Studiendesign (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / nein)	Kommentar
9 nicht vergleichende Studien (Evidenzstufe IV und V)		
PENOFOR Studienregistereintrag ^a [67]	nein	keine Ergebnisse verfügbar; Unterlagen höherer Evidenzstufe eingereicht ^e
RESTORE Studienregistereintrag ^a [68]	nein	
The Cleveland Clinic 2021 Studienregistereintrag ^a [69]	nein	
The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University Studienregistereintrag ^a [70]	nein	
Transmedics 2021a Studienregistereintrag ^a [71]	nein	
Transmedics 2021b Studienregistereintrag ^a [72]	nein	
University Health Network 2020 Studienregistereintrag ^a [73]	nein	
University of Alberta Studienregistereintrag ^a [74]	nein	
University of Oxford Studienregistereintrag ^a [75]	nein	
a. Quelle: Übermittlungsformular (resultierender Studienpool) b. Quelle: Informationsergänzungsverfahren c. Quelle: weitere Anlagen zum Übermittlungsformular d. Quelle: Übermittlungsformular (andere aussagekräftige Unterlagen – SÜ-Sichtung) e: Weitere Einschlusskriterien als der Studientyp wurden nicht geprüft CER: Clinical Evaluation Report; COR: controlled oxygenated rewarming; DBD: Donation after Brain Death (Spende nach Hirntod); DCD: Donation after Circulatory Death (Spende nach Tod durch Herz-Kreislauf-Stillstand); DHOPE: dual hypothermic oxygenated machine perfusion; HOPE: hypothermic oxygenated machine perfusion; NMP: normotherme Maschinenperfusion; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VerFO: Verfahrensordnung		

Studiencharakteristika

Herangezogene Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen

Zur für diese Bewertung relevanten Fragestellung (NMP vs. SCS) konnten 3 der vorgelegten Studien herangezogen werden, und zwar die RCTs **Nasralla 2018** [13,23], **PROTECT** [20,22,34], und die **WP01-Studie** [31]. Alle 3 Untersuchungen beschäftigten sich mit Transplantationen sowohl eingeschränkt als auch uneingeschränkt vermittelbarer Lebern.

Die Studie **Nasralla 2018** ist eine multizentrische, offene, zweiarmige RCT, die von Juni 2014 bis März 2017 in 4 Zentren im Vereinigten Königreich und in je 1 Zentrum in Belgien, Spanien und Deutschland durchgeführt wurde [13]. Es wurden komplette Organe von mindestens 16-jährigen Organspendern (DBD und DCD-Spenderorgane) sowie mindestens 18-jährige Organempfängerinnen und -empfänger ohne fulminantes Leberversagen oder kombinierte Transplantation, die auf der Warteliste gelistet sind, eingeschlossen. Nach dem Matching von Spenderleber und Organempfänger wurden die Spenderlebern mittels computer-generierter Randomisierungssequenz mit variabler Blockgröße (Zuteilung per Online-Tool) im 1:1-Verhältnis zum Zeitpunkt der Entnahme entweder der NMP oder der SCS zugeteilt. Die Konservierungsmethoden unterschieden sich also bereits während des Transports. Von den 334 randomisierten Spenderlebern, wurden 64 (NMP: n=33; SCS: n=31) direkt aus den folgenden Gründen ausgeschlossen: DCD-Abbruch (n=37; NMP: n=17; SCS: n=20), Empfänger ohne Einwilligung (n=12; NMP: n=6; SCS: n=6), ungeeignetes Spenderorgan (n=12; NMP: n=8; SCS: n=4) oder andere Gründe (n=3; NMP: n=2; SCS: n=1). Von den verbliebenen 137 NMP- und 133 SCS-Lebern wurden 121 bzw. 101 erfolgreich transplantiert und ausgewertet. 16 bzw. 32 Lebern wurden verworfen, 1 NMP-Verwurfsfall wird dabei als Gerätefehler beschrieben. Die Organempfängerinnen und -empfänger waren zu 71,1 % (NMP) bzw. 73,3 % (SCS) männlich und in beiden Gruppen im Median 55 Jahre alt (Interquartilsbereich (IQR) in beiden Gruppen: 48 – 62). Sowohl der MELD-Score (NMP: Median: 13; IQR: 10 – 18 vs. SCS: Median: 14; IQR: 9 – 18) als auch der Eurotransplant-Donor Risk Index (NMP: Median: 1,70; IQR: 1,47 – 2,07 vs. SCS: Median: 1,71; IQR: 1,50 – 2,01) waren vergleichbar in den beiden Gruppen. Die Spenderorgane kamen von Spendern, die zu 59,1 % (NMP) bzw. 57,1 % (SCS) männlich waren und in beiden Gruppen ein medianes Alter von 56 Jahren (NMP: IQR: 45 – 67 vs. SCS: IQR: 47 – 66) hatten. In der SCS-Gruppe war der Anteil an DCD-Spenderorganen mit 20,8 % niedriger als in der NMP-Gruppe mit 28,1 %. In der SCS-Gruppe war der Anteil an Leberkarzinom-Patienten etwas höher (15,8 vs. 12,4 %). Die qualitative Ergebnissicherheit der Studie Nasralla 2018 wird als mindestens mäßig eingestuft.

Auch die **PROTECT**-Studie [20-22] ist eine multizentrische RCT, in die zwischen Januar 2016 und Oktober 2019 in 20 US-amerikanischen Transplantationszentren 300 Organempfängerinnen und -empfänger eingeschlossen wurden, die aktiv auf der United Network of Organ Sharing (UNOS)-Warteliste geführt wurden. Nach Akzeptanz des Spenderorgans und dem Matching mit der/dem Organempfängerinnen bzw. -empfänger wurden diese mittels Interactive Web Response System 1:1 auf die beiden Arme NMP oder SCS randomisiert. Eingeschlossen wurden Organspenden mit mindestens einer der folgenden Kriterien: Alter \geq 40 Jahre, erwartete kalte Ischämiezeit \geq 6 Stunden, DCD-Spende bei Alter \leq 55 Jahre sowie Makrosteatose bis \leq 40 %. In die Studie gingen ursprünglich 429 Organempfängerinnen und -empfänger ein, von denen insgesamt 86 aus den folgenden Gründen ausgeschlossen wurden: Transplantation außerhalb der Studie ohne Randomisierung (n=49), Verbleib auf Warteliste (n=22), Entfernung von der Warteliste (n=9),

Tod auf Warteliste (n=4) sowie Rückzug der Einwilligung (n=2) [21]. Von den 476 gescreenten Spenderorganen kamen (nach Randomisierung der Empfänger) 130 Lebern noch im Organspender für eine Transplantation nicht mehr infrage (NMP: n=57, SCS: n=73) und 3 Lebern der NMP-Gruppe wurden nach der Evaluation mittels NMP abgelehnt. Von den insgesamt 343 verbleibenden randomisierten Organempfängerinnen und –Empfängern mit gematchtem Spenderorgan erfolgte bei 43 eine Transplantation (mit kalter Konservierung des Organs) außerhalb der Studie, obwohl die Randomisierung bereits erfolgt war (NMP: n=28, SCS: n=15), was ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie führte. Die 300 final eingeschlossenen Organempfängerinnen und -empfänger verteilten sich wie folgt auf die Gruppen: 153 Spenderorgane wurden direkt nach Explantation mit NMP konserviert, 147 Spenderorgane mit SCS. In die modifizierte Intention to treat (mITT)-Analyse gingen 152 NMP- bzw. 146 SCS-Organempfängerinnen und -empfänger ein, welche bis zu 2 Jahre nachbeobachtet wurden [22]. Die Organempfängerinnen und -empfänger der NMP- bzw. SCS-Gruppe waren zu 66,7 % bzw. 68,5 % männlich, im Mittel 57,07 (Standardabweichung [SD]: 10,33) bzw. 58,59 (SD: 10,04) Jahre alt und hatten einen mittleren MELD-Score von 28,4 (SD: 6,90) bzw. 28,0 (SD: 5,71) und waren damit deutlich schwerer erkrankt als die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studie Nasralla 2018. Der Anteil an Leberkarzinom-Patienten in den Behandlungsarmen war vergleichbar (NMP: 9,2 % vs. SCS: 10,3 %), in der SCS-Gruppe waren jedoch numerisch mehr Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis (NMP: 17,6 % vs. SCS: 24,7 %). Die Spenderorgane kamen von im Mittel 45,84 (NMP, SD: 14,90) bzw. 46,96 (SCS, SD: 15,22) Jahre alten Spendern. Zum Geschlecht der Organspender lagen keine Angaben vor. In der NMP-Gruppe war der Anteil an DCD-Spendern statistisch signifikant etwa doppelt so hoch wie in der SCS-Gruppe (18,4 % vs. 8,9 %, p=0,019). Dies könnte ein Indiz dafür sein, dass in der NMP-Gruppe Lebern von generell mit höheren Transplantationsrisiken verbundenen DCD-Spendern [76] eher akzeptiert wurden. (In Fällen, bei denen eine Leber im Laufe der Entnahme, also nach der Randomisierung, doch noch abgelehnt wurde, wurde die entsprechende Person erneut randomisiert.) Die qualitative Ergebnissicherheit der **PROTECT-Studie** wird als mindestens mäßig eingestuft.

Die **WP01-Studie** wurde in den USA zwischen Oktober 2016 und Februar 2021 2-armig als multizentrische, offene RCT in 15 Zentren durchgeführt. Ausgewählte Daten und Ergebnisse sind seit Juli 2022 im Studienregistereintrag verfügbar [31]. Die 267 (NMP: n=136, SCS: n=131) in die Untersuchung eingeschlossenen über 18-jährigen Organempfängerinnen und -empfänger mussten aktiv auf der United Network of Organ Sharing (UNOS)-Warteliste geführt sein. Die Randomisierung der Spenderlebern erfolgte laut Studienprotokoll [77] zentral mit computer-generierten variablen Blocklängen und stratifiziert nach Transplantationszentrum und Spendertyp (DCD- und DBD-Lebern). Subgruppenanalysen nach Spendertyp (DCD vs. DBD), Spenderrisiko und NMP-Dauer im Interventionsarm sind geplant. Ausgeschlossen waren Organempfängerinnen und -empfänger, die zum vorgesehenen Transplantationszeitpunkt auf eine Therapie mit Sauerstoff, inotropen Medikamenten oder Nierendialyse angewiesen

waren, sich in Schwangerschaft oder Stillzeit befanden oder bei denen ein fulminantes Leberversagen vorlag. In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 65,9 % Männer (NMP: 68,4 % vs. SCS: 63,4 %), die eine gespendete Leber erhalten haben. Die Organempfänger und -empfängerinnen waren in der NMP-Gruppe im Mittel 57,4 (SD 10,5) und in der SCS-Gruppe 57,2 (SD 10,6) Jahre alt. Über die gespendeten Organe (z. B. Spendertyp) liegen im Ergebnisteil des Studienregistereintrags keine Informationen vor. Die qualitative Ergebnissicherheit der WP01-Studie wird als mindestens mäßig eingestuft.

Potenziell relevante Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen

Wie bereits im Abschnitt 2.3.2 dargestellt, sind 11 von den 12 Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen, als nicht relevant einzustufen. Bei den 3 nicht abgeschlossenen RCTs entspricht in der Studie DCDNet [63] die Vergleichsintervention nicht derjenigen in dieser Bewertung und in der Studie HOPE-NMP [64] ist die Intervention eine andere. Demnach wird nachfolgend nur die RCT ORGANOXLAFE [66] kurz beschrieben. In die monozentrische, in Spanien durchgeführte RCT ORGANOXLAFE (NCT03930459) werden eingeschränkt vermittelbare („steatotic livers [between 30 % and 60% of histologic macrovesicular steatosis]“) DBD-Spenderorgane eingeschlossen. Die Rekrutierung hat begonnen und es sollen 50 Spenderorgane entweder zur NMP oder zur SCS randomisiert werden. Ob die NMP durchgängig ohne zwischenzeitliche Kaltkonservierung bis zur Transplantation erfolgt, ist auf Basis der vorhandenen Informationen unklar. Als Endpunkte werden u. a. primäres Transplantatversagen innerhalb von 10 Tagen sowie Mortalität und Transplantatüberleben nach 30 Tagen, 6 Monaten und nach 12 Monaten genannt. Das Studienende wurde für März 2023 erwartet, aber der Studienstatus ist unbekannt, da seit 2019 keine Aktualisierung des Registereintrags mehr stattgefunden hat.

2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien

2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen

In Tabelle 5.1 (Abschnitt IIIA.5.6.4, S. 32ff) werden die Studienergebnisse zur NMP und zur SCS zu folgenden dichotomen Endpunkten berichtet:

- Transplantatüberleben nach 30 Tagen und nach 6 Monaten (Bral 2017, Nasralla 2018 und Ravikumar 2016),
- primäres Transplantatversagen (Bral 2017, Ghinolfi 2019, Nasralla 2018, Ravikumar 2016 und Selzner 2016),
- frühe Transplantatdysfunktion (Bral 2017, Ghinolfi 2019, Markmann 2022, Nasralla 2018 und Ravikumar 2016) und
- unerwünschte Ereignisse (definiert als Dindo-Clavien < 3b) (Bral 2017, Ghinolfi 2019, Markmann 2022, Nasralla 2018 und Selzner 2016).

In Tabelle 5.2 – Teil 1 (Abschnitt IIIA.5.6.4, S. 37) werden die Studienergebnisse zur NMP „zur objektiven Bewertung der Lebensfähigkeit von Lebern, die derzeit als ungeeignet für eine Transplantation gelten“ zu folgenden dichotomen Endpunkten berichtet:

- primäres Transplantatversagen (Markmann 2022, Mergental 2020)

In Tabelle 5.2 – Teil 2 (Abschnitt IIIA.5.6.4, S. 37) werden die Studienergebnisse zur NMP „zur objektiven Bewertung der Lebensfähigkeit von Lebern, die derzeit als ungeeignet für eine Transplantation gelten“ zu folgenden kontinuierlichen Endpunkten (Studie) berichtet:

- Verwurfslebern, die nach NMP transplantiert werden (Quintini 2022)

In Tabelle 6 (Abschnitt IIIA.5.6.4, S. 38ff) werden die Ergebnisse von Studien zur NMP und zur SCS zu folgenden kontinuierlichen Endpunkten (Studie) berichtet:

- Intensivstationverweildauer (Nasralla 2018, Ravikumar 2016 und Selzner 2016),
- Krankenhausverweildauer (Nasralla 2018, Ravikumar 2016 und Selzner 2016),
- Höchstwert Aspartat-Aminotransferase innerhalb von 7 Tagen (Bral 2017, Ghinolfi 2019, Nasralla 2018, Ravikumar 2016 und Selzner 2016),
- International Normalized Ratio an Tag 7 (Bral 2017, Nasralla 2018, Ravikumar 2016 und Selzner 2016),
- Höchstwert alkalische Phosphatase an Tag 7 (Bral 2017, Ravikumar 2016 und Selzner 2016),
- Bilirubin-Wert an Tag 7 (Bral 2017, Ghinolfi 2019, Ravikumar 2016 und Selzner 2016) und
- unerwünschte Ereignisse (Nasralla 2018).

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Nachfolgend werden ausschließlich die Ergebnisse der 3 für die Bewertung herangezogenen Studien, siehe Tabelle 1, dargestellt. Dabei wurden vorwiegend die zugrundeliegenden Publikationen bzw. 1 Studienregistereintrag (**WP01-Studie**) herangezogen. Diskrepante oder fehlende Angaben im Vergleich zum Übermittlungsformular wurden nicht kommentiert.

Bei der Betrachtung der patientenrelevanten Ergebnisse für den Vergleich der NMP mit der SCS stehen mit Blick auf die deutsche Versorgungssituation die Resultate für Leberspenden von hirntoten Spendern (DBD-Lebern) im Fokus der Bewertung. Da Transplantationen von DCD-Organen in Deutschland verboten sind, ist wegen fehlender Subgruppenanalysen für DCD- und DBD-Lebertransplantationen kein Ergebnis der **WP01-Studie** (DCD-Leberanteil bei Transplantierten unbekannt) und nur 1 singuläres Ergebnis aus **Nasralla 2018** (DCD-Leberanteil bei Transplantierten 25%) für eine nur auf DBD-Spenderorgane bezogene

Ergebnisanalyse verwertbar. Auch für die **PROTECT-Studie** fehlen - abgesehen vom Endpunkt Leberverwurfsrate – wegen einer grob ungleichen Verteilung der DCD-Leberspenden in den Studienarmen (NMP: 18,34 % vs. SCS: 8,9 %) wünschenswerte Subgruppenanalysen zur Ermittlung einer möglichen Effektmodifikation. Mit insgesamt 86,4 % DBD-Leberspenden bei den Transplantierten erfüllte die Studie aber das Einschlusskriterium bezüglich der Studienpopulation (mindestens 80 %). Nachfolgend werden also erst Ergebnisse für die RCTs mit einem DBD-Lebertransplantiertenanteil von über 80% oder DBD-spezifischen Teilergebnissen dargestellt (**PROTECT, Nasralla 2018**), und dann für die RCTs, in denen der DCD-Leberspendenanteil über 20% liegt oder unbekannt ist (**WP01, Nasralla 2018**).

Ergebnisse zu Transplantationen von überwiegend DBD-Lebern

Gesamtüberleben

Dieser Endpunkt gliedert sich für die vorliegende Bewertung in 2 Aspekte, wie sie auch im Übermittlungsformular (Abschnitt II.5, S. 19f) als 2 unterschiedliche Nutzendimensionen dargelegt wurden. Zum einen werden als patientenrelevantes Ergebnis die Leberverwurfsraten vergleichend mit dem Blick darauf analysiert, ob mit NMP mehr Spenderlebern zur Transplantation verwendet werden können und damit mittelbar die bekannt hohe Wartelistenmortalität reduziert wird. Zum anderen wird betrachtet, wie sich das Gesamtüberleben der Transplantierten im Vergleich zwischen Intervention (NMP) und Komparator (SCS) darstellt.

Gesamtüberleben - Leberverwurfsraten

In der **PROTECT-Studie** waren von den randomisierten und letztlich nicht transplantierten Lebern 60 (28,2 %) in der NMP-Gruppe und 73 (33,2 %) in der SCS-Gruppe ($p=0,266$). Hingegen zeigte sich unter NMP eine statistisch signifikant reduzierte Verwurfsrate von DCD-Lebern (NMP: 27/55 [49,1%] vs. SCS: 38/51 [74,5 %]; $p= 0,007$), aber gleichzeitig kein wesentlicher Unterschied in der Verwurfsrate bei DBD-Spenderorganen (NMP: 30/154 [19,5 %] vs. 35/168 [20,8 %]; $p= 0,775$).

Gesamtüberleben – Transplantierte

In der **PROTECT-Studie** lebten nach 1 Jahr noch 94,0 % in der NMP-Gruppe und 93,7 % in der SCS-Gruppe ($p = 0,920$).

Endpunkt Transplantatüberleben und primäres Transplantatversagen

Das Transplantatüberleben in der **PROTECT-Studie** war im NMP-Arm nach 1 Jahr bei 98 % und im SCS-Arm bei 99 % gegeben ($p=0,952$). In keiner der beiden Gruppen wurde ein primäres Transplantatversagen beobachtet.

Endpunkt Krankenhausverweildauer

In der **PROTECT-Studie** war der Mittelwertsunterschied von 12 Tagen (NMP) zu 11 Tagen (SCS) nicht signifikant ($p=0,821$, Daten aus dem Clinical Evaluation Report [22]).

Endpunkt Intensivstationsverweildauer

Nach den Resultaten der **PROTECT-Studie** war der Unterschied mit 4,5 Tagen (NMP) zu 4,6 Tagen mittlerer Aufenthaltsdauer (SCS) statistisch nicht signifikant ($p=0,908$).

Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für die **PROTECT-Studie** werden für die ersten 30 Posttransplantationstage schwerwiegende Ereignisse berichtet (Primärer Organfunktionsverlust, Ischämische biliäre Komplikationen, Lebergefäßkomplikationen oder Leberinfektionen). Es gab keine Fälle primären Transplantatversagens oder von Leberinfektionen, aber in der NMP-Gruppe bei 4,6 % Gefäßkomplikationen (7/153) vs. 6,2 % in der SCS-Gruppe (9/146) ($p=0,600$), sowie 2 Fälle ischämisch-biliärer Komplikationen nur im SCS-Arm ($p=0,155$). In **Nasralla 2018** lagen separate DBD-Auswertungen nur für die anastomotischen und die nicht-anastomotischen Strikturen als schwere unerwünschte Ereignisse vor. Weder für die anastomotischen (NMP: 22/54, 40,7 % vs. SCS: 23/55, 41,8 %, $p=0,678$) noch für die nicht-anastomotischen Strikturen (NMP: 4/54, 7,4% vs. SCS: 3/55, 5,4 %, $p=0,909$) ergab sich ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergebnisse zu Transplantationen von DBD- und DCD-Lebern

Nachfolgend werden für die RCTs **Nasralla 2018** und **WP01-Studie** die Ergebnisse des Vergleichs NMP vs. SCS auf der Ebene der Gesamtstudien (Transplantationen von DCD- und DBD-Lebern) für die als patientenrelevant angesehenen Endpunkte dargestellt.

Gesamtüberleben

Gesamtüberleben - Leberverwurfsraten

In der Studie **Nasralla 2018** wurden im NMP-Arm 11,7 % der randomisierten Leberspenden verworfen, im SCS-Arm 24,1 %, ein Unterschied, der statistisch signifikant ist ($p=0,008$). In der **WP01-Studie** war der Anteil randomisierter, aber dann nicht zur Transplantation genutzter Lebern im NMP-Arm 29,2 % und im SCS-Arm 31,9 % ($p=0,578$).

Eine mögliche Erklärung für die deutlich unterschiedlichen Verwurfsraten in der Studie **Nasralla 2018** könnte darin bestehen, dass es dort nach der Randomisierung der Spenderlebern zu einem erhöhten Verwurf von DCD-Lebern im SCS-Arm gekommen ist, da diese Lebern bekanntermaßen wegen einer initial verlängerten warmen Ischämiezeit im Durchschnitt gravierendere Qualitätseinbußen als DBD-Lebern erfahren, was zu erhöhten Transplantationsrisiken führt [76]. Für **Nasralla 2018** liegen bezüglich des Spendertyps (DCD vs. DBD) keine spezifischen Daten bzw. Auswertungen vor. Die dort beobachteten

unterschiedlichen Verwurfsraten könnten primär darauf zurückzuführen sein, dass dort nach der Randomisierung von den für die Transplantation Verantwortlichen häufiger Lebern mit hohen Transplantationsrisiken nach Zuweisung zur SCS-Gruppe abgelehnt bzw. verworfen wurden. Als Erklärung führen die Autorinnen und Autoren dann auch selbst an, „that some clinicians were accepting donor livers into the trial that they would not normally consider for transplant, in the hope that they were randomised to NMP, then discarding the organs randomised to SCS“ (Supplement-Finalstatreport, S. 34,[13]). Die signifikant unterschiedlichen Verwurfsraten bei Spenderlebern im NMP- und im SCS-Arm in **Nasralla 2018** könnten vornehmlich auf DCD-Lebern beruhen, die in Deutschland nicht transplantiert werden. Ohne eine entsprechende Subgruppenanalyse beschränkt auf DBD-Lebern ist dieses Ergebnis daher nicht interpretierbar. Diese Erklärungsmöglichkeit wird zudem dadurch gestützt, dass sich in der PROTECT-Studie, wie oben beschrieben, beim Endpunkt Leberverwurfsrate ausschließlich bei den DCD-Lebern ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte.

Gesamtüberleben – Transplantierte

In der Untersuchung **Nasralla 2018** zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben beider Gruppen nach 1 Jahr (NMP: 94,9 % vs. SCS: 95,8 %; $p=0,901$). Dies gilt gleichermaßen für die **WP01-Studie**, bei der nach einem 1 Jahr die respektiven Anteile in den Vergleichsgruppen 92,6 % und 96,9 % waren ($p = 0,128$).

Endpunkt Transplantatüberleben und Vermeidung von Re-Transplantationen

Die Anzahl der nach 6 Monaten noch funktionierenden Transplantate lag in der **WP01-Studie** im NMP-Arm und im SCS-Arm jeweils bei 97,6 % ($p > 0,999$). Bei **Nasralla 2018** mit 1-jähriger Nachbeobachtung war der Unterschied ebenfalls nicht signifikant (NMP: 95,0 % vs. SCS: 96,0 %; $p=0,695$). Ein primäres Transplantatversagen wurde bei **Nasralla 2018** nur einmal in der NMP-Gruppe (0,8 %) beobachtet und keinmal in der SCS-Gruppe ($p = 0,516$). Ein solches primäres Versagen des Lebertransplantats trat in der **WP01-Studie** 1-mal (1/135; 0,7 %) im NMP-Arm und 2-mal (2/129; 1,6 %) im SCS-Arm auf. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,600$).

Endpunkt Krankenhausverweildauer

Für diesen Endpunkt zeigten sich in der Studie **Nasralla 2018** mit jeweils 15 Tagen keine Unterschiede. Nach den Ergebnissen der **WP01-Studie** war der Unterschied von 14,3 Tagen (NMP) zu 13,3 Tagen (SCS) ($p = 0,647$) statistisch nicht signifikant.

Endpunkt Intensivstationsverweildauer

Für die Studie **Nasralla 2018** wird berichtet, dass beide Patientengruppen im Mittel 4 Tage auf der Intensivstation versorgt wurden ($p = 0,339$), entsprechende Ergebnisse der **WP01-Studie** weisen einen statistisch nicht signifikanten Unterschied von 4,6 Tagen (NMP) zu 4,2 Tagen (SCS) aus ($p = 0,640$).

Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der **WP01-Studie** wurden unerwünschte Ereignisse bis zu einem Jahr nach Transplantation in größerer Breite erfasst, soweit die Patientinnen und Patienten die Studie regulär beendet hatten. Bei den hepatobiliären Störungen kam es im NMP-Arm in 12,5 % (17/136) und im SCS-Arm in 5,3 % (7/131) zu anastomotischen biliären Strikturen ($p=0,043$), ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der NMP-Gruppe. Eine ischämische Cholangiopathie wurde in beiden Gruppen selten beobachtet (NMP: 1,5 % [2/136]; SCS: 0,8 % [1/131]; $p=0,683$). Transplantatdysfunktionen traten in der NMP-Gruppe in 10,3 % (14/136) auf und in 4,6 % (6/131) in der SCS-Gruppe ($p=0,079$). Abstoßungsreaktionen der transplantierten Lebern ergaben sich im NMP-Arm in 5,9 % (8/136) und im SCS-Arm in 12,2 % (16/131) ($p=0,072$). Bei den vaskulären Komplikationen zeigten sich mit Ausnahme der Leberarterienthrombose (NMP: 2,9 % [4/136]; SCS: 0,8 % [1/131]; $p=0,246$) keine nennenswerten Unterschiede.

Endpunkt Lebensqualität

Keine der 3 RCTs hat zu diesem Endpunkt verwertbare Ergebnisse berichtet. In der **WP01-Studie** wurde mit dem EQ-5D-5L der subjektive Gesundheitszustand als Endpunkt erhoben und Daten zu den Nutzwerten berichtet. Die Nutzwerte werden nicht als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet, da der der Berechnung zugrunde liegende Tarif bevölkerungsbezogen und nicht auf Basis einer für die Fragestellung geeigneten Patientenpopulation generiert wurde.

Zusammenfassung

In den 3 herangezogenen RCTs zeigt sich bei einer übergreifenden Betrachtung von nur bzw. überwiegend auf DBD-Leberspenden und von auf kombinierten DBD-DCD-Gruppen bezogene Transplantationsergebnisse weder für die Transplantierten noch für die transplantierten Organe ein Unterschied in den Überlebensraten. Ohne auf den Spendertyp (DBD vs. DCD) bzw. die Organqualität bezogene Subgruppenanalysen kann die Beobachtung geringerer Leberverwurfsraten im NMP-Arm der Studie **Nasralla 2018** nicht als Vorteil der Methode interpretiert werden, da in Deutschland keine DCD-Lebern transplantiert werden, bei denen ein gegenüber DBD-Lebern erhöhtes Transplantationsrisiko besteht. Die beiden anderen RCTs zeigen DBD-DCD-übergreifend keine signifikant verschiedenen Verwurfsraten. Dass in **PROTECT** eine deutlich reduzierte Verwurfsrate von DCD-Lebern unter NMP beobachtet wurde und sich gleichzeitig kein Unterschied in der Verwurfsrate bei DBD-Lebern zeigte, stützt die Vermutung, dass ein Vorteil bei der Verwurfsrate bei den hier allein bewertungsrelevanten DBD-Lebern deutlich schwächer oder möglicherweise gar nicht vorhanden ist. Ebenfalls für die Rate an Re-Transplantationen sowie Krankenhaus- und Intensivstationsverweildauer ergeben sich keine signifikanten Unterschiede für die NMP- und SCS-Gruppe. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigen sich nur gering ausgeprägte Differenzen, die wechselweise zugunsten oder zuungunsten von NMP oder SCS ausfielen und

sich nur im Falle der anastomotisch biliären Strikturen in einer Studie statistisch signifikant zum Nachteil der NMP darstellten.

Zusammenfassend lässt sich für den Vergleich der NMP mit SCS auf Basis der vorliegenden Daten der 3 herangezogenen RCTs weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der NMP erkennen. Es ließen sich zwar in 3 Fällen statistisch signifikante Unterschiede zeigen, die sich jedoch in einem Fall auf in Deutschland nicht relevante DCD-Lebern bezogen. Die beiden weiteren Fälle sind ohne entsprechende Subgruppenanalysen beschränkt auf die in Deutschland ausschließlich transplantierten DBD-Spenderlebern nicht interpretierbar.

2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen

2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Als andere aussagekräftige Unterlagen für die Bewertung, jenseits der systematisch ermittelten Literatur, werden im Übermittlungsformular die beiden Übersichtsarbeiten Jia 2020 [78] und Michelotto 2021 [79] angeführt (Abschnitt IIIA.5.7, S. 44).

2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die beiden Publikationen dienten als weitere Informationsquelle. Es erfolgte eine Sichtung der Referenzlisten und 3 dabei identifizierte nicht randomisierte Studien wurden hinsichtlich ihrer Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft (Tabelle 1).

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

In Abschnitt IIIA.5.8 des Übermittlungsformulars wird auf die randomisierte PROTECT-Studie [20] eingegangen. „Die wichtigsten patienten-relevanten Ergebnisse der Studie mit 300 Patienten an 20 US-amerikanischen Lebertransplantationszentren können wie folgt zusammengefasst werden“:

- Die Beurteilungsmöglichkeiten über den Zustand des Spenderorgans mit Hilfe der NMP ermögliche eine Eliminierung von Spenderorganen mit signifikanter Pathologie, was die Sicherheit für die transplantierten Empfängerinnen und Empfänger maximiere.
- Die Verwendung der NMP führe zu einer Reduzierung der EAD, dem Nichtfunktionieren des Transplantates innerhalb der ersten 7 Tage. Die Studie zeige, dass sich das Risiko eines Transplantatversagens, die Intensivstationsverweildauer und die Krankenhausverweildauer sowie das Risiko einer hämodynamischen Instabilität nach der Transplantation verringere.

- Zudem sei die Rate der ischämischen biliären Komplikationen nach Anwendung der NMP im Vergleich zur SCS geringer, was sich zugunsten der Lebensfähigkeit der Transplantate auswirke.

Zusammenfassend könnten durch die Steigerung der Organqualität durch die Anwendung der NMP und der damit besseren Ausschöpfung des vorhandenen Spenderpools 200 Organe pro Jahr mehr transplantiert werden.

2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

In Abschnitt IIIA.5.8 des Übermittlungsformulars findet sich abweichend von Überschrift und Ausfüllhinweisen keine zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes, sondern ausschließlich eine Beschreibung der Ergebnisse der Studie PROTECT. Deren Ergebnisse werden in diesem Bericht in Abschnitt 2.4.2 kommentiert. In diesem Abschnitt 2.6.2 findet sich nachfolgend die Zusammenfassung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode basierend auf allen eingereichten Unterlagen.

Zur Bewertung der NMP mit Funktionsüberwachung bei Patientinnen und Patienten mit Indikation zur Lebertransplantation gemäß § 137h wurden insgesamt 3 RCTs mit verwertbaren Daten herangezogen, und weitere 31 vorgelegte bzw. über die eingereichten systematischen Übersichten identifizierte Studien nicht berücksichtigt, da sie beispielsweise eine andere Prüfintervention untersuchen oder einer zu niedrigen Evidenzstufe angehören (siehe Abschnitt 2.3.2).

Zur Fragestellung wurden die Ergebnisse der randomisierten Studien **Nasralla 2018**, **PROTECT** und der **WP01**-Studie herangezogen, deren qualitative Ergebnissicherheit als mindestens mäßig eingeschätzt wird (Siehe Abschnitt 2.3.2 „Studiencharakteristika“). Da in Deutschland nur DBD-Lebern transplantiert werden dürfen, wurde dies als Merkmal des Anwendungsgebietes bestimmt und die patientenrelevanten Ergebnisse der 3 RCTs im Abschnitt 2.4.2 getrennt danach dargestellt, ob Resultate für Populationen aus erkennbar mindestens 80% DBD-Transplantationsfällen vorlagen, oder ob aus den RCTs kombinierte DCD-DBD-Ergebnisse berichtet wurden.

Die RCTs **Nasralla 2018** (121 NMP vs. 101 SCS), **PROTECT** (153 NMP vs. 147 SCS) und die **WP01**-Studie (136 NMP vs. 131 SCS) untersuchten Transplantationsfälle mit eingeschränkt und uneingeschränkt vermittelbaren Lebern inklusive DCD-Spenderorganen. Alle 3 Studien zeigen bis auf 3 Ausnahmen nur bei Surrogatendpunkten oder anderen nicht-patientenrelevanten Endpunkten zur Leberfunktion (z. B. EAD oder Leberperfusionsschäden) statistisch signifikante Effekte zugunsten der NMP.

In einer hier aufgrund fehlender Daten nur sehr eingeschränkt möglichen fokussierten Betrachtung von Ergebnissen von DBD-Lebertransplantationen (z. B. 86% DBD-Lebern in

PROTECT) zeigt sich studienübergreifend für keinen patientenrelevanten Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, der auf einen Nutzen der NMP gegenüber der SCS hindeutet.

Bei Betrachtung von Studien, die die Ergebnisse von DBD- und DCD-Leberspenden gemeinsam berichten, finden sich nur in 3 Fällen statistisch signifikante Unterschiede bei patientenrelevanten Endpunkten. In 1 RCT wurde der Unterschied bei der Komplikation der anastomotisch biliären Strikturen nach Transplantation zuungunsten der NMP statistisch signifikant. In **PROTECT** zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt bei der Leberverwurfsrate zugunsten der NMP, allerdings ausschließlich bei Betrachtung der in Deutschland nicht relevanten DCD-Lebern. Eine weitere RCT zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Effekt bei der Leberverwurfsrate zugunsten der NMP, der aber gleichfalls mit hoher Wahrscheinlichkeit primär auf unterschiedliche Nutzungsraten von DCD-Lebern zurückzuführen sein könnte. Insgesamt lässt der Studienpool aufgrund fehlender Subgruppenanalysen nur sehr eingeschränkt Aussagen für die in Deutschland ausschließlich transplantierten DBD-Spenderorgane zu. Gleiches gilt für die Frage, ob die Methode ggf. nur für Lebern mit einem bestimmten Transplantationsrisiko einen Nutzen birgt. Insgesamt lässt sich auf Basis der eingereichten Unterlagen zum Vergleich der NMP mit SCS weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode erkennen im Sinne von § 137h Abs. 1 Satz 4 SGB V.

3 Bewertung gemäß § 137h SGB V

Die vorliegenden Unterlagen beziehen sich auf eine Bewertung gemäß § 137h SGB V für die Methode Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten unter Vermeidung einer Kaltkonservierung.

Für die Bewertung der NMP im Vergleich zu SCS wurden 3 RCTs herangezogen. In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse keinen Vorteil der NMP in Hinblick auf die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte. Auf Basis der eingereichten Bewertungsunterlagen lässt sich insgesamt für den Vergleich der NMP mit SCS weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode erkennen im Sinne von § 137h Abs. 1 Satz 4 SGB V.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie

Das Übermittlungsformular enthält keine Angaben zu einer möglichen Erprobungsstudie.

4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Grundsätzlich ergibt das vorliegende Bewertungsergebnis die Notwendigkeit einer Erprobungsstudie. Zum aktuellen Zeitpunkt wird es jedoch als nicht sinnvoll erachtet, die Planung einer Erprobungsstudie vorzunehmen. Dem liegt zugrunde, dass weitere Daten wie bspw. aus Subgruppenanalysen zu DBD- und DCD-Spenderorganen der 2 RCTs **Nasralla 2018** und **WP01**, idealerweise aber auch aus der RCT **PROTECT**, notwendig wären, um eine genauere Bewertung vornehmen zu können. Denn DCD-Spenderorgane weisen – unabhängig vom Aspekt fehlender rechtlicher Zulässigkeit in Deutschland – nach Analysen von mehr als 5700 Lebertransplantationen im Eurotransplant-Verbund prognostisch ein erhöhtes Risiko für ein kürzeres Gesamtüberleben der Transplantierten auf [76]. Auch die Beobachtung in der **PROTECT-Studie**, dass trotz vorhergehender Organ-Randomisierung im NMP-Arm letztlich doppelt so häufig DCD-Spenderlebern wie im SCS-Arm mit durchgängiger Kaltkonservierung transplantiert wurden und die Nutzungsraten von DBD-Lebern in beiden Armen annähernd gleich waren, deutet in Verbindung mit der in Abschnitt 2.4.2 erwähnten Autorenaussage von **Nasralla 2018**, dass bei zweifelhafter Organqualität in den SCS-Arm randomisierte Lebern anschließend häufiger verworfen wurden, darauf hin, dass die transplantierenden Operateure selbst qualitätsbedingte Vorbehalte insbesondere gegenüber DCD-Spenderorganen gehabt haben könnten. Um eine mögliche Effektmodifikation der Transplantationsergebnisse durch den Organspendertyp in den 3 für die Bewertung herangezogenen RCTs analysieren zu können, sind also Ergebnisse diesbezüglicher Subgruppenanalysen erforderlich.

Dies unterstreicht die Möglichkeit, dass die Methode für einen spezifischeren Anwendungsbereich einen Nutzen haben könnte. In keiner der 3 RCTs wurden jedoch separate organeignungsbezogene Daten für „uneingeschränkt“ und „eingeschränkt“ (extended criteria donation [ECD]) vermittelbare Lebern berichtet, wie sie von BAeK [14] und Eurotransplant [80] beispielsweise anhand von Spenderalter, Intensivtherapie des Spenders, BMI oder Steatose differenziert werden. Entsprechende Subgruppenanalysen mit Bezug zu Spenderrisiko und Organqualität erscheinen daher ebenfalls notwendig, um analog zum Organspendertyp (DCD vs. DBD) mögliche Effektmodifikatoren mit deren Richtung und Stärke beurteilen zu können. Denkbar ist beispielsweise, dass sich für die Subgruppe eingeschränkt vermittelbarer Lebern von geringerer Organqualität (ECD-Lebern) ein Effekt zugunsten einer durchgängigen NMP zeigen könnte. Dieser könnte durch den Anteil uneingeschränkt vermittelbarer Lebern in den vorliegenden RCTs überdeckt worden sein. Ebenso ist umgekehrt denkbar, dass die Schädlichkeit der Methode bei uneingeschränkt vermittelbaren Lebern

durch den Anteil eingeschränkt vermittelbarer Lebern in den 3 vorliegenden RCTs verdeckt wird.

Daher sollten diesbezüglich Studienberichte und entsprechende Auswertungen angefragt werden, die bei Zusammenführung der 3 Studienpopulationen auch eine noch aussagekräftigere Bewertung mittels einer Metaanalyse erlauben würden. Auf Basis dieser weiteren Auswertungen zu den abgeschlossenen Studien könnte

- a) sich bereits ein Nutzen oder Schaden der NMP bei Empfängern von Spenderlebern ergeben, oder
- b) sich bereits die Unwirksamkeit der Methode zeigen, oder
- c) aufgrund weiterbestehender qualitativer oder quantitativer Schwächen das Bewertungsergebnis gleichbleiben.

Träte der letzte Fall ein, würde eine Analyse der verbliebenen qualitativen oder quantitativen Schwächen in der Datenlage eine inhaltlich fundierte Konzeption der notwendigen Erprobungsstudie ermöglichen.

Da sich unter den laufenden oder geplanten Studien – soweit vorgelegt – keine Studie identifizieren lässt, die einen Vergleich von NMP unter Vermeidung einer Kaltkonservierung versus SCS ermöglichen könnte, ist es nicht erfolgsversprechend, durch Aussetzung des Verfahrens auf die Beantwortung dieser Forschungsfrage zu warten.

Zusammenfassend sollte eine Erprobungsstudie erst konzipiert werden, wenn klar ist, dass eine Bewertung des Nutzens, des Schadens und der Unwirksamkeit nicht bereits mithilfe von Subgruppenanalysen vorhandener Studien möglich ist bzw. auf dieser Basis die notwendigen Informationen für eine sinnvolle Studienplanung vorliegen.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Die Erfolgsaussichten der Erprobung hängen ähnlich wie die grundsätzliche Notwendigkeit der Erprobung von weiteren Auswertungen zu den bereits abgeschlossenen Studien [13,20,31] ab. Erst wenn diese Daten in der Bewertung berücksichtigt werden können, ist eine Einschätzung möglich, ob, und wenn ja, in welcher Ausgestaltung eine Erprobungsstudie als sinnvoll angesehen wird.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Jena. Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Bezeichnung der Methode: Einsatz einer normothermen und pulsatilen Organkonservierung mit Funktionsüberwachung bei einer Lebertransplantation [online]. 2021 [Zugriff: 16.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/123-1367-167/Informations%C3%BCbermittlung_Organkonservierung_BVh-21-001.pdf.
3. Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Jena. Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Bezeichnung der Methode: Einsatz einer normothermen und pulsatilen Organkonservierung mit Funktionsüberwachung bei einer Lebertransplantation - Abschnitt IIIA [unveröffentlicht]. 2023.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
5. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Nicht-alkoholische Fettlebererkrankungen [online]. 2015 [Zugriff: 02.12.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-025I_S25_NASH_Nicht_alkoholische_Fettlebererkrankung_2020-02-abgelaufen.pdf.
6. Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms; Version 1.0 [online]. 2013 [Zugriff: 02.12.2021]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-053OL.html>.
7. Eurotransplant International Foundation. Statistics Report Library; Preliminary Monthly Statistics Eurotransplant, October 2019 [online]. 2019 [Zugriff: 08.10.2021]. URL: <https://statistics.eurotransplant.org/>.
8. British Standards Institution. EC Certificate - Full Quality Assurance System [unveröffentlicht]. 2017.

9. XVIVO Perfusion. Informationsergänzung zu einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V; Methode: Einsatz einer normothermen und pulsatilen Organkonservierung mit Funktionsüberwachung bei einer Lebertransplantation [online]. 2021 [Zugriff: 16.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9677/2023-07-20_137h_BVh-21-001_Bewertungsvoraussetzungen_OCS-Leber_TrG-Anlage.pdf.
10. Organox. Informationsergänzung zu einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V; Methode: Einsatz einer normothermen und pulsatilen Organkonservierung mit Funktionsüberwachung bei einer Lebertransplantation [online]. 2021 [Zugriff: 16.08.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9677/2023-07-20_137h_BVh-21-001_Bewertungsvoraussetzungen_OCS-Leber_TrG-Anlage.pdf.
11. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz - TPG) [online]. 2021 [Zugriff: 28.07.2023]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/tpg/TPG.pdf>.
12. Kuizenga M. Brochure LiA: Liver Assist. 2020.
13. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. Nature 2018; 557(7703): 50-56. <https://dx.doi.org/10.1038/s41586-018-0047-9>.
14. Bundesärztekammer. Richtlinie gem. § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 und 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lebertransplantation [online]. 2023 [Zugriff: 28.07.2023]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Ueber_uns/Richtlinien_Leitlinien_Empfehlungen/RiliOrgaWIOvLeberTx20230121.pdf.
15. Eurotransplant International Foundation. Annual Report 2022 [online]. 2023 [Zugriff: 28.07.2023]. URL: https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2023/06/ETP_AR2022_LR_def.pdf.
16. EUnetHTA JA3WP6B2-2 Authoring Team. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness [online]. 2019 [Zugriff: 14.08.2023]. URL: https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/01/EUnetHTA_Guideline_Information_Retrieval_v2-0.pdf.
17. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.2; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2021 [Zugriff: 17.02.2022]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6.1/chapter-4-tech-suppl>.

18. Sladek RM, Tieman J, Currow DC. Searchers be aware: limiting PubMed searches to 'humans' loses more than you think. *Intern Med J* 2010; 40(1): 88-89.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1445-5994.2009.02126.x>.
19. Knelangen M, Hausner E, Metzendorf MI et al. Trial registry searches for randomized controlled trials of new drugs required registry-specific adaptation to achieve adequate sensitivity. *J Clin Epidemiol* 2018; 94: 69-75.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.11.003>.
20. Markmann JF, Abouljoud MS, Ghobrial RM et al. Impact of Portable Normothermic Blood-Based Machine Perfusion on Outcomes of Liver Transplant: The OCS Liver PROTECT Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2022; 157(3): 189-198.
<https://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2021.6781>.
21. Markmann JF, Abouljoud M, Ghobrial M et al. Clinical Impact of Portable Normothermic Blood-based Perfusion and Assessment with The Organ Care System (OCS) Liver System in Liver Transplantation: Results of The PROTECT Randomized Controlled Multicenter Trial [unveröffentlicht].
22. Transmedics. Clinical Evaluation Report: Organ Care System (OCS) Liver System [unveröffentlicht]. 2020.
23. University of Oxford. Work Package 2 (WP2) - Normothermic Liver Perfusion Vs Cold Storage in Liver Transplants [online]. 2018 [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN39731134>.
24. Ghinolfi D, Rreka E, De Tata V et al. Pilot, Open, Randomized, Prospective Trial for Normothermic Machine Perfusion Evaluation in Liver Transplantation From Older Donors. *Liver Transpl* 2019; 25(3): 436-449. <https://dx.doi.org/10.1002/lt.25362>.
25. Azienda Ospedaliero, Universitaria Pisana. Efficacy Evaluation of Normothermic Perfusion Machine Preservation in Liver Transplant Using Very Old Donors (CEFEMA) [online]. 2016 [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02940600>.
26. Bral M, Gala-Lopez B, Bigam D et al. Preliminary Single-Center Canadian Experience of Human Normothermic Ex Vivo Liver Perfusion: Results of a Clinical Trial. *Am J Transplant* 2017; 17(4): 1071-1080. <https://dx.doi.org/10.1111/ajt.14049>.
27. Ravikumar R, Jassem W, Mergental H et al. Liver Transplantation After Ex Vivo Normothermic Machine Preservation: A Phase 1 (First-in-Man) Clinical Trial. *Am J Transplant* 2016; 16(6): 1779-1787. <https://dx.doi.org/10.1111/ajt.13708>.
28. Selzner M, Goldaracena N, Echeverri J et al. Normothermic ex vivo liver perfusion using steen solution as perfusate for human liver transplantation: First North American results. *Liver Transpl* 2016; 22(11): 1501-1508. <https://dx.doi.org/10.1002/lt.24499>.

29. Mergental H, Laing RW, Kirkham AJ et al. Transplantation of discarded livers following viability testing with normothermic machine perfusion. *Nat Commun* 2020; 11(1): 2939. <https://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-16251-3>.
30. Quintini C, Del Prete L, Simioni A et al. Transplantation of declined livers after normothermic perfusion. *Surgery* 2022; 171(3): 747-756. <https://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2021.10.056>.
31. Organox. WP01 - Normothermic Liver Preservation [online]. 2021 [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02775162>.
32. van Rijn R, Schurink IJ, de Vries Y et al. Hypothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation - A Randomized Trial. *N Engl J Med* 2021; 384(15): 1391-1401. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2031532>.
33. Czigan Z, Pratschke J, Fronck J et al. Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion Reduces Early Allograft Injury and Improves Post-transplant Outcomes in Extended Criteria Donation Liver Transplantation From Donation After Brain Death: Results From a Multicenter Randomized Controlled Trial (HOPE ECD-DBD). *Ann Surg* 2021; 274(5): 705-712. <https://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000005110>.
34. Transmedics. OCS Liver PROTECT Trial: Preserving and Assessing Donor Livers for Transplantation (PROTECT) [online]. 2021 [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02522871>.
35. Bral M, Dajani K, Leon Izquierdo D et al. A Back-to-Base Experience of Human Normothermic Ex Situ Liver Perfusion: Does the Chill Kill? *Liver Transpl* 2019; 25(6): 848-858. <https://dx.doi.org/10.1002/lt.25464>.
36. Dixon W, Sheetz K, Adelman D et al. Real-world implementation of normothermic machine perfusion: A detailed analysis of intraoperative and early postoperative impact. *Clin Transplant* 2023; e15049. <https://dx.doi.org/10.1111/ctr.15049>.
37. Dutkowski P, Polak WG, Muiesan P et al. First Comparison of Hypothermic Oxygenated PERfusion Versus Static Cold Storage of Human Donation After Cardiac Death Liver Transplants: An International-matched Case Analysis. *Ann Surg* 2015; 262(5): 764-770; discussion 770-761. <https://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000001473>.
38. Hoyer DP, Mathe Z, Gallinat A et al. Controlled Oxygenated Rewarming of Cold Stored Livers Prior to Transplantation: First Clinical Application of a New Concept. *Transplantation* 2016; 100(1): 147-152. <https://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000915>.
39. Hoyer DP, Benko T, Manka P et al. Long-term Outcomes After Controlled Oxygenated Rewarming of Human Livers Before Transplantation. *Transplant Direct* 2020; 6(4): e542. <https://dx.doi.org/10.1097/TXD.0000000000000987>.

40. Liu Q, Hassan A, Pezzati D et al. Ex Situ Liver Machine Perfusion: The Impact of Fresh Frozen Plasma. *Liver Transpl* 2020; 26(2): 215-226. <https://dx.doi.org/10.1002/lt.25668>.
41. Mueller M, Kalisvaart M, O'Rourke J et al. Hypothermic Oxygenated Liver Perfusion (HOPE) Prevents Tumor Recurrence in Liver Transplantation From Donation After Circulatory Death. *Ann Surg* 2020; 272(5): 759-765. <https://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000004258>.
42. Patrono D, Surra A, Catalano G et al. Hypothermic Oxygenated Machine Perfusion of Liver Grafts from Brain-Dead Donors. *Sci Rep* 2019; 9(1): 9337. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-45843-3>.
43. King's College Hospital. Clinical investigation to assess the safety and performance of the Organox Metra, for normothermic perfusion of livers, prior to transplantation and to compare with retrospective data from matched controls [online]. 2018 [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN14355416>.
44. Rayar M, Beaurepaire JM, Bajeux E et al. Hypothermic Oxygenated Perfusion Improves Extended Criteria Donor Liver Graft Function and Reduces Duration of Hospitalization Without Extra Cost: The PERPHO Study. *Liver Transpl* 2021; 27(3): 349-362. <https://dx.doi.org/10.1002/lt.25955>.
45. Schlegel A, Muller X, Kalisvaart M et al. Outcomes of DCD liver transplantation using organs treated by hypothermic oxygenated perfusion before implantation. *J Hepatol* 2019; 70(1): 50-57. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.005>.
46. van Rijn R, Karimian N, Matton APM et al. Dual hypothermic oxygenated machine perfusion in liver transplants donated after circulatory death. *Br J Surg* 2017; 104(7): 907-917. <https://dx.doi.org/10.1002/bjs.10515>.
47. van Rijn R, van Leeuwen OB, Matton APM et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion reduces bile duct reperfusion injury after transplantation of donation after circulatory death livers. *Liver Transpl* 2018; 24(5): 655-664. <https://dx.doi.org/10.1002/lt.25023>.
48. Cardini B, Oberhuber R, Fodor M et al. Clinical Implementation of Prolonged Liver Preservation and Monitoring Through Normothermic Machine Perfusion in Liver Transplantation. *Transplantation* 2020; 104(9): 1917-1928. <https://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000003296>.
49. Ceresa CDL, Nasralla D, Watson CJE et al. Transient Cold Storage Prior to Normothermic Liver Perfusion May Facilitate Adoption of a Novel Technology. *Liver Transpl* 2019; 25(10): 1503-1513. <https://dx.doi.org/10.1002/lt.25584>.

50. Matton APM, de Vries Y, Burlage LC et al. Biliary Bicarbonate, pH, and Glucose Are Suitable Biomarkers of Biliary Viability During Ex Situ Normothermic Machine Perfusion of Human Donor Livers. *Transplantation* 2019; 103(7): 1405-1413.
<https://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000002500>.
51. Lembach H, McKay S, Hann A et al. NAPLES study (normothermic machine perfusion of the liver to enable the sickest first): preliminary results. *Transplantation* 2020; 104(S3): S248.
<https://dx.doi.org/10.1097/01.tp.0000699716.34046.6d>.
52. The Cleveland Clinic. Pilot Study to Assess Safety and Feasibility of Normothermic Machine Preservation In Human Liver Transplantation [online]. 2020 [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02515708>.
53. Raigani S, De Vries RJ, Carroll C et al. Viability testing of discarded livers with normothermic machine perfusion: Alleviating the organ shortage outweighs the cost. *Clin Transplant* 2020; 34(11): e14069. <https://dx.doi.org/10.1111/ctr.14069>.
54. Reiling J, Butler N, Simpson A et al. Assessment and Transplantation of Orphan Donor Livers: A Back-to-Base Approach to Normothermic Machine Perfusion. *Liver Transpl* 2020; 26(12): 1618-1628. <https://dx.doi.org/10.1002/lt.25850>.
55. van Leeuwen OB, de Vries Y, Fujiyoshi M et al. Transplantation of High-risk Donor Livers After Ex Situ Resuscitation and Assessment Using Combined Hypo- and Normothermic Machine Perfusion: A Prospective Clinical Trial. *Ann Surg* 2019; 270(5): 906-914.
<https://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000003540>.
56. de Vries Y, Matton APM, Nijsten MWN et al. Pretransplant sequential hypo- and normothermic machine perfusion of suboptimal livers donated after circulatory death using a hemoglobin-based oxygen carrier perfusion solution. *Am J Transplant* 2019; 19(4): 1202-1211. <https://dx.doi.org/10.1111/ajt.15228>.
57. Mergental H, Perera MT, Laing RW et al. Transplantation of Declined Liver Allografts Following Normothermic Ex-Situ Evaluation. *Am J Transplant* 2016; 16(11): 3235-3245.
<https://dx.doi.org/10.1111/ajt.13875>.
58. Laing RW, Mergental H, Yap C et al. Viability testing and transplantation of marginal livers (VITTAL) using normothermic machine perfusion: study protocol for an open-label, non-randomised, prospective, single-arm trial. *BMJ Open* 2017; 7(11): e017733.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017733>.
59. University of Birmingham. Viability Testing and Transplantation of Marginal Livers (VITTAL) [online]. 2020 [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02740608>.

60. Watson CJ, Kosmoliaptsis V, Randle LV et al. Preimplant Normothermic Liver Perfusion of a Suboptimal Liver Donated After Circulatory Death. *Am J Transplant* 2016; 16(1): 353-357. <https://dx.doi.org/10.1111/ajt.13448>.
61. Watson CJE, Kosmoliaptsis V, Randle LV et al. Normothermic Perfusion in the Assessment and Preservation of Declined Livers Before Transplantation: Hyperoxia and Vasoplegia- Important Lessons From the First 12 Cases. *Transplantation* 2017; 101(5): 1084-1098. <https://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000001661>.
62. Watson CJE, Kosmoliaptsis V, Pley C et al. Observations on the ex situ perfusion of livers for transplantation. *Am J Transplant* 2018; 18(8): 2005-2020. <https://dx.doi.org/10.1111/ajt.14687>.
63. Azienda Ospedaliero, Universitaria Pisana. Comparison of Hypothermic Versus Normothermic Ex-vivo Preservation. (DCDNet) [online]. 2021 [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04744389>.
64. Charite University. Hypothermic Oxygenated (HOPE) Versus Normothermic Machine Perfusion (NMP) in Human Liver Transplantation (HOPE-NMP) [online]. 2021 [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04644744>.
65. Charité. „Multizentrische Studie zur Untersuchung der Auswirkungen der hypothermen (HOPE) oder normothermen (NMP) maschinellen Perfusion im Vergleich zur konventionellen kalten Lagerung auf die Spenderorgane im Rahmen der Lebertransplantation; eine prospektiv randomisierte Studie (HOPE-NMP)“ [online]. 2023 [Zugriff: 27.07.2023]. URL: https://lebertransplantation.eu/fileadmin/Dokumente/Studien/201201_HOPE_NMP_Berlin.pdf.
66. Instituto de Investigacion Sanitaria La Fe. Efficacy of Ex-situ Normothermic Perfusion Versus Cold Storage in the Transplant With Steatotic Liver Graft. (ORGANOXLAFE) [online]. 2019 [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03930459>.
67. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. AHP Plateform of Normothermic Perfusion for Rehabilitation of Hepatic Grafts (PENOFOR) [online]. 2019 [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04154696>.
68. Washington University School of Medicine. RESTORE Declined Livers Study [online]. 2020 [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04483102>.
69. The Cleveland Clinic. Safety and Feasibility of Normothermic Machine Perfusion to Preserve and Evaluate Orphan Livers [online]. 2021 [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03456284>.

70. The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University. A Pilot Study to Assess Safety and Feasibility of Normothermic Machine Perfusion In Liver Transplantation With Modified Procurement and Implantation Technique [online]. 2017 [Zugriff: 28.07.2023]. URL: <https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=20665>.
71. Transmedics. OCS Liver DCD Trial [online]. 2021 [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04194437>.
72. Transmedics. OCS Liver PROTECT Continued Access Protocol [online]. 2021 [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04186221>.
73. University Health Network. Using Ex-vivo Normothermic Machine Perfusion With the Organox Metra Device to Store Human Livers for Transplantation [online]. 2020 [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02478151>.
74. University of Alberta. Normothermic Liver Preservation Trial [online]. 2023 [Zugriff: 28.07.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03089840>.
75. University of Oxford. Post Static Cold Storage Normothermic Machine Liver Perfusion [online]. 2017 [Zugriff: 28.07.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03176433>.
76. Braat AE, Blok JJ, Putter H et al. The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. *Am J Transplant* 2012; 12(10): 2789-2796. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04195.x>.
77. OrganOx. A multicenter randomized controlled trial to compare the efficacy of exvivo normothermic machine perfusion with static cold storage in human liver transplantation; WP01 US Trial Protocol [unveröffentlicht]. 2016.
78. Jia J, Nie Y, Li J et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Machine Perfusion vs. Static Cold Storage of Liver Allografts on Liver Transplantation Outcomes: The Future Direction of Graft Preservation. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 135. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.00135>.
79. Michelotto J, Gassner J, Moosburner S et al. Ex vivo machine perfusion: current applications and future directions in liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg* 2020; 406(1): 39-54. <https://dx.doi.org/10.1007/s00423-020-02014-7>.
80. Eurotransplant Foundation. Eurotransplant Manual [online]. 2022 [Zugriff: 16.08.2023]. URL: <https://www.eurotransplant.org/allocation/eurotransplant-manual/>.

Anhang A Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Diese Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (medizinisch-fachliche Berater) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 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 den Beratern ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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 Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. 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
Drefs, Dr. Moritz	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Koliogiannis, Dr. Dionysios	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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 von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?