

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine  
Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V:  
Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis

Vom 02. September 2021

## 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>Beschreibung der Methode</b> .....	<b>2</b>
<b>2.3</b>	<b>Evidenzlage</b> .....	<b>3</b>
<b>2.4</b>	<b>Fragestellung der Erprobung und Anforderungen an das Studiendesign</b> .....	<b>3</b>
<b>2.5</b>	<b>Laufende Studie zur gegenständlichen Methode</b> .....	<b>4</b>
	2.5.1 Beschreibung der laufenden Studie .....	4
	2.5.2 Abgleich der laufenden Studien mit der Erprobungsfragestellung.....	5
<b>2.6</b>	<b>Gesamtbewertung der laufenden Studie</b> .....	<b>6</b>
<b>3.</b>	<b>Stellungnahmeverfahren</b> .....	<b>6</b>
<b>4.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>6</b>
<b>5.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>6</b>
<b>6.</b>	<b>Fazit</b> .....	<b>7</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Stellt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) fest, dass für die zu bewertende Methode weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V), entscheidet er innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach § 137h Absatz 1 Nummer 3 SGB V über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen.

Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

Falls bereits Studien laufen oder geplant sind, die Erkenntnisse für eine abschließende Nutzenbewertung liefern können, kann der G-BA gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 7 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung aussetzen. Für den Aussetzungsbeschluss gilt nach 2. Kapitel § 37 Absatz 4 Satz 8 VerfO das Stellungnahmerecht nach § 92 Absatz 7d SGB V.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

### **2.1 Anlass und Hintergrund**

Mit Beschluss vom 18. März 2021 hat der G-BA als Ergebnis eines Bewertungsverfahrens nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V festgestellt, dass für die Irreversible Elektroporation (IRE) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit chronischer Bronchitis weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist. Mit dem vorgenannten Beschluss hat der G-BA zugleich ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode sowie das Einschätzungsverfahren nach 2. Kapitel § 6 der VerfO eingeleitet. Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe sind auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.<sup>1</sup>

Auf Basis der von einem Krankenhaus gemäß § 137h Absatz Satz 1 SGB V übermittelten Informationen und einer im Rahmen der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführten systematische Überprüfung der Evidenz durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat der G-BA festgestellt, dass eine Erprobungsstudie konzipiert werden kann, die eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt. Zugleich hat der G-BA zur gegenständlichen Methode eine laufende randomisiert kontrollierte Studie (RCT) identifiziert.

### **2.2 Beschreibung der Methode**

Die IRE soll zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit moderater oder schwerer chronischer Bronchitis mit oder ohne chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD, Schweregrad GOLD 1 bis 3) zur Anwendung kommen. Die Methode ist in ihrem Kernmerkmal

---

<sup>1</sup> <https://www.g-ba.de/beschluesse/4751/>

durch ein nicht-thermisches bronchoskopisches Ablationsverfahren gekennzeichnet, bei dem mittels eines mit einer expandierbaren Elektrode besetzten Katheters kurzzeitig hochfrequente gepulste elektrische Signale an das Atemwegsepithel und die submukosalen Gewebeschichten in einem Segmentbronchus ausgesendet werden. Diese Art der Energiezufuhr soll den Zelltod durch osmotische Schwellungen und Apoptose mit anschließender Regeneration des normalisierten Epithels bewirken. Um das Risiko einer Arrhythmie aufgrund der Energiezufuhr zu minimieren, wird die Energieabgabe mit dem Herzrhythmus der Patientin oder des Patienten synchronisiert. Die Behandlung zielt darauf ab, die übermäßige Schleimbildung und den Husten zu beseitigen, die Lebensqualität zu verbessern und ein Fortschreiten der Krankheit zu verhindern.

### **2.3 Evidenzlage**

Im Rahmen der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V konnte der G-BA auf Basis der mit der Informationsübermittlung eingereichten Studien einen hinreichenden Nutzen der Irreversiblen Elektroporation zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit chronischer Bronchitis nicht ableiten.

Die eingereichten Fallserien CS001, CS002, CS003 und CS004, zu denen bereits Ergebnisse vorlagen, waren nicht für die Bewertung des Nutzens der gegenständlichen Methode verwendbar, da keine verwertbaren Daten zum Vergleich zur Standardbehandlung vorlagen. Erkenntnisse zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der gegenständlichen Methode ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da auch hier insbesondere keine vergleichenden Daten vorlagen. Die eingereichten Fallserien ließen nicht auf die Schädlichkeit der gegenständlichen Methode schließen.

### **2.4 Fragestellung der Erprobung und Anforderungen an das Studiendesign**

Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob die IRE als zusätzliche Therapie zur bisherigen leitliniengerechten Therapie bei Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Bronchitis, deren Symptomatik trotz leitliniengerechter Therapie weiterbesteht, im Vergleich zu einer Scheinbehandlung zu Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte führt.

Zur Beantwortung der vorgenannten Fragestellung ist eine Sham-kontrollierte RCT (Überlegenheitsstudie) erforderlich, die das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte nach Möglichkeit unter Berücksichtigung definierter klinisch relevanter Veränderungen (minimal important difference, MID) untersucht, da dieser Studientyp die Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Systementscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt. Geeignete patientenrelevante Endpunkte stellen insbesondere Symptome der chronischen Bronchitis, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse dar.

Eine Erprobungsstudie sollte multizentrisch durchgeführt werden, da die Aussagekraft multizentrischer Studien im Allgemeinen höher ist als bei monozentrischen Studien. Das liegt vornehmlich daran, dass der Einfluss lokaler Besonderheiten auf das Ergebnis reduziert wird. Zudem können schneller höhere Patientenzahlen rekrutiert werden.

## 2.5 Laufende Studie zur gegenständlichen Methode

Auf Basis der von einem Krankenhaus gemäß § 137h Absatz Satz 1 SGB V übermittelten Informationen und einer im Rahmen der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführten systematische Überprüfung der Evidenz durch das IQWiG konnte der G-BA eine laufende Studie identifizieren, die – wie nachfolgende dargestellt - geeignet ist, in naher Zukunft die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens zu gewinnen:

- Clinical Study of the RheOx Bronchial Rheoplasty System in Treating the Symptoms of Chronic Bronchitis (RheSolve)<sup>2</sup>.

Die Studie befindet sich in der Rekrutierungsphase. Ein Studienregistereintrag ist verfügbar.

Die Durchführung einer weiteren Studie zur Erprobung der beratungsgegenständlichen Methode ist - wie nachfolgend dargestellt - nicht erforderlich.

### 2.5.1 Beschreibung der laufenden Studie

Ausweislich des im Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 SGB V übermittelten Studienprotokolls<sup>3</sup> ist die RheSolve-Studie als prospektive, multizentrische RCT mit Verblindung von Patientinnen und Patienten sowie den Endpunkterhebenden konzipiert. Die Rekrutierung der Probanden ist in bis zu 40 Studienzentren in den USA, Kanada und Europa vorgesehen. Mit der Studie soll gezeigt werden, dass der Einsatz der IRE bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und moderater bis schwerer chronischer Bronchitis zu einer verminderten Symptomatik der chronischen Bronchitis im Vergleich zu einer Scheinbehandlung führt.

In die RheSolve-Studie eingeschlossen werden sollen 270 Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Bronchitis und einer COPD mit dem Schweregrad GOLD 1 bis 3 (im Studienprotokoll definiert als „FEV<sub>1</sub>/FVC < 0,7“ und „pre-procedure post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> percent predicted of ≥ 30 %“). Zudem ist ein Mindestalter von 35 Jahren gefordert und die Patientinnen und Patienten sollen ehemalige Rauchende sein, welche seit mindestens 6 Monaten rauchfrei sind. Außerdem sollen sie, obwohl sie sich seit mindestens 8 Wochen in einer leitlinienentsprechenden medikamentösen Behandlung befinden, weiterhin symptomatisch sein, was über eine geforderte Mindestsumme der ersten beiden Fragen des COPD Assessment Tests (CAT) zur Husten- und Schleimsymptomatik abgebildet werden soll. Als Ausschlusskriterien werden unter anderem Personen mit Asthma, mit schwererem Lungenemphysem oder mit Lungenimplantaten bzw. -prothesen genannt.

Als Prüfintervention kommt die IRE gemäß der im Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V eingereichten Gebrauchsanweisung für das zur Anwendung kommende Medizinprodukt zusätzlich zur leitlinienkonformen medikamentösen Behandlung zum Einsatz. Die Intervention umfasst dabei zwei bronchoskopische Behandlungen, zuerst die Behandlung des rechten, ca. vier Wochen später die des linken Lungenflügels.

Als Vergleichsintervention wird zusätzlich zur leitlinienkonformen medikamentösen Behandlung eine Scheinbehandlung durchgeführt, bei der die Anwendung der Methode und die Anzahl der Behandlungen wie im Interventionsarm erfolgen, das zur Anwendung

---

<sup>2</sup> Gala Therapeutics. Clinical Study of the RheOx Bronchial Rheoplasty System in Treating the Symptoms of Chronic Bronchitis (RheSolve) [online]. 2021 [Zugriff: 22.02.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04677465>.

<sup>3</sup> Gala Therapeutics. The RheSolve Study; A Clinical Evaluation of Bronchial Rheoplasty for the Treatment of the Symptoms of Chronic Bronchitis in Adult Patients with COPD; study CS006; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2020.

kommende Medizinprodukt jedoch keine elektrischen Felder erzeugt. Die Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe erhalten die Möglichkeit, nach einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten in den Interventionsarm zu wechseln und sich einer IRE zu unterziehen.

Laut Studienprotokoll ist der primäre Endpunkt die Bronchitis-bezogene Symptomatik, erhoben über die mittlere Veränderung des CAT-Gesamtscores seit Studienbeginn zu den Monaten 6, 9 und 12 mittels Kovarianzanalyse unter Berücksichtigung des Wertes zu Studienbeginn sowie der FEV<sub>1</sub>-Kategorie. Als weitere Endpunkte der Studie sind unter anderem COPD-Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse aufgeführt. Als Nacherhebungszeitpunkte sind unter anderem 6, 9, 12, 18 und 24 Monate genannt.

## **2.5.2 Abgleich der laufenden Studien mit der Erprobungsfragestellung**

Der G-BA hat die RheSolve-Studie anhand des im Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz Satz 1 SGB V übermittelten Studienprotokolls daraufhin geprüft, ob sie nach derzeitigem Erkenntnisstand geeignet ist, die in Kapitel 2.4 definierte Fragestellung der Erprobung zu beantworten.

Das gewählte Studiendesign einer randomisierten kontrollierten und doppelt verblindeten Studie (Patientinnen und Patienten, Endpunkterhebenden) entspricht den Anforderungen an eine Erprobungsstudie für die gegenständliche Methode.

Zwar sieht der G-BA als Zielpopulation für den Einsatz der IRE auch Personen mit chronischer Bronchitis ohne COPD an; bei Patientinnen und Patienten mit einer moderaten bis schweren Bronchitis liegt jedoch auch häufig eine Lungenobstruktion vor, sodass ein Großteil dieser Zielpopulation mit der geplanten Studienpopulation hinreichend abgedeckt scheint. Da im Fokus der IRE die Ablation von Schleim-produzierenden Atemwegszellen liegt, welche für die Husten- und Schleimsymptomatik der chronischen Bronchitis unabhängig von einer Atemwegsobstruktion verantwortlich sind, erscheint es plausibel, von ähnlichen Effekten der IRE auf Patientinnen und Patienten mit chronischer Bronchitis unabhängig von einer möglichen daneben bestehenden Obstruktion auszugehen. Vor diesem Hintergrund geht der G-BA von einer ausreichend hohen Übertragbarkeit der Ergebnisse der RheSolve-Studie auf Personen mit chronischer Bronchitis ohne COPD aus.

Auch mit Blick auf die Fokussierung der RheSolve-Studie auf ehemalige aktive Raucherinnen und Raucher liegen keine Anhaltspunkte vor, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten mit negativer Raucheranamnese sprechen. Die neben dem Tabakkonsum existierenden weiteren Risikofaktoren für eine chronische Bronchitis mit oder ohne COPD (wie berufliche Expositionen mit Dämpfen, Chemikalien oder Staub) führen zu einem Krankheitsbild, das dem einer durch Tabakkonsum induzierten Erkrankung sehr ähnlich scheint und gleichartig behandelt wird.

Die Intervention der Studie entspricht der gegenständlichen IRE. Die Vergleichsintervention umfasst eine Scheinbehandlung, welche in diesem Falle nach Ansicht des G-BA auch erforderlich ist.

Der im Studienprotokoll benannte primäre Endpunkt, die Veränderung der Bronchitis bezogenen Symptomatik gemessen über den CAT, ist als patientenrelevanter Endpunkt geeignet. Das Instrument scheint valide, da sowohl Aspekte der chronischen Bronchitis als auch der COPD erfasst werden.

Die Größenordnung der geplanten Fallzahl sieht der G-BA als geeignet an, um beim primären Endpunkt den erwarteten Effekt nachweisen zu können. Die im Studienprotokoll erwartete Effektgröße würde zudem unter den angenommenen Standardabweichungen auf Basis der standardisierten Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g als klinisch relevant eingeordnet

werden. Dass für den primären Endpunkt Daten nach 6, 9 und 12 Monaten erfasst werden sollen, ist sinnvoll; auch die Nachbeobachtung von insgesamt 24 Monaten betrachtet der G-BA als angemessen, um trotz des möglichen Wechsels von der Kontrollbehandlung auf die Intervention die Dauerhaftigkeit der Veränderungen abschätzen zu können.

## 2.6 Gesamtbewertung der laufenden Studie

Mit der RheSolve-Studie liegt eine laufende, multizentrische Sham-kontrollierte RCT vor, deren Ergebnisse nach derzeitigem Kenntnisstand grundsätzlich geeignet sind, in absehbarer Zeit die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der gegenständlichen Methode zu gewinnen. Die Erfolgsaussichten, zeitnah entsprechende Ergebnisse zu erhalten, werden insgesamt als gut eingeschätzt. Im Registereintrag ist August 2023 als Abschluss der primären Hypothesentestung sowie Januar 2024 als Studienabschluss angegeben.

Unter der Prämisse, dass die RheSolve-Studie wie geplant durchgeführt und abgeschlossen wird, wird eine separate Erprobungsstudie derzeit nicht als erforderlich angesehen.

## 3. Stellungnahmeverfahren

*Kapitel wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt.* Eine detaillierte Darstellung der Würdigung der Stellungnahmen findet sich in der Zusammenfassenden Dokumentation zum Beschluss.

## 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
18.03.2021	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
29.03.2021		Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen (gemäß 2. Kapitel § 6 Verfo) sowie zur Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller
24.06.2021	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
12.08.2021	UA MB	Mündliche Anhörung
12.08.2021	UA MB	Würdigung der Stellungnahmen und abschließende Beratung der Beschlussempfehlung
02.09.2021	Plenum	Abschließende Beratung und Beschlussfassung

## 6. Fazit

Der G-BA setzt die Beratungen über eine Erprobungs-Richtlinie für die IRE zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit chronischer Bronchitis aufgrund der laufenden RheSolve-Studie bis zum 31. Dezember 2024 aus, da deren Ergebnisse geeignet sind, den Nutzen der Methode in naher Zukunft zu bewerten.

Berlin, den 02. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken