

# Tragende Gründe

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses in einem Verfahren nach § 137c Absatz 1 Satz 2 SGB V zur Methode: Gezielte Lungendeneravierung durch Katheterablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung**

Vom 4. Oktober 2018

### **Inhalt**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Anlass und Hintergrund .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>Medizinischer Hintergrund .....</b>	<b>3</b>
<b>2.3</b>	<b>Beschreibung der Methode .....</b>	<b>4</b>
<b>2.4</b>	<b>Informationsgrundlage für die Bewertung .....</b>	<b>4</b>
<b>2.5</b>	<b>Sektorenübergreifende Bewertung.....</b>	<b>6</b>
<b>2.6</b>	<b>Gesamtbewertung.....</b>	<b>7</b>
<b>3.</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen.....</b>	<b>9</b>
<b>4.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>9</b>
<b>5.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>9</b>
<b>6.</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>10</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Wenn der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einem Verfahren zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h Absatz 1 SGB V feststellt, dass eine Methode auf Grundlage der im Verfahren übermittelten Informationen kein Potenzial für eine erforderliche Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie als schädlich oder unwirksam anzusehen ist, entscheidet der G-BA gemäß § 137h Absatz 5 SGB V unverzüglich über eine Richtlinie nach § 137c Absatz 1 Satz 2 SGB V.

Gemäß § 137c SGB V überprüft der G-BA Methoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen der Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind.

Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie als schädlich oder unwirksam anzusehen ist, erlässt der G-BA nach § 137c Absatz 1 Satz 2 SGB V eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf.

Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der G-BA eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V.

Gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 3 VerfO kann sich das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative etwa ergeben, wenn eine 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 § 137c 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.

Der G-BA kann nach 2. Kapitel § 14 Absatz 1 Satz 1, 2. Spiegelstrich VerfO bei Methoden, bei denen der Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorgelegt werden können, Beschlüsse mit der Maßgabe treffen, dass bei Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137c SGB V eine Aussetzung der Beschlussfassung mit der Maßgabe erfolgt, dass innerhalb einer vom Plenum hierfür zu setzenden Frist der Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien geführt werden kann.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

### **2.1 Anlass und Hintergrund**

Am 16. März 2017 hat der G-BA in einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V auf Grundlage der im Verfahren übermittelten Informationen festgestellt, dass die Methode „Gezielte Lungendenergieung durch Katheterablation bei Patientinnen und Patienten mit medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbarer mäßiger bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung“ kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Daher ist gemäß § 137h Absatz 5 SGB V unverzüglich über eine entsprechende Richtlinie nach § 137c Absatz 1 Satz 2 SGB V zu entscheiden, wonach die Methode im

Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf.

Gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 4 VerfO trifft der G-BA diese Entscheidung entsprechend dem im 3. und 4. Abschnitt des 2. Kapitel VerfO beschriebenen Verfahren. Vor der Entscheidungsfindung sind dabei gesetzlich vorgesehene Stellungnahmen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO einzuholen und es hat eine Gesamtbewertung im Versorgungskontext gemäß 2. Kapitel § 13 VerfO zu erfolgen.

## 2.2 Medizinischer Hintergrund

Im gegenständlichen Bewertungsverfahren geht es um die Methode der gezielten Lungendenerverung (targeted lung denervation – TLD) durch Katheterablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist definiert als eine chronische, in der Regel progrediente Atemwegs- und Lungenerkrankung, die durch eine nach Gabe von Bronchodilatoren und/oder Glukokortikosteroiden nicht vollständig reversible Atemwegsobstruktion auf dem Boden einer chronischen Bronchitis mit oder ohne Lungenemphysem gekennzeichnet ist.<sup>1</sup> Nach der Leitlinie der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)<sup>2</sup> ist die COPD mit einer gesteigerten Entzündungsreaktion in den Atemwegen assoziiert, die durch Exposition gegenüber inhalativen Noxen, insbesondere Tabakrauch, ausgelöst wird. Hauptsymptome sind chronischer Husten, Auswurf und Atemnot, anfangs nur unter Belastung. Der Krankheitsverlauf ist durch eine fortschreitende Verschlechterung der Lungenfunktion, der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität gekennzeichnet. Exazerbationen und Komorbiditäten tragen zur Beeinträchtigung der Betroffenen bei.<sup>3</sup>

Die Prävalenz der COPD in Deutschland wird auf etwa 13% geschätzt: (GOLD I: 7,4%; GOLD II: 5,0%, GOLD III bzw. IV: 0,8%).<sup>4</sup> Die COPD ist weltweit die vierthäufigste Todesursache und lag im Jahr 2002 in Deutschland an 7. Stelle der Todesursachen (Statistisches Bundesamt). Es wird erwartet, dass die Mortalität der COPD bis zum Jahr 2020 an die 3. Stelle der weltweiten Statistik für Todesursachen vorrücken wird.<sup>5</sup>

Nach der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) basiert die Diagnostik der COPD auf einer für die Erkrankung typischen Anamnese, ggf. dem Vorliegen charakteristischer Symptome und dem Nachweis einer Atemwegsobstruktion mit fehlender oder geringer Reversibilität. Ein adäquates Management der Erkrankung orientiert sich derzeit an der Einteilung in vier Schweregrade gemäß GOLD. Nach der aktuellen GOLD-Leitlinie sind für die Therapieentscheidung neben der Lungenfunktion auch die Häufigkeit von Exazerbationen und die individuelle Ausprägung der Symptome maßgeblich, da aus Sicht der Autoren die Beschwerden der Betroffenen unzureichend mit der Lungenfunktion korrelieren.

---

<sup>1</sup> IQWiG-Berichte Nr. 194, Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Stand 05.11.2013.

<sup>2</sup> Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. (Updated 2016).

<sup>3</sup> Vogelmeier C et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD), Pneumologie 2007:61.

<sup>4</sup> Geldmacher H et al: Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 2609–2614.

<sup>5</sup> Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung: Bundesärztekammer. Nationale Versorgungsleitlinie COPD. Berlin: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Version 1.9, Januar 2012.

Entsprechend aktueller Leitlinien (GOLD, Nationalen Versorgungsleitlinie COPD) ist ein wesentlicher Bestandteil der medikamentösen COPD-Therapie die Gabe von Bronchodilatoren (z.B. Beta2-Agonisten, Anticholinergika und Methylxanthine) zur Erweiterung der Atemwege von Patientinnen und Patienten. Bronchodilatatorische Medikamente zielen 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.

### **2.3 Beschreibung der Methode**

Die bei der COPD typische Atemwegobstruktion wird mit einer erhöhten Aktivität der parasympathischen Innervierung der Atemwege in Verbindung gebracht.

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 parasympathische Signale weiterleiten. Als Folge soll der parasympathische Tonus unterbrochen und die Atemwegobstruktion verhindert werden.<sup>6</sup>

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.<sup>2</sup> Diese Nervenäste sind Teil der parasympathischen 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. Ein spezielles in den Radiofrequenzkatheter integriertes Kühlsystem soll die Bronchialschleimhaut an den Behandlungsstellen schützen und Gewebeschäden an Speiseröhre und den an ihrer Oberfläche verlaufenden Nerven sowie an Pulmonalgefäßen, Lunge und Herz verhindern.<sup>7</sup>

Die vorliegende Bewertung der Anwendung der TLD ist entsprechend dem dieser Entscheidung zu Grunde liegenden Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V auf Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD beschränkt, die nicht oder nicht ausreichend auf bronchodilatatorische Medikamente ansprechen.

### **2.4 Informationsgrundlage für die Bewertung**

Die Bewertung der Methode erfolgte zunächst auf Grundlage der im Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V eingereichten Unterlagen.

Das Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V zu der Methode wurde begonnen, da ein Krankenhaus – unter Verwendung des vom G-BA für diese Zwecke zur Verfügung gestellten Formulars (Anlage V des 2. Kapitels Verfo) – Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu dieser Methode an den G-BA übermittelt hat. Die Informationsübermittlung erfolgte im Benehmen mit dem Hersteller desjenigen Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse, das in dem Krankenhaus bei der Methode zur Anwendung kommen soll.

Diese übermittelten Informationen hat der G-BA am 17. November 2016 auf seiner Internetseite bekannt gemacht und so allen Krankenhäusern, die eine Erbringung der Methode vorsehen, sowie den jeweils betroffenen Medizinprodukteherstellern für einen Monat die

---

<sup>6</sup> Holaira. Holaira Lung Denervation System/ TLD therapy: clinical evaluation report [unveröffentlicht] 2015.

<sup>7</sup> Holaira. DNerva-HF-Katheter mit Doppelkühlung: Modell 01000D; Gebrauchsanweisung [unveröffentlicht].

Möglichkeit zur Einreichung weiterer Informationen auf Grundlage des eingereichten Formulars eröffnet (Verfahren zur Ergänzung von Informationen nach 2. Kapitel § 35 VerfO). Es waren keine weiteren Informationen beim G-BA eingegangen. Die übermittelten Informationen und Einzelheiten zum Ergänzungsverfahren sind dem Abschlussbericht des die Methode betreffenden Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 SGB V zu entnehmen.<sup>8</sup>

Im Ergebnis dieses Bewertungsverfahrens, das ausschließlich auf der Basis der durch Hersteller und Krankenhäuser eingereichten Informationen beruhte, hatte der G-BA am 16. März 2017 durch Beschluss festgestellt, dass die TLD bei Patientinnen und Patienten mit medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbarer mäßiger bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzt. Nachfolgend wurde aufgrund der gesetzlichen Vorgaben nach § 137h Absatz 5 SGB V unverzüglich ein Bewertungsverfahren nach § 137c Absatz 1 Satz 2 SGB V eingeleitet.

Als Informationsgrundlage der nun vorliegenden Bewertung nach § 137c Absatz 1 Satz 2 SGB V wurden die Informationen, die im Verfahren nach § 137h SGB V und die Informationen, die im Rahmen des gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt der VerfO durchzuführenden Stellungnahmeverfahrens beim G-BA eingegangen sind, berücksichtigt. Eine weitergehende objektivierende Recherche hat der G-BA nicht vorgenommen. Eine solche war im vorliegenden Fall auch nicht notwendig.

Dies hat seinen Grund darin, dass der G-BA bereits auf Grundlage der oben genannten Informationen die Feststellung treffen konnte, dass eine abschließende Beschlussfassung in diesem Bewertungsverfahren derzeit nicht möglich ist. Es liegen zudem keine Anhaltspunkte vor, dass mögliche weitere Erkenntnisse von maßgeblicher Bedeutung unberücksichtigt geblieben sein könnten. Es bleibt die Möglichkeit zur Aussetzung der Beschlussfassung, wenn – wie vorliegend – Studienergebnisse nach Beschlussfassung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V vorgelegt werden, die bereits ein Potenzial belegen. Jedenfalls dann ist eine weitergehende Recherche auch unter Berücksichtigung des Grundsatzes der Verhältnismäßigkeit nicht notwendig. Mit dem jetzt gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 1 VerfO getroffenen Beschluss der Aussetzung des Bewertungsverfahrens findet das Bewertungsverfahren noch keinen Abschluss. Vielmehr wird damit ermöglicht, die noch fehlenden Erkenntnisse für den hinreichenden Nutzenbeleg nach Auswertung einer bereits laufenden Studie zu gewinnen.

Das Stellungnahmeverfahren nach 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO wurde am 31. Mai 2017 mit zwei divergierenden Beschlussentwürfen und zugehöriger Tragender Gründe eingeleitet. Ein Beschlussentwurf sah den Ausschluss der Leistung aus dem Leistungskatalog der GKV nach § 137c Absatz 1 SGB V vor, während der andere das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative feststellte. Die entsprechenden Beschlussentwürfe und Tragenden Gründe sowie die eingegangenen Stellungnahmen sind in Kapitel B der Zusammenfassenden Dokumentation dargestellt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden dem G-BA mit den schriftlich eingereichten Stellungnahmen weitere Literaturreferenzen zur Methode vorgelegt, die bei der Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V noch nicht berücksichtigt wurden. Der G-BA leitete diese Unterlagen am 2. August 2017 an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) weiter und erteilte den Auftrag, die vorgelegten Publikationen zu bewerten und gegebenenfalls ein Addendum zur Bewertung nach § 137h SGB V zu erstellen. Zum Ergebnis der Prüfung der eingereichten Literatur teilte das IQWiG am 29. September 2017 mit, dass die übermittelten Unterlagen nicht geeignet waren, neue Erkenntnisse hinsichtlich des Potenzials bzw. des Nutzens der TLD zu liefern, so dass kein Update in Form eines Addendums der im Rahmen der nach § 137h SGB V durchgeführten Bewertung erfolgte.

---

<sup>8</sup> Abschlussbericht zur Bewertung nach § 137h SGB V: Gezielte Lungendenergieung durch Katheterablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4309/2017-03-16\\_137h\\_BVh-16-003\\_Lungendenergieung\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4309/2017-03-16_137h_BVh-16-003_Lungendenergieung_ZD.pdf), Zugriff am: 15.06.2018.

Im mündlichen Stellungnahmeverfahren, das der G-BA im November 2017 durchführte, kündigte der Hersteller des maßgeblichen Medizinprodukts an, dass dem G-BA in Kürze erste Ergebnisse einer laufenden randomisierten kontrollierten Studie (RCT) übermittelt werden können. Mit Schreiben vom 15. Dezember 2017 stellte der Hersteller die Übermittlung der Studienergebnisse für Anfang März 2018 in Aussicht. Der G-BA hat entschieden, die Studienergebnisse abzuwarten und nach deren Eingang das IQWiG damit beauftragt, erneut zu prüfen, ob auf Basis der neuen Studienergebnisse die TLD einen Nutzen oder ein Potenzial gemäß § 137h SGB V aufweist.

Am 30. April 2018 legte das IQWiG unter Einbeziehung der am 2. März 2018 vom Hersteller vorgelegten Zwischenergebnisse der laufenden Studie ein Addendum zur ursprünglichen Bewertung vor.<sup>9</sup>

## 2.5 Sektorenübergreifende Bewertung

Die relevanten Fragestellungen für die Bewertung des Nutzens und des Potenzials der Methode sind, ob die TLD als alleinige Therapie oder in Kombination mit bronchodilatatorischen Medikamenten geeignet ist, bei Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD, die unter medikamentöser Therapie keine ausreichende Symptomlinderung erfahren, die Symptombelastung sowie Exazerbationen zu verringern bzw. zu verbessern, die körperliche Belastbarkeit zu steigern und die Lebensqualität zu erhöhen.

Dem IQWiG wurden in Folge des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens im Jahre 2017 insgesamt 7 Dokumente übermittelt. Davon lagen 3 Publikationen (Kistenmaker 2015, Koegelenberg 2016 und Slebos 2015) bereits im Verfahren nach § 137h SGB V vor. Darüber hinaus wurde eine Leitlinie übermittelt (GOLD), die keine Daten zur TLD enthielt, und eine narrative Übersicht (Gompelmann 2015) ohne relevante zusätzliche Daten. Zu der Studie AIRFLOW-1-Extension wurde lediglich eine bibliographische Angabe übermittelt; weitere Dokumente wurden nicht übermittelt. Zu der randomisierten Teilstudie AIRFLOW-2 wurde ein Auszug aus einem Studienregistereintrag mit Angaben zum Studiendesign eingereicht. Somit konnten die mit den schriftlichen Stellungnahmen übermittelten Unterlagen keine neuen Erkenntnisse hinsichtlich des Potenzials bzw. des Nutzens liefern.

Das dem IQWiG im März 2018 übermittelte Dokument enthält eine Zusammenfassung der 6-Monats-Daten der randomisierten Teilstudie AIRFLOW-2, ergänzt durch die Angabe der 6,5-Monats-Daten, die der Hersteller für den G-BA erstellt hat.

Die Studie AIRFLOW war bereits im Rahmen des vorangegangenen Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V bekannt gewesen; neben den Angaben aus dem Informationsübermittlungsformular lag hierzu eine Zusammenfassung des Studienprotokolls<sup>10</sup> sowie ein Studienregistereintrag (NCT02058459)<sup>11</sup> vor. Zum Zeitpunkt des 137h-Bewertungsverfahrens lief die Studie allerdings noch und es lagen noch keine Ergebnisse der randomisierten Teilstudie AIRFLOW-2 vor.

In dieser Teilstudie wird in einem randomisierten, doppelblinden Design die Anwendung der TLD mit einer Energiedosis von 32 Watt im Vergleich zu einer Scheinbehandlung untersucht, jeweils in Ergänzung zu einer Medikation mit Tiotropium (LAMA) und eventuell weiteren Medikamenten. Die Studie wurde an 15 Zentren in Österreich, Frankreich, Deutschland, den

---

<sup>9</sup> IQWiG Addendum H18-02, Gezielte Lungendenerverierung durch Katheterablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung, Version 1.0, 27.04.2018.

<sup>10</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>11</sup> Holaira. Targeted lung denervation for patients with moderate to severe COPD (AIRFLOW): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.05.2017 [Zugriff: 06.07.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02058459>.

Niederlanden und Großbritannien durchgeführt. Eingeschlossen wurden insgesamt 82 Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD, bei denen bezüglich der Lungenfunktion ein forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen (FEV1-Wert) zwischen 30 % und 60 % sowie ein FEV1/forcierte Vitalkapazität (FVC)-Wert < 70 % gemessen worden war.

Die Studienergebnisse zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten der TLD hinsichtlich des Endpunkts respiratorische unerwünschte Ereignisse (UEs), die zwischen 3 Monaten und 6,5 Monaten nach der Randomisierung beobachtet wurden. Das Relative Risiko (RR) sowie das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall betrug 0,45 [95%-KI 0,27; 0,73] (eigene Berechnung) zugunsten der TLD-Intervention ( $p < 0,001$ ). Darüber hinaus ergab sich bezüglich der Dyspnoe-Schwere gemessen mit dem Transition Dyspnea Index (TDI) ein statistisch signifikanter Vorteil für die Interventionsgruppe TLD + Tiotropium im Vergleich zur Scheinbehandlung + Tiotropium: hier betrug die Mittelwertdifferenz (MWD) 1,76 [95%-KI 0,16; 3,36] (eigene Berechnung) ( $p = 0,032$ ). In anderen patientenrelevanten Endpunkten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Bestanden über die Beurteilung der Ergebnisse, die im Verfahren nach § 137h SGB V als Grundlage der Bewertung herangezogen wurden, innerhalb des G-BA noch unterschiedliche Auffassungen bezüglich des Potenzials der Methode, so kommt der G-BA unter Berücksichtigung dieser neuen Studienergebnisse zu der einvernehmlichen Einschätzung, dass die ergänzende TLD (TLD + LAMA) bei Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzt.

Der Nutzen der Methode kann allerdings auf Basis der vorliegenden Daten aus folgenden Gründen noch nicht als hinreichend belegt eingestuft werden: Neben der Tatsache, dass aufgrund des übermittelten Dokuments mit den 6-Monats-Daten zur randomisierten Teilstudie AIRFLOW-2 aufgrund fehlender Informationen einige relevante Aspekte zu dieser Studie unklar geblieben sind (z. B. hinsichtlich Generierung der Randomisierungssequenz oder der verdeckten Gruppenzuteilung), gibt es einige Umstände, die eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen. So werden in dem übermittelten Dokument Ergebnisse zu zwei Operationalisierungen zur Dyspnoe-Schwere – Modified British Medical Research Council (Gradeinteilung der Dyspnoe von COPD-Patienten, mMRC) und Transition Dyspnea Index (Übergangs-Dyspnoe-Index, TDI) – sowie ein Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D VAS) dargestellt, obwohl diese weder in der Zusammenfassung des Studienprotokolls noch im Registereintrag (NCT02058459) genannt wurden. Der TDI liefert neben den respiratorischen UEs die potenzialbegründenden Ergebnisse für die Bewertung. Darüber hinaus fehlen in dem übermittelten Dokument Ergebnisse zum 6-Minuten-Gehtest, der laut Registereintrag neben der Fahrradergometrie ebenfalls zur Erfassung der körperlichen Belastbarkeit erhoben werden sollte. Zudem blieb aufgrund des Fehlens von Studienprotokoll und Studienabschlussbericht auch unklar, ob alle respiratorischen UEs, die im Rahmen der Studie erfasst wurden, tatsächlich als patientenrelevant einzuordnen sind. Als weiterer Punkt erscheint eine Nachbeobachtungszeit von maximal 6,5 Monaten beziehungsweise eine Nachbeobachtung für einen Zeitraum von 3 bis 6,5 Monaten nach Therapie bei einer chronischen Erkrankung wie der COPD vergleichsweise kurz.

## **2.6 Gesamtbewertung**

In der Gesamtbewertung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für die Methode TLD bei Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD, die nicht oder nicht ausreichend auf bronchodilatatorische Medikamente ansprechen, der Nutzen noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet.

Mit dieser Entscheidung passt der G-BA insofern seine Entscheidung im Rahmen der Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V vom 16. März 2017 an den neuen Erkenntnisstand an. Damals hatte er noch entschieden, dass die Methode kein Potenzial einer

erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Diese Änderung beruht auf der Auswertung von ersten Ergebnissen der randomisierten Teilstudie AIRFLOW-2, die zwar schon im vorangegangenen Verfahren nach § 137h SGB V bekannt war, für die aber zur Zeit des vorangegangenen 137h-Verfahrens noch keine Ergebnisse verfügbar waren.

Mit dem jetzt gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 1 Satz 1, 2. Spiegelstrich VerFO getroffenen Beschluss der Aussetzung des Bewertungsverfahrens findet das Bewertungsverfahren noch keinen Abschluss. Vielmehr wird damit die Möglichkeit eröffnet, den Nachweis des Nutzens mittels klinischer Studien zu führen.

Eine abschließende Bewertung der TLD zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger bis schwerer COPD ist erst nach Vorliegen weiterer Erkenntnisse möglich. Diese können grundsätzlich durch eine Erprobung nach § 137e SGB V gewonnen werden. Zum jetzigen Zeitpunkt ist allerdings eine vom G-BA initiierte Erprobung nicht erforderlich, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen. Es ist vielmehr zu erwarten, dass eine durch den Hersteller initiierte Studie geeignet ist, den Nachweis des Nutzens der gegenständlichen Methode in naher Zukunft zu führen.

Bei der Studie AIRFLOW-3 handelt es sich ausweislich des dem G-BA vorliegenden Studienprotokolls<sup>12</sup> um eine multizentrische, randomisierte doppelblinde Studie mit dem Ziel, den Nutzen einer zusätzlich zur optimalen medikamentösen Therapie eingesetzten TLD im Vergleich zur alleinigen medikamentösen Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD zu untersuchen, die trotz optimaler medizinischer Versorgung symptomatisch bleiben. Damit entspricht die Studienpopulation der im Kapitel 2.3 beschriebenen Patientengruppe.

Laut Studienprotokoll ist die Erhebung von Daten zu patientenrelevanten Endpunkten geplant. Als primärer Endpunkt soll die Zeit bis zum Auftreten von moderaten oder schweren Exazerbationen und evtl. damit verbundenen Krankenhausaufenthalten innerhalb von 12 Monaten untersucht werden. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse, differenzierte Time-to-event-Analysen des primären Endpunktes, Veränderungen in Dyspnoe-Scores und Lungenfunktionsparametern sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), sollen als sekundäre Endpunkte ermittelt und ausgewertet werden.

Hinsichtlich der Fallzahl ist dem Studienprotokoll zu entnehmen, dass die Randomisierung von mindestens 400 Teilnehmenden geplant ist und fortgesetzt werden soll, bis entweder die Gesamtzahl der projizierten aggregierten primären Endpunktereignisse (mindestens 207) erreicht ist oder 800 Teilnehmende randomisiert sind (je nachdem, was früher eintritt).

Laut Studienprotokoll wird die Studie an 40 Zentren in Europa, Kanada und den USA durchgeführt. Nach Informationen des Sponsors sollen auch 4 deutsche Studienzentren an der Studie beteiligt werden. Die Rekrutierungs- und Behandlungsphase entsprechend der randomisierten Zuordnung soll bis 2020 abgeschlossen sein; der Abschluss der gesamten Studie einschließlich einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 5 Jahren nach Randomisierung ist für das Jahr 2025 geplant.

Der G-BA setzt daher seine Beschlussfassung im Bewertungsverfahren nach § 137c SGB V in Erwartung der Ergebnisse der Studie AIRFLOW-3 bis zum 31. Dezember 2023 aus.

Durch die nunmehr getroffene Beschlussfassung, die – wie oben dargestellt – im Vergleich zu dem Verfahren nach § 137h SGB V auf anderen Informationsgrundlagen beruht, werden alle zuvor getroffenen Bewertungen innerhalb des Verfahrens aktualisiert. Der im Verfahren nach § 137h SGB V gefasste Beschluss wird mit Inkrafttreten der Abschnitte I bis III zur Klarstellung mit Wirkung für die Zukunft aufgehoben und durch die explizite Potenzialfeststellung des G-BA ersetzt.

---

<sup>12</sup> Nuvaira. A Multicenter, Randomized, Sham-controlled Study to Evaluate Safety and Efficacy after Treatment with the Nuvaira Lung Denervation System in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (AIRFLOW-3): klinischer Prüfplan [unveröffentlicht].

### 3. Würdigung der Stellungnahmen

Eine detaillierte Darstellung der Würdigung der Stellungnahmen findet sich in der Zusammenfassenden Dokumentation zum Beschluss. Die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereichte Literatur wurde vom G-BA einer eingehenden Bewertung unterzogen.

Zusammenfassend stellten die von den Stellungnehmern eingebrachten Aspekte eine weitere Grundlage für die Bewertung der Methode und die damit zusammenhängende Beschlussfassung dar.

Ein erneutes Stellungnahmeverfahren i.S.d. 1. Kap. § 14 VerfO war nicht erforderlich. Der Beschlussinhalt hat sich gegenüber dem zur Stellungnahme gestellten Entwurf jedenfalls nicht wesentlich verändert. Die vorgesehene Aussetzung aufgrund der laufenden Studie AIRFLOW-3 anstelle der Erprobung durch den G-BA zur Generierung des Nutzenbelegs löst für die Stellungnahmeberechtigten keine unmittelbare Betroffenheit aus. Zudem ist der G-BA durch die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingegangenen Stellungnahmen auf die aussetzungsbegründende Studie aufmerksam gemacht worden.

### 4. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
16.03.2017	Plenum	Entscheidung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V zu der Gezielten Lungendenergieverteilung durch Katheterablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und Aufnahme der Beratungen gemäß § 137c SGB V
31.05.2017	UA MB	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens (gemäß 1. Kapitel § 10 VerfO)
27.07.2017	UA MB	Beauftragung des IQWiG, die im Stellungnahmeverfahren eingegangene Literatur zu prüfen und gegebenenfalls ein Update in Form eines Addendums der im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V vom IQWiG vorgelegte Bewertungen der Evidenz zu erstellen.
29.09.2017		Eingang des Ergebnisses der Prüfung der im Stellungnahmeverfahren eingegangenen Literatur durch das IQWiG
09.11.2017	UA MB	Anhörung der Stellungnehmenden
15.12.2017		Der Hersteller stellt die Übermittlung erster Studienergebnisse der randomisierten Teilstudie AIRFLOW-2 für den 5. März 2018 in Aussicht
25.01.2018	UA MB	Entscheidung, die angekündigten Studienergebnisse abzuwarten

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
02.03.2018		Eingang der 6-Monatsdaten der randomisierten Teilstudie AIRFLOW-2
22.03.2018	UA MB	Beauftragung des IQWiG, die Studienergebnisse zu bewerten und ein Update in Form eines Addendums der im Rahmen des Bewertungsverfahrens nach § 137h SGB V vorgelegten Bewertung der Evidenz zu erstellen
30.04.2018		Eingang des IQWiG Addendums zum Auftrag H16-01
27.09.2018	UA MB	Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen sowie abschließende Beratung der Beschlussempfehlung
04.10.2018	Plenum	Abschließende Beratungen und Beschlussfassung

## 6. Fazit

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 hinreichend belegt. Sie bietet aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.

Der G-BA nimmt jedoch keine Beratungen zu einer Erprobungs-Richtlinie auf, sondern setzt die Beratungen aufgrund der Studie AIRFLOW-3 aus, die geeignet ist, den Nachweis des Nutzens der gegenständlichen Methode in naher Zukunft zu führen.

Berlin, den 4. Oktober 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken