

# Abschlussbericht



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**Bewertung einer neuen Behandlungsmethode mit einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):**

**Gezielte Lungendeneravierung durch Katheterablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung**

7. April 2017

Unterausschuss Methodenbewertung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)

## Inhaltsverzeichnis

<b>A</b>	<b>Beschluss und Tragende Gründe</b> .....	<b>1</b>
<b>A-1</b>	<b>Beschluss</b> .....	<b>1</b>
<b>A-2</b>	<b>Tragende Gründe</b> .....	<b>2</b>
<b>B</b>	<b>Verfahren zur Ergänzung von Informationen</b> .....	<b>16</b>
<b>B-1</b>	<b>Einleitung des Verfahrens</b> .....	<b>16</b>
<b>B-2</b>	<b>Bekanntgemachte Informationen</b> .....	<b>16</b>
<b>B-3</b>	<b>Ergänzte Informationen</b> .....	<b>16</b>
<b>C</b>	<b>Beschlussunterlagen mit dissenten Positionen</b> .....	<b>17</b>
<b>C-1</b>	<b>Beschlussentwurf</b> .....	<b>17</b>
<b>C-2</b>	<b>Tragende Gründe, Stand 10. März 2017</b> .....	<b>19</b>



## **A Beschluss und Tragende Gründe**

### **A-1 Beschluss**

veröffentlicht im Bundesanzeiger am 7. April 2017, BAnz AT 07.04.2017 B2

#### **Beschluss**

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung einer neuen Behandlungsmethode mit einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):**

**Gezielte Lungendenergieung durch Katheterablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung**

Vom 16. März 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 Folgendes beschlossen:

- I. Die Methode „Gezielte Lungendenergieung durch Katheterablation bei Patientinnen und Patienten mit medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbarer mäßiger bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung“ bietet kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.
- II. Es wird ein Beratungsverfahren gemäß § 137c SGB V zu der in Abschnitt I genannten Methode eingeleitet.
- III. Der Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) wird mit der Durchführung des Beratungsverfahrens gemäß Abschnitt II und mit der Ankündigung des Beratungsverfahrens beauftragt.
- IV. Der UA MB kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V mit der Durchführung der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes der in Abschnitt I genannten Methode beauftragen.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

**A-2 Tragende Gründe**

# Tragende Gründe



## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung einer Bewertung nach § 137h SGB V: Gezielte Lungendeneravierung durch Katheter- ablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung**

Vom 16. März 2017

### Inhalt

1	Rechtsgrundlage.....	2
2	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Anlass, Gegenstand und Grundlage der Bewertung.....	2
2.2	Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode.....	3
2.2.1	Wirkprinzip.....	3
2.2.2	Anwendungsgebiet.....	3
2.3	Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V.....	3
2.3.1	Erstmaligkeit der Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes.....	4
2.3.2	Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse.....	4
2.3.3	Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept.....	5
2.3.4	Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V.....	7
2.4	Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V.....	7
2.4.1	Vorgaben der Verfahrensordnung.....	7
2.4.2	Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.....	8
2.4.3	Bewertungsergebnis des G-BA.....	8
3	Verfahrensablauf.....	13
4	Fazit.....	14

## 1 Rechtsgrundlage

Wird hinsichtlich einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinproduktes mit hoher Risikoklasse beruht, erstmalig eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes gestellt, hat das anfragende Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zugleich Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu dieser Methode sowie zu der Anwendung des Medizinproduktes zu übermitteln.

Werden dem G-BA die nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V erforderlichen Informationen von einem Krankenhaus übermittelt, prüft er nach Maßgabe der Regelungen seiner Verfahrensordnung (VerfO) zunächst, ob eine Bewertung dieser Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchzuführen ist. Näheres zu dem Verfahren und den Voraussetzungen einer Prüfung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V ist im 2. Kapitel § 33 Absatz 2 VerfO geregelt. Liegen diese Voraussetzungen der Prüfung einer Bewertung vor, nimmt der G-BA gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB auf Grundlage der übermittelten Informationen eine Bewertung vor, ob

1. der Nutzen der Methode unter Anwendung des Medizinproduktes als hinreichend belegt anzusehen ist,
2. der Nutzen zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, aber die Methode unter Anwendung des Medizinproduktes das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, oder
3. die Methode unter Anwendung des Medizinproduktes kein Potenzial für eine erforderliche Behandlungsalternative bietet, insbesondere, weil sie als schädlich oder unwirksam anzusehen ist.

## 2 Eckpunkte der Entscheidung

### 2.1 Anlass, Gegenstand und Grundlage der Bewertung

Mit Einreichung von Unterlagen nach Anlage V des 2. Kapitels VerfO hat ein Krankenhaus dem G-BA Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie zu der Anwendung eines Medizinproduktes gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelt. Das Krankenhaus hat gegenüber dem G-BA bestätigt, dass die Übermittlung der Informationen im Benehmen mit dem Hersteller des Medizinproduktes hoher Risikoklasse, auf dessen Einsatz die technische Anwendung der Methode maßgeblich beruht und das in dem Krankenhaus bei der Methode zur Anwendung kommen soll, erfolgte. Gegenstand der vorliegenden Informationsübermittlung ist die gezielte Lungendenerverung durch Katheterablation (Targeted Lung Denervation, TLD) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

Die Prüfung der Voraussetzungen einer Bewertung dieser Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V sowie die Bewertung selber erfolgte im vorliegenden Fall auf der Grundlage der vom Krankenhaus nach Anlage V des 2. Kapitels VerfO übermittelten Informationen. Bis zum Ende der Frist des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen nach 2. Kapitel § 35 VerfO sind keine weiteren Informationen zu dieser Methode eingegangen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat gemäß 2. Kapitel § 34 Absatz 4 Satz 2 VerfO im Rahmen der Prüfung nach § 137h SGB V keine Amtsermittlungspflicht und übernimmt keine Haftung für etwaige, aus den übermittelten Informationen übernommene unzutreffende Angaben oder verkürzende Darstellungen. Unbeschadet der fehlenden Amtsermittlungspflicht kann der Gemeinsame Bundesausschuss weitere Informationen einholen und Recherchen durchführen.

## **2.2 Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode**

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 3 VerFO ist ein theoretisch-wissenschaftliches Konzept einer Methode die Beschreibung einer systematischen Anwendung bestimmter auf eine Patientin oder einen Patienten einwirkender Prozessschritte (Wirkprinzip), die das Erreichen eines diagnostischen oder therapeutischen Ziels in einer spezifischen Indikation (Anwendungsgebiet) wissenschaftlich nachvollziehbar erklären kann. Nachfolgend werden Wirkprinzip (2.2.1) und Anwendungsgebiet (2.2.2) der Methode beschrieben, auf die sich dieser Beschluss bezieht.

### **2.2.1 Wirkprinzip**

Die TLD ist ein bronchoskopisches Verfahren, bei dem ein Radiofrequenzkatheter im rechten und/oder linken Hauptbronchus platziert wird um an der äußeren Oberfläche der Bronchialwand eine thermische Läsion zu erzeugen. Hierdurch sollen die dort verlaufenden Motoaxone der bronchialen Nervenstränge zerstört werden, die parasymphatische Signale weiterleiten. Als Folge soll der parasymphatische Tonus unterbrochen und die Atemwegsobstruktion verhindert werden.

Das Medizinprodukt, das bei der TLD zur Anwendung kommt, besteht aus einer Konsole, die hochfrequenten Strom für die Ablation liefert sowie einem Behandlungspaket zur Einmalverwendung, das den RF-Katheter und eine Kühlkartusche umfasst. Die Elektrode befindet sich in einem Ballon an der Spitze des Katheters. Durch die Befüllung des Ballons mit Kühlflüssigkeit soll eine exakte Positionierung der Elektrode ermöglicht werden, zudem soll die Kühlung die Bronchialschleimhaut an den Behandlungsstellen schützen und Gewebeschäden an Speiseröhre und den an ihrer Oberfläche verlaufenden Nerven, Pulmonalgefäßen, Lunge und Herz verhindern.

Die TLD soll ihre Wirkung über eine thermische, irreversible Schädigung der Motoaxone der bronchialen Nervenstränge, die sich an der äußeren Oberfläche der Hauptbronchien befinden, entfalten. Diese Nervenäste sind Teil der parasymphatischen Innervation des Bronchialsystems und regulieren über die Ausschüttung von Acetylcholin und dessen Bindung an Rezeptoren den Muskeltonus der glatten Muskelzellen in den Bronchialwänden sowie die Sekretion von Mukus in den Atemwegen.

Die bei der COPD typische Atemwegsobstruktion wird mit einer erhöhten Aktivität der parasymphatischen Innervierung der Atemwege in Verbindung gebracht. Die Unterbrechung der Weiterleitung parasymphatischer Nervensignale auf Höhe der Hauptbronchien soll den Tonus der glatten Muskulatur in den tiefer liegenden Atemwegen senken und dadurch eine dauerhafte Bronchodilatation bewirken.

### **2.2.2 Anwendungsgebiet**

Die TLD soll bei Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD angewendet werden, die nicht mehr oder nicht ausreichend auf bronchodilatatorische Medikamente ansprechen.

## **2.3 Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V**

Eine Feststellung dazu, ob für eine Methode eine Bewertung nach § 137h SGB V durchzuführen ist, trifft der G-BA nach Maßgabe der Regelungen des 2. Kapitel §§ 36, 33 Absatz 2 VerFO in Form eines Beschlusses. Hierfür prüft der G-BA, ob



- zu der gegenständlichen Methode eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage) gestellt wurde, welche erstmalig im Sinne von 2. Kapitel § 32 Absatz 1 VerfO ist (2.3.1),
- ihre technische Anwendung maßgeblich auf einem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 VerfO beruht (2.3.2),
- sie ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept gemäß 2. Kapitel § 31 VerfO aufweist (2.3.3) und
- sie bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V vom Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten umfasst wäre (2.3.4).

Im Ergebnis kommt der G-BA vorliegend zu dem Schluss, dass die vier vorgenannten Kriterien für eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfüllt sind. Daher führt der G-BA eine Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durch.

### **2.3.1 Erstmaligkeit der Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes**

Der G-BA geht gemäß 2. Kapitel §§ 32 Absatz 1, 34 Absatz 6 Sätze 2 - 4 VerfO davon aus, dass das Krankenhaus zu der TLD bei COPD eine NUB-Anfrage gestellt hat, welche erstmalig ist.

Gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 1 VerfO gilt eine NUB-Anfrage als erstmalig, welche eine Methode betrifft,

- die bis zum 31. Dezember 2015 in keiner Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes geführt wurde und
- die noch nicht nach § 137h SGB V geprüft wurde oder wird.

Mit der Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur TLD bei COPD hat das Krankenhaus dem G-BA bestätigt, zu der gegenständlichen Methode zugleich eine NUB-Anfrage gestellt zu haben. Dem G-BA liegen keine Anhaltspunkte vor, wonach die gezielte Lungendenerverung bei COPD bis zum 31. Dezember 2015 in einer NUB-Anfrage aufgeführt war.

Der G-BA hat außerdem bislang kein Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V zu der Methode durchgeführt oder begonnen.

### **2.3.2 Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse**

#### **2.3.2.1 Maßgeblichkeit des Medizinprodukts**

Die TLD bei COPD beruht maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinproduktes zur Katheterablation von parasympathischen Ästen des Vagusnervs. Ohne die Anwendung des Ablationssystems würde die Methode ihr sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes theoretisch-wissenschaftliches Konzept (2.2) verlieren (vgl. 2. Kap. § 32 Abs. 3 VerfO). Der Einsatz desselben stellt nämlich offensichtlich ein Kernmerkmal der gegenständlichen Methode dar.

#### **2.3.2.2 Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse**

Das maßgebliche Medizinprodukt ist gemäß den vorgelegten Unterlagen ein Medizinprodukt der Klasse IIb gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG. Ein solches Medizinprodukt weist

gemäß 2. Kapitel § 30 VerfO nur dann einen besonders invasiven Charakter auf, wenn es mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirkt. Für die Bestimmung der gezielten Einwirkung des Medizinprodukts ist seine der Zweckbestimmung entsprechende Anwendung zugrunde zu legen; dabei sind auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation der Patienten zu betrachten (vgl. 2. Kapitel § 30 Absatz 4a i.V.m. Absatz 3a Satz 2 VerfO).

Diese Kriterien sind für das Medizinprodukt zur Lungendenergieerzeugung erfüllt, so dass es als Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse einzustufen ist.

Ausweislich der vom übermittelnden Krankenhaus zur Verfügung gestellten Informationen, sendet das Produkt impedanzregulierte Hochfrequenzenergie von 460 KHz aus. Die Hochfrequenzenergie soll thermische Läsionen an der Außenwand der Hauptbronchien erzeugen und damit parasymphatische Nervenfasern zerstören. Diese irreversible Nervenschädigung soll eine Bronchodilatation bewirken, da die betroffenen Nerven den Tonus der glatten Muskulatur in den Bronchien regeln. Die Bronchodilatation soll eine bessere Lungenventilation bewirken; die Lungenventilation hat ihrerseits wiederum Auswirkungen auf den Gasaustausch in den Alveolen. In der Folge der intendierten Nervenschädigung soll somit die von den betroffenen Nerven gesteuerte Regulierung der Weite der Atemwege dauerhaft nicht mehr möglich sein, was eine gezielte Einwirkung auf eine wesentliche Funktion der Lunge (Lungenventilation über die Bronchien, die den Gasaustausch in den Alveolen ermöglicht) bedeutet.

Neben den vorgenannten beabsichtigten Einwirkungen sprechen auch die weiteren möglichen Einwirkungen auf die gesundheitliche Situation der Patientin oder des Patienten für eine besondere Invasivität. So sind hier infolge der Anwendung des Medizinproduktes Einwirkungen auf angrenzende, mitunter lebenswichtige Organstrukturen möglich. Hierzu würden beispielsweise Auswirkungen auf andere Organe oder Organsysteme zählen, die spezifisch auf die Anwendung des Medizinproduktes oder aber solche, die auf die mit der Anwendung verbundenen erforderlichen Maßnahmen wie z.B. Bronchoskopie bei Patientinnen und Patienten mit hochgradiger COPD zurückzuführen sind.

Diese Einwirkungen können auch wesentliche Funktionen dieser Organe betreffen, da die intendierte Erzeugung thermischer Läsionen an der Außenwand der Hauptbronchien auch benachbarte Organstrukturen in unvorhersehbarem Maße schädigen kann.

### **2.3.3 Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept**

Die gegenständliche Methode weist ein neues theoretisch wissenschaftliches Konzept auf. Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 1 VerfO ist dies dann der Fall, wenn sich ihr Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet von anderen, in der stationären Versorgung bereits eingeführten systematischen Herangehensweisen wesentlich unterscheidet.

Gegenüber den in der stationären Versorgung bereits eingeführten systematischen Herangehensweisen unterscheidet sich die gegenständliche Methode hinsichtlich des Wirkprinzips (2.3.3.1). Der Unterschied ist auch wesentlich (2.3.3.2).

#### **2.3.3.1 Unterschied im Wirkprinzip**

Das Wirkprinzip der gegenständlichen Methode unterscheidet sich von der im Anwendungsbereich bereits eingeführten systematischen Herangehensweise.

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 2 VerfO gilt als eine bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise jede Methode, deren Nutzen einschließlich etwaiger Risiken im Wesentlichen bekannt ist. Wird eine Methode in jeweils einschlägigen

methodisch hochwertigen Leitlinien oder anderen systematisch recherchierten Evidenzsynthesen als zweckmäßiges Vorgehen empfohlen, kann die Beurteilung insbesondere hierauf gestützt werden.

Als bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise zur Erweiterung der Atemwege von Patientinnen und Patienten mit COPD ist die medikamentöse Behandlung mit Bronchodilatoren anzusehen. Dies ist hochwertigen Leitlinien, u. a. der GOLD<sup>1</sup> - und der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD<sup>2</sup>, zu entnehmen.

