

Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten unter Vermeidung einer Kaltkonservierung

Addendum zum Projekt H21-12

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

ADDENDUM

Projekt: H24-01

Version: 1.0

Stand: 05.08.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1837

DOI: 10.60584/H24-01

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten unter Vermeidung einer Kalkkonservierung – Addendum zum Projekt H21-12

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.06.2024

Interne Projektnummer

H24-01

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/H24-01>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten unter Vermeidung einer Kaltkonservierung; Addendum zum Projekt H21-12 [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/H24-01>.

Schlagwörter

Organkonservierung, Lebertransplantation, Gerätezulassung, Risikoabschätzung, Nutzenbewertung

Keywords

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Lina Rodenhäuser
- Moritz Felsch
- Daniel Fleer
- Wolfram Groß
- Simone Ohlwein

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Hintergrund des Addendums und Datensituation in H21-12.....	2
2.2 Ergebnisse	4
2.2.1 Vorliegende Daten zum DBD-Kollektiv und zu DBD-Subgruppenanalysen.....	4
2.2.2 Ergebnisse zu Gesamtmortalität nach 1 Jahr	4
2.2.3 Ergebnisse zu Transplantatverlust nach 1 Jahr	8
2.2.4 Ergebnisse zu Organverwurf nach Randomisierung	12
3 Bewertung gemäß § 137h SGB V	16
4 Ergänzende Information zur laufenden Studie HOPE-NMP	17
5 Literatur	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Im Rahmen der §-137h-Bewertung H21-12 herangezogene abgeschlossene Studien.....	2
Tabelle 2: Ergebnisse – Gesamtmortalität nach 1 Jahr, NMP vs. SCS.....	5
Tabelle 3: Ergebnisse – Transplantatverlust nach 1 Jahr, NMP vs. SCS.....	9
Tabelle 4: Ergebnisse – Organverwurf, NMP vs. SCS	13

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Forest Plot – Gesamtmortalität nach 1 Jahr (Odds Ratio), NMP vs. SCS – DBD-Kollektiv	7
Abbildung 2: Forest Plot – Gesamtmortalität nach 1 Jahr (Odds Ratio), NMP vs. SCS – Subgruppenmerkmal Spenderalter	7
Abbildung 3: Forest Plot – Gesamtmortalität nach 1 Jahr (Odds Ratio), NMP vs. SCS – Subgruppenmerkmal Donor Risk Index.....	8
Abbildung 4: Forest Plot – Gesamtmortalität nach 1 Jahr (Odds Ratio), NMP vs. SCS – Subgruppenmerkmal Makrosteatose.....	8
Abbildung 5: Forest Plot – Transplantatverlust nach 1 Jahr (Odds Ratio), NMP vs. SCS – DBD-Kollektiv	10
Abbildung 6: Forest Plot – Transplantatverlust nach 1 Jahr (Odds Ratio), NMP vs. SCS – Subgruppenmerkmal Spenderalter	11
Abbildung 7: Forest Plot – Transplantatverlust nach 1 Jahr (Odds Ratio), NMP vs. SCS – Subgruppenmerkmal Donor Risk Index.....	11
Abbildung 8: Forest Plot – Transplantatverlust nach 1 Jahr (Odds Ratio), NMP vs. SCS – Subgruppenmerkmal Makrosteatose.....	12
Abbildung 9: Forest Plot – Organverwurf (Odds Ratio), NMP vs. SCS – DBD-Kollektiv	14
Abbildung 10: Forest Plot – Organverwurf (Odds Ratio), NMP vs. SCS – Subgruppenmerkmal Spenderalter	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DBD	Donation after Brain Death (Spende nach Hirntod)
DCD	Donation after Circulatory Death (Spende nach Tod durch Herz-Kreislauf-Stillstand)
DRI	Donor Risk Index
ECD	Extended Criteria Donation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NMP	Normotherme Maschinenperfusion
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SCS	Static Cold Storage (statische Kaltlagerung)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

In der vom IQWiG zum 30.08.2024 vorgelegten Bewertung der Extrakorporalen Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten unter Vermeidung einer Kaltkonservierung H21-12 [1] wurde mit Blick auf das Fazit (kein Nutzen, Schaden oder Unwirksamkeit der Methode erkennbar) angeregt, Analysen zu den 3 in die Bewertung eingeschlossenen RCTs anzufragen, um mit Subgruppenanalysen eine aussagekräftigere Bewertung vornehmen zu können. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.06.2024 mit einer ergänzenden Bewertung zum entsprechenden Auftrag H21-12 auf Basis der zwischenzeitlich vorgelegten Analysen beauftragt.

2 Bewertung

2.1 Hintergrund des Addendums und Datensituation in H21-12

Die im Rahmen der ursprünglichen §-137h-Bewertung H21-12 herangezogenen Studien sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Im Rahmen der §-137h-Bewertung H21-12 herangezogene abgeschlossene Studien

Studie	Verfügbare Dokumente	Studientyp	Qualitative Ergebnissicherheit gemäß §-137h-Bewertung
Nasralla 2018	Publikation [2] Studienregistereintrag [3]	RCT	mindestens mäßig
PROTECT	Publikation Markmann 2022 [4] CER-Dokument [5] Studienregistereintrag [6]	RCT	mindestens mäßig
WPO1	Studienregistereintrag [7] Studienprotokoll [8]	RCT	mindestens mäßig

Da in Deutschland nur Lebern von hirntoten Spendern (Donation after Brain Death [DBD]-Lebern) nicht aber Lebern von Menschen mit Herz-Kreislauf-Stillstand ohne Feststellung des Hirntods (Donation-after-Circulatory-Death[DCD]-Lebern) transplantiert werden dürfen, wurde dies in der zugrunde liegenden Bewertung H21-12 als Merkmal des Anwendungsgebietes bestimmt. Über alle 3 RCTs hinweg waren damals aber nur sehr eingeschränkt Aussagen für die in Deutschland ausschließlich transplantierbaren DBD-Spenderorgane möglich. Gleiches galt für die Frage, ob die Methode ggf. nur für Transplantat-lebern von eingeschränkter Qualität vorteilhaft ist. In der Gesamtschau zeigten die Ergebnisse über beide Spendertypen hinweg keinen Vorteil oder Nachteil der Normothermen Maschinenperfusion (NMP) in Hinblick auf die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte. Auf Basis der eingereichten Bewertungsunterlagen ließ sich insgesamt für den Vergleich der NMP mit der statischen Kaltlagerung (SCS) weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode erkennen im Sinne von § 137h Abs. 1 Satz 4 SGB V.

Im Nachgang an die Bewertung wurden vom G-BA Autorenanfragen gestellt mit der Bitte um Auswertungen zu den 3 RCTs beschränkt auf die Transplantation von in Deutschland ausschließlich dafür zugelassenen DBD-Lebern sowie um Subgruppenanalysen dieses Kollektivs zu Spenderalter (unter 50 Jahren vs. 50 Jahre oder älter), Donor Risk Index (DRI, $\leq 1,6$ vs. $> 1,6$) und Makrosteatose ($\leq 20\%$ vs. $> 20\%$). Ziel der Subgruppenanalysen war zu prüfen, ob sich beispielsweise für die Subgruppe von Lebern geringerer Organqualität (50 Jahre oder älter, DRI $> 1,6$ und Makrosteatose $> 20\%$) ein Effekt zugunsten einer NMP unter Vermeidung einer Kaltkonservierung zeigt. Die Auswertungen sollten jeweils die Endpunkte 1-Jahres-Überleben, 1-Jahres-Organüberleben und Leberverwurf nach Randomisierung

umfassen. Daraufhin wurden folgende Unterlagen zu den 3 Studien mit den nachfolgenden Bezeichnungen eingereicht:

- Zu Nasralla 2018
 - Subgruppenanalyse_Nasralla_et_al
- Zu WP01
 - Subgruppenanalyse_WP01
- Zu PROTECT
 - TMDX-G-BA Reponse Jan16 2024
 - PROTECT Tabelle Subgruppen
 - PROTECT Subgruppen Erklärung
 - OLP 1yr subgroup on G-BA table
 - UPDATED OPL Registry Report
 - OCS Liver Clinical Benefits (vertraulich)
 - PROTECT CAP study summary
 - HTA Italien OCS
 - HTA Italien OCS Übersetzung ins Deutsche

Die entsprechend der Anfrage gelieferten Analysen zu den 3 RCTs aus den oben genannten Dokumenten sowie ggf. entsprechende Daten aus der Bewertung H21-12 stellen die Grundlage des vorliegenden Addendums dar.

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientieren sich an den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [9] beschriebenen Grundsätzen.

Abweichend von der Standardmethodik werden in den nachfolgenden Abschnitten alle verwertbaren Ergebnisse zu Subgruppen tabellarisch dargestellt und in Metaanalysen zusammengefasst unabhängig davon, ob der Interaktionstest statistisch signifikant ist oder die Zahl der Ereignisse in einer der Subgruppen unter 10 liegt. Dies dient der Transparenz für den Leser hinsichtlich der eigens für dieses Addendum angeforderten Analysen. Zudem sollten die Daten nicht nur Effektunterschiede zwischen den einzelnen Subgruppenmerkmalen nachweisen, sondern ggf. auch Hinweise zur Konzeption einer Erprobungsstudie geben.

2.2 Ergebnisse

2.2.1 Vorliegende Daten zum DBD-Kollektiv und zu DBD-Subgruppenanalysen

Für die Studie **WP01** lagen entsprechend der Autorenanfrage Ergebnisse gesondert für das DBD-Kollektiv sowie die 3 Subgruppen vor.

Bis auf eine Ausnahme gilt dies auch für die Studie **Nasralla 2018**. Für das Subgruppenmerkmal Makrosteatose wurden keine Ergebnisse zum Cut-off 20 % übermittelt, sondern zur Ausprägung keine/milde vs. mittelgradige/schwere. Dies entspricht einem Cut-off von 30 % [10]. Für eine Einschätzung, ob sich durch die Makrosteatose der gespendeten Lebern eine Effektmodifikation ergibt, wurde diese Abweichung als akzeptabel eingeschätzt und auch diese Subgruppen in die Metaanalysen eingeschlossen.

Für die **PROTECT**-Studie wurden dem G-BA keine der Anfrage entsprechenden Daten zur Verfügung gestellt. Daten für die Subgruppen des DBD-Kollektivs (Spenderalter, DRI, Makrosteatose) lagen somit aus der Studie nicht vor. Da in dieser Studie überwiegend (86,7 %) DBD-Lebern eingeschlossen wurden, sind die publizierten Ergebnisse des Gesamtkollektivs zu den Endpunkten Gesamtmortalität und Transplantatverlust verwertbar. Zum Endpunkt Leberverwurf nach Randomisierung lagen publizierte Ergebnisse für das DBD-Kollektiv vor.

2.2.2 Ergebnisse zu Gesamtmortalität nach 1 Jahr

Die Ergebnisse zu Gesamtmortalität der Transplantierten nach 1 Jahr für das DBD-Kollektiv sowie die Subgruppen des DBD-Kollektivs (Spenderalter, DRI, Makrosteatose) sind in Tabelle 2 dargestellt.

Die Forest Plots der zugehörigen metaanalytischen Zusammenfassungen sind in Abbildung 1 bis Abbildung 4 dargestellt.

Lediglich in der **Studie WP01** wurde im DBD-Kollektiv ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Interventionsgruppe berichtet. In der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse aller 3 eingeschlossenen RCTs zeigt sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied.

Subgruppenanalysen zu den 3 Subgruppenmerkmalen lagen für 2 der 3 eingeschlossenen RCTs vor. Diese sind wegen der sehr wenigen Ereignisse pro Subgruppe auch in der metanalytischen Zusammenfassung nicht zuverlässig interpretierbar. Zusammenfassend lässt sich auf Basis der vorliegenden Daten für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Vor- oder Nachteil der Methode Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten unter Vermeidung einer Kaltkonservierung im Vergleich zur statischen Kaltlagerung erkennen.

Tabelle 2: Ergebnisse – Gesamtmortalität nach 1 Jahr, NMP vs. SCS (mehreseitige Tabelle)

Merkmal Studie Subgruppe	NMP		SCS		NMP vs. SCS	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	OR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
DBD-Kollektiv						
Nasralla 2018	87	4 (4,6)	80	3 (3,8)	1,24 [0,27; 5,71]	0,807
PROTECT ^d	151	9 (6,0)	142	9 (6,3)	0,94 [0,36; 2,43]	0,920
WP01	114	9 (7,9)	114	1 (0,9)	9,69 [1,21; 77,76]	0,010
Spenderalter						
Nasralla 2018						
unter 50 Jahre	26	0 (0)	27	1 (3,7)	0,33 [0,01; 8,56]	0,527
50 Jahre oder älter	61	4 (6,6)	53	2 (3,8)	1,79 [0,31; 10,18]	0,596
WP01						
unter 50 Jahre	33	4 (12,1)	45	1 (2,2)	6,07 [0,65; 57,06]	0,084
50 Jahre oder älter	81	5 (6,2)	69	0 (0)	9,99 [0,54; 184,04]	0,039
Donor Risk Index						
Nasralla 2018 ^e						
≤ 1,6	45	1 (2,2)	32	2 (6,3)	0,34 [0,03; 3,93]	0,425
> 1,6	36	3 (8,3)	37	1 (2,7)	3,27 [0,32; 33,03]	0,313
WP01						
≤ 1,6	68	3 (4,4)	62	0 (0)	6,68 [0,34; 131,95]	0,105
> 1,6	46	6 (13,0)	52	1 (1,9)	7,65 [0,88; 66,14]	0,037
Makrosteatose						
Nasralla 2018						
keine/mild ^f	65	3 (4,6)	69	3 (4,3)	1,06 [0,21; 5,47]	0,999
mäßig/schwer ^g	22	1 (4,5)	11	0 (0)	1,60 [0,06; 42,63]	0,592
WP01 ^h						
≤ 20 %	104	8 (7,7)	100	1 (1)	8,25 [1,01; 67,22]	0,021
> 20 %	10	1 (10)	12	0 (0)	3,95 [0,14; 108,09]	0,342

Tabelle 2: Ergebnisse – Gesamtmortalität nach 1 Jahr, NMP vs. SCS (mehreseitige Tabelle)

Merkmal Studie Subgruppe	NMP		SCS		NMP vs. SCS	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	OR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. eigene Berechnung von OR und 95 %-KI (asymptotisch)</p> <p>c. eigene Berechnung des p-Werts (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [11])</p> <p>d. Daten liegen für das Gesamtkollektiv vor. Im Gesamtkollektiv beträgt der Anteil der DBD-Lebern > 80 % (NMP: 123/151 [81,5 %], SCS: 131/142 [92,3 %]).</p> <p>e. Es fehlen Angaben zum DRI für 6/87 (6,9 %) Spenderlebern aus der NMP-Gruppe und 11/80 (13,8 %) Spenderlebern aus der SCS-Gruppe. Für die insgesamt 7 Todesfälle in der Studie liegt der DRI jeweils vor.</p> <p>f. Bei einer geringgradigen (milden) Steatose sind weniger als 1 Drittel der Hepatozyten betroffen [10].</p> <p>g. Bei einer mittelgradigen (mäßigen) Steatose sind bis zu 2 Drittel der Hepatozyten betroffen, bei einer hochgradigen (schweren) Steatose mehr als 2 Drittel der Hepatozyten [10].</p> <p>h. Es fehlen Angaben zur Makrosteatose für 2/114 (1,8 %) Spenderlebern aus der SCS-Gruppe. Für den 1 aufgetretenen Todesfall in dieser Gruppe liegen Angaben zur Makrosteatose vor.</p> <p>DBD: Spende nach Hirntod; DRI: Donor Risk Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NMP: Normotherme Maschinenperfusion; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; OR: Odds Ratio; SCS: statische Kaltlagerung</p>						

NMP vs. SCS

Gesamtmortalität (nach 1 Jahr)

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

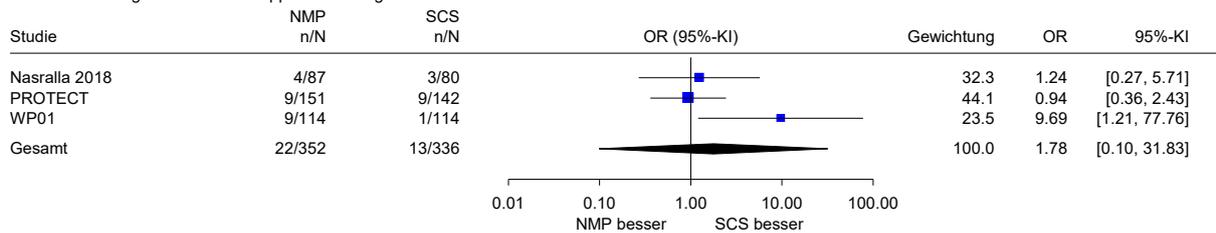


Abbildung 1: Forest Plot – Gesamtmortalität nach 1 Jahr (Odds Ratio), NMP vs. SCS – DBD-Kollektiv

NMP vs. SCS

Gesamtmortalität (nach 1 Jahr)

Subgruppenmerkmal: Spenderalter

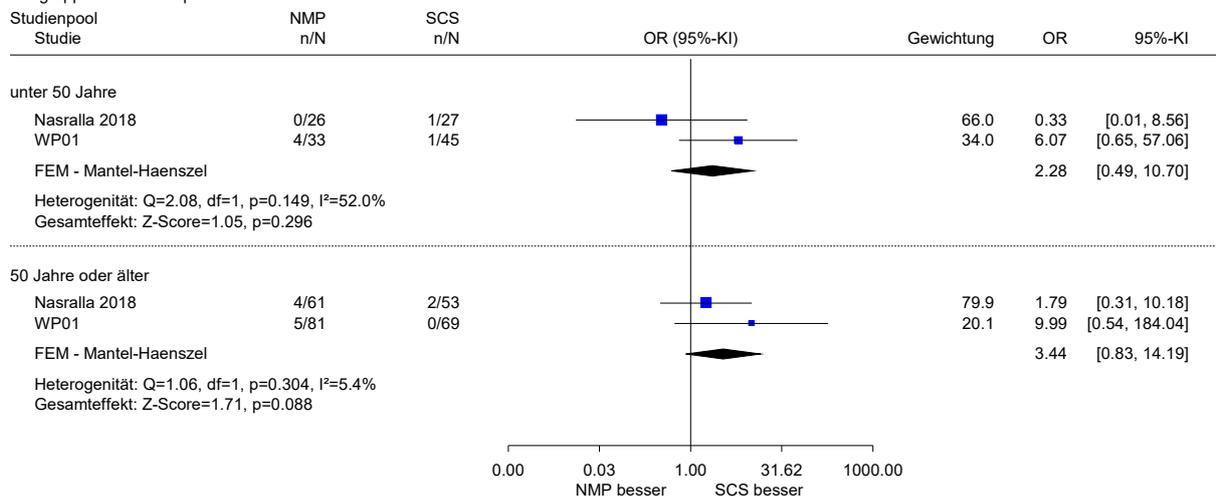


Abbildung 2: Forest Plot – Gesamtmortalität nach 1 Jahr (Odds Ratio), NMP vs. SCS – Subgruppenmerkmal Spenderalter

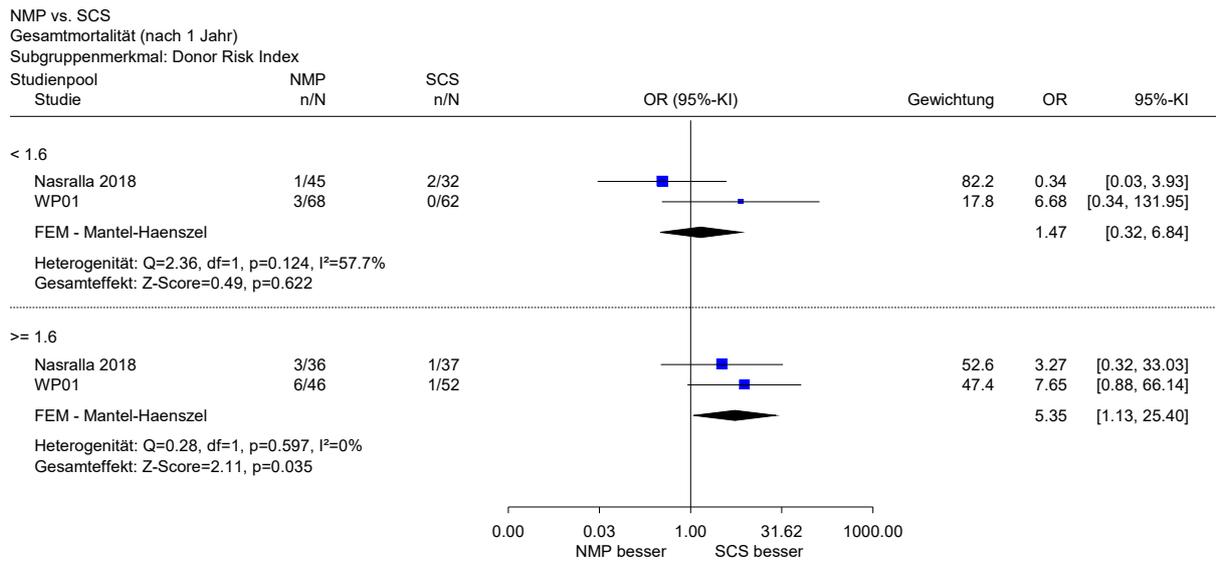


Abbildung 3: Forest Plot – Gesamtmortalität nach 1 Jahr (Odds Ratio), NMP vs. SCS – Subgruppenmerkmal Donor Risk Index

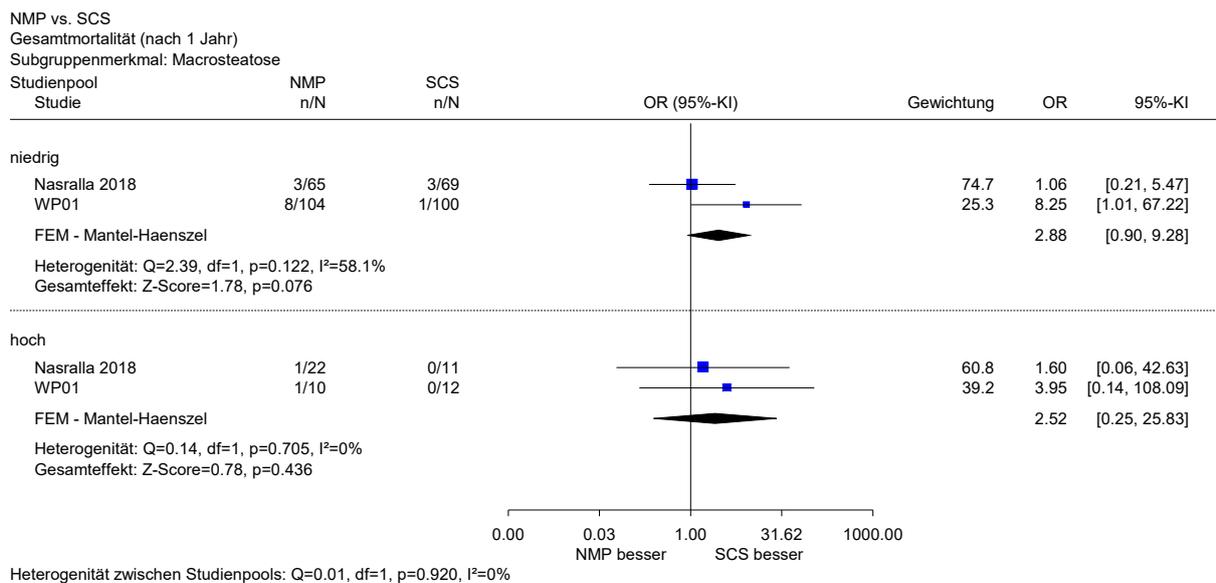


Abbildung 4: Forest Plot – Gesamtmortalität nach 1 Jahr (Odds Ratio), NMP vs. SCS – Subgruppenmerkmal Makrosteatose

2.2.3 Ergebnisse zu Transplantatverlust nach 1 Jahr

Die Ergebnisse zu Transplantatverlust nach 1 Jahr für das DBD-Kollektiv sowie die Subgruppen des DBD-Kollektivs (Spenderalter, DRI, Makrosteatose) sind in Tabelle 3 dargestellt.

Die Forest Plots der zugehörigen metaanalytischen Zusammenfassungen sind in Abbildung 5 bis Abbildung 8 dargestellt.

In keiner Studie wurde im DBD-Kollektiv ein statistisch signifikanter Unterschied berichtet. Auch in der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse aller 3 eingeschlossenen RCTs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Subgruppenanalysen zu den 3 Subgruppenmerkmalen lagen für 2 der 3 eingeschlossenen RCTs vor. Diese sind wegen der sehr wenigen Ereignisse (< 10) pro Subgruppe auch in der metaanalytischen Zusammenfassung nicht interpretierbar. Zusammenfassend lässt sich auf Basis der vorliegenden Daten für den Endpunkt Transplantatverlust kein Vor- oder Nachteil der Methode Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten unter Vermeidung einer Kaltkonservierung im Vergleich zur statischen Kaltlagerung erkennen.

Tabelle 3: Ergebnisse – Transplantatverlust nach 1 Jahr, NMP vs. SCS (mehrsseitige Tabelle)

Merkmal Studie Subgruppe	NMP		SCS		NMP vs. SCS	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	OR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
DBD-Kollektiv						
Nasralla 2018	87	2 (2,3)	80	2 (2,5)	0,92 [0,13; 6,67]	0,997
PROTECT ^d	151	3 (2,0) ^a	142	2 (1,4) ^a	1,42 [0,23; 8,62]	0,775
WP01	114	3 (2,6)	114	2 (1,8)	1,51 [0,25; 9,23]	0,752
Spenderalter						
Nasralla 2018						
unter 50 Jahre	26	1 (3,8)	27	0 (0)	3,24 [0,13; 83,08]	0,360
50 Jahre oder älter	61	1 (1,6)	53	2 (3,8)	0,43 [0,04; 4,82]	0,592
WP01						
unter 50 Jahre	33	1 (3,0)	45	1 (2,2)	1,38 [0,08; 22,81]	0,912
50 Jahre oder älter	81	2 (2,5)	69	1 (1,4)	1,72 [0,15; 19,40]	0,719
Donor Risk Index						
Nasralla 2018 ^e						
≤ 1,6	45	1 (2,2)	32	2 (6,3)	0,34 [0,03; 3,93]	0,425
> 1,6	36	1 (2,8)	37	0 (0)	3,17 [0,12; 80,38]	0,363
WP01						
≤ 1,6	68	2 (2,9)	62	2 (3,2)	0,91 [0,12; 6,66]	0,993
> 1,6	45	1 (2,2)	52	0 (0)	3,46 [0,14; 82,80]	0,356
Makrosteatose						
Nasralla 2018						
keine/mild ^f	65	1 (1,5)	69	2 (2,9)	0,52 [0,05; 5,91]	0,682
mäßig/schwer ^g	22	1 (4,5)	11	0 (0)	1,60 [0,06; 42,63]	0,592
WP01 ^h						
≤ 20 %	104	2 (1,9)	100	1 (1)	1,94 [0,17; 21,75]	0,682
> 20 %	10	1 (10)	12	1 (8,3)	1,22 [0,07; 22,40]	0,988

Tabelle 3: Ergebnisse – Transplantatverlust nach 1 Jahr, NMP vs. SCS (mehrsseitige Tabelle)

Merkmal Studie Subgruppe	NMP		SCS		NMP vs. SCS	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	OR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
a. eigene Berechnung b. eigene Berechnung von OR und 95 %-KI (asymptotisch) c. eigene Berechnung des p-Werts (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [11]) d. Daten liegen für das Gesamtkollektiv vor. Im Gesamtkollektiv beträgt der Anteil der DBD-Lebern > 80 % (NMP: 123/151 [81,5 %], SCS: 131/142 [92,3 %]). e. Es fehlen Angaben zum DRI für 6/87 (6,9 %) Spenderlebern aus der NMP-Gruppe und 11/80 (13,8 %) Spenderlebern aus der SCS-Gruppe. Für die insgesamt 4 Transplantatverluste in dieser Studie liegt der DRI jeweils vor. f. Bei einer geringgradigen (milden) Steatose sind weniger als 1 Drittel der Hepatozyten betroffen [10]. g. Bei einer mittelgradigen (mäßigen) Steatose sind bis zu 2 Drittel der Hepatozyten betroffen, bei einer hochgradigen (schweren) Steatose mehr als 2 Drittel der Hepatozyten [10] h. Es fehlen Angaben zur Makrosteatose für 2/114 (1,8 %) Spenderlebern aus der SCS-Gruppe. Für die insgesamt 2 aufgetretenen Transplantatverluste in dieser Gruppe liegen jeweils Angaben zur Makrosteatose vor. DBD: Spende nach Hirntod; DRI: Donor Risk Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NMP: Normotherme Maschinenperfusion; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; OR: Odds Ratio; SCS: statische Kaltlagerung						

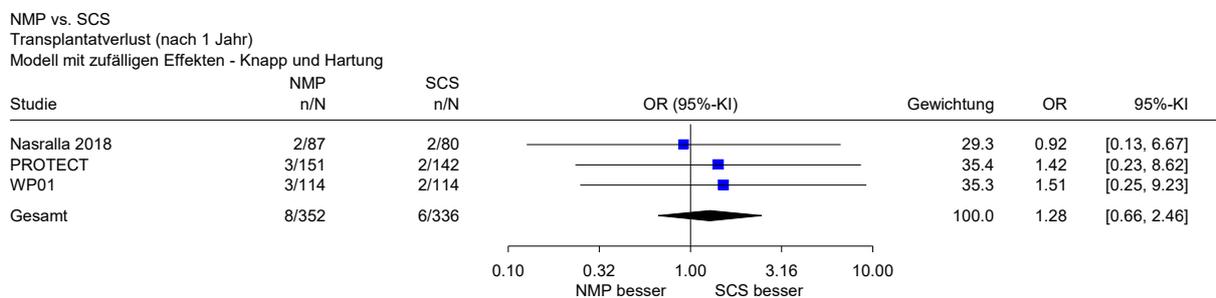


Abbildung 5: Forest Plot – Transplantatverlust nach 1 Jahr (Odds Ratio), NMP vs. SCS – DBD-Kollektiv

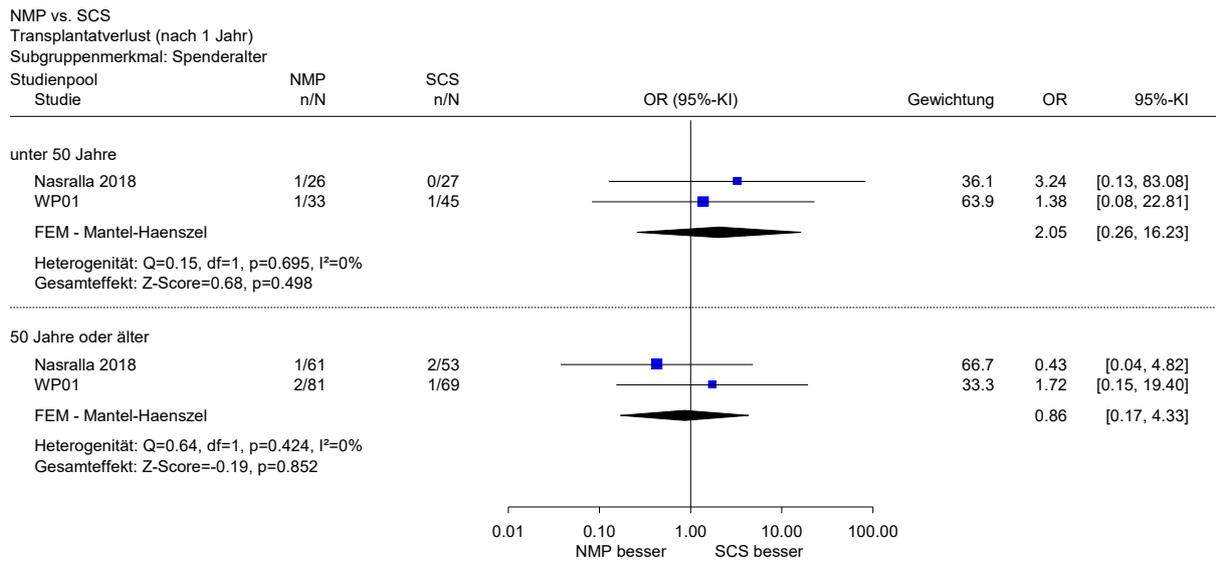


Abbildung 6: Forest Plot – Transplantatverlust nach 1 Jahr (Odds Ratio), NMP vs. SCS – Subgruppenmerkmal Spenderalter

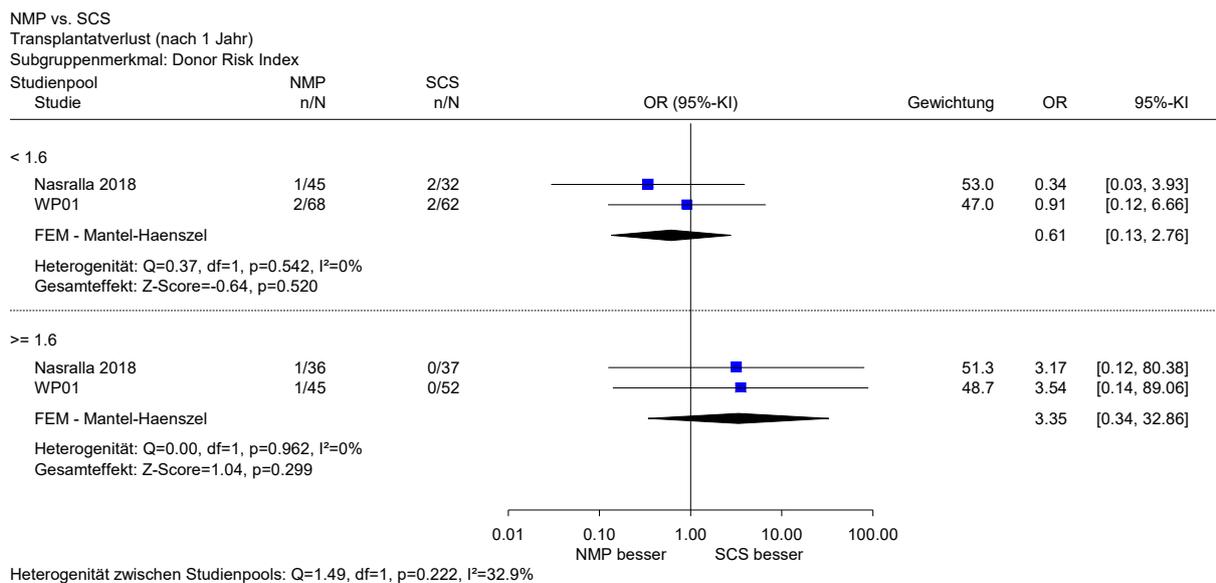


Abbildung 7: Forest Plot – Transplantatverlust nach 1 Jahr (Odds Ratio), NMP vs. SCS – Subgruppenmerkmal Donor Risk Index

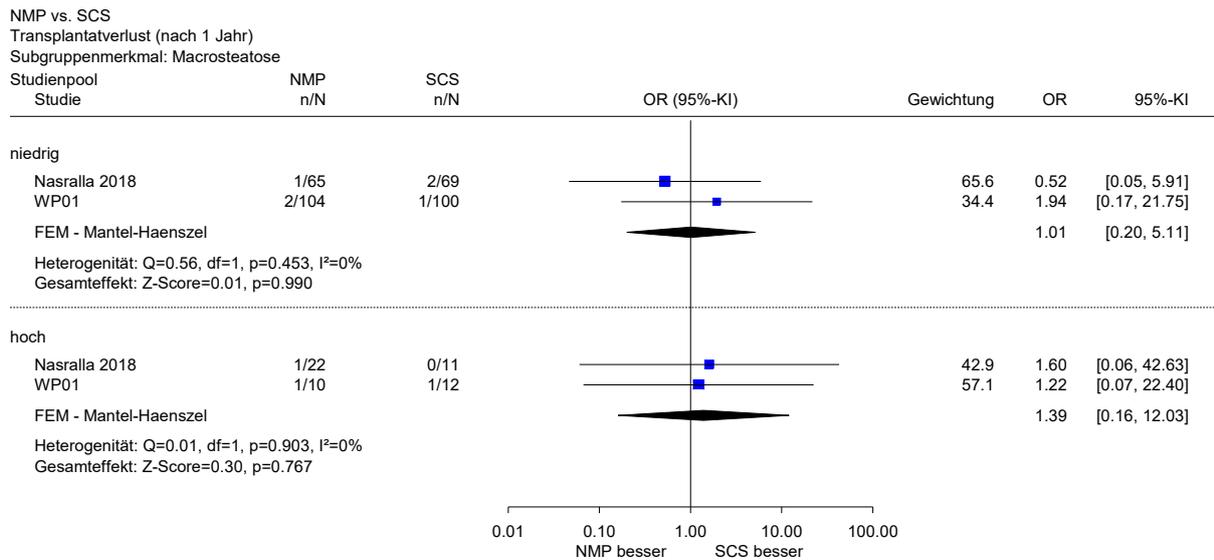


Abbildung 8: Forest Plot – Transplantatverlust nach 1 Jahr (Odds Ratio), NMP vs. SCS – Subgruppenmerkmal Makrosteatose

2.2.4 Ergebnisse zu Organverwurf nach Randomisierung

Die Ergebnisse zu Organverwurf nach Randomisierung für das DBD-Kollektiv sowie die Subgruppen (Spenderalter, DRI, Makrosteatose) sind in Tabelle 4 dargestellt.

Die Forest Plots der zugehörigen metaanalytischen Zusammenfassungen sind in Abbildung 9 und Abbildung 10 dargestellt.

In keiner Studie wurde im DBD-Kollektiv ein statistisch signifikanter Unterschied berichtet. Auch in der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse aller 3 eingeschlossenen RCTs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Subgruppenanalysen zu den 3 Subgruppenmerkmalen lagen für 2 der 3 eingeschlossenen RCTs vor. Die Ergebnisse der Subgruppen DRI und Makrosteatose werden aufgrund des hohen Anteils fehlender Angaben zum DRI bzw. Makrosteatose verworfener Lebern weder metaanalytisch zusammengefasst noch werden Effektschätzer für den Gruppenvergleich berechnet: In **Nasralla 2018** fehlen Angaben zur Makrosteatose für 10 von 26 verworfenen Lebern. In **WP01** fehlen Angaben zum DRI bzw. Makrosteatose für 31 bzw. 55 von 58 verworfenen Lebern. Die entsprechenden Ergebnisse dieser Subgruppen sind aufgrund des hohen Anteils fehlender Daten nicht verwertbar. In der Subgruppe zum Spenderalter wird in keiner Studie ein statistisch signifikanter Unterschied berichtet. Auch in der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen.

Zusammenfassend lässt sich auf Basis der vorliegenden Daten für den Endpunkt Organverwurf nach Randomisierung kein Vor- oder Nachteil der Methode Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten unter Vermeidung einer Kaltkonservierung im Vergleich zur statischen Kaltlagerung erkennen.

Tabelle 4: Ergebnisse – Organverwurf, NMP vs. SCS (mehrseitige Tabelle)

Merkmal Studie Subgruppe	NMP		SCS		NMP vs. SCS	
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
DBD-Kollektiv						
Nasralla 2018	96	9 (9,4)	97	17 (17,5)	0,49 [0,21; 1,15]	0,109
PROTECT	154	30 (19,5)	168	35 (20,8)	0,92 [0,53; 1,59]	0,775
WP01	143	29 (20,3)	143	29 (20,3)	1,00 [0,56; 1,78]	> 0,999
Spenderalter						
Nasralla 2018 ^c						
unter 50 Jahre	28	2 (7,1)	31	4 (12,9)	0,52 [0,09; 3,08]	0,530
50 Jahre oder älter	67	6 (9,0)	66	13 (19,7)	0,40 [0,14; 1,13]	0,082
WP01						
unter 50 Jahre	45	12 (26,7)	55	10 (18,2)	1,64 [0,63; 4,24]	0,359
50 Jahre oder älter	98	17 (17,3)	88	19 (21,6)	0,76 [0,37; 1,58]	0,531
Donor Risk Index						
Nasralla 2018 ^d						
≤ 1,6	47	2 (4,3)	39	7 (17,9)	0,20 [0,04; 1,04]	0,041
> 1,6	42	6 (14,3)	44	7 (15,9)	0,88 [0,27; 2,88]	0,858
WP01 ^e						
≤ 1,6	74	6 (8,1)	67	5 (7,5)	– ^f	– ^f
> 1,6	54	8 (14,8)	60	8 (13,3)	– ^f	– ^f
Makrosteatose						
Nasralla 2018 ^g						
keine/mild ^h	67	2 (3,0)	70	1 (1,4)	– ^f	– ^f
mäßig/schwer ⁱ	26	4 (15,4)	20	9 (45)	– ^f	– ^f
WP01 ^j						
≤ 20 %	106	2 (1,9)	101	1 (1,0)	– ^f	– ^f
> 20 %	10	0 (0)	12	0 (0)	–	–

Tabelle 4: Ergebnisse – Organverwurf, NMP vs. SCS (mehrsseitige Tabelle)

Merkmal Studie Subgruppe	NMP		SCS		NMP vs. SCS	
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
a. eigene Berechnung von OR und 95 %-KI (asymptotisch) b. eigene Berechnung des p-Werts (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [11]) c. Zu 1 (11,1 %) der 9 verworfenen Spenderlebern in der NMP-Gruppe liegt kein Spenderalter vor. d. Es fehlen Angaben zum DRI für 7/96 (7,3 %) Spenderlebern aus der NMP-Gruppe und 14/97 (14,4 %) aus der SCS-Gruppe. Für 4 (15,4 %) der insgesamt 26 in der Studie verworfenen Lebern liegt kein DRI vor (1/9 [11,1 %] in der NMP-Gruppe, 3/17 [17,6 %] in der SCS-Gruppe). e. Es fehlen Angaben zum DRI für 15/143 (10,5 %) Spenderlebern aus der NMP-Gruppe und 16/143 (11,2 %) aus der SCS-Gruppe. Für 31 (53,4 %) der insgesamt 58 in der Studie verworfenen Lebern liegt kein DRI vor (15/29 [51,7 %] in der NMP-Gruppe, 16/29 [55,2 %] in der SCS-Gruppe). f. nicht berechnet wegen zu hohem Anteil fehlender Angaben g. Es fehlen Angaben zur Makrosteatose für 3/96 (3,2 %) Spenderlebern aus der NMP-Gruppe und 7/97 (7,2 %) Spenderlebern aus der SCS-Gruppe. Für 10 (38,5 %) der insgesamt 26 in der Studie verworfenen Lebern liegen keine Angaben zur Makrosteatose vor (3/9 [33,3 %] in der NMP-Gruppe, 7/17 [41,2 %] in der SCS-Gruppe). h. Bei einer geringgradigen (milden) Steatose sind weniger als 1 Drittel der Hepatozyten betroffen [10]. i. Bei einer mittelgradigen (mäßigen) Steatose sind bis zu 2 Drittel der Hepatozyten betroffen, bei einer hochgradigen (schweren) Steatose mehr als 2 Drittel der Hepatozyten [10]. j. Es fehlen Angaben zur Makrosteatose für 27/143 (18,9 %) Spenderlebern aus der NMP-Gruppe und 28/143 (19,6 %) Spenderlebern aus der SCS-Gruppe. Für 55 der insgesamt 58 in der Studie verworfenen Lebern liegen keine Angaben zur Makrosteatose vor (27/29 [93,1 %] in der NMP-Gruppe, 28/29 [96,6 %] in der SCS-Gruppe).						
DBD: Spende nach Hirntod; DRI: Donor Risk Index; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der verworfenen Spenderlebern; N: Anzahl der randomisierten Spenderlebern; NMP: Normotherme Maschinenperfusion; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; OR: Odds Ratio; SCS: statische Kaltlagerung						

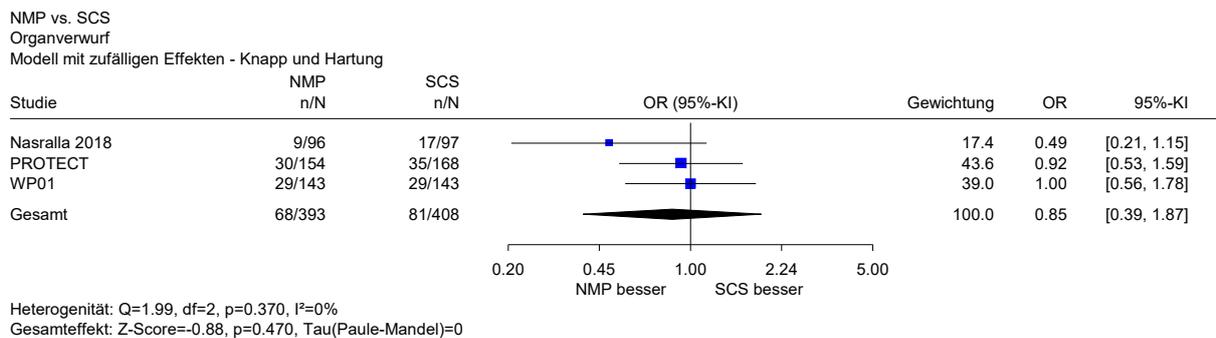


Abbildung 9: Forest Plot – Organverwurf (Odds Ratio), NMP vs. SCS – DBD-Kollektiv

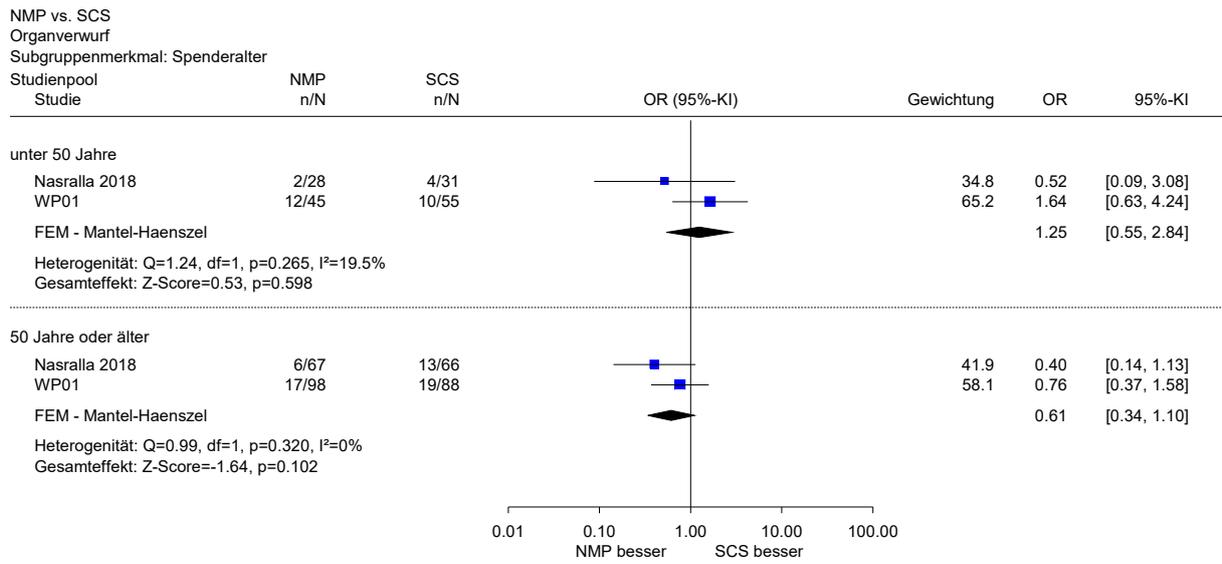


Abbildung 10: Forest Plot – Organverwurf (Odds Ratio), NMP vs. SCS – Subgruppenmerkmal Spenderalter

3 Bewertung gemäß § 137h SGB V

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

Zur Bewertung dieser Methode im Vergleich zu einer reinen statischen Kaltlagerung wurden die 3 bereits in H21-12 eingeschlossenen RCTs (Nasralla 2018, PROTECT, WP01) berücksichtigt. Es lagen für alle 3 Studien Daten zum DBD-Kollektiv bzw. zum näherungsweise verwendeten Gesamtkollektiv (DBD und DCD-Spenderlebern) vor. Für 2 dieser RCTs (Nasralla 2018, WP01) lagen Subgruppenauswertungen zu den Merkmalen Spenderalter, DRI und Makrosteatose für das in Deutschland ausschließlich erlaubte Kollektiv von DBD-Spenderlebern vor.

Die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse des DBD-Kollektivs lassen für keinen der betrachteten Endpunkte einen Vor- oder Nachteil der Methode erkennen.

Subgruppenanalysen zu den Merkmalen Spenderalter, DRI und Makrosteatose waren für die Endpunkte Gesamtmortalität und Transplantatverlust wegen der wenigen Ereignisse nicht interpretierbar. Die Subgruppenanalyse zum Merkmal Spenderalter für den Endpunkt Organverwurf ließ auch keinen Vor- oder Nachteil der Methode erkennen. Zu diesem Endpunkt waren die Subgruppenanalysen zu den Merkmalen DRI und Makrosteatose aufgrund des hohen Anteils fehlender Angaben zum DRI bzw. zur Makrosteatose nicht verwertbar. Die Aussagekraft der Analysen wurde zusätzlich dadurch verringert, dass zur Studie PROTECT, die rund 40 % des relevanten DBD-Kollektivs der 3 eingeschlossenen RCTS umfasst, die angefragten Subgruppen nicht eingereicht wurden. Insgesamt liegen nicht ausreichend interpretierbare Daten zur Untersuchung einer Effektmodifikation durch die Organqualität vor. Daher kann nicht beurteilt werden, ob eine Subgruppe von der Methode profitieren könnte.

In der Gesamtschau ist auf Basis der eingereichten Bewertungsunterlagen für das antragsgegenständliche Anwendungsgebiet einer DBD-Leber-Transplantation die Unwirksamkeit der Extrakorporalen Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten unter Vermeidung einer Kaltkonservierung im Vergleich zu einer reinen statischen Kaltlagerung im Sinne von § 137h Abs. 1 Satz 4 SGB V erkennbar.

4 Ergänzende Information zur laufenden Studie HOPE-NMP

Die derzeit laufende RCT HOPE-NMP [12] untersucht in deutschen Studienzentren die Maschinenperfusion, allerdings ohne Vermeidung der Kaltlagerung. Die Lebern werden mittels statischer Kaltlagerung transportiert und die Maschinenperfusion wird erst im Empfängerkrankenhaus angewandt. Somit entspricht die untersuchte Variante nicht der antragsgegenständlichen Intervention. Sie wird hier zur Information kurz skizziert, da sie eine Untersuchung darstellt, die hinsichtlich Indikation und Intervention Überschneidungen zur Fragestellung dieser Bewertung aufweist. In der Studie werden in 3 randomisierten Studienarmen folgende Behandlungsmethoden im Rahmen einer DBD-Leber-Transplantation im Empfängerkrankenhaus verglichen: normotherme und hypotherme Maschinenperfusion sowie statische Kaltlagerung ohne Maschinenperfusion. Eingeschlossen werden Lebern geringer Organqualität, sogenannte Extended-Criteria-Donation(ECD)-Lebern. Als primärer Endpunkt wurde ein kombinierter Endpunkt zu postoperativen Komplikationen festgelegt, der laut Slankamenac et. al. einen vergleichsweise sensitiven Morbiditätsendpunkt in der Chirurgie darstellt [13] und auch für Lebertransplantierte als ein primärer Endpunkt empfohlen wird [14]. Laut Aussage des Studienleiters der HOPE-NMP setzt die Studie darauf, vor dem Hintergrund des Organmangels in Deutschland und der damit verbundenen schlechten Qualität der Spenderorgane [15,16] Effekte bei patientenrelevanten Ereignissen zeigen zu können. Die Studie sei allerdings nicht vor 2026 abgeschlossen.

5 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Extrakorporale Diagnose und Behandlung von Lebertransplantaten unter Vermeidung einer Kaltkonservierung [unveröffentlicht]. 2023.
2. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature* 2018; 557(7703): 50-56. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0047-9>.
3. University of Oxford. Work Package 2 (WP2) - Normothermic Liver Perfusion Vs Cold Storage in Liver Transplants [online]. 2018 [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN39731134>.
4. 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://doi.org/10.1001/jamasurg.2021.6781>.
5. Transmedics. Clinical Evaluation Report: Organ Care System (OCS) Liver System [unveröffentlicht]. 2020.
6. Transmedics. OCS Liver PROTECT Trial: Preserving and Assessing Donor Livers for Transplantation (PROTECT) [online]. 2023 [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02522871>.
7. OrganOx. WP01 - Normothermic Liver Preservation [online]. 2022 [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02775162>.
8. OrganOx. A multicenter randomized controlled trial to compare the efficacy of ex vivo normothermic machine perfusion with static cold storage in human liver transplantation; WP01 US Trial Protocol [unveröffentlicht]. 2016.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
10. Roeb E, Steffen HM, Bantel H et al. S2k-Leitlinie nicht alkoholische Fettlebererkrankungen. *Z Gastroenterol* 2015; 53(7): 668-723. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1553193>.
11. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

12. Charite University. Hypothermic Oxygenated (HOPE) Versus Normothermic Machine Perfusion (NMP) in Human Liver Transplantation (HOPE-NMP) [online]. 2022 [Zugriff: 09.07.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04644744>.
13. Slankamenac K, Graf R, Barkun J et al. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg* 2013; 258(1): 1-7. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318296c732>.
14. Fodor M, Zoller H, Oberhuber R et al. The Need to Update Endpoints and Outcome Analysis in the Rapidly Changing Field of Liver Transplantation. *Transplantation* 2022; 106(5): 938-949. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003973>.
15. Moosburner S, Raschzok N, Schleicher C et al. [Declined Liver Grafts - Analysis of the German Donor Population from 2010 to 2018]. *Z Gastroenterol* 2020; 58(10): 945-954. <https://doi.org/10.1055/a-1199-7432>.
16. Tacke F, Kroy DC, Barreiros AP, Neumann UP. Liver transplantation in Germany. *Liver Transpl* 2016; 22(8): 1136-1142. <https://doi.org/10.1002/lt.24461>.