

IQWiG-Berichte – Nr. 622

Gezielte Lungendeneravierung durch Katheterablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung

Addendum zum Auftrag H16-01

Addendum

Auftrag: H18-02
Version: 1.0
Stand: 27.04.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Gezielte Lungendenergieung durch Katheterablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung – Addendum zum Auftrag H16-01

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.03.2018

Interne Auftragsnummer:

H18-02

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Martina Lietz
- Julia Kreis
- Fabian Lotz
- Stefan Sauerland

Schlagwörter: Katheterablation, Lungenkrankheiten – Chronisch Obstruktive, Potenzialbewertung, Nutzenbewertung

Keywords: Catheter Ablation, Pulmonary Disease – Chronic Obstructive, Assessment of Potential, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
Kurzfassung	v
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Bewertung der übermittelten Unterlagen	3
3.1 Für die Bewertung relevante Dokumente.....	3
3.2 Darstellung der zusätzlich übermittelten Dokumente.....	3
3.3 Zusammenfassung.....	6
4 Fazit.....	8
5 Eckpunkte einer Erprobungsstudie	9
5.1 In den Unterlagen enthaltener Vorschlag für eine Erprobungsstudie	9
5.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie	10
5.3 In den Unterlagen enthaltener Vorschlag für eine flankierende Beobachtungsstudie	11
5.4 Kommentar und Konsequenz für eine flankierende Beobachtungsstudie	11
6 Erfolgsaussichten einer Erprobung	13
7 Literatur	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AECOPD	Acute Exacerbation of COPD (akute Exazerbation der COPD)
aK	anfragendes Krankenhaus
CAT	COPD Assessment Test
COPD	Chronic obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
EQ-5D	European Quality of Life 5-Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
FDA	Food and Drug Administration
FEV1	Forced Expiratory Volume in one Second (forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen)
FVC	Forced vital Capacity (forcierte Vitalkapazität)
GCP	Good clinical Practice
GOLD	Global Initiative for chronic obstructive Lung Disease
IC	Inspiratory Capacity (Inspirationskapazität)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KI	Konfidenzintervall
LAMA	Long-acting muscarinic Antagonist (Anticholinergikum)
mMRC	Modified British Medical Research Council (Gradeinteilung der Dyspnoe von COPD-Patienten)
MWD	Mittelwertdifferenz
R _{aw}	Airway Resistance (Atemwegswiderstand)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
sG _{aw}	Specific Airway Conductance (spezifische Atemleitfähigkeit)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ-C	St. George's Respiratory Questionnaire bei COPD-Patienten
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDI	Transition Dyspnea Index (Übergangs-Dyspnoe-Index)
TLC	Total Lung Capacity (Totalkapazität)
TLD	Targeted Lung Denervation (gezielte Lungendenergie)
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 22.03.2018 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag H16-01 beauftragt.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, auf der Basis des vom G-BA übermittelten Dokuments für die Methode „Gezielte Lungendeneravierung durch Katheterablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung“ (COPD) erneut zu prüfen, ob die Methode einen Nutzen oder ein Potenzial gemäß § 137h SGB V aufweist. Laut Hersteller ist die gezielte Lungendeneravierung (Targeted Lung Denervation, TLD) für solche Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger bis schwerer COPD vorgesehen, die trotz optimaler medizinischer Versorgung symptomatisch bleiben.

Die Informationsgrundlage der vorliegenden Bewertung bildeten primär zusätzliche Studienergebnisse, die der G-BA zeitgleich mit der Beauftragung des Addendums an das IQWiG übermittelt hat. Der G-BA hatte diese vom Hersteller des Medizinprodukts erhalten. Die Bewertung durch das IQWiG folgte der Methodik, die in der ursprünglichen §-137h-Bewertung zur Anwendung kam, und orientierte sich an den im Methodenpapier des Instituts beschriebenen Grundsätzen. Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Das vom G-BA übermittelte Dokument enthält eine Zusammenfassung von Ergebnissen der AIRFLOW-2-Studie, die schon bei der Erstellung der Bewertung H16-01 bekannt war, für die aber zur Zeit der damaligen Bewertung noch keine Ergebnisse vorgelegen hatten. Neben dem übermittelten Dokument wurden in Ergänzung Informationen aus weiteren Dokumenten herangezogen, die im Rahmen der Bewertung H16-01 vorgelegt worden waren.

Die AIRFLOW-2-Studie untersuchte in einem randomisierten, doppelblinden Design die Anwendung der TLD im Vergleich zu einer Scheinbehandlung. Hierbei erfolgte zunächst in beiden Studienarmen eine ergänzende standardisierte Medikation mit Tiotropium als alleiniges LAMA-Präparat (Long-acting muscarinic Antagonist, Anticholinergikum), und es erfolgte für die meisten Endpunkte eine Auswertung 6 Monate nach Therapie. Im Anschluss wurde die Medikation mit Tiotropium für mindestens 1 Woche unterbrochen und 6,5 Monate nach Therapie eine erneute Auswertung vorgenommen, also bezüglich einer TLD-Therapie ohne ergänzende Tiotropiummedikation. Herangezogen wurden hier nur die Ergebnisse bezüglich der TLD-Therapie mit Tiotropium mit Auswertung zum Zeitpunkt 6 Monate nach Therapie (Lebensqualität, Dyspnoe-Schwere, körperliche Belastbarkeit) beziehungsweise für den Zeitraum 3 bis 6,5 Monate nach Therapie (respiratorische unerwünschte Ereignisse [respiratorische UEs]) und ab Therapie bis 6,5 Monate (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs]).

Die Studie deutet auf positive Effekte der TLD bezüglich der Endpunkte respiratorische UEs (primärer Endpunkt) und Dyspnoe-Schwere hin; dies gilt zumindest bis zum Zeitpunkt bis 6,5

Monate nach Therapie. Für die späteren Auswertungszeitpunkte lagen (noch) keine Daten vor. Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und körperliche Belastbarkeit sowie für SUEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

Auf Basis der eingereichten Unterlagen lässt sich somit ein Potenzial der ergänzenden TLD (TLD + LAMA) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung im Vergleich zur LAMA-Medikation ableiten, das insbesondere auf den vorhandenen Erkenntnissen zu den Endpunkten respiratorische UEs und Dyspnoe-Schwere (gemessen mittels Übergangs-Dyspnoe-Index, TDI) beruht.

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich.

1 Hintergrund

Im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 30.01.2017 eine Bewertung der Methode „Gezielte Lungendenergieung durch Katheterablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung“ (COPD) (Auftrag H16-01) fertiggestellt [1]. Es handelte sich um eine Bewertung gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) zur Bewertung des Nutzens und Potenzials neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse.

Aus den ursprünglich übermittelten Bewertungsunterlagen ließ sich für die TLD weder ein Nutzen noch ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten.

Der G-BA hat das IQWiG am 22.03.2018 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag H16-01 beauftragt.

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, auf der Basis des vom G-BA übermittelten Dokuments für die Methode „Gezielte Lungendenergieung durch Katheterablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung“ erneut zu prüfen, ob die Methode einen Nutzen oder ein Potenzial gemäß § 137h SGB V aufweist. Laut Hersteller ist die TLD für solche Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger bis schwerer COPD vorgesehen, die trotz optimaler medizinischer Versorgung symptomatisch bleiben.

Die Informationsgrundlage der vorliegenden Bewertung bildeten primär zusätzliche Studienergebnisse, die der G-BA zeitgleich mit der Beauftragung des Addendums an das IQWiG übermittelt hat. Der G-BA hatte diese vom Hersteller des Medizinprodukts erhalten. Die Bewertung durch das IQWiG folgte der Methodik, die in der ursprünglichen §-137h-Bewertung zur Anwendung kam, und orientierte sich an den im Methodenpapier des Instituts beschriebenen Grundsätzen. Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

3 Bewertung der übermittelten Unterlagen

3.1 Für die Bewertung relevante Dokumente

Zu prüfen war insgesamt 1 Dokument, das dem IQWiG vom G-BA übermittelt worden war [2]. Bei dem Dokument handelt es sich um eine Zusammenfassung der 6-Monats-Daten der AIRFLOW-2-Studie, ergänzt durch die Angabe der 6,5-Monats-Daten, die der Hersteller für den G-BA erstellt hat. Die Studie AIRFLOW-2 war bereits im Rahmen der Bewertung H16-01 bekannt gewesen; neben den Angaben aus dem Informationsübermittlungsformular [3] lag hierzu eine Zusammenfassung des Studienprotokolls [4] sowie ein Studienregister-eintrag vor (NCT02058459) [5] (vgl. hierzu Tabelle 1 in H16-01 [1]). Zum Zeitpunkt der Bewertung H16-01 lief die Studie allerdings noch und es lagen noch keine Ergebnisse vor.

3.2 Darstellung der zusätzlich übermittelten Dokumente

Im Folgenden wird die Studie anhand des zusätzlich übermittelten Dokuments zur AIRFLOW-2-Studie beschrieben, welches die Ergebnisse zum Auswertungszeitpunkt 6 beziehungsweise 6,5 Monate nach Therapie der weiterhin laufenden Studie darstellt. Ergänzt werden diese Daten durch Informationen aus den in Abschnitt 3.1 genannten Unterlagen, die bereits im Rahmen der Bewertung H16-01 zur Verfügung standen.

Studiendesign und Studienpopulationen

Bei der Studie AIRFLOW-2 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich der TLD (Energiedosis 32 W [3]) mit einer Scheinbehandlung (Anwendung des TLD-Systems ohne Energieaktivierung [4, S. 4]). Patientinnen und Patienten sowie nachbehandelnde Ärztinnen und Ärzte waren verblindet. Die Studie wurde an 15 Zentren in Österreich, Frankreich, Deutschland, den Niederlanden und Großbritannien durchgeführt. 82 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Gruppen randomisiert. In den ersten 6 Monaten der Studie mussten alle Patientinnen und Patienten neben weiteren möglichen patientenindividuellen Medikamenten Tiotropium als alleiniges LAMA-Präparat einnehmen, anschließend wurden die 6-Monats-Ergebnisse erhoben. Danach wurde das Tiotropium in beiden Behandlungsgruppen für 1 Woche beziehungsweise bis zur Erhebung der 6,5 Monats-Ergebnisse für den Vergleich TLD versus Scheinbehandlung jeweils ohne Tiotropiummedikation unterbrochen. Die weitere medikamentöse Therapie ist in beiden Behandlungsgruppen bis einschließlich Ende des 1-jährigen Nachbeobachtungsintervalls hinsichtlich einer Tiotropiumgabe als LAMA-Präparat standardisiert [4, S. 13].

Laut Zusammenfassung des Studienprotokolls war vorgesehen, dass die Patientinnen und Patienten bis einschließlich zum Nachsorgetermin nach 1 Jahr im Kontrollarm bleiben. Nach einer Sicherheits- und Nutzenbeurteilung durch einen Datenmanagementausschuss soll ihnen dann angeboten werden, in den Interventionsarm überzuwechseln und sich ebenfalls dem TLD-Verfahren zu unterziehen [4]. Alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer werden grundsätzlich über einen Zeitraum von mindestens 3 Jahren nachbeobachtet. Patientinnen und Patienten mit Cross-over werden nach der TLD-Behandlung 3 Jahre nachbeobachtet.

In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger bis schwerer COPD (GOLD B und GOLD D), bei denen bezüglich Lungenfunktion ein forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen (FEV1-Wert) zwischen 30 % und 60 % sowie ein FEV1/forcierte Vitalkapazität (FVC)-Wert < 70 % gemessen worden war. Das Alter der Patientinnen und Patienten musste zwischen 40 Jahren und 75 Jahren liegen, mit einer Rauchervorgeschichte von mindestens 10 Packungsjahren und einer mindestens 2-monatigen Raucherabstinenz vor Studieneinschluss.

Primärer (Sicherheits-)Endpunkt der Studie waren respiratorische UEs, in der Studie operationalisiert als Rate an Patientinnen und Patienten, bei denen mindestens 1 respiratorisches UE im Zeitraum zwischen 3 und 6,5 Monaten nach Behandlung auftrat. Die Erhebung erst ab 3 Monate nach Therapie begründet der Hersteller damit, dass in den ersten 3 Monaten die respiratorischen UEs auf die Maßnahme der Bronchoskopie zurückzuführen seien und dass eine Messung zwischen 3 und 6,5 Monaten eine bessere Bewertung von Ereignissen erlaube, die mit dem therapeutischen Effekt der TLD-Behandlung in Zusammenhang stehen können. Diese Ereignisse waren definiert als: „COPD-Exazerbation; jeder Atemwegsinfekt, z. B. AECOPD, Lungenentzündung, Grippe; Atemstillstand; Verschlechterung einer bestehenden Bronchitis; zunehmende Atemnot (Dyspnoe), erhöhte Atemfrequenz (Tachypnoe); verstärkter oder vermehrter Husten; jede andere atemwegsbezogene negative Veränderung, die ein therapeutisches Eingreifen (Arztbesuch, Veränderung der Medikation, Krankenhauseinweisung) erforderlich machen“ [2, S. 7]. Die Raten der verschiedenen UEs wurden hierbei in einem Gesamtergebnis zusammengefasst. Die jeweilige Rate von Patientinnen und Patienten in Bezug auf die einzelnen respiratorischen UEs (COPD-Exazerbationen, Dyspnoe, Lungenentzündung und sonstige Bronchitis) wurde in dem übermittelten Dokument nur grafisch und nicht numerisch dargestellt (siehe [2, S. 14; Abbildung 2]).

Für den primären Endpunkt lagen die Ergebnisse nur für den Zeitraum 3 Monate bis 6,5 Monate vor, erhoben zum Zeitpunkt 6,5 Monate nach Therapie. Es wird davon ausgegangen, dass dieser gewählte Auswertungszeitraum den Behandlungseffekt insgesamt ohne relevante Verzerrung abbildet, auch wenn einerseits die ersten 3 Monate nach Intervention nicht mitbetrachtet wurden und andererseits im Zeitfenster zwischen 6 und 6,5 Monaten nach Intervention die Tiotropiummedikation unterbrochen wurde.

Außerdem ist unklar, ob alle respiratorischen UEs, die im Rahmen der Studie erfasst wurden, tatsächlich als patientenrelevant einzuordnen sind, da Studienprotokoll und Studienabschlussbericht fehlen.

Die sekundären Endpunkte umfassten gesundheitsbezogene Lebensqualität (St. George's Respiratory Questionnaire bei COPD-Patienten [SGRQ-C], COPD Assessment Test [CAT] European Quality of Life 5-Dimensions [EQ-5D], EQ-5D visuelle Analogskala [VAS]), Lungenfunktionsparameter (Spirometrie: u. a. FEV1, FVC, FEV1/FVC; Plethysmografie: u. a. Atemwegwiderstand [R_{aw}], spezifische Atemleitfähigkeit [sG_{aw}], Totalkapazität [TLC],

Inspirationskapazität [IC]), körperliche Belastbarkeit (Fahrradergometrie), Dyspnoe (modified British Medical Research Council; Gradeinteilung der Dyspnoe von COPD-Patienten [mMRC], Übergangs-Dyspnoe-Index [TDI]) sowie alle SUEs bis zum Ende des 3. Jahres. Bezüglich der Dyspnoe handelt es sich beim mMRC und TDI um die Erfassung der Dyspnoe-Schwere beziehungsweise Veränderung der Dyspnoe-Schwere, während es sich bei der Dyspnoe als respiratorisches UE um eine plötzlich eintretende akute Verschlechterung handelt.

Die Daten zu den meisten sekundären Endpunkten wurden 6 Monate nach Behandlung (bis zu diesem Zeitpunkt mussten alle Patientinnen und Patienten Tiotropium einnehmen) sowie 6,5 Monate nach Behandlung erhoben. Zu letzterem Zeitpunkt sollten alle Patientinnen und Patienten für mindestens 1 Woche ohne Tiotropium sein. Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, körperlichen Belastbarkeit und Dyspnoe-Schwere zum Zeitpunkt 6,5 Monate nach Behandlung sind für die vorliegende Bewertung nicht relevant, da in der Kontrollgruppe aufgrund fehlender LAMA-Medikation (Tiotropium) gegebenenfalls keine individuell optimierte medikamentöse Therapie vorlag.

Darüber hinaus wurden SUEs zu den Organgruppen Bronchien, Herzerkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen der Niere und Harnwege, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum sowie Gefäßerkrankungen nur von Behandlungsbeginn an bis zum Zeitpunkt 6,5 Monate nach Therapie dargestellt. Daten bis zum Zeitpunkt 6 Monate nach Therapie wurden nicht berichtet. Trotzdem werden diese berichteten 6,5-Monats-Daten bei der vorliegenden Bewertung berücksichtigt, da davon ausgegangen wird, dass keine relevante Verzerrung durch den etwas anderen Zeitpunkt vorliegt.

Da Daten zu patientenrelevanten Endpunkten (respiratorische UEs, Dyspnoe-Schwere, gesundheitsbezogene Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit und SUEs) vorliegen, werden die Daten zu Surrogatendpunkten (Lungenfunktionsparameter) nicht herangezogen.

Einschätzung der Ergebnissicherheit

Bei AIRFLOW-2 handelt es sich um eine randomisierte Studie. Sie ist damit der Evidenzstufe I gemäß Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [6] zuzuordnen. Die vorliegenden Unterlagen enthalten keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Schon deshalb kann die Ergebnissicherheit auf Basis der vorliegenden Unterlagen höchstens als mäßig eingestuft werden.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Es werden im Folgenden nur die für die Bewertung potenzialbegründenden Ergebnisse detailliert dargestellt.

Es zeigten sich bei den folgenden patientenrelevanten Endpunkten statistisch signifikante Effekte:

Bezüglich der Gesamtrate von Patientinnen und Patienten mit respiratorischen UEs zeigte sich zum Auswertungszeitpunkt 6,5 Monate nach Therapie ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Interventionsgruppe TLD + Tiotropium im Vergleich zur Scheinbehandlung + Tiotropium. Das relative Risiko (RR) [95 %-KI] betrug 0,45 [0,27; 0,73] (RR und 95 %-KI eigene Berechnung) zugunsten der Intervention ($p < 0,001$). Hierbei lag die Rate von Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 respiratorischen UE in der Interventionsgruppe (TLD + Tiotropium) bei 32 % und in der Kontrollgruppe (Scheinbehandlung + Tiotropium) bei 71 %. Der beobachtete Effekt zeigte sich auch grundsätzlich in allen einzeln aufgeführten Kategorien von respiratorischen UEs.

Ein weiterer statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Interventionsgruppe zeigte sich bei dem sekundären Endpunkt Dyspnoe-Schwere, gemessen mit dem (Change-Score) TDI. Der Mittelwert der absoluten Veränderung zum Auswertungszeitpunkt 6 Monate nach Therapie im Vergleich zum Startzeitpunkt lag in der Interventionsgruppe bei 0,25 mit einer Standardabweichung (SD) von 3,2 und in der Kontrollgruppe bei -1,51 bei einer SD von 3,7. Damit liegt die mittlere Differenz diesbezüglich zwischen den Behandlungsgruppen bei Mittelwertdifferenz (MWD) [95 %-KI] 1,76 [0,16; 3,36] (MWD und 95 %-KI eigene Berechnung) mit einem statistisch signifikanten Effekt zugunsten der Interventionsgruppe ($p = 0,032$). Die Ergebnisse zum Endpunkt Dyspnoe-Schwere, die mit dem mMRC erhoben wurden, zeigten keine statistisch signifikanten Vorteile der Interventionsgruppe, widersprachen aber dem Ergebnis zum TDI auch nicht.

Für die patientenrelevanten Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und körperliche Belastbarkeit (erfasst mittels Fahrradergometrie) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergaben sich bei den SUEs keine statistisch signifikanten Unterschiede; die Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignissen betrug 16 (entspricht 39 %) in der Interventionsgruppe und 13 (entspricht 32 %) in der Kontrollgruppe. Die meisten SUEs traten in den Organgruppen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie des Gastrointestinaltrakts auf. Die Zahl der Patientinnen und Patienten mit SUEs der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums war in der TLD-Interventionsgruppe mit 5 Patientinnen und Patienten (12,2 %) numerisch geringer als in der Kontrollgruppe (12 Patientinnen und Patienten [29,3 %]). Demgegenüber gab es numerisch mehr Patientinnen und Patienten mit SUEs des Gastrointestinaltrakts in der Interventionsgruppe (5 [12,2 %]) als in der Kontrollgruppe (2 [4,9 %]).

3.3 Zusammenfassung

Zur erneuten Bewertung der Methode wurden Ergebnisse aus 1 randomisierten kontrollierten Studie zum Vergleich der TLD mit einer Scheinbehandlung, jeweils in Ergänzung zu einer Medikation mit Tiotropium und eventuell weiteren Medikamenten, bei Patientinnen und Patienten mit COPD, vorgelegt.

Die Studie zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten der Methode hinsichtlich des Endpunkts respiratorische UEs, die zwischen 3 Monaten und 6,5 Monaten nach Therapie beobachtet wurden. Das RR [95 %-KI] betrug 0,45 [0,27; 0,73] (RR und 95 %-KI eigene Berechnung) zugunsten der Intervention ($p < 0,001$).

Darüber hinaus ergab sich bezüglich der Dyspnoe-Schwere gemessen mit dem TDI ein statistisch signifikanter Vorteil für die Interventionsgruppe TLD + Tiotropium im Vergleich zur Scheinbehandlung + Tiotropium: MWD [95 %-KI] 1,76 [0,16; 3,36] (MWD und 95 %-KI eigene Berechnung) ($p = 0,032$).

In anderen patientenrelevanten Endpunkten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt lässt sich auf Basis der eingereichten Unterlagen ein Potenzial der ergänzenden TLD (TLD + LAMA) bei COPD im Vergleich zur Scheinbehandlung + LAMA ableiten.

Die aufgetretenen SUEs stellen das Potenzial nicht infrage.

Der Nutzen der Methode kann auf Basis der vorliegenden Daten schon aus folgenden Gründen nicht als hinreichend belegt gemäß § 137h Abs. 1 Satz 4 SGB V betrachtet werden: Neben der Tatsache, dass aufgrund des übermittelten Dokuments mit den 6-Monats-Daten zu AIRFLOW-2 [2] aufgrund fehlender Informationen einige Aspekte zur randomisierten kontrollierten Studie (RCT) unklar geblieben sind (z. B. hinsichtlich Generierung der Randomisierungssequenz oder der verdeckten Gruppenzuteilung [Allocation Concealment]), gibt es einige Umstände, die auf eine mögliche ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten. So werden in dem übermittelten Dokument Ergebnisse zu 2 Operationalisierungen zur Dyspnoe-Schwere – mMRC und TDI – sowie 1 Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D VAS) dargestellt, obwohl diese weder in der Zusammenfassung des Studienprotokolls [4] noch im Registereintrag (NCT02058459) [5] 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 [5] neben der Fahrradergometrie ebenfalls zur Erfassung der körperlichen Belastbarkeit erhoben werden sollte. Zudem ist 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.

4 Fazit

Zur erneuten Bewertung der TLD bei COPD wurden 1 zusätzliches Dokument zu 1 relevanten Studie (AIRFLOW-2) übermittelt. In dieser Studie wird die TLD mit einer Scheinbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit COPD, die außerdem eine medikamentöse Therapie mit Tiotropium erhalten, verglichen. Da die AIRFLOW-2-Studie von allen eingereichten Studien die einzige vergleichende Studie ist, die die interessierende Fragestellung untersucht, wurde nur diese zur vorliegenden Bewertung herangezogen.

Die Studie deutet auf positive Effekte der TLD bezüglich der Endpunkte respiratorische UEs (primärer Endpunkt) und Dyspnoe-Schwere hin; dies gilt zumindest bis zum Zeitpunkt bis 6,5 Monate nach Therapie. Für die späteren Auswertungszeitpunkte lagen (noch) keine Daten vor. Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und körperliche Belastbarkeit sowie für SUEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

Auf Basis der eingereichten Unterlagen lässt sich somit ein Potenzial der ergänzenden TLD (TLD + LAMA) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung im Vergleich zur LAMA-Medikation ableiten, das insbesondere auf den vorhandenen Erkenntnissen zu den Endpunkten respiratorische UEs und Dyspnoe-Schwere (gemessen mittels TDI) beruht.

5 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

5.1 In den Unterlagen enthaltener Vorschlag für eine Erprobungsstudie

Die in der Informationsübermittlung [3] enthaltenen Angaben zu einer möglichen Erprobungsstudie sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Das anfragende Krankenhaus (aK) gab darin an, dass nach Abschluss der Studie AIRFLOW-2 eine weitere Studie (AIRFLOW-3) in Planung sei, die neben der Kontrolle gegen eine Scheinbehandlung auch SGRQ und FEV1 als primäre Endpunkte enthalte – und mit dem SGRQ auch bereits einen patientenrelevanten Endpunkt – und zur Erlangung der FDA-Zulassung gedacht sei. Deswegen sei nicht klar, ob eine Erprobungsstudie benötigt werde.

Falls eine Erprobungsstudie erfolgen soll, wurde vom aK vorgeschlagen, diese im Wesentlichen entsprechend der AIRFLOW-3-Studie durchzuführen.

Studientyp

Vorgeschlagen wurde eine randomisierte kontrollierte Studie mit 2 Studienarmen (TLD versus Scheinbehandlung). Die Studie solle die Fragestellung adressieren, ob die Anwendung der TLD bei Patientinnen und Patienten mit mittel- bis schwergradiger COPD im Stadium II oder III, „bei denen die medikamentösen Therapieoptionen (ggf. auch lungenspezifische Reha-Maßnahmen) keine Verbesserung der FEV1 und der Lebensqualität mehr ermöglichen“ [3, S. 52] im Vergleich zu einer Scheinbehandlung eine signifikante Verbesserung in der Lebensqualität sowie im 1-Sekundenvolumen erzielen kann.

Laut Angaben des aK sollen Patientinnen und Patienten sowie nachbetreuende Ärztinnen und Ärzte verblindet sein; nur die Untersucherinnen und Untersucher sollen die Gruppenzugehörigkeit kennen. Nach 1 Jahr (zum Zeitpunkt des Cross-overs) soll die Entblindung erfolgen.

Zielpopulation

Eingeschlossen werden laut aK Patientinnen und Patienten „mit mittel- bis schwergradiger COPD“ beziehungsweise „Patienten mit COPD Grad II–III“ [3, S. 52].

Prüfintervention

Als Prüfintervention definiert das aK die TLD.

Angemessene Vergleichsintervention(en)

Als Vergleichsintervention schlägt das aK eine Scheinbehandlung vor.

Studienhypothese, Endpunkte, Fallzahlabeschätzung

Das aK nennt die Endpunkte „Lebensqualität: SGRQ, EQ-5D, CAT“ sowie „Atemvolumen: 1-Sekundenkapazität (FEV1), Forcierte Vitalkapazität (FVC)“.

Als Messzeitpunkte schlägt das aK 1, 3, 6 und 12 Monate nach Durchführung der TLD vor. Laut aK wird erwartet, dass sich in der TLD-Gruppe jeweils ein signifikanter Unterschied ergibt und die Veränderungen der Lebensqualität „mindestens das Ausmaß einer klinisch bedeutsamen Veränderung erreichen“ [3, S. 53].

Primärer Endpunkt sei dabei der SGRQ; eine Fallzahlabstimmung auf Basis der hier erwarteten Effektgröße werde „mittels Poweranalyse durchgeführt“, dies sei bisher noch nicht erfolgt [3, S. 53]).

Das aK schlägt vor, dass sich an den Vergleich der TLD mit der Scheinbehandlung ein Cross-over der Gruppen anschließt, wobei die Entblindung vor oder gleichzeitig damit stattfinden könne.

Bis zum Vorliegen der endgültigen Ergebnisse wird vom aK eine Dauer von ca. 48 Monaten veranschlagt, die sich wie folgt zusammensetzt: Vorbereitung der Studie (Ausschreibung, Zentren definieren, Start): 12 Monate; Einschluss der Patientinnen und Patienten: voraussichtlich 12 Monate; Nachbeobachtung: 12 Monate; Auswertung der Ergebnisse: 12 Monate.

Das aK gibt an, dass die Studienkosten noch nicht abgeschätzt worden seien.

5.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Gemäß 2. Kapitel § 37 Abs. 6 Verfo [6] dient die Erprobung dem Zweck, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen. Im Folgenden wird die vorgeschlagene Studie in ihren Eckpunkten kommentiert, gefolgt von einer zusammenfassenden Darstellung der Konsequenzen.

Dem Vorschlag des aK zur Studie kann weitgehend gefolgt werden.

Bezüglich der Zielpopulation sollte als Einschlusskriterium spezifiziert werden, dass die medikamentösen Therapieoptionen beziehungsweise weiteren bisher verfügbaren Maßnahmen keine Verbesserung der Lungenfunktion und der Lebensqualität mehr ermöglichen.

Da sich das Potenzial auf den Einsatz der TLD als Add-on zu einer LAMA-Medikation bezieht, erfolgt in beiden Studiengruppen jeweils eine LAMA-Medikation.

Die vorgeschlagenen Operationalisierungen zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erscheinen angemessen, die Lungenfunktionsparameter sind nicht patientenrelevant und daher im Rahmen der Erprobungsstudie verzichtbar. Es wird davon ausgegangen, dass über die genannten Endpunkte hinaus zusätzlich die UEs erhoben werden. Statt dem vom aK vorgeschlagenen primären Endpunkt wäre auch die Rate der Patientinnen und Patienten mit respiratorischen UEs denkbar, sofern es sich dabei um patientenrelevante Ereignisse handelt und nicht um beispielsweise eine Verschlechterung von Lungenfunktionswerten als UE. Alternativ könnten respiratorische SUEs als primärer Endpunkt gewählt werden.

Das aK hat im einschlägigen Abschnitt V keine Angaben zur Fallzahlabstimmung gemacht. Im Informationsübermittlungsformular ist an anderer Stelle (Abschnitt III B.5.1) jedoch angegeben, dass für die AIRFLOW-3-Studie 325 Patientinnen oder Patienten vorgesehen sind. Da zu dem Zeitpunkt der Dokumenterstellung die Ergebnisse aus AIRFLOW-2 noch nicht vorlagen, ist unklar, worauf diese Schätzung beruht.

Unter Berücksichtigung der Daten aus AIRFLOW-2 scheint eine Fallzahl in der Größenordnung von etwa 300 Patientinnen und Patienten realistisch. Eine Fallzahlplanung muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.

Die Angaben des aK zur Dauer der Studie sind nachvollziehbar.

Die Studie ist unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice (GCP) durchzuführen.

Der Aufwand der Studiendurchführung wird als eher hoch eingeschätzt, weil der untersuchte Vergleich einer rein medikamentösen versus einer zusätzlichen invasiven Behandlung vermutlich mit einem vergleichsweise hohen Rekrutierungsaufwand einhergeht. Dies ist insbesondere der Fall, weil auch in der Kontrollgruppe im Rahmen der Scheinbehandlung eine Bronchoskopie durchgeführt werden soll. Der Aufwand wird außerdem als eher hoch eingeschätzt, weil die im Rahmen der Studie zu erwartenden UEs den Dokumentationsaufwand erhöhen, und wegen der geplanten Nachbeobachtungszeit von 1 Jahr.

Für Studien mit mittlerer Fallzahl und hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 7000 €/je Teilnehmerin oder Teilnehmer veranschlagen. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 2 100 000 € berechnen.

Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.

5.3 In den Unterlagen enthaltener Vorschlag für eine flankierende Beobachtungsstudie

Die in der Informationsübermittlung [3] enthaltenen Angaben zu einer möglichen flankierenden Beobachtungsstudie sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Laut aK ist „geplant, für alle Zentren, die in Deutschland die Methode außerhalb einer Studie erbringen, eine Registerstudie durchzuführen.“ Dabei sollen „möglichst viele Patienten der o. g. Krankheitsstadien eingeschlossen werden, um eine möglichst wirklichkeitsnahe Kohorte zu erhalten“. Jeweils 1, 3, 6, 12, 18 und 24 Monate nach TLD sollen die folgenden Endpunkte erhoben werden: UEs; FEV1 und FVC im Verlauf; gesundheitsbezogene Lebensqualität „via CAT (ggf. SGRQ)“ [3, S. 54].

5.4 Kommentar und Konsequenz für eine flankierende Beobachtungsstudie

Gemäß 2. Kapitel § 37 Abs. 7 der Verfahrensordnung des G-BA [6] ist neben der Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll, im Rahmen derselben Erprobung eine Beobachtungsstudie

vorzusehen, die flankierende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit der TLD liefert. Damit wird – wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der Studie zum Nutznachweis im engeren Sinne beteiligen – anderen Krankenhäusern ermöglicht, ihrer Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung nachzukommen.

Entsprechend auch dem Vorschlag des aK sollten in die Beobachtungsstudie Patientinnen und Patienten gemäß den Einschlusskriterien wie auch für die Erprobungsstudie eingeschlossen werden. Die vorgeschlagenen Endpunkte sind nachvollziehbar. Ausschlusskriterien sind lediglich die Teilnahme an der Erprobungsstudie sowie die Verweigerung der Teilnahme durch die Patientin oder den Patienten selbst.

Als wesentliche Störvariablen (Confounder) sind insbesondere Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium, Komorbiditäten sowie sämtliche medikamentöse und nicht medikamentöse Therapieinterventionen zu erfassen.

Es ist darauf zu achten, dass die teilnehmenden Krankenhäuser alle Patientinnen und Patienten mit der entsprechenden Indikation erfassen, um ein möglichst umfassendes Bild zur Wirksamkeit und Sicherheit der Methode generieren zu können. Patientinnen und Patienten, die nicht an der Beobachtungsstudie teilnehmen, sind mit dem Grund der Nichtteilnahme zu erfassen.

6 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Die Erfolgsaussichten einer Erprobung werden durch die folgenden Rahmenbedingungen beeinflusst:

Die grundsätzliche Machbarkeit einer randomisierten Studie zur untersuchten Fragestellung scheint durch die AIRFLOW-2-Studie gegeben.

Das aK gibt an, dass eine Studie mit den Eckpunkten wie in Kapitel 5 dargestellt als AIRFLOW-3-Studie bereits geplant ist zur Erlangung der FDA-Zulassung. Laut Angaben in Abschnitt III B.5.2 [7] soll die Studie im Jahr 2018 beginnen und bis 2022 laufen. Sofern diese Studie entsprechend den skizzierten Eckpunkten durchgeführt wird, wird eine separate Erprobungsstudie nicht als erforderlich angesehen.

Im Unterschied zu einer separaten Erprobungsstudie im deutschen Gesundheitssystem sind die Erfolgsaussichten einer internationalen Studie als höher einzuschätzen. So wurde auch die AIRFLOW-2-Studie neben Deutschland in Österreich, Frankreich, den Niederlanden und Großbritannien durchgeführt.

Grundsätzlich erschiene eine Studie mit ausschließlich deutschen Studienzentren angesichts der Zahl von Patientinnen und Patienten mit COPD und der Zahl der Zentren, die eine TLD anbieten, aber auch machbar. So beteiligten sich in Deutschland an dem AIRFLOW-Studienprogramm 6 Zentren [5]. Vor dem Hintergrund, dass für 2018 insgesamt 13 Krankenhäuser Anfragen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG gestellt haben [8], ist erwartbar, dass darüber hinaus noch weitere Zentren für die Erprobungsstudie eingeschlossen werden könnten.

7 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Gezielte Lungendenergieung durch Katheterablation bei chronisch ablativer Lungenerkrankung: Bewertung gemäß § 137h SGB V; Auftrag H16-01 [online]. 30.01.2017 [Zugriff: 26.03.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/H16-01_Gezielte-Lungendenergieung-bei-COPD_Bewertung-137h-SGB-V.pdf.
2. NuVaira. Klinische Studie AIRFLOW-2:- Zusammenfassung der 6-Monats-Daten für den Gemeinsamen Bundesausschuss [unveröffentlicht]. 2018.
3. Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg. Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): gezielte Lungendenergieung bei mittel- bis schwergradiger COPD [online]. 31.10.2016 [Zugriff: 17.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/123-1367-61/Informationsuebermittlung_Uniklinik-Heidelberg_BVh-16-003.pdf.
4. 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].
5. Holaira. Targeted lung denervation for patients with moderate to severe COPD (AIRFLOW): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.05.2017 [Zugriff: 12.04.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02058459>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
7. Holaira. Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V: Abschnitt III B; weitere medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers [online]. 31.10.2016 [Zugriff: 17.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/123-1367-62/Abschnitt-III-B_Formular_137h_Informationsuebermittlung.pdf.
8. INEK Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Aufstellung der Informationen nach §6 Abs. 2 KHEntgG für 2018 [online]. [Zugriff: 16.04.2018]. URL: http://www.g-drg.de/G-DRG-System_2018/Neue_Untersuchungs-und_Behandlungsmethoden_NUB/Aufstellung_der_Informationen_nach_6_Abs._2_KHEntgG_fuer_2018.