Bronchodilatatorische Medikamente zielen – ebenso wie die TLD – darauf ab, die glatte Muskulatur in den Wänden der Bronchien zu entspannen und damit eine Erweiterung der Atemwege zu bewirken. In Abhängigkeit von der Wirkstoffgruppe wird dieses Ziel über unterschiedliche pharmakologische Wirkmechanismen auf Ebene der Muskelzellen erreicht.

Das Wirkprinzip der TLD unterscheidet sich jedoch von dem der medikamentösen Therapie, da ein anderer theoretisch-wissenschaftlicher Begründungsansatz vorliegt: In Abgrenzung zur medikamentösen Therapie, deren Wirkung pharmakologisch bedingt und grundsätzlich reversibel ist, erfolgt bei der Lungendenergie eine irreversible Schädigung parasymphatischer Nervenäste auf physikalischem Weg, die auf eine dauerhafte Erweiterung der Atemwege abzielt.

### 2.3.3.2 Wesentlichkeit des Unterschieds im Wirkprinzip

Dieser Unterschied ist auch wesentlich.

Nach 2. Kapitel § 31 Absatz 4 VerfO unterscheidet sich das Wirkprinzip einer Methode wesentlich von einer bereits eingeführten systematischen Herangehensweise, wenn der Unterschied in den beschriebenen Prozessschritten

- dazu führt, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der eingeführten systematischen Herangehensweise nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz der zu untersuchenden Methode bezweckten diagnostischen oder therapeutischen Effekt zu erklären und ihre systematische Anwendung zu rechtfertigen, oder
- zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten führt, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise auf die zu untersuchende Methode medizinisch wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

Dies folgt hier bereits daraus, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz einer pharmakologischen Wirkungsweise sich grundlegend von der Begründung für ein physikalisches Wirkprinzip unterscheidet. Während die pharmakologische Wirkung mit der Interaktion zwischen den Molekülen der verschiedenen Wirksubstanzen und einem Zellbestandteil (Rezeptor) begründet wird, die zudem in diesem Fall reversibel ist, beruht das physikalische Wirkprinzip der TLD auf der irreversiblen Schädigung von Nervenästen und stellt damit einen erheblichen Eingriff in die parasymphatische Regulierung des Muskeltonus der Atemwege dar, der nicht rückgängig zu machen ist.

Auch mit Blick auf die aus der unterschiedlichen Form der Einwirkung folgenden, anzunehmenden Unterschiede in den Risiken scheidet hier eine Rechtfertigung der Übertragbarkeit der Erkenntnisse zur pharmakologischen Therapie auf die hier gegenständliche Therapie aus.

<sup>1</sup> Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>

<sup>2</sup> Nationale Versorgungsleitlinie COPD, Version 1.9, Stand: Januar 2012

Dieser physikalische Eingriff in die Regulierung des Muskeltonus der Atemwege führt zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise auf die zu untersuchende Methode medizinisch wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

#### **2.3.4 Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V**

Dem G-BA sind keine Informationen bekannt, die bei Erfüllung der Kriterien nach § 137c SGB V eine Leistungserbringung der gegenständlichen Methode zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verbieten würden.

Insbesondere erfüllt das Medizinprodukt, auf dem die technische Anwendung der Methode maßgeblich beruht, ausweislich der vorliegenden Produktinformationen im Umfang des genannten Anwendungsgebietes die Voraussetzungen für das Inverkehrbringen gemäß § 6 des Medizinproduktegesetzes. Der Einsatz des Medizinprodukts im Rahmen der gegenständlichen Methode ist vom medizinprodukterechtlich zulässigen Anwendungsbereich umfasst.

#### **2.4 Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V**

##### **2.4.1 Vorgaben der Verfahrensordnung**

Gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 1 Satz 1 nimmt der G-BA auf Grundlage der nach 2. Kapitel § 33 und § 35 VerfO übermittelten Informationen eine Bewertung vor, ob

1. der Nutzen der Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als hinreichend belegt anzusehen ist,
2. der Nutzen zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, aber die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, oder
3. die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts kein Potenzial für eine erforderliche Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie als schädlich oder unwirksam anzusehen ist.

Gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 2 VerfO kann sich das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative etwa ergeben, wenn die Anwendung der Methode aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für die Patientin oder den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patientinnen oder Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann. Bei Bewertungen nach § 137h SGB V ergibt sich das fehlende Potenzial insbesondere dann, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss auf Grundlage der vorliegenden Evidenz positiv feststellt, dass sie schädlich oder unwirksam ist.

Gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerfO ist der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. Bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen kann es unmöglich oder unangemessen sein, Studien dieser Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen. Die Anerkennung

des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch - auch unter Berücksichtigung der jeweiligen medizinischen Notwendigkeit - zum Schutz der Patientinnen und Patienten umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird. Dafür ist der potentielle Nutzen einer Methode, insbesondere gegen die Risiken der Anwendung bei Patientinnen oder Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen.

#### 2.4.2 Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Am 19. Dezember 2016 wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Prüfung der Informationen beauftragt. Das IQWiG legte dem G-BA am 30. Januar 2017 das Prüfungsergebnis vor<sup>3</sup>. Der IQWiG-Bericht wird als eine Grundlage für die gegenständliche Bewertung herangezogen.

#### 2.4.3 Bewertungsergebnis des G-BA

##### 2.4.3.1 Konkretisierung der Fragestellung

Aus den übermittelten Informationen zum Anwendungsgebiet (2.2.2), zur Intervention (2.2.1) und der Vergleichsintervention (2.3.3.2) sowie zu den Zielen der TLD-Behandlung (2.2.1) ergibt sich als Ausgangspunkt für die Bewertung folgende Frage:

*Ist die TLD als alleinige Therapie oder in Kombination mit bronchodilatatorischen Medikamenten geeignet, bei Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD, die unter medikamentöser Therapie keine ausreichende Symptomlinderung erfahren, die Atemfunktion zu verbessern, die körperliche Belastbarkeit zu steigern und die Lebensqualität zu erhöhen?*

Mit Blick auf die Intervention ist anzumerken, dass es im zeitlichen Verlauf zu mehreren Modifikationen der TLD-Prozedur kam. Von der Entwicklung der in den ersten Studien eingesetzten TLD-Prozedur mit Geräten der ersten Generation über die als Prozeduren 1.0, 2.0 und 2.1 bezeichneten Vorgehensweisen mit Geräten der zweiten Generation bis hin zu der in der Gebrauchsanweisung beschriebenen Prozedur 3.0 wurden zahlreiche Parameter sowie verschiedene Prozessschritte der Methode mehrfach verändert. Dies betrifft beispielsweise die Anzahl der Energieaktivierungen, die angewendeten Energiedosen, die Elektrodenpositionierung und -handhabung sowie die ergänzende Bildgebung mit Einlage eines kontrastmittelgefüllten Ballons zur Schonung der Speiseröhre und Maßnahmen zum Schutz der Carina. Die Prozedur mit einer Energiedosis von 32 Watt wird im mitgelieferten Clinical Evaluation Report (CER)<sup>4</sup> als Prozedur 3.0 dargestellt. Da auch in der beigefügten Gebrauchsanweisung<sup>5</sup> diese Prozedur beschrieben scheint, geht der G-BA davon aus, dass frühere Varianten der Methode heute nicht mehr angewendet werden und lediglich die Prozedur 3.0 als aktuelle Variante der Methode in der Patientenversorgung eingesetzt wird.

Als angemessene Vergleichsintervention ist die medikamentöse Therapie zu betrachten.

<sup>3</sup> IQWiG-Berichte – Nr. 479, Stand 17.03.2017, unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoes-verfahren/h16-01-gezielte-lungendenergie-therapie-durch-katheterablation-bei-chronisch-obstruktiven-lungenerkrankungen-bewertungen-gemass-137h-sqb-v-7712.html> (abgerufen am 17.03.2017)

<sup>4</sup> Holaira. Holaira Lung Denervation System/ TLD therapy: clinical evaluation report [unveröffentlicht]. 2015

<sup>5</sup> Holaira. DNerva-HF-Katheter mit Doppelkühlung: Modell 01000D; Gebrauchsanweisung [unveröffentlicht]

Zur Bewertung, ob der Nutzen der TLD als belegt anzusehen ist oder sie das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist, berücksichtigt der G-BA folgende patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, COPD-Symptome, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit, unerwünschte Wirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Operationalisierungen der Lungenfunktion in Form der Lungenfunktionsparameter forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen (FEV1) und forcierte Vitalkapazität (FVC) werden im Rahmen der vorliegenden Indikation als etablierte und plausible Surrogatendpunkte betrachtet.

#### 2.4.3.2 Darstellung und Bewertung des Studienpools

Für die Bewertung der TLD lagen die nachfolgend aufgeführten Dokumente vor:

Studienname	Studienregister-eintrag	Vorgelegte Dokumente
IPS-I	NCT01483534	Studienprotokoll IPS-I <sup>6</sup> Clinical Evaluation Report <sup>4</sup> Kistemaker 2015 <sup>7</sup> Koegelenberg 2016 <sup>8</sup> Slebos 2015 <sup>9</sup> Valipour 2016 <sup>10</sup>
IPS-II	NCT01716598	Studienprotokoll IPS-II <sup>11</sup> Clinical Evaluation Report <sup>4</sup> Valipour 2016 <sup>10</sup>
AIRFLOW-1	NCT02058459	Studienprotokoll Airflow-1 und Airflow-2 <sup>12</sup> Clinical Evaluation Report <sup>4</sup> Valipour 2016 <sup>10</sup>
AIRFLOW-1-Extension	NCT02058459 <sup>d</sup>	Studienprotokoll Airflow-1 und Airflow-2 <sup>12</sup> Clinical Evaluation Report <sup>4</sup>
AIRFLOW-2	NCT02058459	Studienprotokoll Airflow-1 und Airflow-2 <sup>12</sup>

<sup>6</sup> Holaira. IPS - I study extension [unveröffentlicht]. 2013

<sup>7</sup> Kistemaker LE, Slebos DJ, Meurs H, Kerstjens HA, Gosens R. Anti-inflammatory effects of targeted lung denervation in patients with COPD. Eur Respir J 2015; 46(5): 1489-1492.

<sup>8</sup> Koegelenberg CF, Theron J, Slebos DJ, Klooster K, Mayse M, Gosens R. Antimuscarinic bronchodilator response retained after bronchoscopic vagal denervation in chronic obstructive pulmonary disease patients. Respiration 2016; 92(1): 58-60.

<sup>9</sup> Slebos DJ, Klooster K, Koegelenberg CF, Theron J, Styen D, Valipour A et al. Targeted lung denervation for moderate to severe COPD: a pilot study. Thorax 2015; 70(5): 411-419.

<sup>10</sup> Valipour A. Targeted Lung Denervation (TLD) in moderate to severe COPD patients: IPS-I/II, AIRFLOW-1, and AIRFLOW-2 trials [unveröffentlicht]. 2016.

<sup>11</sup> Holaira. IPS - II study [unveröffentlicht]. 2013.

<sup>12</sup> Holaira. Eine sequenzielle, multizentrische, randomisierte Studie der Phase II zur Optimierung der Dosiswahl und Beurteilung der Sicherheit nach Behandlung mit dem Holaira Lung Denervation System bei Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD: klinischer Prüfplan (CIP); Zusammenfassung [unveröffentlicht].

Außerdem lagen zwei separate Tabellen („All-SAEs“<sup>13</sup> und „Table\_all\_SAE“<sup>14</sup>) vor, die schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) zu den oben genannten Studien (außer AIRFLOW-2) auflisten.

Bei Valipour 2016 handelt es sich um Präsentationsfolien, die keine zusätzlichen relevanten Informationen enthalten. Bei Kistemaker et al. 2015 handelt es sich um eine Auswertung von Daten zu Entzündungsparametern bei 7 Patienten aus der Studie IPS-I. Beide Dokumente liefern für die Bewertung keine zusätzlichen Erkenntnisse und wurden deswegen nicht für die Bewertung herangezogen.

In den Studien AIRFLOW-1 und AIRFLOW-1-Extension laufen die Nachbeobachtungsphasen zwar noch, aber es liegen bereits Ergebnisse vor. Die Studie AIRFLOW-2 läuft ebenfalls noch, allerdings erfolgt hier derzeit erst noch die Rekrutierung.

Damit liegen insgesamt 4 Studien (IPS-I, IPS-II, AIRFLOW-1 und AIRFLOW-1-Extension) mit Ergebnissen als Bewertungsgrundlage vor.

#### **Studiencharakteristika**

Bei den Studien IPS-I und IPS-II handelt es sich um Fallserien, die erstmals die Sicherheit und technische Machbarkeit der TLD-Anwendung am Menschen untersuchten. In beiden Studien erfolgte die TLD-Anwendung mit einer Vorgängerversion des aktuellen Medizinproduktes und einer TLD-Prozedur, die sich sowohl in ihrer Energiedosis (15 und 20 Watt) als auch in technischen sowie prozeduralen Aspekten (Einführung der Elektrode über ein starres Bronchoskop, bis zu 8 Elektrodenaktivierungen, keine Maßnahmen zum Schutz des Ösophagus und der Carina) deutlich von der aktuellen TLD-Prozedur 3.0 unterscheidet. Aus diesem Grund hat der G-BA diese beiden Studien nicht für die Bewertung der TLD herangezogen.

Die Studie AIRFLOW-1 untersuchte zwei deutlich höhere Energiedosen (32 versus 29 Watt) in einem randomisierten Vergleich mit insgesamt 30 Teilnehmenden. Das Ziel dieser Studie war, die optimale Energiedosis zu ermitteln. Im Unterschied zu den IPS-Studien erfolgte die Behandlung mit einem Gerät der zweiten Generation, das unter anderem mit einer verlängerten Elektrode ausgestattet war. Bei den ersten 13 Studienteilnehmenden kam erstmals die Prozedur 1.0 zum Einsatz, bei der die Anzahl der Energieaktivierungen aufgrund der Verlängerung der Elektrode nur noch bis zu viermal erfolgte. Im Laufe der Studie kam es zu weiteren Anpassungen der TLD-Prozedur: Als Reaktion auf ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Gastroparese) wurde die Prozedur um verschiedene Prozessschritte zum Schutz der Speiseröhre (u.a. Kontrastmitteldarstellung) ergänzt. Die Behandlung von weiteren 4 Studienteilnehmenden erfolgte mit dieser Prozedur 2.0. Die letzten 13 Teilnehmenden erhielten die TLD in der Variante 2.1, bei der ein Prozessschritt der Prozedur 2.0 (Manipulation des Katheters durch den Arzt) auszulassen war. Primärer Endpunkt der Studie war die Rate der bronchoskopisch festgestellten Auswirkungen auf die Atemwege, die eine therapeutische Intervention bis einschließlich des dritten Monats nach der TLD-Behandlung erfordern. Die sekundären Endpunkte umfassten Lungenfunktionsparameter, unter anderem FEV1 und FVC, Fahrradergometrie, gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit SGRQ, CAT und EQ-5D sowie zwei Dyspnoe-Indices.

Auch wenn die in AIRFLOW-1 angewendeten TLD-Varianten nur teilweise der zu bewertenden TLD-Prozedur 3.0 entsprechen und nur ein Teil der Patienten der AIRFLOW-1-Studie eine Kontrastmitteldarstellung des Ösophagus erhielt, die ebenfalls Teil der aktuellen TLD-Variante ist, erscheinen die in dieser Studie angewandten Prozeduren vergleichbar, so dass die Ergebnisse der AIRFLOW-1-Studie als übertragbar auf die aktuelle TLD-Variante angesehen werden. Aus diesem Grund hat der G-BA die Ergebnisse der AIRFLOW-1-Studie in die Bewertung einbezogen.

<sup>13</sup> Holaira. Reported safety events (SAEs): all Holaira clinical trials (post-treatment) [unveröffentlicht].

<sup>14</sup> Holaira. Reported safety events (SAEs): all Holaira clinical trials (post-treatment) [unveröffentlicht].

Die Studie **AIRFLOW-1-Extension** startete nach Auswertung der 3-Monats-Daten der AIRFLOW-1, nachdem die optimale Energiedosis (32 Watt) ausgewählt worden war. Laut Studienprotokoll wurden in dieser Erweiterungsphase weitere Patienten mit der ausgewählten Energiedosis behandelt, um auf diese Weise vor Beginn der Studie AIRFLOW-2 - in der die TLD gegen Scheinkontrolle verglichen wird - die neuen Verfahrensverbesserungen beurteilen zu können. Die Angaben zur Anzahl eingeschlossener Patienten sind nicht eindeutig, während laut Studienprotokoll 15 Patienten behandelt werden sollten, werden Ergebnisse für 16 Patienten berichtet. Die Behandlung erfolgte mit der Prozedur 3.0, die im Unterschied zur Prozedur 2.1 weitere Anpassungen erfuhr, insbesondere zum Schutz der Carina vor Schäden durch Überhitzung. Primärer Endpunkt dieser Studie ist die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse bis 1 Monat nach der Behandlung. Da es sich hierbei um die aktuelle TLD-Variante handelt, hat der G-BA diese Studie für die Bewertung herangezogen.

#### 2.4.3.3 Studienergebnisse

##### Airflow-1

Zu dieser Studie liegen Ergebnisse für die Endpunkte FEV1, FVC und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) für verschiedene Auswertungszeitpunkte (1, 3, 6 und 12 Monate) vor. Der CER<sup>4</sup> berichtet zu diesen Ergebnissen, dass 3 Monate nach der TLD-Durchführung eine Verbesserung von FEV1 und FVC im Vergleich zur Baseline in beiden Kohorten zu sehen sei, und „minimale Veränderungen der Lebensqualität“ festzustellen waren. Weitere Angaben zu den Studienergebnissen lassen sich dem CER nicht entnehmen.

In der einschlägigen Tabelle des Übermittlungsformulars sind die Ergebnisse zu den vorgenannten Endpunkten für die „Interventionsgruppe“ dargestellt. Aus den übermittelten Unterlagen geht - bis auf eine Ausnahme - nicht hervor, welche Gruppe damit gemeint ist (29 oder 32 Watt). Deshalb wird im Folgenden davon ausgegangen, dass es sich um eine zusammenfassende Betrachtung beider Gruppen handelt.

Die Ergebnisse zur **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** sind als prozentuale Veränderungen im SGRQ gegenüber dem Ausgangswert angegeben. Insgesamt sind fünf SGRQ-Ergebnisse dargestellt: für die Gesamtgruppe mit medikamentöser Behandlung nach 1, 3 Monaten, für die Gesamtgruppe ohne medikamentöse Behandlung nach 6, 12 Monaten und für die 32 Watt-Gruppe mit alleiniger TLD-Behandlung nach 12 Monaten.

Unter der Annahme, dass es sich bei den angegebenen Werten um die mittlere prozentuale Veränderung im SGRQ seit Studienbeginn handelt und in der Spalte „Maß für Unterschied“ das zugehörige Konfidenzintervall angegeben ist, wäre laut Übermittlungsformular in der 32 Watt-Gruppe 12 Monate nach alleiniger TLD-Behandlung eine mittlere prozentuale Veränderung im SGRQ von -7,5 % (95 % KI: [-14,5 %; -0,6 %];  $p = 0,036$ ) beobachtet worden und somit läge nur für diese Subgruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Auch die Ergebnisse zum **FEV1** sind laut Übermittlungsformular als „Unterschied zum Ausgangswert“ dargestellt. Daher wurde zunächst davon ausgegangen, dass sich der entsprechende Mittelwert in der Spalte „Ergebnis in der Interventionsgruppe“ findet. Demnach hätte der mittlere Unterschied zu Studienbeginn im FEV1 nach 12 Monaten 923,8 ml betragen. Bei einem in Klammern angegebener Wert von 329,5 ml könnte es sich möglicherweise um die entsprechende Standardabweichung (SD) handeln. Anders als beim Endpunkt SGRQ kann das in der Spalte „Maß für Unterschied“ angegebene Konfidenzintervall nicht zu dem angegebenen Wert gehören, weil dieser nicht innerhalb des Konfidenzintervalls liegt. Möglicherweise handelt es sich bei dem dargestellten Konfidenzintervall um das zum mittleren Unterschied zugehörige. Von dieser und der Annahme eines symmetrischen Konfidenzintervalls (Schätzer in der Mitte des Konfidenzintervalls) ausgehend, betrüge der mittlere Unterschied zum Ausgangswert unter der alleinigen Behandlung mit TLD nach 12 Monaten 76,9 ml (95 % KI: [5,4 ml; 148,3 ml];  $p = 0,036$ ).



Die im Übermittlungsformular gemachten Angaben für den Endpunkt FVC erfolgten in derselben Form wie für den Endpunkt FEV1. Erneut davon ausgehend, dass es sich bei dem in der Spalte „Maß für Unterschied“ dargestellten Konfidenzintervall um das zum mittleren Unterschied zu Studienbeginn nach 12 Monaten zugehörige handelt und unter der Annahme eines symmetrischen Konfidenzintervalls, betrüge der mittlere Unterschied unter der alleinigen Behandlung mit TLD nach 12 Monaten 246,1 ml (95 % KI: [72,2 ml; 419,9 ml];  $p = 0,008$ ).

Die Ergebnisse zu den anderen sekundären Endpunkten dieser Studie (gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit CAT und EQ-5D, Fahrradergometrie, Dyspnoe-Indices) sind in den übermittelten Unterlagen nicht dargestellt.

Die Auswertung des primären Sicherheitsendpunkts in AIRFLOW-1 ergab, dass 4 der 30 behandelten Patienten den primären Sicherheitsendpunkt erreichten, das heißt, es kam zu einer Auswirkung der Behandlung auf die Atemwege, die eine therapeutische Intervention bis einschließlich des dritten Monats nach TLD-Behandlung erforderte. Von diesen 4 Patienten war 1 mit Prozedur 1.0 behandelt worden, 2 mit Prozedur 2.0 und 1 mit Prozedur 2.1. Darüber hinaus ist den Unterlagen (All-SAEs) zu entnehmen, dass während der Studie SUEs auftraten, darunter eine Trachealfistel und 5 Gastroparesen. Von letzteren waren 2 der 13 mit Prozedur 1,0 behandelten Teilnehmenden betroffen sowie 2 der 4 Teilnehmenden, bei denen die Prozedur 2,0 angewendet wurde und 1 Person, die die Prozedur 2.1 erhielt.

#### AIRFLOW-1-Extension

Aus der Studie AIRFLOW-1-Extension liegen lediglich die Ergebnisse zu SUEs vor. Gemäß Übermittlungsformular erlitt 1 der 16 Studienpatienten ein SUE. Hierbei handelte es sich um „Chest Pain“. In den beiden vom Hersteller vorgelegten Tabellen<sup>13,14</sup> wird für die Studie AIRFLOW-1-Extension kein SUE berichtet. In einer der Tabellen wird abweichend zu den übrigen Unterlagen die Patientenzahl mit 15 statt mit 16 angegeben. Alle Angaben beziehen sich auf denselben Beobachtungszeitraum von 1 Monat. Letztlich bleibt unklar, ob in dieser Studie 0 oder 1 SUE aufgetreten ist.

#### **2.4.3.4 Bewertung des Nutzens und des Potenzials**

Die Gesamtschau der Unterlagen (Kapitel 2.4.3.4) zeigt, dass für die TLD bei COPD weder der Nutzen als belegt anzusehen ist, noch, dass sie das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist.

Eine Antwort auf die eingangs gestellte Frage ist nach kritischer Befassung mit den übermittelten Studienergebnissen der Studien AIRFLOW-1 und AIRFLOW-1-Extension nicht möglich.

Ein Grund dafür ist, dass zu den zentralen patientenrelevanten Endpunkten, wie Mortalität, COPD-Symptome, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität, keine Ergebnisse vorlagen, die sich direkt auf die zu bewertende TLD-Variante bezogen. Auch unter Heranziehung der Studie AIRFLOW-1, die drei andere TLD-Varianten untersuchte, ist die Frage nicht zu beantworten, da die Ergebnisse in den übermittelten Unterlagen nicht vollständig und in unklarer Form dargestellt sind. Zu zahlreichen patientenrelevanten Endpunkten werden die in der Studie erfassten Daten nicht aufgeführt. Dies betrifft insbesondere Daten zur körperlichen Belastbarkeit (Fahrradergometrie, Dyspnoe-Indices) aber auch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Hier fehlen die Daten zum COPD Assessment Test und zum EQ-5D vollständig. Auch zum Endpunkt SGRQ werden nur ausgewählte Ergebnisse übermittelt und ein einzelnes statistisch signifikantes Ergebnis einer Behandlungsgruppe als Beleg für „klinisch bedeutsame Effekte“ der TLD präsentiert, obwohl sich in einer nicht klar beschriebenen weiteren Gruppe (vermutlich Gesamtpatientengruppe) keine statistisch signifikante Veränderung des SGRQ zeigt. Zudem liegen zu den präsentierten Ergebnissen keine weiteren Erklärungen zu den Patientengruppen, Behandlungsspezifika und statistischen Maßen vor, so dass eine sinnvolle Interpretation der übermittelten Daten nicht

möglich ist. Ein Potenzial oder ein Nutzen der TLD bei COPD lässt sich somit auf Basis der übermittelten Ergebnisse aus AIRFLOW-1-Extension und AIRFLOW-1 nicht ableiten. Hierfür wäre eine vollständige und transparente Übermittlung der AIRFLOW-1-Ergebnisse erforderlich gewesen, zum Beispiel durch die Vorlage eines Studienberichts.

Zur Sicherheit der TLD-Prozedur 3.0 liegen nur Ergebnisse der Studie AIRFLOW-1-Extension vor, die jedoch widersprüchlich dargestellt werden und sich lediglich auf wenige Patienten und 1 Monat Nachbeobachtungszeit beziehen. Wenn man trotz der prozeduralen Veränderungen in der TLD-Durchführung auch die Studie AIRFLOW-1 für die Bewertung heranzieht, ergibt sich in dieser Studie eine hohe Rate von SUEs, darunter 5 Gastroparesen und 1 Trachealfistel.

Daten zu Wirksamkeit und potenziellem Nutzen der zu bewertenden TLD-Variante liegen aus der Studie AIRFLOW-1-Extension nicht vor. Diese unvollständige Ergebnisübermittlung ist ein weiterer Grund dafür, dass eine Bewertung der TLD nicht möglich ist.

Zusammenfassend erlaubt die sich aus den übermittelten Unterlagen ergebende Datengrundlage unter anderem deswegen keine Bewertung der TLD bei COPD, weil die Ergebnisse aus den 2 relevanten Studien nur lückenhaft und in teilweise nicht interpretierbarer Form berichtet werden. Hinzu kommt, dass die Sicherheit der TLD auf Basis der AIRFLOW-1-Extension Studie (zu der keine Wirksamkeitsdaten vorlagen) begründet wird, die Wirksamkeit und der potenzielle Nutzen aus der AIRFLOW-1 Studie (in der eine hohe Rate von SUEs auftrat) hergeleitet wird. Beachtet werden muss ferner auch, dass die vorhandenen Daten sich auf eine sehr kleine Anzahl von Patienten und meist kurze Nachbeobachtungszeiträume beziehen. Schließlich ist auch zu berücksichtigen, dass die Studien keinen direkten oder indirekten Vergleich zwischen Patientengruppen mit und ohne TLD-Behandlung enthalten.

### 3 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
03.11.2016		Eingang Informationsübermittlung
17.11.2016		Einleitung des Informationsergänzungsverfahrens
16.12.2016		Ende des Informationsergänzungsverfahrens
19.12.2016		IQWiG-Beauftragung
12.01.2017	UA MB	Abschließende Beratung des Beschlussentwurfs und der Tragenden Gründe zur Durchführung des Bewertungsverfahrens
19.01.2017	Plenum	Beschluss zur Durchführung des Bewertungsverfahrens
09.03.2017	UA MB	Beratung des Beschlussentwurfs und der Tragenden Gründe zum Ergebnis des Bewertungsverfahrens
16.03.2017	Plenum	Beschluss über das Bewertungsergebnis

#### 4 Fazit

Für die TLD bei COPD hat der G-BA eine Bewertung gemäß § 137h SGB V durchgeführt, da die entsprechenden Voraussetzungen vorlagen.

Aus den eingereichten Unterlagen lässt sich nicht ableiten, dass die TLD bei COPD das Potenzial einer erforderliche Behandlungsalternative aufweist.

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **B Verfahren zur Ergänzung von Informationen**

### **B-1 Einleitung des Verfahrens**

Mit der Bekanntmachung der von dem Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelten Informationen hat der G-BA am 17. November 2016 das Verfahren zur Ergänzung von Informationen für die gegenständliche Methode eingeleitet. Das Verfahren endete am 16. Dezember 2016.

### **B-2 Bekanntgemachte Informationen**

Die vom Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelten Informationen sind unter folgendem Link auf der Internetseite des G-BA einsehbar:

<https://www.g-ba.de/informationen/verfahren-137h/5>

### **B-3 Ergänzte Informationen**

Bis zum Ende des Ergänzungsverfahrens sind keine weiteren Informationen eingegangen.


## C Beschlussunterlagen mit dissenten Positionen

Folgende Beschlussunterlagen mit dissenten Positionen wurden dem Plenum zu seiner Sitzung am 16. März 2017 zur Entscheidung vorgelegt:

### C-1 Beschlusssentwurf

Stand 09.03.2017

Beschlusssentwurf



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Bewertung nach § 137h des Fünften Buches  
Sozialgesetzbuch (SGB V):  
Gezielte Lungendenergieung durch  
Katheterablation bei chronisch obstruktiver  
Lungenerkrankung**

Vom 16. März 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 Folgendes beschlossen:

Position DKG	Position GKV-SV und KBV
<p>I. Der Nutzen der Methode „Gezielte Lungendenergieung durch Katheterablation bei Patientinnen und Patienten mit medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbarer mäßiger bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung“ ist noch nicht als hinreichend belegt anzusehen, sie bietet aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.</p> <p>II. Es werden Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung der unter Nummer I genannten Methode gemäß § 137e Absatz 1 SGB V eingeleitet.</p> <p>III. Der Unterausschuss Methodenbewertung wird mit der Durchführung der Beratungen gemäß Nummer II und mit der Ankündigung des Beratungsverfahrens beauftragt.</p>	<p>I. Die Methode „Gezielte Lungendenergieung durch Katheterablation bei Patientinnen und Patienten mit medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbarer mäßiger bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung“ bietet kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.</p> <p>II. Es wird ein Beratungsverfahren gemäß § 137c SGB V zu der unter Nummer I genannten Methode eingeleitet.</p> <p>III. Der Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) wird mit der Durchführung des Beratungsverfahrens gemäß Nummer II und mit der Ankündigung des Beratungsverfahrens beauftragt.</p> <p>IV. Der UA MB kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V mit der Durchführung der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes der unter Nummer I genannten Methode beauftragen.</p>

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

C-2 Tragende Gründe, Stand 10. März 2017

Stand: 10.03.2017

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung einer Bewertung nach § 137h SGB V: Gezielte Lungendeneravierung durch Katheter- ablation bei chronisch obstruktiver Lungener- krankung

Vom Beschlussdatum

### Inhalt

1	Rechtsgrundlage.....	3
2	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
2.1	Anlass, Gegenstand und Grundlage der Bewertung.....	3
2.2	Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode.....	4
2.2.1	Wirkprinzip.....	4
2.2.2	Anwendungsgebiet .....	4
2.3	Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V.....	4
2.3.1	Erstmaligkeit der Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes .....	5
2.3.2	Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse .....	5
2.3.3	Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept .....	6
2.3.4	Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V .....	8
2.4	Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V .....	8
2.4.1	Vorgaben der Verfahrensordnung .....	8
2.4.2	Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Position DKG).....	10
2.4.3	Bewertungsergebnis des G-BA (Position DKG).....	10
2.4.2	Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Position GKV-SV und KBV) .....	19

2.4.3	Bewertungsergebnis des G-BA (Position GKV-SV und KBV).....	19
3	Verfahrensablauf.....	24
4	Fazit.....	25



## 1 Rechtsgrundlage

Wird hinsichtlich einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinproduktes mit hoher Risikoklasse beruht, erstmalig eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes gestellt, hat das anfragende Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zugleich Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu dieser Methode sowie zu der Anwendung des Medizinproduktes zu übermitteln.

Werden dem G-BA die nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V erforderlichen Informationen von einem Krankenhaus übermittelt, prüft er nach Maßgabe der Regelungen seiner Verfahrensordnung (VerfO) zunächst, ob eine Bewertung dieser Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchzuführen ist. Näheres zu dem Verfahren und den Voraussetzungen einer Prüfung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V ist im 2. Kapitel § 33 Absatz 2 VerfO geregelt. Liegen diese Voraussetzungen der Prüfung einer Bewertung vor, nimmt der G-BA gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB auf Grundlage der übermittelten Informationen eine Bewertung vor, ob

1. der Nutzen der Methode unter Anwendung des Medizinproduktes als hinreichend belegt anzusehen ist,
2. der Nutzen zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, aber die Methode unter Anwendung des Medizinproduktes das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, oder
3. die Methode unter Anwendung des Medizinproduktes kein Potenzial für eine erforderliche Behandlungsalternative bietet, insbesondere, weil sie als schädlich oder unwirksam anzusehen ist.

## 2 Eckpunkte der Entscheidung

### 2.1 Anlass, Gegenstand und Grundlage der Bewertung

Mit Einreichung von Unterlagen nach Anlage V des 2. Kapitels VerfO hat ein Krankenhaus dem G-BA Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie zu der Anwendung eines Medizinproduktes gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelt. Das Krankenhaus hat gegenüber dem G-BA bestätigt, dass die Übermittlung der Informationen im Benehmen mit dem Hersteller des Medizinproduktes hoher Risikoklasse, auf dessen Einsatz die technische Anwendung der Methode maßgeblich beruht und das in dem Krankenhaus bei der Methode zur Anwendung kommen soll, erfolgte. Gegenstand der vorliegenden Informationsübermittlung ist die gezielte Lungendenerverierung durch Katheterablation (Targeted Lung Denervation, TLD) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

Die Prüfung der Voraussetzungen einer Bewertung dieser Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V sowie die Bewertung selber erfolgte im vorliegenden Fall auf der Grundlage der vom Krankenhaus nach Anlage V des 2. Kapitels VerfO übermittelten Informationen. Bis zum Ende der Frist des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen nach 2. Kapitel § 35 VerfO sind keine weiteren Informationen zu dieser Methode eingegangen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat gemäß 2. Kapitel § 34 Absatz 4 Satz 2 VerfO im Rahmen der Prüfung nach § 137h SGB V keine Amtsermittlungspflicht und übernimmt keine Haftung für etwaige, aus den übermittelten Informationen übernommene unzutreffende Angaben oder verkürzende Darstellungen. Unbeschadet der fehlenden Amtsermittlungspflicht kann der Gemeinsame Bundesausschuss weitere Informationen einholen und Recherchen durchführen.

## **2.2 Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode**

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 3 VerFO ist ein theoretisch-wissenschaftliches Konzept einer Methode die Beschreibung einer systematischen Anwendung bestimmter auf eine Patientin oder einen Patienten einwirkender Prozessschritte (Wirkprinzip), die das Erreichen eines diagnostischen oder therapeutischen Ziels in einer spezifischen Indikation (Anwendungsgebiet) wissenschaftlich nachvollziehbar erklären kann. Nachfolgend werden Wirkprinzip (2.2.1) und Anwendungsgebiet (2.2.2) der Methode beschrieben, auf die sich dieser Beschluss bezieht.

### **2.2.1 Wirkprinzip**

Die TLD ist ein bronchoskopisches Verfahren, bei dem ein Radiofrequenzkatheter im rechten und/oder linken Hauptbronchus platziert wird um an der äußeren Oberfläche der Bronchialwand eine thermische Läsion zu erzeugen. Hierdurch sollen die dort verlaufenden Motoaxone der bronchialen Nervenstränge zerstört werden, die parasymphatische Signale weiterleiten. Als Folge soll der parasymphatische Tonus unterbrochen und die Atemwegsobstruktion verhindert werden.

Das Medizinprodukt, das bei der TLD zur Anwendung kommt, besteht aus einer Konsole, die hochfrequenten Strom für die Ablation liefert sowie einem Behandlungspaket zur Einmalverwendung, das den RF-Katheter und eine Kühlkartusche umfasst. Die Elektrode befindet sich in einem Ballon an der Spitze des Katheters. Durch die Befüllung des Ballons mit Kühlflüssigkeit soll eine exakte Positionierung der Elektrode ermöglicht werden, zudem soll die Kühlung die Bronchialschleimhaut an den Behandlungsstellen schützen und Gewebeschäden an Speiseröhre und den an ihrer Oberfläche verlaufenden Nerven, Pulmonalgefäßen, Lunge und Herz verhindern.

Die TLD soll ihre Wirkung über eine thermische, irreversible Schädigung der Motoaxone der bronchialen Nervenstränge, die sich an der äußeren Oberfläche der Hauptbronchien befinden, entfalten. Diese Nervenäste sind Teil der parasymphatischen Innervation des Bronchialsystems und regulieren über die Ausschüttung von Acetylcholin und dessen Bindung an Rezeptoren den Muskeltonus der glatten Muskelzellen in den Bronchialwänden sowie die Sekretion von Mukus in den Atemwegen.

Die bei der COPD typische Atemwegsobstruktion wird mit einer erhöhten Aktivität der parasymphatischen Innervierung der Atemwege in Verbindung gebracht. Die Unterbrechung der Weiterleitung parasymphatischer Nervensignale auf Höhe der Hauptbronchien soll den Tonus der glatten Muskulatur in den tiefer liegenden Atemwegen senken und dadurch eine dauerhafte Bronchodilatation bewirken.

### **2.2.2 Anwendungsgebiet**

Die TLD soll bei Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD angewendet werden, die nicht mehr oder nicht ausreichend auf bronchodilatatorische Medikamente ansprechen.

## **2.3 Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V**

Eine Feststellung dazu, ob für eine Methode eine Bewertung nach § 137h SGB V durchzuführen ist, trifft der G-BA nach Maßgabe der Regelungen des 2. Kapitel §§ 36, 33 Absatz 2 VerFO in Form eines Beschlusses. Hierfür prüft der G-BA, ob

- zu der gegenständlichen Methode eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage) gestellt wurde, welche erstmalig im Sinne von 2. Kapitel § 32 Absatz 1 VerfO ist (2.3.1),
- ihre technische Anwendung maßgeblich auf einem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 VerfO beruht (2.3.2),
- sie ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept gemäß 2. Kapitel § 31 VerfO aufweist (2.3.3) und
- sie bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V vom Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten umfasst wäre (2.3.4).

Im Ergebnis kommt der G-BA vorliegend zu dem Schluss, dass die vier vorgenannten Kriterien für eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V erfüllt sind. Daher führt der G-BA eine Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durch.

### **2.3.1 Erstmaligkeit der Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes**

Der G-BA geht gemäß 2. Kapitel §§ 32 Absatz 1, 34 Absatz 6 Sätze 2 - 4 VerfO davon aus, dass das Krankenhaus zu der TLD bei COPD eine NUB-Anfrage gestellt hat, welche erstmalig ist.

Gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 1 VerfO gilt eine NUB-Anfrage als erstmalig, welche eine Methode betrifft,

- die bis zum 31. Dezember 2015 in keiner Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes geführt wurde und
- die noch nicht nach § 137h SGB V geprüft wurde oder wird.

Mit der Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur TLD bei COPD hat das Krankenhaus dem G-BA bestätigt, zu der gegenständlichen Methode zugleich eine NUB-Anfrage gestellt zu haben. Dem G-BA liegen keine Anhaltspunkte vor, wonach die gezielte Lungendenergieung bei COPD bis zum 31. Dezember 2015 in einer NUB-Anfrage aufgeführt war.

Der G-BA hat außerdem bislang kein Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V zu der Methode durchgeführt oder begonnen.

### **2.3.2 Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse**

#### **2.3.2.1 Maßgeblichkeit des Medizinprodukts**

Die TLD bei COPD beruht maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinproduktes zur Katheterablation von parasympathischen Ästen des Vagusnervs. Ohne die Anwendung des Ablationssystems würde die Methode ihr sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes theoretisch-wissenschaftliches Konzept (2.2) verlieren (vgl. 2. Kap. § 32 Abs. 3 VerfO). Der Einsatz desselben stellt nämlich offensichtlich ein Kernmerkmal der gegenständlichen Methode dar.

#### **2.3.2.2 Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse**

Das maßgebliche Medizinprodukt ist gemäß den vorgelegten Unterlagen ein Medizinprodukt der Klasse IIb gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG. Ein solches Medizinprodukt weist gemäß 2. Kapitel § 30 VerfO nur dann einen besonders invasiven Charakter auf, wenn es

mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirkt. Für die Bestimmung der gezielten Einwirkung des Medizinprodukts ist seine der Zweckbestimmung entsprechende Anwendung zugrunde zu legen; dabei sind auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation der Patienten zu betrachten (vgl. 2. Kapitel § 30 Absatz 4a i.V.m. Absatz 3a Satz 2 VerfO).

Diese Kriterien sind für das Medizinprodukt zur Lungendenergieerzeugung erfüllt, so dass es als Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse einzustufen ist.

Ausweislich der vom übermittelnden Krankenhaus zur Verfügung gestellten Informationen, sendet das Produkt impedanzregulierte Hochfrequenzenergie von 460 KHz aus. Die Hochfrequenzenergie soll thermische Läsionen an der Außenwand der Hauptbronchien erzeugen und damit parasympathische Nervenfasern zerstören. Diese irreversible Nervenschädigung soll eine Bronchodilatation bewirken, da die betroffenen Nerven den Tonus der glatten Muskulatur in den Bronchien regeln. Die Bronchodilatation soll eine bessere Lungenventilation erwirken; die Lungenventilation hat ihrerseits wiederum Auswirkungen auf den Gasaustausch in den Alveolen. In der Folge der intendierten Nervenschädigung soll somit die von den betroffenen Nerven gesteuerte Regulierung der Weite der Atemwege dauerhaft nicht mehr möglich sein, was eine gezielte Einwirkung auf eine wesentliche Funktion der Lunge (Lungenventilation über die Bronchien, die den Gasaustausch in den Alveolen ermöglicht) bedeutet.

**Ergänzung des Spitzenverbandes der Gesetzlichen Krankenversicherung, der Kasernenärztlichen Bundesvereinigung und der Patientenvertretung:**

Neben den vorgenannten beabsichtigten Einwirkungen sprechen auch die weiteren möglichen Einwirkungen auf die gesundheitliche Situation der Patientin oder des Patienten für eine besondere Invasivität. So sind hier infolge der Anwendung des Medizinproduktes Einwirkungen auf angrenzende, mitunter lebenswichtige Organstrukturen möglich. Hierzu würden beispielsweise Auswirkungen auf andere Organe oder Organsysteme zählen, die spezifisch auf die Anwendung des Medizinproduktes oder aber solche, die auf die mit der Anwendung verbundenen erforderlichen Maßnahmen wie z.B. Bronchoskopie bei Patientinnen und Patienten mit hochgradiger COPD zurückzuführen sind.

Diese Einwirkungen können auch wesentliche Funktionen dieser Organe betreffen, da die intendierte Erzeugung thermischer Läsionen an der Außenwand der Hauptbronchien auch benachbarte Organstrukturen in unvorhersehbarem Maße schädigen kann.

### 2.3.3 Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept

Die gegenständliche Methode weist ein neues theoretisch wissenschaftliches Konzept auf. Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 1 VerfO ist dies dann der Fall, wenn sich ihr Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet von anderen, in der stationären Versorgung bereits eingeführten systematischen Herangehensweisen wesentlich unterscheidet.

Gegenüber den in der stationären Versorgung bereits eingeführten systematischen Herangehensweisen unterscheidet sich die gegenständliche Methode hinsichtlich des Wirkprinzips (2.3.3.1). Der Unterschied ist auch wesentlich (2.3.3.2).

#### 2.3.3.1 Unterschied im Wirkprinzip

Das Wirkprinzip der gegenständlichen Methode unterscheidet sich von der im Anwendungsbereich bereits eingeführten systematischen Herangehensweise.

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 2 VerfO gilt als eine bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise jede Methode, deren Nutzen einschließlich etwaiger Risiken im Wesentlichen bekannt ist. Wird eine Methode in jeweils einschlägigen methodisch hochwertigen Leitlinien oder anderen systematisch recherchierten Evidenzsynthesen als zweckmäßiges Vorgehen empfohlen, kann die Beurteilung insbesondere hierauf gestützt werden.

Als bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise zur Erweiterung der Atemwege von Patientinnen und Patienten mit COPD ist die medikamentöse Behandlung mit Bronchodilatoren anzusehen. Dies ist hochwertigen Leitlinien, u. a. der GOLD<sup>1</sup> - und der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD<sup>2</sup>, zu entnehmen.

Bronchodilatatorische Medikamente zielen – ebenso wie die TLD – darauf ab, die glatte Muskulatur in den Wänden der Bronchien zu entspannen und damit eine Erweiterung der Atemwege zu bewirken. In Abhängigkeit von der Wirkstoffgruppe wird dieses Ziel über unterschiedliche pharmakologische Wirkmechanismen auf Ebene der Muskelzellen erreicht.

Das Wirkprinzip der TLD unterscheidet sich jedoch von dem der medikamentösen Therapie, da ein anderer theoretisch-wissenschaftlicher Begründungsansatz vorliegt: In Abgrenzung zur medikamentösen Therapie, deren Wirkung pharmakologisch bedingt und grundsätzlich reversibel ist, erfolgt bei der Lungendenergieerzeugung eine irreversible Schädigung parasymphatischer Nervenäste auf physikalischem Weg, die auf eine dauerhafte Erweiterung der Atemwege abzielt.

### 2.3.3.2 Wesentlichkeit des Unterschieds im Wirkprinzip

Dieser Unterschied ist auch wesentlich.

Nach 2. Kapitel § 31 Absatz 4 VerfO unterscheidet sich das Wirkprinzip einer Methode wesentlich von einer bereits eingeführten systematischen Herangehensweise, wenn der Unterschied in den beschriebenen Prozessschritten

- dazu führt, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der eingeführten systematischen Herangehensweise nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz der zu untersuchenden Methode bezweckten diagnostischen oder therapeutischen Effekt zu erklären und ihre systematische Anwendung zu rechtfertigen, oder
- zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten führt, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise auf die zu untersuchende Methode medizinisch wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

Dies folgt hier bereits daraus, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz einer pharmakologischen Wirkungsweise sich grundlegend von der Begründung für ein physikalisches Wirkprinzip unterscheidet. Während die pharmakologische Wirkung mit der Interaktion zwischen den Molekülen der verschiedenen Wirksubstanzen und einem Zellbestandteil (Rezeptor) begründet wird, die zudem in diesem Fall reversibel ist, beruht das physikalische Wirkprinzip der TLD auf der irreversiblen Schädigung von Nervenästen und stellt damit einen erheblichen Eingriff in die parasymphatische Regulierung des Muskeltonus der Atemwege dar, der nicht rückgängig zu machen ist.

Auch mit Blick auf die aus der unterschiedlichen Form der Einwirkung folgenden, anzunehmenden Unterschiede in den Risiken scheidet hier eine Rechtfertigung der Übertragbarkeit der Erkenntnisse zur pharmakologischen Therapie auf die hier gegenständliche Therapie aus.

<sup>1</sup> Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>

<sup>2</sup> Nationale Versorgungsleitlinie COPD, Version 1.9, Stand: Januar 2012

Dieser physikalische Eingriff in die Regulierung des Muskeltonus der Atemwege führt zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise auf die zu untersuchende Methode medizinisch wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

#### **2.3.4 Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V**

Dem G-BA sind keine Informationen bekannt, die bei Erfüllung der Kriterien nach § 137c SGB V eine Leistungserbringung der gegenständlichen Methode zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verbieten würden.

Insbesondere erfüllt das Medizinprodukt, auf dem die technische Anwendung der Methode maßgeblich beruht, ausweislich der vorliegenden Produktinformationen im Umfang des genannten Anwendungsgebietes die Voraussetzungen für das Inverkehrbringen gemäß § 6 des Medizinproduktegesetzes. Der Einsatz des Medizinprodukts im Rahmen der gegenständlichen Methode ist vom medizinproduktrechtlich zulässigen Anwendungsbereich umfasst.

#### **2.4 Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V**

##### **2.4.1 Vorgaben der Verfahrensordnung**

Gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 1 Satz 1 nimmt der G-BA auf Grundlage der nach 2. Kapitel § 33 und § 35 VerfO übermittelten Informationen eine Bewertung vor, ob

1. der Nutzen der Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als hinreichend belegt anzusehen ist,
2. der Nutzen zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, aber die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, oder
3. die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts kein Potenzial für eine erforderliche Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie als schädlich oder unwirksam anzusehen ist.

Gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 2 VerfO kann sich das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative etwa ergeben, wenn die Anwendung der Methode aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für die Patientin oder den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patientinnen oder Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann. Bei Bewertungen nach § 137h SGB V ergibt sich das fehlende Potenzial insbesondere dann, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss auf Grundlage der vorliegenden Evidenz positiv feststellt, dass sie schädlich oder unwirksam ist.

Gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerfO ist der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. Bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen kann es unmöglich oder unangemessen sein, Studien dieser Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Un-

terlagen niedrigerer Evidenzstufen. Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch - auch unter Berücksichtigung der jeweiligen medizinischen Notwendigkeit - zum Schutz der Patientinnen und Patienten umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird. Dafür ist der potentielle Nutzen einer Methode, insbesondere gegen die Risiken der Anwendung bei Patientinnen oder Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen.

**Position DKG****2.4.2 Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Position DKG)**

Am 19. Dezember 2016 wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Prüfung der Informationen beauftragt. Das IQWiG legte dem G-BA am 30. Januar 2017 das Prüfungsergebnis vor<sup>3</sup>. Der IQWiG-Bericht wird als eine Grundlage für die gegenständliche Bewertung herangezogen. Im folgenden Kapitel 2.4.3 (Bewertungsergebnis des G-BA) wurden bestimmte Darstellungen und Aussagen dieses Berichtes demzufolge inhaltlich, teilweise auch wortgleich übernommen.

**2.4.3 Bewertungsergebnis des G-BA (Position DKG)****2.4.3.1 Konkretisierung des Anwendungsgebietes und eingeführte systematische Herangehensweise**

Als Anwendungsgebiet lässt sich aus den übermittelten Informationen ableiten, dass die TLD bei Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD angewendet werden soll, die nicht mehr oder nicht ausreichend auf bronchodilatatorische Medikamente ansprechen.

Als maßgebliche, derzeit zur Therapie zur Verfügung stehende Option wird in diesen Fällen die medikamentöse Behandlung (Bronchodilatoren einschließlich Beta2-Agonisten, Anticholinergika und Methylxanthine; Kortikosteroide; Phosphodiesterase-4-Inhibitoren und andere pharmakologische Behandlungen) angesehen. Diese stellt insofern diejenige eingeführte systematische Herangehensweise dar, an der sich die vorliegende Bewertung der TLD orientiert.

Mit Blick auf die Intervention ist anzumerken, dass es im zeitlichen Verlauf zu mehreren Modifikationen der TLD-Prozedur kam. Von der Entwicklung der in den ersten Studien eingesetzten TLD-Prozedur mit Geräten der ersten Generation über die als Prozeduren 1.0, 2.0 und 2.1 bezeichneten Vorgehensweisen mit Geräten der zweiten Generation bis hin zu der in der Gebrauchsanweisung beschriebenen Prozedur 3.0 wurden verschiedene Parameter sowie Prozessschritte der Methode mehrfach verändert. Dies betrifft beispielsweise die Anzahl der Energieaktivierungen, die angewendeten Energiedosen, die Elektrodenpositionierung und –handhabung sowie die ergänzende Bildgebung mit Einlage eines kontrastmittelgefüllten Ballons zur Schonung der Speiseröhre und Maßnahmen zum Schutz der Carina. Die Prozedur mit einer Energiedosis von 32 Watt wird im mitgelieferten Clinical Evaluation Report (CER)<sup>4</sup> als Prozedur 3.0 dargestellt. Da auch in der beigefügten Gebrauchsanweisung<sup>5</sup> diese Prozedur beschrieben scheint, geht der G-BA davon aus, dass die Prozedur 3.0 als aktuelle Variante der Methode in der Patientenversorgung eingesetzt wird.

**2.4.3.2 Darstellung und Bewertung des Studienpools**

Für die Bewertung der TLD lagen die nachfolgend aufgeführten Dokumente vor:



Position DKG		
Studiename	Studienregister-eintrag	Vorgelegte Dokumente
IPS-I	NCT01483534	Studienprotokoll IPS-I <sup>6</sup> Clinical Evaluation Report <sup>4</sup> Kistemaker 2015 <sup>7</sup> Koegelenberg 2016 <sup>8</sup> Slebos 2015 <sup>9</sup> Valipour 2016 <sup>10</sup>
IPS-II	NCT01716598	Studienprotokoll IPS-II <sup>11</sup> Clinical Evaluation Report <sup>4</sup> Valipour 2016 <sup>10</sup>
AIRFLOW mit den Phasen AIRFLOW-1, AIRFLOW-1-Extension und AIRFLOW-2	NCT02058459	Studienprotokoll AIRFLOW-1 und AIRFLOW-2 <sup>12</sup> (Übersicht) Clinical Evaluation Report <sup>4</sup> Valipour 2016 <sup>10</sup> Übermittlung von Studienergebnissen der AIRFLOW-1-Studie durch das anfragende Krankenhaus im Informationsübermittlungsformular

Außerdem lagen zwei separate Tabellen („All-SAEs“ und „Table\_all\_SAE“) vor, die schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) zu den oben genannten Studien (außer AIRFLOW-2) auflisten.

Bei Valipour 2016 handelt es sich um Präsentationsfolien, die keine zusätzlichen relevanten Informationen enthalten. Bei Kistemaker et al. 2015 handelt es sich um eine Auswertung von Daten zu Entzündungsparametern bei 7 Patienten aus der Studie IPS-I. Beide Dokumente liefern für die Bewertung keine zusätzlichen Erkenntnisse und wurden deswegen nicht für die Bewertung herangezogen.

In der Studie AIRFLOW ist die Nachbeobachtungsphase noch nicht abgeschlossen (Teilstudien AIRFLOW-1 und AIRFLOW-1-Extension) bzw. erfolgt die Rekrutierung (Teilstudie AIRFLOW-2).

Damit liegen insgesamt 4 Studien bzw. Teilstudien (IPS-I, IPS-II, AIRFLOW-1 und AIRFLOW-1-Extension) mit zumindest Teilergebnissen als Bewertungsgrundlage vor, wovon eine Studie (AIRFLOW) noch fortlaufend ist.

<sup>3</sup> IQWiG-Berichte – Nr. 479, Stand 30.01.2017, unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nicht-medikamentoese-verfahren/h16-01-gezielte-lungendeneravierung-durch-katheterablation-bei-chronisch-obstruktiven-lungenerkrankungen-bewertungen-gemass-137h-sgb-v-7712.html> (abgerufen am 06.02.2017)

<sup>4</sup> Holaira. Holaira Lung Denervation System/ TLD therapy: clinical evaluation report [unveröffentlicht]. 2015

<sup>5</sup> Holaira. DNerva-HF-Katheter mit Doppelkühlung: Modell 01000D; Gebrauchsanweisung [unveröffentlicht]

<sup>6</sup> Holaira. IPS - I study extension [unveröffentlicht]. 2013

<sup>7</sup> Kistemaker LE, Slebos DJ, Meurs H, Kerstjens HA, Gosens R. Anti-inflammatory effects of targeted lung denervation in patients with COPD. Eur Respir J 2015; 46(5): 1489-1492.

<sup>8</sup> Koegelenberg CF, Theron J, Slebos DJ, Klooster K, Mayse M, Gosens R. Antimuscarinic bronchodilator response retained after bronchoscopic vagal denervation in chronic obstructive pulmonary disease patients. Respiration 2016; 92(1): 58-60.

<sup>9</sup> Slebos DJ, Klooster K, Koegelenberg CF, Theron J, Styen D, Valipour A et al. Targeted lung denervation for moderate to severe COPD: a pilot study. Thorax 2015; 70(5): 411-419.

<sup>10</sup> Valipour A. Targeted Lung Denervation (TLD) in moderate to severe COPD patients: IPS-I/II, AIRFLOW-1, and AIRFLOW-2 trials [unveröffentlicht]. 2016.

<sup>11</sup> Holaira. IPS - II study [unveröffentlicht]. 2013.

<sup>12</sup> Holaira. Eine sequenzielle, multizentrische, randomisierte Studie der Phase II zur Optimierung der Dosiswahl und Beurteilung der Sicherheit nach Behandlung mit dem Holaira Lung Denervation System bei Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD: klinischer Prüfplan (CIP); Zusammenfassung [unveröffentlicht].

**Position DKG****Studiencharakteristika**

Bei den Studien **IPS-I** und **IPS-II** handelt es sich um Fallserien, die erstmals die Sicherheit und technische Machbarkeit der TLD-Anwendung am Menschen untersuchten. In beiden Studien erfolgte die TLD-Anwendung mit einer Vorgängerversion des aktuellen Medizinproduktes und einer TLD-Prozedur, die sich sowohl in ihrer Energiedosis (15 und 20 Watt) als auch in technischen sowie prozeduralen Aspekten (Einführung der Elektrode über ein starres Bronchoskop, bis zu 8 Elektrodenaktivierungen, keine Maßnahmen zum Schutz des Ösophagus und der Carina außer lokaler Reduktion der Dosisstärke) von der aktuellen TLD-Prozedur 3.0 unterscheidet. Da sich das Wirkprinzip im Rahmen der Weiterentwicklung des Medizinproduktes aber nicht verändert hat, werden die Studienergebnisse für die Bewertung der TLD herangezogen.

Im Bericht des IQWiG wurden die publizierten Daten der IPS-I-Studie als auch die der IPS-II-Studie nicht bewertet, da sich die darin eingesetzte TLD von dem gegenwärtig eingesetzten Verfahren mit Energiedosen bis zu 32W unterscheidet. Technische und prozedurale Modifikationen im Laufe der klinischen Entwicklung eines Verfahrens sind begriffsimmanent jedoch ein grundsätzlicher Aspekt von Forschung und Entwicklung. In der Bewertung nach § 137h SGB V geht es um die Bewertung einer Methode und nicht um die Bewertung eines einzelnen Medizinproduktes oder nur einer Variante der technischen Durchführung. Die prinzipielle Herangehensweise und Indikation der therapeutischen Lungendenergieung ist unbeeinflusst durch Modifikationen und technische Anpassungen anhand zwischenzeitlich gewonnener Erkenntnisse im Verlaufe der Entwicklung. Daher hat der G-BA auch alle vorhandenen Ergebnisse in die Potenzialbewertung einfließen lassen - zumal klinische Effekte bereits mit einer geringeren Energiedichte als der des gegenwärtig eingesetzten Verfahrens erreicht werden konnten.

In der Innovative-Pulmonary-Solutions(IPS)-I-Studie (NCT01483534) wurde die TLD erstmals an Menschen angewendet. Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische Fallserie zur Sicherheit und technischen Machbarkeit der Methode. Eingeschlossen wurden Patienten ab 40 Jahren mit mittelgradiger bis schwerer COPD, einer Rauchervorgeschichte von mindestens 10 Packungsjahren und einer mindestens 6-monatigen Raucherabstinenz vor Studieneinschluss. Die Lungenfunktion, charakterisiert mittels FEV1, musste zwischen 30 % und 60 % liegen, außerdem musste sich FEV1 nach der Inhalation von 80 µg Ipratropium um mindestens 15 % verbessern. Nach einer Auswaschphase ohne spezifische Medikamente wurden die Ausgangswerte erhoben. Im Anschluss erfolgte eine definierte medikamentöse Therapie mit einem anticholinerg wirkenden Broncholytikum (Tiotropiumbromid) von mindestens 8 Tagen und die Veränderungen der Lungenfunktionswerte unter dieser pharmakologischen Therapie wurden erfasst. Erst danach erfolgte die therapeutische Lungendenergieung mit der speziellen Methode. Aus Sicherheitsgründen erfolgte die Behandlung in 2 Sitzungen. Vor Behandlung des zweiten Hauptbronchus musste ein zeitlicher Abstand von 30 Tagen liegen und eine Bronchoskopie des behandelten Hauptbronchus durchgeführt werden. Bei der Behandlung wurde ein Gerät der ersten Generation mittels einer starren Bronchoskopie verwendet. Die ersten 12 Patienten wurden an allen Positionen mit 20 Watt behandelt mit Ausnahme der posterior-medialen Bereiche der linken Bronchien, wo die Leistung wegen der Nähe zum Ösophagus auf 15 Watt reduziert wurde. Nach Behandlung der ersten 12 Patienten wurde nach einer Protokolländerung u.a. der Energieumsatz auf 15 Watt reduziert. Mit prozedural veränderten Verfahren wurden 10 weitere Patienten behandelt, um die Machbarkeit und Sicherheit der eingeführten Änderungen zu untersuchen.

Die Studie IPS-II (NCT01716598) untersuchte die Machbarkeit und Sicherheit einer beidseitigen Lungendenergieung, bei der beide Bronchien am selben Tag behandelt wurden.

**Position DKG**

Es handelt sich wie bei der IPS-I-Studie um eine prospektive, multizentrische Fallserie. Hierzu erhielten 15 Patienten mit mittelgradiger bis schwerer COPD zwischen 2012 und 2013 an Studienzentren in Österreich und Frankreich eine Behandlung mit 15 Watt. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie entsprachen im Wesentlichen denen von IPS-I. Die Nachbeobachtungszeit betrug 3 Jahre. Bei der Behandlung wurde wie bei IPS-I ein Gerät der ersten Generation verwendet. Abgesehen davon, dass beide Hauptbronchien in einer einzigen Sitzung behandelt wurden, entsprach die TLD in der IPS-II-Studie derjenigen in der 15-Watt-Kohorte der IPS-I-Studie.

Die Studie **AIRFLOW** hat zum Ziel, die Sicherheit und Durchführbarkeit des für die TLD eingesetzten Systemes zu bewerten, die optimale Energiedosis zu ermitteln (Teilstudie AIRFLOW-1), Erkenntnisse unter Anwendung der ermittelten optimalen Energiedosis zu gewinnen (Teilstudie AIRFLOW-1-Extension) und diese gegenüber einer Kontrollgruppe zu vergleichen (Teilstudie AIRFLOW-2).

Die Teilstudie **AIRFLOW1** untersuchte zwei deutlich höhere Energiedosen (32 versus 29 Watt) in einem randomisierten Vergleich mit insgesamt 30 Teilnehmenden. Das Ziel dieser Studie war, die optimale Energiedosis zu ermitteln. Im Unterschied zu den IPS-Studien erfolgte die Behandlung mit einem Gerät der zweiten Generation, das unter anderem mit einer verlängerten Elektrode ausgestattet war. Bei den ersten 13 Studienteilnehmenden kam erstmals die Prozedur 1.0 zum Einsatz, bei der die Anzahl der Energieaktivierungen aufgrund der Verlängerung der Elektrode nur noch bis zu viermal erfolgte. Im Laufe der Studie kam es zu weiteren Anpassungen der TLD-Prozedur: Als Reaktion auf ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Gastroparese) wurde die Prozedur um verschiedene Prozessschritte zum Schutz der Speiseröhre (u.a. Kontrastmitteldarstellung) ergänzt. Die Behandlung von weiteren 4 Studienteilnehmenden erfolgte mit dieser Prozedur 2.0. Die letzten 13 Teilnehmenden erhielten die TLD in der Variante 2.1, bei der ein Prozessschritt der Prozedur 2.0 (Manipulation des Katheters durch den Arzt) auszulassen war. Primärer Endpunkt der Studie war die Rate der bronchoskopisch festgestellten Auswirkungen auf die Atemwege, die eine therapeutische Intervention bis einschließlich des dritten Monats nach der TLD-Behandlung erforderten. Die sekundären Endpunkte umfassten Lungenfunktionsparameter, unter anderem FEV1 und FVC, Fahrradergometrie, gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit SGRQ, CAT und EQ-5D sowie zwei Dyspnoe-Indices.

Auch wenn die in AIRFLOW-1 angewendeten TLD-Varianten nur teilweise der zu bewertenden TLD-Prozedur 3.0 entsprechen und nur ein Teil der Patienten der AIRFLOW-1-Studie eine Kontrastmitteldarstellung des Ösophagus erhielt, die ebenfalls Teil der aktuellen TLD-Variante ist, erscheinen die in dieser Studie angewandten Prozeduren vergleichbar, so dass die Ergebnisse der AIRFLOW-1-Studie als übertragbar auf die aktuelle TLD-Variante angesehen werden. Aus diesem Grund hat der G-BA die Ergebnisse der AIRFLOW-1-Studie in die Bewertung einbezogen.

Die Teilstudie AIRFLOW-1-Extension startete nach Auswertung der 3-Monats-Daten der AIRFLOW-1, nachdem die optimale Energiedosis (32 Watt) ausgewählt worden war. Laut Studienprotokoll wurden in dieser Erweiterungsphase weitere Patienten mit der ausgewählten Energiedosis behandelt, um auf diese Weise vor Beginn der Studie AIRFLOW-2 - in der die TLD gegenüber einer Kontrollgruppe verglichen wird - die neuen Verfahrensverbesserungen beurteilen zu können. Die Angaben zur Anzahl eingeschlossener Patienten sind nicht eindeutig, während laut Studienprotokoll 15 Patienten behandelt werden sollten, wird in der Aufstellung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Tabelle All-SAEs) die Zahl von 16 Patienten angegeben. Die Behandlung erfolgte mit der Prozedur 3.0, die im Unterschied zur Prozedur 2.1 weitere Anpassungen erfuhr, insbesondere zum Schutz der Carina vor Schäden durch Überhitzung. Primärer Endpunkt dieser Studie ist die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse bis 1 Monat nach der Behandlung. Da es sich hierbei um die aktuelle TLD-Variante handelt, hat der G-BA diese Teilstudie ebenfalls für die Bewertung herangezogen.

**Position DKG**

Informationen aus der laufenden Studie AIRFLOW mit teilweise schon vorliegenden Ergebnissen wurden im IQWiG-Bericht für die Bewertung ausgeschlossen. Die dabei im IQWiG-Bericht konstatierten Mängel in der Studienberichterstattung und methodische Unzulänglichkeiten begründen zwar, dass die bisherigen Studienergebnisse für einen Nutzenbeleg nicht ausreichen, begründen aber nicht, die Studienergebnisse für die Potenzialbewertung gänzlich auszuschließen. Da sich aufgrund ihres innovativen Charakters die Methode erst in einem frühen Forschungsstadium befindet, sind die bislang vorliegenden Studienergebnisse erwartungsgemäß noch nicht ausgereift bzw. unzulänglich, so dass weitere Forschung erforderlich ist, um die Nutzenbewertung abschließen zu können.

**2.4.3.3 Studienergebnisse****IPS-I**

Mit Blick auf die Lungenfunktionsparameter und die Belastungsfähigkeit waren in der 20-W-Behandlungsgruppe nach der Therapie signifikante Veränderungen gegenüber der Ausgangssituation zu verzeichnen. Es zeigten sich nach der TLD signifikante Zunahmen der forcierten Vitalkapazität FVC (Tag 90:  $p=0,016$ ; Tag 270:  $p=0,036$ ). Auch durch die alleinige pharmakologische Therapie mit Tiotropiumbromid waren solche signifikanten Zunahmen bei allen Patienten zu verzeichnen. Demgegenüber waren jedoch nur in der 20-W-Therapiegruppe signifikante Verbesserungen der Lebensqualität mittels des validierten St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ) ab dem Tag 90 zu finden. Unter der alleinigen bronchodilatatorischen Therapie waren keine signifikanten Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert berichtet worden. Ein Jahr nach der therapeutischen Bronchoskopie betrug die Verbesserung des SGRQ  $-11,1$  (SD 9,1) Punkte. Als klinisch relevant werden Veränderungen des SGRQ von 4 Punkten angesehen.

Zusätzlich zeigte sich auch eine Verbesserung der körperlichen Belastungsfähigkeit nach TLD, die am Tag 180 als signifikant angegeben wurde.

Die Therapieeffekte unterschieden sich zwischen der 15W- und der 20W-Therapiegruppe. Während die oben beschriebenen signifikanten Veränderungen in der 20-W Gruppe beschrieben wurden, zeigten sich in der 15-W-Gruppe deutlich geringer ausgeprägte posttherapeutische Veränderungen. Während die Veränderungen des SGRQ nach einem Jahr zwischen den beiden Energiegruppen signifikant waren ( $-11,1$  (9,1) vs.  $-0,9$  (8,6);  $p=0,045$ ), erreichten die vorhandenen Veränderungen des 6-Minuten Gehstestes ( $24,2$ (5,6) min vs.  $-9,3$  (70,6) min) nicht das Signifikanzniveau.

Insgesamt zeigten sich bei 9 der 22 Teilnehmenden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE-Häufigkeit 40,9%) nach einem Jahr, die laut klinischem Studienreport<sup>4</sup> der erwarteten Häufigkeit in pharmazeutischen Studien zur COPD bei dieser Fallzahl entsprechen. Häufigstes SUE war die Exazerbation der COPD ( $n=8$ ), was auch in vergleichenden pharmazeutischen Studien regelmäßig als häufigste SUE beobachtet wird und damit angesichts der Erkrankungsschwere bzw. des fortgeschrittenen Krankheitsbildes im akzeptablen Bereich liegt. Dadurch, dass in dieser Studie eine niedrigere und eine höhere Energiedosis untersucht wurden, jedoch deutliche therapeutische Effekte nur in der Gruppe mit der höheren Leistung zu verzeichnen waren und sich signifikante Unterschiede relevanter Effekte zwischen den beiden Therapiegruppen darstellen lassen, kann die Niedrigenergiegruppe als interne Kontrollgruppe angesehen werden. Unter dieser Betrachtungsweise einer zwar nicht randomisierten, jedoch quasi-kontrollierten Studie sind die Erkenntnisse dieser Studie qualitativ höher zu bewerten als einer einarmigen Studie mit nur einer Behandlungsgruppe.

**Position DKG****IPS-II**

Als Lungenfunktionsparameter zeigte die FEV1 nach einem Jahr einen Anstieg von  $40.29 \pm 42.12\%$  im Vergleich zur Baseline bei Studienbeginn. Zudem fanden sich leichte Verbesserungen im 6-Minuten-Gehtest (53.67 min versus 44,73 min bei Studienbeginn), in der Ergometrie ( $2.68 \pm 6.06$  Minuten) und beim SGRQ, wobei letzteres klinisch als nichtrelevant bewertet wird. Nach zwei Jahren zeigte sich für die FEV1 eine Steigerung von  $+24.10 \pm 35.37\%$ . Unerwünschte Ereignisse waren mit den Ergebnissen der IPS-I-Studie vergleichbar.

**AIRFLOW-1**

Zu dieser Studie liegen Ergebnisse für die Endpunkte FEV1, FVC und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) für verschiedene Auswertungszeitpunkte (1, 3, 6 und 12 Monate) vor. Der CER<sup>4</sup> berichtet zu diesen Ergebnissen, dass 3 Monate nach der TLD-Durchführung eine Verbesserung von FEV1 und FVC im Vergleich zur Baseline in beiden Kohorten zu sehen sei, und „minimale Veränderungen der Lebensqualität“ festzustellen waren. Weitere Angaben zu den Studienergebnissen lassen sich dem CER nicht entnehmen.

In der einschlägigen Tabelle des Übermittlungsformulars sind die Ergebnisse zu den vorgenannten Endpunkten für die „Interventionsgruppe“ dargestellt. Aus den übermittelten Unterlagen geht - bis auf eine Ausnahme - nicht hervor, welche Gruppe damit gemeint ist (29 oder 32 Watt). Deshalb wird im Folgenden davon ausgegangen, dass es sich um eine zusammenfassende Betrachtung beider Gruppen handelt.

Die Ergebnisse zur **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** sind als prozentuale Veränderungen im SGRQ gegenüber dem Ausgangswert angegeben. Insgesamt sind fünf SGRQ-Ergebnisse dargestellt - für die Gesamtgruppe zu den Zeitpunkten 1 und 3 Monate unter medikamentöser Behandlung für die Gesamtgruppe und zu den Zeitpunkten 6 und 12 Monate ohne medikamentöse Behandlung sowie separat für die 32-Watt-Gruppe nach 12 Monaten.

Unter der Annahme, dass es sich bei den angegebenen Werten um die mittlere prozentuale Veränderung im SGRQ seit Studienbeginn handelt und in der Spalte „Maß für Unterschied“ das zugehörige Konfidenzintervall angegeben ist, wäre laut Übermittlungsformular in der 32-Watt-Gruppe 12 Monate eine mittlere prozentuale Veränderung im SGRQ von  $-7,5\%$  (95 % KI:  $[-14,5\%; -0,6\%]$ ;  $p = 0,036$ ) beobachtet worden und somit läge nur für diese Subgruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Auch die Ergebnisse zum **FEV1** sind laut Übermittlungsformular als „Unterschied zum Ausgangswert“ dargestellt. Daher wurde zunächst davon ausgegangen, dass sich der entsprechende Mittelwert in der Spalte „Ergebnis in der Interventionsgruppe“ findet. Demnach hätte der mittlere Unterschied zu Studienbeginn im FEV1 nach 12 Monaten 923,8 ml betragen. Bei einem in Klammern angegebener Wert von 329,5 ml könnte es sich möglicherweise um die entsprechende Standardabweichung (SD) handeln. Anders als beim Endpunkt SGRQ kann das in der Spalte „Maß für Unterschied“ angegebene Konfidenzintervall nicht zu dem angegebenen Wert gehören, weil dieser nicht innerhalb des Konfidenzintervalls liegt. Möglicherweise handelt es sich bei dem dargestellten Konfidenzintervall um das zum mittleren Unterschied zugehörige. Von dieser und der Annahme eines symmetrischen Konfidenzintervalls (Schätzer in der Mitte des Konfidenzintervalls) ausgehend, betrüge der mittlere Unterschied zum Ausgangswert nach 12 Monaten 76,9 ml (95 % KI:  $[5,4\text{ ml}; 148,3\text{ ml}]$ ;  $p = 0,036$ ).

Die im Übermittlungsformular gemachten Angaben für den Endpunkt **FVC** erfolgten in derselben Form wie für den Endpunkt FEV1. Erneut davon ausgehend, dass es sich bei dem in der Spalte „Maß für Unterschied“ dargestellten Konfidenzintervall um das zum mittleren Unterschied zu Studienbeginn nach 12 Monaten zugehörige handelt und unter der Annahme

**Position DKG**

eines symmetrischen Konfidenzintervalls, betrüge der mittlere Unterschied nach 12 Monaten 246,1 ml (95 % KI: [72,2 ml; 419,9 ml];  $p = 0,008$ ).

Die Ergebnisse zu den anderen sekundären Endpunkten dieser Studie (gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit CAT und EQ-5D, Fahrradergometrie, Dyspnoe-Indices) sind in den übermittelten Unterlagen nicht dargestellt.

Die Auswertung des primären Sicherheitsendpunkts in AIRFLOW-1 ergab, dass 4 der 30 behandelten Patienten den primären Sicherheitsendpunkt erreichten, das heißt, es kam zu einer Auswirkung der Behandlung auf die Atemwege, die eine therapeutische Intervention bis einschließlich des dritten Monats nach TLD-Behandlung erforderte. Von diesen 4 Patienten war 1 mit Prozedur 1.0 behandelt worden, 2 mit Prozedur 2.0 und 1 mit Prozedur 2.1. Darüber hinaus ist den Unterlagen (All-SAEs) zu entnehmen, dass während der Studie SUEs auftraten, darunter eine Trachealfistel und 5 Gastroparesen. Von letzteren waren 2 der 13 mit Prozedur 1,0 behandelten Teilnehmenden betroffen sowie 2 der 4 Teilnehmenden, bei denen die Prozedur 2,0 angewendet wurde und 1 Person, die die Prozedur 2.1 erhielt.

**AIRFLOW-1-Extension**

Aus der Studie AIRFLOW-1-Extension liegen lediglich die Ergebnisse zu SUEs vor. Gemäß Übermittlungsformular erlitt 1 der 16 Studienpatienten ein SUE. Hierbei handelte es sich um „Chest Pain“. In den beiden vom Hersteller vorgelegten Tabellen 13 und 14 wird für die Studie AIRFLOW-1-Extension kein SUE berichtet. In einer der Tabellen wird abweichend zu den übrigen Unterlagen die Patientenzahl mit 15 statt mit 16 angegeben. Alle Angaben beziehen sich auf denselben Beobachtungszeitraum von 1 Monat. Letztlich bleibt unklar, ob in dieser Studie 0 oder 1 SUE aufgetreten war.

**2.4.3.4 Bewertung des Nutzens und des Potenzials****2.4.3.4.1 Medizinischer Hintergrund**

Die Bewertung des Nutzens und des Potenzials erfolgt für die TLD bei Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD, die nicht mehr oder nicht ausreichend auf bronchodilatatorische Medikamente ansprechen. Es handelt sich somit um Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsbild, da die Methode insbesondere dann eingesetzt werden soll, wenn die therapeutischen Optionen der medikamentös-bronchodilatatorischen Behandlung im jeweiligen Krankheitsstadium ausgeschöpft sind. Letzteres bedeutet, dass der zugrundeliegenden Obstruktion therapeutisch dauerhaft nicht oder nur unzureichend begegnet werden kann. Dies hat zunehmende Einschränkungen der Belastbarkeit und zunehmende Einschränkungen der Mobilität und Lebensqualität durch die drohende Abhängigkeit von kontinuierlicher Sauerstoffgabe zur Folge. Somit handelt es sich bei dem Anwendungsgebiet um schwer therapierbare Patientinnen und Patienten in einem ausgesprochen problematischen Behandlungssetting.

**2.4.3.4.2 Bewertung des Nutzens**

Der Nutzen der TLD ist unter Berücksichtigung der übermittelten Informationen als noch nicht hinreichend belegt anzusehen. Die bislang vorliegenden und unter Kapitel 2.4.3.2 und 2.4.3.3 dargestellten Studien sind aufgrund ihres Studiendesigns und ihrer methodischen Schwächen nicht geeignet, eine abschließende Bewertung des Nutzens vorzunehmen.

**Position DKG**

Auch der IQWiG-Bericht kam im Ergebnis zu der Feststellung, dass der Nutzen als noch nicht hinreichend belegt anzusehen ist.

**2.4.3.4.3 Bewertung des Potenzials**

Ist der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt, kann sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bieten, das im vorliegenden Fall zu prüfen ist.

Das Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative kann sich etwa daraus ergeben, dass die Methode aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patienten nicht erfolgreiche Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann (§ 14 Abs. 3 S. 1 VerfO).

Die Erwartung einer effektiveren Behandlung der parasympathisch vermittelten Bronchokonstriktion durch das invasivere Verfahren der TLD gegenüber der anticholinergen pharmakologischen Therapie stellt sich folgendermaßen dar: Ein Therapieprinzip der medikamentösen COPD-Behandlung besteht in der Gabe von inhalativen Anticholinergika. So greift das in den Studien eingesetzte Tiotropiumbromid an den muskarinergen Rezeptoren des Bronchialsystems an und bewirkt eine Relaxation der Bronchialmuskulatur. Demgegenüber erzeugt die TLD-Methode eine thermische Läsion, wodurch die dort verlaufenden Motoraxone der bronchialen Nervenstränge zerstört werden, um die Weiterleitung parasympathischer Signale zu verhindern. Somit intendieren sowohl die TLD als auch die anticholinerge medikamentöse Therapie eine Relaxation der Bronchialmuskulatur durch Hemmung der parasympathischen Aktivierung.

Die geringere Invasivität einer medikamentösen Therapie scheint auf den ersten Blick für einen Vorteil gegenüber invasiven Verfahren wie der TLD zu sprechen. Da aber bei der Indikation zur TLD Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsbild betroffen sind, die TLD-Methode also insbesondere dann eingesetzt werden soll, wenn die therapeutischen Optionen der medikamentös-bronchodilatatorischen Behandlung ausgeschöpft sind, besteht faktisch keine weitere Behandlungsalternative mehr, welche nachhaltig und dauerhaft die Obstruktion beseitigt, was die Erfordernis neuer Therapieoptionen umso dringlicher macht. Der Erkrankungsstatus befindet sich somit in einer Behandlungssituation, die von einer gewissen Alternativlosigkeit geprägt ist, in der die TLD als neues Verfahren gezielt ansetzt.

Anhand der vorliegenden Daten lässt sich die Erwartung ableiten, dass eine TLD zu einer effektiveren Behandlung gegenüber einer pharmakologischen Therapie führen kann. In den vorliegenden Studien werden signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion und Belastbarkeit als auch signifikante Verbesserungen der Lebensqualität berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) fokussieren vor allem auf Gastroparesen und Exazerbationen der COPD, wobei die aufgetretene Häufigkeit der Exazerbationen derer von pharmakologischen Studien zur COPD vergleichbar und damit angesichts der Erkrankungsschwere im akzeptablen Bereich einzuordnen ist. So sind auch in der pharmakologischen Therapie unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu berücksichtigen – zumal das fortgeschrittene Stadium die Ausschöpfung hoher Dosisbereiche erforderlich macht. In der vom anfragenden Krankenhaus übermittelten internationalen Leitlinie Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease aus dem Jahr 2016 werden bei der anticholinergen Therapie häufige Mundtrockenheit und gelegentliches Auftreten von bitterem, metallischem Geschmack als auch gelegentliches Auftreten des benignen Prostatasyndroms und ein erhöhtes Risiko für das Glaukom, ein leicht erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und sogar ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko angeführt.

**Position DKG**

Zudem erfordert die inhalative pharmakologische Erhaltungstherapie eine tägliche, über Jahre dauernde Anwendung. Jedoch ist die Therapietreue (Adhärenz) bei chronischen Erkrankungen eingeschränkt, so dass auch die zuvor genannte Leitlinie ein kontinuierliches Monitoring empfiehlt. Unter Berücksichtigung der eingeschränkten Adhärenz im zeitlichen Verlauf und der damit verbundenen Abnahme des Therapieeffektes kann die Erwartung formuliert werden, dass eine einmalige irreversible Schädigung der parasymphatischen Motoneurone langfristig gegenüber der inhalativen anticholinergen Therapie eine effektivere Behandlung ermöglichen kann.

Somit ergeben sich anhand der vorliegenden Daten die Erwartungen, dass trotz einer größeren Invasivität gegenüber einer pharmakologischen Therapie die TLD eine Reduktion von mit der medikamentösen Therapie verknüpften Nebenwirkungen, eine Optimierung der Behandlung oder in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann.

Dies zeigt sich zum einen anhand der berichteten Verbesserung der Lungenfunktion und Belastbarkeit sowie der Verbesserung der krankheitsspezifischen Lebensqualität, die oberhalb der klinischen Relevanz (Verbesserung um 4 Einheiten) liegt und zum Teil deutlich ausgeprägter als die unter einer anticholinergen medikamentösen Therapie mit Tiotropium ausfällt. Zum anderen zeigt sich dies anhand des langanhaltenden Therapieeffektes der TLD, der unabhängig von der nachlassenden täglichen Anwendung der medikamentösen Therapie (Therapietreue) fortbesteht, als auch anhand derjenigen Patientengruppen, für die Anwendungsbeschränkungen für die medikamentöse Therapie bestehen (z.B. Prostatahyperplasie, Herzrhythmusstörungen) und anhand der Vermeidung des breiten Spektrums systemischer unerwünschter Wirkungen einer anticholinergen Therapie.

Im Rahmen der Bewertung der Methode ist auch zu prüfen, in wieweit konkrete Erkenntnisse zu einer möglichen Unwirksamkeit oder zu möglichen Schäden vorliegen, die der Zuerkennung eines Potenzials entgegenstehen. Wengleich beim Einsatz der TLD auch lokale schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet wurden, sind diese mit den berichteten therapeutischen Erfolgen und Verbesserungen der Lebensqualität durch die TLD gerade in Anbetracht des fortgeschrittenen Krankheitsbildes und des breiten systemischen Nebenwirkungsprofils der medikamentösen Behandlung, auf die die Patientinnen und Patienten nicht mehr oder nicht mehr ausreichend therapeutisch ansprechen, also in Ermangelung von Behandlungsalternativen, abzuwägen. Zudem ist den Studien zu entnehmen, dass auf die beobachteten unerwünschten Ereignisse mit Modifikationen in der Anwendung begegnet worden ist. Im Ergebnis sieht der G-BA derzeit keine Erkenntnislage, die zu der positiven Feststellung führt, die Methode sei unwirksam oder schädlich. Auch im Bericht des IQWiG wird eine solche Feststellung nicht getroffen.

Zusammenfassend sieht der G-BA für die TLD bei Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD, die nicht mehr oder nicht ausreichend auf bronchodilatatorische Medikamente ansprechen, das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative als gegeben an. In diesem Punkt unterscheidet sich die Bewertung des G-BA von den Schlussfolgerungen im IQWiG-Bericht, wonach die Methode kein solches Potenzial habe.



## Position GKV-SV und KBV

### 2.4.2 Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Position GKV-SV und KBV)

Am 19. Dezember 2016 wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Prüfung der Informationen beauftragt. Das IQWiG legte dem G-BA am 30. Januar 2017 das Prüfungsergebnis vor<sup>13</sup>. Der IQWiG-Bericht wird als eine Grundlage für die gegenständliche Bewertung herangezogen.

### 2.4.3 Bewertungsergebnis des G-BA (Position GKV-SV und KBV)

#### 2.4.3.1 Konkretisierung der Fragestellung

Aus den übermittelten Informationen zum Anwendungsgebiet (2.2.2), zur Intervention (2.2.1) und der Vergleichsintervention (2.3.3.2) sowie zu den Zielen der TLD-Behandlung (2.2.1) ergibt sich als Ausgangspunkt für die Bewertung folgende Frage:

*Ist die TLD als alleinige Therapie oder in Kombination mit bronchodilatatorischen Medikamenten geeignet, bei Patientinnen und Patienten mit mäßig bis schwerer COPD, die unter medikamentöser Therapie keine ausreichende Symptomlinderung erfahren, die Atemfunktion zu verbessern, die körperliche Belastbarkeit zu steigern und die Lebensqualität zu erhöhen?*

Mit Blick auf die Intervention ist anzumerken, dass es im zeitlichen Verlauf zu mehreren Modifikationen der TLD-Prozedur kam. Von der Entwicklung der in den ersten Studien eingesetzten TLD-Prozedur mit Geräten der ersten Generation über die als Prozeduren 1.0, 2.0 und 2.1 bezeichneten Vorgehensweisen mit Geräten der zweiten Generation bis hin zu der in der Gebrauchsanweisung beschriebenen Prozedur 3.0 wurden zahlreiche Parameter sowie verschiedene Prozessschritte der Methode mehrfach verändert. Dies betrifft beispielsweise die Anzahl der Energieaktivierungen, die angewendeten Energiedosen, die Elektrodenpositionierung und –handhabung sowie die ergänzende Bildgebung mit Einlage eines kontrastmittelgefüllten Ballons zur Schonung der Speiseröhre und Maßnahmen zum Schutz der Carina. Die Prozedur mit einer Energiedosis von 32 Watt wird im mitgelieferten Clinical Evaluation Report (CER)<sup>14</sup> als Prozedur 3.0 dargestellt. Da auch in der beigefügten Gebrauchsanweisung<sup>15</sup> diese Prozedur beschrieben scheint, geht der G-BA davon aus, dass frühere Varianten der Methode heute nicht mehr angewendet werden und lediglich die Prozedur 3.0 als aktuelle Variante der Methode in der Patientenversorgung eingesetzt wird.

Als angemessene Vergleichsintervention ist die medikamentöse Therapie zu betrachten.

<sup>13</sup> IQWiG-Berichte – Nr. 479, Stand 30.01.2017, unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nicht-medikamentose-verfahren/h16-01-gezielte-lungendenervation-durch-katheterablation-bei-chronisch-obstruktiven-lungenerkrankungen-bewertungen-gemass-137h-sgb-v-7712.html> (abgerufen am 06.02.2017)

<sup>14</sup> Holaira. Holaira Lung Denervation System/ TLD therapy: clinical evaluation report [unveröffentlicht]. 2015

<sup>15</sup> Holaira. DNerva-HF-Katheter mit Doppelkühlung: Modell 01000D; Gebrauchsanweisung [unveröffentlicht]

Position GKV-SV und KBV		
<p>Zur Bewertung, ob der Nutzen der TLD als belegt anzusehen ist oder sie das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist, berücksichtigt der G-BA folgende patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, COPD-Symptome, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit, unerwünschte Wirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Operationalisierungen der Lungenfunktion in Form der Lungenfunktionsparameter forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen (FEV1) und forcierte Vitalkapazität (FVC) werden im Rahmen der vorliegenden Indikation als etablierte und plausible Surrogatendpunkte betrachtet.</p>		
<p><b>2.4.3.2 Darstellung und Bewertung des Studienpools</b></p>		
<p>Für die Bewertung der TLD lagen die nachfolgend aufgeführten Dokumente vor:</p>		
Studiename	Studienregister-eintrag	Vorgelegte Dokumente
IPS-I	NCT01483534	Studienprotokoll IPS-I <sup>16</sup> Clinical Evaluation Report <sup>4</sup> Kistemaker 2015 <sup>17</sup> Koegelenberg 2016 <sup>18</sup> Slebos 2015 <sup>19</sup> Valipour 2016 <sup>20</sup>
IPS-II	NCT01716598	Studienprotokoll IPS-II <sup>21</sup> Clinical Evaluation Report <sup>4</sup> Valipour 2016 <sup>10</sup>
AIRFLOW-1	NCT02058459	Studienprotokoll Airflow-1 und Airflow-2 <sup>22</sup> Clinical Evaluation Report <sup>4</sup> Valipour 2016 <sup>10</sup>
AIRFLOW-1-Extension	NCT02058459 <sup>d</sup>	Studienprotokoll Airflow-1 und Airflow-2 <sup>12</sup> Clinical Evaluation Report <sup>4</sup>
AIRFLOW-2	NCT02058459	Studienprotokoll Airflow-1 und Airflow-2 <sup>12</sup>
<p>Außerdem lagen zwei separate Tabellen („All-SAEs“<sup>23</sup> und „Table_all_SAE“<sup>24</sup>) vor, die schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) zu den oben genannten Studien (außer AIRFLOW-2) auflisten.</p>		

<sup>16</sup> Holaira. IPS - I study extension [unveröffentlicht]. 2013

<sup>17</sup> Kistemaker LE, Slebos DJ, Meurs H, Kerstjens HA, Gosens R. Anti-inflammatory effects of targeted lung denervation in patients with COPD. Eur Respir J 2015; 46(5): 1489-1492.

<sup>18</sup> Koegelenberg CF, Theron J, Slebos DJ, Klooster K, Mayse M, Gosens R. Antimuscarinic bronchodilator response retained after bronchoscopic vagal denervation in chronic obstructive pulmonary disease patients. Respiration 2016; 92(1): 58-60.

<sup>19</sup> Slebos DJ, Klooster K, Koegelenberg CF, Theron J, Styen D, Valipour A et al. Targeted lung denervation for moderate to severe COPD: a pilot study. Thorax 2015; 70(5): 411-419.

<sup>20</sup> Valipour A. Targeted Lung Denervation (TLD) in moderate to severe COPD patients: IPS-I/II, AIRFLOW-1, and AIRFLOW-2 trials [unveröffentlicht]. 2016.

<sup>21</sup> Holaira. IPS - II study [unveröffentlicht]. 2013.

<sup>22</sup> Holaira. Eine sequenzielle, multizentrische, randomisierte Studie der Phase II zur Optimierung der Dosiswahl und Beurteilung der Sicherheit nach Behandlung mit dem Holaira Lung Denervation System bei Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD: klinischer Prüfplan (CIP); Zusammenfassung [unveröffentlicht].

<sup>23</sup> Holaira. Reported safety events (SAEs): all Holaira clinical trials (post-treatment) [unveröffentlicht].

<sup>24</sup> Holaira. Reported safety events (SAEs): all Holaira clinical trials (post-treatment) [unveröffentlicht].

**Position GKV-SV und KBV**

Bei Valipour 2016 handelt es sich um Präsentationsfolien, die keine zusätzlichen relevanten Informationen enthalten. Bei Kistemaker et al. 2015 handelt es sich um eine Auswertung von Daten zu Entzündungsparametern bei 7 Patienten aus der Studie IPS-I. Beide Dokumente liefern für die Bewertung keine zusätzlichen Erkenntnisse und wurden deswegen nicht für die Bewertung herangezogen.

In den Studien AIRFLOW-1 und AIRFLOW-1-Extension laufen die Nachbeobachtungsphasen zwar noch, aber es liegen bereits Ergebnisse vor. Die Studie AIRFLOW-2 läuft ebenfalls noch, allerdings erfolgt hier derzeit erst noch die Rekrutierung.

Damit liegen insgesamt 4 Studien (IPS-I, IPS-II, AIRFLOW-1 und AIRFLOW-1-Extension) mit Ergebnissen als Bewertungsgrundlage vor.

**Studiencharakteristika**

Bei den Studien **IPS-I** und **IPS-II** handelt es sich um Fallserien, die erstmals die Sicherheit und technische Machbarkeit der TLD-Anwendung am Menschen untersuchten. In beiden Studien erfolgte die TLD-Anwendung mit einer Vorgängerversion des aktuellen Medizinproduktes und einer TLD-Prozedur, die sich sowohl in ihrer Energiedosis (15 und 20 Watt) als auch in technischen sowie prozeduralen Aspekten (Einführung der Elektrode über ein starres Bronchoskop, bis zu 8 Elektrodenaktivierungen, keine Maßnahmen zum Schutz des Ösophagus und der Carina) deutlich von der aktuellen TLD-Prozedur 3.0 unterscheidet. Aus diesem Grund hat der G-BA diese beiden Studien nicht für die Bewertung der TLD herangezogen.

Die Studie **AIRFLOW-1** untersuchte zwei deutlich höhere Energiedosen (32 versus 29 Watt) in einem randomisierten Vergleich mit insgesamt 30 Teilnehmenden. Das Ziel dieser Studie war, die optimale Energiedosis zu ermitteln. Im Unterschied zu den IPS-Studien erfolgte die Behandlung mit einem Gerät der zweiten Generation, das unter anderem mit einer verlängerten Elektrode ausgestattet war. Bei den ersten 13 Studienteilnehmenden kam erstmals die Prozedur 1.0 zum Einsatz, bei der die Anzahl der Energieaktivierungen aufgrund der Verlängerung der Elektrode nur noch bis zu viermal erfolgte. Im Laufe der Studie kam es zu weiteren Anpassungen der TLD-Prozedur: Als Reaktion auf ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Gastroparese) wurde die Prozedur um verschiedene Prozessschritte zum Schutz der Speiseröhre (u.a. Kontrastmitteldarstellung) ergänzt. Die Behandlung von weiteren 4 Studienteilnehmenden erfolgte mit dieser Prozedur 2.0. Die letzten 13 Teilnehmenden erhielten die TLD in der Variante 2.1, bei der ein Prozessschritt der Prozedur 2.0 (Manipulation des Katheters durch den Arzt) auszulassen war. Primärer Endpunkt der Studie war die Rate der bronchoskopisch festgestellten Auswirkungen auf die Atemwege, die eine therapeutische Intervention bis einschließlich des dritten Monats nach der TLD-Behandlung erfordern. Die sekundären Endpunkte umfassten Lungenfunktionsparameter, unter anderem FEV1 und FVC, Fahrradergometrie, gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit SGRQ, CAT und EQ-5D sowie zwei Dyspnoe-Indices.

Auch wenn die in AIRFLOW-1 angewendeten TLD-Varianten nur teilweise der zu bewertenden TLD-Prozedur 3.0. entsprechen und nur ein Teil der Patienten der AIRFLOW-1-Studie eine Kontrastmitteldarstellung des Ösophagus erhielt, die ebenfalls Teil der aktuellen TLD-Variante ist, erscheinen die in dieser Studie angewandten Prozeduren vergleichbar, so dass die Ergebnisse der AIRFLOW-1-Studie als übertragbar auf die aktuelle TLD-Variante angesehen werden. Aus diesem Grund hat der G-BA die Ergebnisse der AIRFLOW-1-Studie in die Bewertung einbezogen.

Die Studie **AIRFLOW-1-Extension** startete nach Auswertung der 3-Monats-Daten der AIRFLOW-1, nachdem die optimale Energiedosis (32 Watt) ausgewählt worden war. Laut Studienprotokoll wurden in dieser Erweiterungsphase weitere Patienten mit der ausgewählten Energiedosis behandelt, um auf diese Weise vor Beginn der Studie AIRFLOW-2 - in der die TLD gegen Scheinkontrolle verglichen wird - die neuen Verfahrensverbesserungen be-

**Position GKV-SV und KBV**

urteilen zu können. Die Angaben zur Anzahl eingeschlossener Patienten sind nicht eindeutig, während laut Studienprotokoll 15 Patienten behandelt werden sollten, werden Ergebnisse für 16 Patienten berichtet. Die Behandlung erfolgte mit der Prozedur 3.0, die im Unterschied zur Prozedur 2.1 weitere Anpassungen erfuhr, insbesondere zum Schutz der Carina vor Schäden durch Überhitzung. Primärer Endpunkt dieser Studie ist die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse bis 1 Monat nach der Behandlung. Da es sich hierbei um die aktuelle TLD-Variante handelt, hat der G-BA diese Studie für die Bewertung herangezogen.

**2.4.3.3 Studienergebnisse**Airflow-1

Zu dieser Studie liegen Ergebnisse für die Endpunkte FEV1, FVC und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) für verschiedene Auswertungszeitpunkte (1, 3, 6 und 12 Monate) vor. Der CER<sup>4</sup> berichtet zu diesen Ergebnissen, dass 3 Monate nach der TLD-Durchführung eine Verbesserung von FEV1 und FVC im Vergleich zur Baseline in beiden Kohorten zu sehen sei, und „minimale Veränderungen der Lebensqualität“ festzustellen waren. Weitere Angaben zu den Studienergebnissen lassen sich dem CER nicht entnehmen.

In der einschlägigen Tabelle des Übermittlungsformulars sind die Ergebnisse zu den vorgenannten Endpunkten für die „Interventionsgruppe“ dargestellt. Aus den übermittelten Unterlagen geht - bis auf eine Ausnahme - nicht hervor, welche Gruppe damit gemeint ist (29 oder 32 Watt). Deshalb wird im Folgenden davon ausgegangen, dass es sich um eine zusammenfassende Betrachtung beider Gruppen handelt.

Die Ergebnisse zur **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** sind als prozentuale Veränderungen im SGRQ gegenüber dem Ausgangswert angegeben. Insgesamt sind fünf SGRQ-Ergebnisse dargestellt: für die Gesamtgruppe mit medikamentöser Behandlung nach 1, 3 Monaten, für die Gesamtgruppe ohne medikamentöse Behandlung nach 6, 12 Monaten und für die 32 Watt-Gruppe mit alleiniger TLD-Behandlung nach 12 Monaten.

Unter der Annahme, dass es sich bei den angegebenen Werten um die mittlere prozentuale Veränderung im SGRQ seit Studienbeginn handelt und in der Spalte „Maß für Unterschied“ das zugehörige Konfidenzintervall angegeben ist, wäre laut Übermittlungsformular in der 32 Watt-Gruppe 12 Monate nach alleiniger TLD-Behandlung eine mittlere prozentuale Veränderung im SGRQ von -7,5 % (95 % KI: [-14,5 %; -0,6 %]; p = 0,036) beobachtet worden und somit läge nur für diese Subgruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Auch die Ergebnisse zum **FEV1** sind laut Übermittlungsformular als „Unterschied zum Ausgangswert“ dargestellt. Daher wurde zunächst davon ausgegangen, dass sich der entsprechende Mittelwert in der Spalte „Ergebnis in der Interventionsgruppe“ findet. Demnach hätte der mittlere Unterschied zu Studienbeginn im FEV1 nach 12 Monaten 923,8 ml betragen. Bei einem in Klammern angegebener Wert von 329,5 ml könnte es sich möglicherweise um die entsprechende Standardabweichung (SD) handeln. Anders als beim Endpunkt SGRQ kann das in der Spalte „Maß für Unterschied“ angegebene Konfidenzintervall nicht zu dem angegebenen Wert gehören, weil dieser nicht innerhalb des Konfidenzintervalls liegt. Möglicherweise handelt es sich bei dem dargestellten Konfidenzintervall um das zum mittleren Unterschied zugehörige. Von dieser und der Annahme eines symmetrischen Konfidenzintervalls (Schätzer in der Mitte des Konfidenzintervalls) ausgehend, betrüge der mittlere Unterschied zum Ausgangswert unter der alleinigen Behandlung mit TLD nach 12 Monaten 76,9 ml (95 % KI: [5,4 ml; 148,3 ml]; p = 0,036).

Die im Übermittlungsformular gemachten Angaben für den Endpunkt **FVC** erfolgten in derselben Form wie für den Endpunkt FEV1. Erneut davon ausgehend, dass es sich bei dem

**Position GKV-SV und KBV**

in der Spalte „Maß für Unterschied“ dargestellten Konfidenzintervall um das zum mittleren Unterschied zu Studienbeginn nach 12 Monaten zugehörige handelt und unter der Annahme eines symmetrischen Konfidenzintervalls, betrüge der mittlere Unterschied unter der alleinigen Behandlung mit TLD nach 12 Monaten 246,1 ml (95 % KI: [72,2 ml; 419,9 ml];  $p = 0,008$ ).

Die Ergebnisse zu den anderen sekundären Endpunkten dieser Studie (gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit CAT und EQ-5D, Fahrradergometrie, Dyspnoe-Indices) sind in den übermittelten Unterlagen nicht dargestellt.

Die Auswertung des primären Sicherheitsendpunkts in AIRFLOW-1 ergab, dass 4 der 30 behandelten Patienten den primären Sicherheitsendpunkt erreichten, das heißt, es kam zu einer Auswirkung der Behandlung auf die Atemwege, die eine therapeutische Intervention bis einschließlich des dritten Monats nach TLD-Behandlung erforderte. Von diesen 4 Patienten war 1 mit Prozedur 1.0 behandelt worden, 2 mit Prozedur 2.0 und 1 mit Prozedur 2.1. Darüber hinaus ist den Unterlagen (All-SAEs) zu entnehmen, dass während der Studie SUEs auftraten, darunter eine Trachealfistel und 5 Gastroparesen. Von letzteren waren 2 der 13 mit Prozedur 1,0 behandelten Teilnehmenden betroffen sowie 2 der 4 Teilnehmenden, bei denen die Prozedur 2,0 angewendet wurde und 1 Person, die die Prozedur 2.1 erhielt.

AIRFLOW-1-Extension

Aus der Studie AIRFLOW-1-Extension liegen lediglich die Ergebnisse zu SUEs vor. Gemäß Übermittlungsformular erlitt 1 der 16 Studienpatienten ein SUE. Hierbei handelte es sich um „Chest Pain“. In den beiden vom Hersteller vorgelegten Tabellen<sup>13,14</sup> wird für die Studie AIRFLOW-1-Extension kein SUE berichtet. In einer der Tabellen wird abweichend zu den übrigen Unterlagen die Patientenzahl mit 15 statt mit 16 angegeben. Alle Angaben beziehen sich auf denselben Beobachtungszeitraum von 1 Monat. Letztlich bleibt unklar, ob in dieser Studie 0 oder 1 SUE aufgetreten ist.

**2.4.3.4 Bewertung des Nutzens und des Potenzials**

Die Gesamtschau der Unterlagen (Kapitel 2.4.3.4) zeigt, dass für die TLD bei COPD weder der Nutzen als belegt anzusehen ist, noch, dass sie das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist.

Eine Antwort auf die eingangs gestellte Frage ist nach kritischer Befassung mit den übermittelten Studienergebnissen der Studien AIRFLOW-1 und AIRFLOW-1-Extension nicht möglich.

Ein Grund dafür ist, dass zu den zentralen patientenrelevanten Endpunkten, wie Mortalität, COPD-Symptome, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität, keine Ergebnisse vorlagen, die sich direkt auf die zu bewertende TLD-Variante bezogen. Auch unter Heranziehung der Studie AIRFLOW-1, die drei andere TLD-Varianten untersuchte, ist die Frage nicht zu beantworten, da die Ergebnisse in den übermittelten Unterlagen nicht vollständig und in unklarer Form dargestellt sind. Zu zahlreichen patientenrelevanten Endpunkten werden die in der Studie erfassten Daten nicht aufgeführt. Dies betrifft insbesondere Daten zur körperlichen Belastbarkeit (Fahrradergometrie, Dyspnoe-Indices) aber auch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Hier fehlen die Daten zum COPD Assessment Test und zum EQ-5D vollständig. Auch zum Endpunkt SGRQ werden nur ausgewählte Ergebnisse übermittelt und ein einzelnes statistisch signifikantes Ergebnis einer Behandlungsgruppe als Beleg für „klinisch bedeutsame Effekte“ der TLD präsentiert, obwohl sich in einer nicht klar beschriebenen weiteren Gruppe (vermutlich Gesamtpatientengruppe) keine statistisch signifikante Veränderung des SGRQ zeigt. Zudem liegen zu den präsentierten Ergebnissen keine weiteren Erklärungen zu den Patientengruppen, Behandlungsspezifika und statistischen Maßen vor, so dass eine sinnvolle Interpretation der

Position GKV-SV und KBV
<p>übermittelten Daten nicht möglich ist. Ein Potenzial oder ein Nutzen der TLD bei COPD lässt sich somit auf Basis der übermittelten Ergebnisse aus AIRFLOW-1-Extension und AIRFLOW-1 nicht ableiten. Hierfür wäre eine vollständige und transparente Übermittlung der AIRFLOW-1-Ergebnisse erforderlich gewesen, zum Beispiel durch die Vorlage eines Studienberichts.</p> <p>Zur Sicherheit der TLD-Prozedur 3.0 liegen nur Ergebnisse der Studie AIRFLOW-1-Extension vor, die jedoch widersprüchlich dargestellt werden und sich lediglich auf wenige Patienten und 1 Monat Nachbeobachtungszeit beziehen. Wenn man trotz der prozeduralen Veränderungen in der TLD-Durchführung auch die Studie AIRFLOW-1 für die Bewertung heranzieht, ergibt sich in dieser Studie eine hohe Rate von SUEs, darunter 5 Gastroparesen und 1 Trachealfistel.</p> <p>Daten zu Wirksamkeit und potenziellem Nutzen der zu bewertenden TLD-Variante liegen aus der Studie AIRFLOW-1-Extension nicht vor. Diese unvollständige Ergebnisübermittlung ist ein weiterer Grund dafür, dass eine Bewertung der TLD nicht möglich ist.</p> <p>Zusammenfassend erlaubt die sich aus den übermittelten Unterlagen ergebende Datengrundlage unter anderem deswegen keine Bewertung der TLD bei COPD, weil die Ergebnisse aus den 2 relevanten Studien nur lückenhaft und in teilweise nicht interpretierbarer Form berichtet werden. Hinzu kommt, dass die Sicherheit der TLD auf Basis der AIRFLOW-1-Extension Studie (zu der keine Wirksamkeitsdaten vorlagen) begründet wird, die Wirksamkeit und der potenzielle Nutzen aus der AIRFLOW-1 Studie (in der eine hohe Rate von SUEs auftrat) hergeleitet wird. Beachtet werden muss ferner auch, dass die vorhandenen Daten sich auf eine sehr kleine Anzahl von Patienten und meist kurze Nachbeobachtungszeiträume beziehen. Schließlich ist auch zu berücksichtigen, dass die Studien keinen direkten oder indirekten Vergleich zwischen Patientengruppen mit und ohne TLD-Behandlung enthalten</p>

### 3 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
03.11.2016		Eingang Informationsübermittlung
17.11.2016		Einleitung des Informationsergänzungsverfahrens
16.12.2016		Ende des Informationsergänzungsverfahrens
19.12.2016		IQWiG-Beauftragung
12.01.2017	UA MB	Abschließende Beratung des Beschlussentwurfs und der Tragenden Gründe zur Durchführung des Bewertungsverfahrens
19.01.2017	Plenum	Beschluss zur Durchführung des Bewertungsverfahrens
09.03.2017	UA MB	Beratung des Beschlussentwurfs und der Tragenden Gründe zum Ergebnis des Bewertungsverfahrens
TT.MM.JJJJ	Wählen Sie ein Gremium aus.	

**4 Fazit**

Position DKG	Position GKV-SV und KBV
<p>Für die Anwendung der TLD bei Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD, die nicht mehr oder nicht ausreichend auf bronchodilatatorische Medikamente ansprechen, hat der G-BA eine Bewertung gemäß § 137h SGB V durchgeführt, da die entsprechenden Voraussetzungen vorlagen.</p> <p>Der Nutzen dieser Methode ist zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen, sie bietet aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.</p>	<p>Für die TLD bei COPD hat der G-BA eine Bewertung gemäß § 137h SGB V durchgeführt, da die entsprechenden Voraussetzungen vorlagen.</p> <p>Aus den eingereichten Unterlagen lässt sich nicht ableiten, dass die TLD bei COPD das Potenzial einer erforderliche Behandlungsalternative aufweist.</p>

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken