

**Verfahren zur
Lungenvolumenreduktion
beim schweren
Lungenemphysem**

**Dokumentation und Würdigung der
Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan**

Auftrag: N14-04
Version: 1.0
Stand: 09.10.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

18.12.2014

Interne Auftragsnummer:

N14-04

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Würdigung der Anhörung	2
2.1 Anmerkungen zum Kapitel „Hintergrund“ des Berichtsplans	2
2.2 Beschreibung der Population.....	2
2.3 Beschreibung der Prüflintervention.....	2
2.4 Beschreibung der Vergleichsintervention.....	3
2.5 Patientenrelevante Endpunkte.....	4
2.5.1 Spezifizierung patientenrelevanter Endpunkte.....	4
2.5.2 Ergänzung der Endpunkte 1-Sekunden-Kapazität, Veränderung des Respiratory Volume und Veränderung des TLCO (Kohlenstoffmonoxid- Transferfaktor).....	4
2.5.3 Ergänzung der unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse	4
2.5.4 Streichung des Endpunkts kardiovaskuläre Mortalität.....	5
2.6 Nutzenbewertung auf alleiniger Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs).....	5
2.7 Definition des homogenen beziehungsweise heterogenen Emphysems.....	6
2.8 Unterschied zwischen dem endobronchialen und dem intrabronchialen Ventil	6
2.9 Anmerkungen zum Abschnitt 4.4 „Informationssynthese und -analyse“	6
2.9.1 Trennwert für den Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen	6
2.9.2 Bevorzugung des Odds Ratios bei der Durchführung von Meta-Analysen binärer Variablen	7
2.9.3 Bewertung des Nutzens, nicht des Zusatznutzens der LVR-Verfahren	7
2.10 Hinweise auf in der Nutzenbewertung zu berücksichtigende Studien.....	8
2.11 Literaturverzeichnis.....	9
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	10
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	10
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LVR	lung volume reduction (Lungenvolumenreduktion)
MID	minimal important difference
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
TLCO ¹	Kohlenstoffmonoxid-Transferfaktor

¹ andere Abkürzung: DLCO

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

2.1 Anmerkungen zum Kapitel „Hintergrund“ des Berichtsplans

Ein Stellungnehmender schlug eine alternative Formulierung zur Beschreibung der Wirkweise der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion (LVR) mit Spiralen vor. Statt „Die Spiralen führen durch die Torquierung der Bronchien zu einer Schrumpfung des emphysematisch veränderten Lungenbereichs.“ schlug er vor: „Die Spiralen führen durch die Torquierung der Bronchien zu einer Raffung des emphysematisch veränderten Lungenbereichs und erhöhen dadurch die elastische Rückstellkraft der Lunge.“

Dem Vorschlag des Stellungnehmenden wurde gefolgt, der Satz wurde übernommen.

2.2 Beschreibung der Population

Ein Stellungnehmender merkte an, dass es zurzeit keine Leitlinien gäbe, die das Lungenemphysem nach Schweregrad klassifizieren, und dass stattdessen die Empfehlung für die Behandlung der Patienten auf der Schweregradeinteilung der übergeordneten Erkrankung COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) beruhe. Der Stellungnehmende schlug vor, statt „Eingeschlossen werden Patienten mit schwerem Lungenemphysem.“ zu schreiben: „Eingeschlossen werden Patienten mit Lungenemphysem.“

Es ist richtig, dass es zurzeit keine Klassifikation des Lungenemphysems nach Schweregraden gibt. Der Auftrag des G-BA bezieht sich jedoch explizit auf das schwere Lungenemphysem. Es erscheint plausibel, dann von einem schweren Lungenemphysem auszugehen, wenn eine schwere COPD mit einem Lungenemphysem vorliegt.

Ein entsprechender Absatz zur Schweregradeinteilung der COPD wurde im Hintergrund des Berichtsplans ergänzt.

2.3 Beschreibung der Prüfintervention

Ein Stellungnehmender schlug vor, den Begriff „bronchoskopisches Lungenvolumenreduktionsverfahren“ zu ergänzen in „bronchoskopisches (minimalinvasives, endoskopisches) Lungenvolumenreduktionsverfahren“.

Der Begriff „minimalinvasiv“ suggeriert, dass mit dem bronchoskopischen Verfahren weniger Komplikationen verbunden sind. Dies muss allerdings erst mithilfe geeigneter Studien geprüft werden. Der Begriff „endoskopisch“ führt im Vergleich zu „bronchoskopisch“ zu einer Unschärfe, weil auch die Thorakoskopie als eine Form von Endoskopie zu zählen ist.

Somit ergibt sich diesbezüglich kein Änderungsbedarf am Berichtsplan.

2.4 Beschreibung der Vergleichsintervention

Mehrere Stellungnehmende erklärten, dass Patienten, die für eine chirurgische oder endoskopische Lungenvolumenreduktion infrage kommen, üblicherweise alle möglichen medikamentösen Therapieoptionen ausgeschöpft haben und somit nicht wirklich die Vergleichsintervention der konservativen, hier insbesondere medikamentösen Behandlung bestehe. Die Stellungnehmenden schlugen vor, die Beschreibung der Vergleichstherapie von „Als Vergleichsintervention werden eine konservative Behandlung (zum Beispiel medikamentös) oder andere LVR-Verfahren betrachtet.“ zu ändern in: „Als Vergleichsintervention werden eine konservative Behandlung (Standard of Care, Best supportive Care etc.) oder andere LVR-Verfahren betrachtet.“

Hier ist es notwendig, begrifflich zu unterscheiden zwischen der Sockeltherapie, die in beiden Studiengruppen angewendet wird, und der Therapie, die in der Vergleichsgruppe zusätzlich zu einer Sockeltherapie angewendet wird (siehe auch Abschnitt 2.9.3).

Im von den Stellungnehmenden beschriebenen Fall kommt eine zusätzliche Therapie ausschließlich im Interventionsarm zum Einsatz, während die Patienten der Vergleichsgruppe keine zusätzliche Therapie erhalten. Die Patienten beider RCT-Arme werden konservativ behandelt, die konservative Behandlung entspricht in diesem Fall also der Sockeltherapie.

Es sind jedoch prinzipiell auch Studien denkbar, in denen auch in der Vergleichsgruppe zusätzliche konservative Therapien neben der Sockeltherapie zum Einsatz kommen. Dies können neben nicht medikamentösen auch medikamentöse Therapien sein. Zwar wird in einer Leitlinie der Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin die LVR nur für Patienten empfohlen, bei denen alle konservativen medikamentösen und nicht medikamentösen Therapieoptionen ausgeschöpft wurden [1]. Der Auftrag des G-BA ist jedoch nicht auf austherapierte Patienten beschränkt. Zudem ist nicht ausgeschlossen, dass zukünftig weitere Therapieoptionen entwickelt werden, mit denen das schwere Lungenemphysem effektiver behandelt werden kann als dies mit den bisherigen Therapieoptionen der Fall ist.

Um zwischen diesen beiden Vergleichen zu unterscheiden und um zu verdeutlichen, dass beide Vergleiche betrachtet werden sollen, wurde im Abschnitt 4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention der Satz „Als Vergleichsintervention werden eine konservative Behandlung (zum Beispiel medikamentös) oder andere LVR-Verfahren betrachtet.“ ergänzt um „oder keine zusätzliche Therapie“.

Dagegen bieten die Begriffe „Standard of Care“ sowie „Best supportive Care“ keinen Mehrwert gegenüber dem Begriff der konservativen Therapie, sodass dieser Vorschlag der Stellungnehmenden nicht aufgegriffen wurde.

2.5 Patientenrelevante Endpunkte

Mehrere Stellungnehmende nahmen Bezug auf die im Berichtsplan formulierten patientenrelevanten Endpunkte. Die verschiedenen angesprochenen Aspekte dazu werden nachfolgend diskutiert.

2.5.1 Spezifizierung patientenrelevanter Endpunkte

Mehrere Stellungnehmende schlugen vor, die Endpunkte genauer zu beschreiben und zum Beispiel die jeweiligen Mess- und Bewertungsinstrumente und/oder die dazugehörigen Minimal Important Differences (MIDs) festzulegen.

Zum Zeitpunkt der Planung einer systematischen Übersicht ist nicht für alle einzuschließenden Studien bekannt, zu welchen Endpunkten mithilfe welcher Mess- und Bewertungsinstrumente Ergebnisse vorliegen. Im Rahmen des Berichtsplans ist es daher nicht hilfreich, alle Instrumente aufzuführen, die zur Erhebung der aufgelisteten patientenrelevanten Endpunkte geeignet erscheinen.

Die Angaben der Stellungnehmenden zur Interpretation der Effektgrößen (MIDs) verschiedener Instrumente werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden [2,3].

Somit ergibt sich diesbezüglich kein Änderungsbedarf am Berichtsplan.

2.5.2 Ergänzung der Endpunkte 1-Sekunden-Kapazität, Veränderung des Respiratory Volume und Veränderung des TLCO (Kohlenstoffmonoxid-Transferfaktor)

Ein Stellungnehmender erklärte, dass die Endpunkte 1-Sekunden-Kapazität, Veränderung des Respiratory Volume und Veränderung des TLCO in wissenschaftlichen Publikationen zur COPD als typisch gelten, und schlug vor, diese in die Liste der patientenrelevanten Endpunkte aufzunehmen.

Bei den 3 genannten Endpunkten handelt es sich um Parameter zur Beschreibung der Lungenfunktion. Diese werden von den Patienten nicht wahrgenommen, sondern können nur mit Lungenfunktionstests ermittelt werden. Daher können die 3 genannten Endpunkte allenfalls Surrogatendpunkte für patientenrelevante Endpunkte darstellen. Der Stellungnehmende gab jedoch weder an, welcher der Lungenfunktionsparameter ein Surrogatendpunkt für welchen patientenrelevanten Endpunkt sei, noch führte er geeignete Literatur zur Begründung der Surrogatvalidität an.

Somit ergibt sich diesbezüglich kein Änderungsbedarf am Berichtsplan.

2.5.3 Ergänzung der unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

Ein Stellungnehmender bat um die Ergänzung der unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.

Es ist richtig, dass die unerwünschten Ereignisse, insbesondere die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Bericht berücksichtigt werden sollten. Diese wurden im vorläufigen Berichtsplan unter dem Aufzählungspunkt „weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie“ erfasst.

Somit ergibt sich diesbezüglich kein Änderungsbedarf am Berichtsplan.

2.5.4 Streichung des Endpunkts kardiovaskuläre Mortalität

Ein Stellungnehmender schlug vor, den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität zu streichen, da er bereits im Endpunkt Gesamtmortalität enthalten sei. Kardiovaskuläre Erkrankungen seien eine häufige Komorbidität bei COPD-Patienten und daher im Rahmen der Nutzenbewertung von eher untergeordneter Bedeutung. Eine Kausalität sei ohnehin nur schwer nachzuweisen.

Dem Stellungnehmenden ist insofern zuzustimmen, als die kardiovaskuläre Mortalität eine Teilmenge der Gesamtmortalität ist und als kardiovaskuläre Erkrankungen eine häufige Komorbidität bei COPD-Patienten sind. Letzteres ist gerade ein Grund, diesen Endpunkt in der Nutzenbewertung zusätzlich zur Gesamtmortalität zu berücksichtigen. Der Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität kann für die Interpretation eines Effekts bei der Gesamtmortalität herangezogen werden.

Hinsichtlich der Bemerkung des Stellungnehmenden zum Nachweis von Kausalität ist es richtig, dass es regelhaft nicht möglich ist nachzuweisen, dass ein einzelnes Ereignis durch eine Behandlung verursacht wurde. Gleichwohl ist es prinzipiell möglich, mithilfe von RCTs einen Effekt zwischen den Interventionsgruppen auf die einzige Einflussgröße – nämlich die unterschiedlichen Behandlungen – zurückzuführen [4].

Somit ergibt sich diesbezüglich kein Änderungsbedarf am Berichtsplan.

2.6 Nutzenbewertung auf alleiniger Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs)

In mehreren Stellungnahmen wurde kritisiert, dass die Nutzenbewertung allein auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt wird. Die Stellungnehmenden verwiesen dabei auf folgende Passage des Methodenpapiers des Instituts, Version 4.2 [4], unter 3.4 „Nichtmedikamentöse therapeutische Interventionen“: „Um überhaupt Aussagen zum Stellenwert einer bestimmten nichtmedikamentösen therapeutischen Intervention treffen zu können, kann es deshalb erforderlich sein, auch nicht randomisierte Studien in die Bewertung einzubeziehen.“

Die Stellungnehmenden haben das Methodenpapier des Instituts korrekt zitiert, allerdings findet sich dort im genannten Abschnitt auch der Hinweis, dass „die Verwendung nicht randomisierter Studien als Nachweis der Kausalität einer Intervention einer besonderen Begründung beziehungsweise besonderer Voraussetzungen“ bedarf. In der Stellungnahme

findet sich jedoch keine solche Begründung oder ein Hinweis auf solchermaßen besondere Voraussetzungen, sodass sich diesbezüglich kein Änderungsbedarf am Berichtsplan ergibt.

2.7 Definition des homogenen beziehungsweise heterogenen Emphysems

Ein Stellungnehmender wies darauf hin, dass es keine einheitliche Definition des homogenen beziehungsweise heterogenen Emphysem-Typs in der Literatur gäbe und daher ein Vergleich über Studien hinweg als problematisch anzusehen sei.

Der Hinweis der Stellungnehmenden wird im Rahmen der Projektbearbeitung berücksichtigt werden.

Am Berichtsplan ergibt sich daraus kein Änderungsbedarf.

2.8 Unterschied zwischen dem endobronchialen und dem intrabronchialen Ventil

Ein Stellungnehmender erläuterte die Unterschiede zwischen dem endobronchialen und dem intrabronchialen Ventil und erklärte, dass diese daher als 2 verschiedene Therapien zu betrachten seien. Überdies schlug er vor, einen entsprechenden Absatz dazu in den Berichtsplan aufzunehmen.

Die Ausführungen des Stellungnehmenden sind nur teilweise nachvollziehbar. Die Designunterschiede erscheinen angesichts des gemeinsamen Funktionsprinzips nicht gravierend: Beide Ventiltypen wirken, indem sie die Luftzufuhr in den emphysematisch veränderten Lungenbereich blockieren, das Entweichen der Luft aus diesem Bereich aber zulassen. Wesentlicher erscheinen die erläuterten Unterschiede hinsichtlich der Behandlungsmethoden, zum Beispiel unilaterale Anwendung des endobronchialen Ventils versus bilaterale Anwendung des intrabronchialen Ventils. Diese werden im Rahmen der Projektbearbeitung berücksichtigt werden, sind jedoch kein Merkmal der Ventile.

Somit ergibt sich daraus kein Änderungsbedarf am Berichtsplan.

2.9 Anmerkungen zum Abschnitt 4.4 „Informationssynthese und -analyse“

Ein Stellungnehmender brachte verschiedene Fragen und Anmerkungen zum Abschnitt 4.4 „Informationssynthese und -analyse“ vor, die nachfolgend diskutiert werden.

2.9.1 Trennwert für den Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen

Der Stellungnehmende bezog sich auf den Satz „Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.“ und bat darum herzuleiten, wie der Trennwert von 15 Prozentpunkten für den Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen ermittelt wurde. Weiterhin bat er darum, die Relevanz dieses Trennwerts in der Nutzenbewertung in dieser Indikation zu erläutern.

Laut Methodenpapier des Instituts bezieht sich der Begriff „Nutzen“ auf einen Vergleich mit Placebo (oder einer andersartigen Scheinintervention) oder keiner Behandlung, während der Begriff „Zusatznutzen“ verwendet wird, wenn beim Vergleich der zu evaluierenden medizinischen Intervention mit einer anderen eindeutig definierten medizinischen Intervention ein höherer Nutzen festgestellt wird [4].

Dementsprechend wird beim Vergleich einer Intervention A mit keiner zusätzlichen Intervention der Nutzen der Intervention A bestimmt (zum Beispiel LVR-Verfahren plus konservative Therapie versus konservative Therapie), während bei einem Vergleich einer Intervention A mit einer Intervention B geprüft wird, ob Intervention A (zum Beispiel LVRS) einen höheren Nutzen aufweist als Intervention B (zum Beispiel pneumologische Rehabilitation).

Beide Vergleiche sollen in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet werden. Dem Vorschlag des Stellungnehmenden, das Wort „Zusatznutzen“ durch „Nutzen“ zu ersetzen, wird daher nicht gefolgt.

Anders als vom Stellungnehmenden vermutet, hat die Prüfung, ob ein Zusatznutzen vorliegt, keine anderen methodischen Implikationen. Im Rahmen der geplanten Nutzenbewertung ist es nicht vorgesehen, das Ausmaß des Zusatznutzens als erheblich, beträchtlich oder gering einzuordnen, so wie dies für neue Arzneimittel die Regel ist.

Um zu verdeutlichen, dass beide Vergleiche (siehe auch Abschnitt 2.4) betrachtet werden sollen, wurde im Abschnitt 4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention der Satz „Als Vergleichsintervention werden eine konservative Behandlung (zum Beispiel medikamentös) oder andere LVR-Verfahren betrachtet.“ ergänzt um „oder keine zusätzliche Therapie“.

2.10 Hinweise auf in der Nutzenbewertung zu berücksichtigende Studien

In verschiedenen Stellungnahmen wurden bereits veröffentlichte Studien angegeben mit dem Hinweis auf ihre mögliche Relevanz für die Nutzenbewertung. Die angegebene Literatur wird, sofern sie nicht bereits über die bibliografische Literaturrecherche aufgefunden und eingeschlossen wurde, anhand der Ein- / Ausschlusskriterien des Berichtsplans auf ihre Relevanz geprüft und gegebenenfalls eingeschlossen. Auf bislang unpublizierte Studien wurde in den Stellungnahmen nicht verwiesen.

2.11 Literaturverzeichnis

1. Vogelmeier C, Buhl R, Criege CP, Gillissen A, Kardos P, Kohler D 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(5): e1-40.
2. Puhan MA, Chandra D, Mosenifar Z, Ries A, Make B, Hansel NN et al. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur Respir J* 2011; 37(4): 784-790.
3. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD* 2005; 2(1): 75-79.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
5. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
6. Whitehead A. *Meta-analysis of controlled clinical trials*. Chichester: Wiley; 2002.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation/ Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	Winkler, Olaf	ja	nein	nein	nein	ja	nein
PneumRx GmbH	Bartscht, Manuel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Rott, Christina	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Pulmonx GmbH	Casteels, Brigitte	ja	ja	ja	nein	nein	nein
	Erath, Jerome	ja	ja	nein	nein	nein	ja
	Hermann, Mikael	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)	A 2
A.1.2 – PneumRx GmbH.....	A 6
A.1.3 – PulmonX GmbH	A 14

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Bundesverband Medizintechnologie e. V. (BVMed)

Autoren:

- Winkler, Olaf

IQWiG – Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8, 50670 Köln
per E-Mail: berichte@iqwig.de

Bundesverband
Medizintechnologie e.V.
Reinhardtstraße 29b
10117 Berlin
Tel. +49 (0)30 246 255 - 0
Fax +49 (0)30 246 255 - 99
info@bvmed.de
www.bvmed.de

Berlin, 28. April 2015



•

BVMed-Stellungnahme

zum

••

Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lun- genemphysem – Vorläufiger Berichtsplan

Auftrag: N14-04

Version: 1.0

Stand: 26. März 2015

Der Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed) nimmt nur zu den Regelungen Stellung, von denen seine Mitgliedsunternehmen betroffen sind.



1. Prüf- und Vergleichsintervention (IQWiG – 4.1.2)

Die zu prüfende Intervention besteht in einem chirurgischen oder bronchoskopischen Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (LVR; Definition siehe Kapitel 1). Als Vergleichsintervention werden eine konservative Behandlung (z. B. medikamentös) oder andere LVR-Verfahren betrachtet. Die weitere Behandlung (z. B. medikamentöse Therapie, Atemtherapie, Betreuung) muss zwischen der Prüf- und Vergleichsinterventionsgruppe vergleichbar sein.

Stellungnahme:

Die Patienten, die für eine chirurgische oder endoskopische Lungenvolumenreduktion in Frage kommen, haben üblicherweise alle möglichen medikamentösen Therapieoptionen ausgeschöpft. Weitere Medikamente verbessern die Symptomatik in diesem fortgeschrittenen Stadium nicht. Somit besteht nicht wirklich die Vergleichsintervention der konservativen, hier medikamentösen, Behandlung. Sowohl Patienten, denen ein interventionelles Verfahren zukommt, als auch diese, die nicht behandelt werden, sind medikamentös optimal eingestellt. Die Verfahren werden zusätzlich zu dieser Medikation eingesetzt. Darüber hinaus gibt es kein Medikament, das das Indikationsgebiet „zur Behandlung des fortgeschrittenen Lungenemphysems“ aufweist. COPD-Medikamente zielen auf die Bronchodilatation und die Entzündungshemmung ab, nicht aber auf die Behandlung des Emphysems.

Vorschlag:

Als Vergleichsintervention werden eine konservative Behandlung (Standard of Care, Best supportive Care etc.) oder andere LVR-Verfahren betrachtet.

2. Patientenrelevante Endpunkte (IQWiG – 4.1.3)

Stellungnahme:

Grundsätzlich sind die aufgeführten Endpunkte sehr unspezifisch und deren Mess- und Bewertungsinstrumente bzw. Operationalisierungen werden nicht klar definiert.

Vorschlag:

Wir bitten um Spezifizierung der Endpunkte, die zur Bewertung herangezogen werden sollen, und der Klarstellung der Operationalisierung des Vorgehens der Bewertung pro Endpunkt.

Darüber hinaus bitten wir um die Ergänzung der unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.

Folgende Endpunkte gelten in wissenschaftlichen Publikationen zur COPD als typisch:

- > 6-Minuten-Gehtest (6MWT)
- > 1-Sekunden-Kapazität (FEV₁)
- > Lebensqualität anhand des „St. George Respiratory Questionnaire“ (SGRQ)
- > Veränderung des Respiratory Volume RV (ml)
- > Veränderung des TLCO %

3. Studientypen (IQWiG – 4.1.4)

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Stellungnahme:

Im institutseigenen Methodenpapier wird unter Punkt 3.4 „Nichtmedikamentöse therapeutische Interventionen“ ausgeführt, wie schwierig es bei Medizinprodukten sein kann, ein RCT durchzuführen. Somit weisen wir daraufhin, dass die hier geplante Bewertung diesen Aspekt auch berücksichtigen sollte.

Vorschlag:

Korrektur nach IQWiG-Methodenpapier 4.2.

„Um valide Aussagen zum Stellenwert von chirurgischen oder bronchoskopischen Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (LVR; Definition siehe Kapitel 1) treffen zu können, kann es deshalb erforderlich sein, auch nicht randomisierte Studien in die Bewertung einzubeziehen.“

Groß angelegte multizentrische, prospektive, gut entworfene Beobachtungsstudien haben einen bestätigenden Wert (zusätzlich zu den Ergebnissen von RCTs) der Wirksamkeit/Sicherheitsprofils von LVR in der täglichen Praxis. Deshalb schlagen wir vor, dass das IQWiG auch prospektive Studien mit einer Studien-Bevölkerung > 25 Patienten als bestätigende Daten von randomisiert kontrollierten Studien für die Bewertung der Lungenvolumenreduktionsverfahren mit einbezieht.

4. Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien (IQWiG – 4.4.1)

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

Stellungnahme:

Die Herleitung dieser Grenze oder eine adäquate Referenz ist dem Text nicht zu entnehmen und erscheint dadurch nicht validiert. Wir bitten um Erläuterung der Herleitung dieser Grenze und dessen Relevanz in der Nutzenbewertung in dieser Indikation.

5. Meta-Analysen (IQWiG – 4.4.2)

Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt.

Stellungnahme:

Häufig werden in diesem Zusammenhang Risk Ratios verwendet. Wir bitten um Erläuterung, wieso in diesem Punkt auf Odds Ratios zurückgegriffen wird.

6. Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren (IQWiG – 4.4.4)

Beispielsweise kann der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

Stellungnahme:

Bei der Methodenbewertung nach §137 c geht es um die Bewertung des Nutzens, nicht um die Bewertung des Zusatznutzens. Dies hätte andere methodische Implikationen und sollte im Berichtsplan berichtigt werden.

Berlin, 28. April 2015

BVMed – Bundesverband
Medizintechnologie e. V.



Olaf Winkler
Leiter Referat Gesundheitssystem

A.1.2 – PneumRx GmbH

Autoren:

- Bartscht, Manuel
- Rott, Christina

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan/Amendment zum Berichtsplan N14-04
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

**Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan N14-04
„Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem“**

30.04.15

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,
sehr geehrte Damen und Herren,

für die Möglichkeit zu dem oben genannten vorläufigen Berichtsplan vom 26.03.2015 Stellung zu nehmen bedanken wir uns recht herzlich.

Die Firma PneumRx GmbH nimmt zum vorläufigen Berichtsplan wie folgt Stellung:

Abschnitt 1 Hintergrund

IQWIG

Die Spiralen führen durch die Torquierung der Bronchien zu einer Schrumpfung des emphysematisch veränderten Lungenbereichs

PneumRx

Coils (Spiralen) etablieren mechanisch in emphysematös verändertem Lungengewebe Kompressionszonen. Dadurch wird die Gewebespannung in der Umgebung der Gewebekompressionszonen restituiert. Somit wird die elastische Rückstellkraft der Lunge erhöht und der Atemwegswiderstand verbessert. Das Verfahren ist ein nicht blockierendes Verfahren und die Verbesserung der Gewebespannung wird unabhängig von der Fissurenintegrität erreicht. Somit besteht ein Vorteil des Verfahrens darin, dass es unabhängig vom Vorliegen kollateraler Ventilation einsetzbar ist (1).

Vorschlag:

Die Spiralen führen durch die Torquierung der Bronchien zu einer Raffung des emphysematisch veränderten Lungenbereichs und erhöhen dadurch die elastische Rückstellkraft der Lunge.

PneumRx GmbH
Prinzenallee 19
40549 Düsseldorf
Tel: +49 (0) 211 54 22 75 - 11
Fax: +49 (0) 211 54 22 75 - 98
info-DE@PneumRx.com
www.PneumRx.com

Geschäftsführer:
Erin McGurk,
Manuel Bartscht
Andreas Henke
Handelsregistereintrag: HRB 73191
Amtsgericht Düsseldorf
Ust.Id Nr. DE274783562



Abschnitt 4.1.1 Population

IQWiG

Eingeschlossen werden Patienten mit schwerem Lungenemphysem.

PneumRx

Zurzeit gibt es keine Leitlinien, die das Lungenemphysem nach Schweregrad klassifizieren.

Die Leitlinien für COPD (GOLD 2015) (2) unterscheiden nicht explizit zwischen den Phänotypen Lungenemphysem und chronischer Bronchiolitis.

Die Empfehlung für die Behandlung der Patienten beruht auf der Schweregradeinteilung der übergeordneten Erkrankung COPD. Diese erfolgt bei der stabilen COPD mittels FEV1-Werten (% vom Soll), gemessen nach Gabe eines Bronchodilatators. Zusätzlich werden die Symptome, das Risiko für Exazerbationen und vorhandene Komorbiditäten miteinbezogen (GOLD 2015, S. 13, 14)(2).

Das RePneu Coil-System dient der Verbesserung der Leistungsfähigkeit, der Lungenfunktion und der Lebensqualität von Patienten mit sowohl heterogenem als auch homogenem Emphysem.

Vorschlag:

Eingeschlossen werden Patienten mit Lungenemphysem.

Abschnitt 4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

IQWiG

Als Vergleichsintervention werden eine konservative Behandlung (z. B. medikamentös) oder andere LVR-Verfahren betrachtet.

PneumRx

Die alleinige medikamentöse Behandlung des Lungenemphysems ist als Vergleichsintervention nicht geeignet. Keines der auf dem Markt befindlichen Medikamente hat bis dato in einem primären oder sekundären Endpunkt zeigen können, dass sie den lungenfunktionellen Verfall bei COPD-Patienten langfristig aufhalten kann (2).

Zur Linderung der Symptome werden bronchodilatatorische oder entzündungshemmende Medikamente bei Lungenemphysem eingesetzt. Die Bronchodilatoren verbessern das FEV1 hauptsächlich durch die Erweiterung der Atemwege durch Abschwächung des Tonus der glatten Muskulatur, jedoch nicht durch die Veränderung der Gewebespannung bzw. durch die elastischen Rückstellkräfte der Lunge (2). Das Therapieziel der inhalativen oder oralen Glukokortikoiden ist die chronische Atemwegsentzündung der COPD und deren Folgen.

Darüber hinaus ist in den Studien meist BSC (best supportive care oder best medical care, usual care, standard care, oder optimal medical treatment) die Standardtherapie bzw. die Vergleichsintervention zum Lungenvolumenreduktionsverfahren. Sowohl Patienten, denen ein interventionelles Verfahren zukommt, als auch die, die nicht interventionell behandelt werden, sind medikamentös optimal eingestellt. Die Verfahren werden somit zusätzlich zur Medikation eingesetzt, also als Ergänzung zum Patientenmanagement mittels BSC. Dabei ist die Medikation als BSC weltweit nicht identisch aber innerhalb einer randomisierten Studie zwischen dem Behandlungs- und Kontrollarm vergleichbar. Ein Vergleich über unterschiedliche Studien hinweg ist daher als problematisch anzusehen.

Vorschlag:

Als Vergleichsintervention werden eine konservative Behandlung (Standard of Care, Best supportive Care etc.) oder andere LVR-Verfahren betrachtet.



Abschnitt 4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

IQWiG:

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Gesamtmortalität,
- kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität,
- COPD-Symptome,
- Exazerbationen,
- körperliche Belastbarkeit,
- weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie,
- psychische Symptome (z. B. Depressivität, Angst),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

PneumRx

Im Hinblick auf die Messung der körperlichen Belastbarkeit, z.B. mittels 6-Minuten Gehstest (6 MWT) und der Lebensqualität z.B. mit dem St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) und einer ggf. notwendigen, separaten Responder-Analyse sollten im Studienplan Grenzwerte für die klinische Relevanz von Veränderungen zum Ausgangswert als minimal clinically important difference (MCID) festgelegt werden (vgl. Shah 2013 (3)). Der 6-Minuten-Gehtest ist ein häufig eingesetzter und etablierter, patientenrelevanter Wirksamkeitsendpunkt und ist der am besten validierte Gehstest (4).

Die MCID, die mit einer klinisch relevanten Veränderung des Endpunkts im Vergleich zum Ausgangswert im Patienten einhergeht, wurde dabei in der Fachliteratur ausführlich diskutiert. Für die Patienten der NETT Studie mit schwerer COPD wurde die MCID mit 26 ± 2 m angegeben (5). Deshalb wird eine Responder-Analyse mit einer MCID von ≥ 25 m vorgeschlagen.

Für den SGRQ wird bei COPD Patienten eine Veränderung von 4 Einheiten als MCID weitgehend akzeptiert (6).

Des Weiteren finden sich in den Endpunkten unzutreffende Spezifikationen zu unerwünschten Ereignissen.

Die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sind als patientenrelevante Endpunkte verfahrensbedingt (device related) von nachrangiger Bedeutung. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind eine häufige Komorbidität bei COPD Patienten (7) und daher im Rahmen der Nutzenbewertung von eher untergeordneter Bedeutung. In jedem Fall ist die Kausalität im Rahmen von Outcome schwer nachzuweisen.

Die kardiovaskuläre Mortalität ist bereits im Endpunkt Gesamtmortalität enthalten.

Vorschlag:

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Gesamtmortalität,
- kardiovaskuläre Morbidität,
- COPD-Symptome, (z.B. mMRC)
- Exazerbationen,
- körperliche Belastbarkeit, (z.B. 6MWT mit MCID ≥ 25 m)
- psychische Symptome (z. B. Depressivität, Angst),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (z.B. SGRQ ≥ 4 Punkte, EQ5D)
- Unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse



Abschnitt 4.1.4

IQWiG

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

PneumRx

Gemäß der Allgemeinen Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015 sind Studien im nichtmedikamentösen Bereich im Vergleich zu Arzneimittelstudien häufig mit besonderen Herausforderungen und Schwierigkeiten verbunden (8). Es ist darauf hinzuweisen, dass aufgrund der Schwierigkeiten bei der Durchführung von RCTs im Bereich nichtmedikamentöser Verfahren ergänzend die Auswertung qualitativ gut angelegter Beobachtungsstudien bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte. Dies wird im Institutseigenen Methodenpapier wie folgt dargelegt „Um überhaupt Aussagen zum Stellenwert einer bestimmten nichtmedikamentösen therapeutischen Intervention treffen zu können, kann es deshalb erforderlich sein, auch nicht randomisierte Studien in die Bewertung einzubeziehen“ (8).

Vorschlag:

Für den zu erstellenden Bericht werden RCTs und qualitativ hochwertige Beobachtungsstudien als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Abschnitt 4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

IQWiG

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

E1	Patienten mit schwerem Lungenemphysem (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	chirurgisches oder bronchoskopisches Lungenvolumenreduktionsverfahren (siehe auch Abschnitt 4.1.2)

PneumRx

Vorschlag:

E1 *	Patienten mit Lungenemphysem (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2 **	Chirurgisches oder bronchoskopisches (minimalinvasives, endoskopisches) Lungenvolumenreduktionsverfahren (siehe auch Abschnitt 4.1.2)

* E1: Es gibt keine Klassifikationskriterien für den Schweregrad von Lungenemphysem

** E2: Bei einer minimalinvasiven endoskopischen LVR kommt es nicht zu einer vollständigen Brustkorberöffnung. Der Zugang zu den Atemwegen erfolgt zum Beispiel mittels eines Bronchoskop.



Abschnitt 4.2.3 Selektion relevanter Studien

IQWIG

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts mittels sogenannter minimaler Einschlusskriterien dahin gehend geprüft, ob sie ein sogenanntes mögliches Dokument zum Thema darstellen. Hierfür müssen alle der folgenden minimalen Einschlusskriterien erfüllt sein: Indikation (**ohne Einschränkungen wie z. B. Schweregrad**), Intervention (ohne Einschränkungen wie z. B. Art des LVR-Verfahrens), Humanstudie (Beobachtung am Menschen, Originalarbeit) und relevante Sekundärpublikation.

PneumRx

Vorschlag:

Am Ende der Textpassage sollte folgender Satz hinzugefügt werden:

Es ist im Rahmen der Nutzenbewertung angemessen, die Studienselektion ungeachtet des Schweregrades der Erkrankung durchzuführen. Es gibt keine Leitlinien die den Schweregrad der pathophysiologischen Veränderungen des Lungenemphysems definieren würden. (vgl. Ausführungen PneumRx zu 4.1.1)



Abschnitt 4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

IQWIG

Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Spezielle Patientengruppen (z. B. Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel),
- Emphysem-Typ (z. B. heterogen, unilateral),
- Vorliegen kollateraler Ventilation.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

PneumRx

Es ist zu beachten, dass in den Studien zur Behandlung von Lungenemphysemen Patienten mit unterschiedlichem Emphysem-Typ eingeschlossen worden sind, und diese auch im Hinblick auf Ausmaß und Verteilung des Lungenemphysems separat ausgewertet wurden. Zu beachten ist aber, dass es keine einheitliche Definition des homogenen bzw. heterogenen Emphysem-Typs in der Literatur gibt. Die Einteilung in homogen oder heterogen erfolgt in den unterschiedlichen Studien nach unterschiedlichen Kriterien und dadurch unterscheidet sich die Zuordnung zwischen Studien gegebenenfalls und damit ist ein Vergleich über Studien hinweg als problematisch anzusehen.

Im Hinblick auf das Vorliegen kollateraler Ventilation ist darauf hinzuweisen, dass die Behandlung mit Coils unabhängig von kollateraler Ventilation ist (9). Aus diesem Grund wurden die Patienten in den RCTs zu Coils nicht bezüglich der kollateralen Ventilation untersucht.

Bei Fragen zu den oben gemachten Ausführungen, wenden Sie sich bitte an:

Christina Rott

Market Access Manager PneumRx GmbH

Mit freundlichen Grüßen



Manuel Bartscht

Geschäftsführer

PneumRx GmbH

PneumRx GmbH
Prinzenallee 19
40549 Düsseldorf
Tel: +49 (0) 211 54 22 75 - 11
Fax: +49 (0) 211 54 22 75 - 98
info-DE@PneumRx.com
www.PneumRx.com

Geschäftsführer:
Erin McGurk,
Manuel Bartscht
Andreas Henke
Handelsregistereintrag: HRB 73191
Amtsgericht Düsseldorf
Ust.Id Nr. DE274783562

Referenzen

1. Klooster, K.;N.H. Ten Hacken;I. Franz;H.A. Kerstjens;E.M. van Rikxoort;D.J. Slebos, Lung volume reduction coil treatment in chronic obstructive pulmonary disease patients with homogeneous emphysema: a prospective feasibility trial. *Respiration*, 2014. 88(2): p. 116-25.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2015)2015 17.04.2015. Unter: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf.
3. Shah PL, Zoumot Z, Singh S, Bicknell SR, Ross ET, Quiring J, et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2013 May;1(3):233-40. PubMed PMID: 24429129. Epub 2014/01/17. eng.
4. Meyer FJ, Borst MM, Buschmann HC, Ewert R, Friedmann-Bette B, Ochmann U, et al. Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie - Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. *Pneumologie*. 2013;67.
5. Puhan MA, Chandra D, Mosenifar Z, Ries A, Make B, Hansel NN, et al. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *The European respiratory journal*. 2011 Apr;37(4):784-90. PubMed PMID: 20693247. Epub 2010/08/10. eng.
6. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *Copd*. 2005 Mar;2(1):75-9. PubMed PMID: 17136966. Epub 2006/12/02. eng.
7. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012 Jul 15;186(2):155-61. PubMed PMID: 22561964. Epub 2012/05/09. eng.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 4.2 vom 22.04.20152015 29.04.2015. Unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
9. Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F. Endoscopic volume reduction in COPD- a critical review. *Deutsches Arzteblatt international*. 2014 Dec 5;111(49):827-33. PubMed PMID: 25556601. Pubmed Central PMCID: PMC4284519. Epub 2015/01/06. eng.



A.1.3 – PulmonX GmbH

Autoren:

- Casteels, Brigitte
- Erath, Jérôme
- Hermann, Mikael

IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8, 50670 Köln
per E-Mail: berichte@iqwig.de

PulmonX –Stellungnahme

zum

Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem – Vorläufiger Berichtsplan

Auftrag: N14-04

Version: 1.0

Stand: 26. März 2015

1. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter Angabe der wissenschaftlichen Literatur zur Begründung der jeweiligen Anmerkung.

1. Prüf- und Vergleichsintervention (IQWiG - 4.1.2)

Die zu prüfende Intervention besteht in einem chirurgischen oder bronchoskopischen Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (LVR; Definition siehe Kapitel 1). Als Vergleichsintervention werden konservative Behandlungsformen (z. B. medikamentöse Therapie) bzw. andere LVR-Verfahren herangezogen. Die weitere Behandlung (z. B. medikamentöse Therapie, Atemtherapie, Betreuung) muss zwischen der Prüf- und der Vergleichsinterventionsgruppe vergleichbar sein.

Stellungnahme:

Der Absatz zur Analyse der Teilgruppen sieht vor, dass Besonderheiten in der Behandlung in Bezug auf ihren Einfluss auf die Wirkung der Behandlung Berücksichtigung finden.

Aus dem Vorläufigen Berichtsplan N14-04 wird nicht klar, ob eine deutliche Unterscheidung zwischen der Auswertung der beiden Arten von Bronchialventilen vorgesehen ist: Endobronchialventile (EBV-Zephyr®) und Intrabronchialventile (IBV-Spiration). Diese Unterscheidung ist wichtig.

Die Endobronchialventile (Zephyr®) und die Intrabronchialventile (Spiration) sind tatsächlich zwei sehr unterschiedliche Medizinprodukte mit einem unterschiedlichen technischen Konzept und Design: Die Fixierung des Endobronchialventils Zephyr® erfolgt beispielsweise mittels eines sich selbst dehnenden Halterings mit verbundenen Ringen, die zur Stabilisierung der Vorrichtung dienen; diese Zephyr®-EBV-Ventile können vollständig entfernt werden und lassen somit Raum für weitere Behandlungsoptionen. Dank mehrerer Kontaktpunkte im Luftweg verschließen sie den Luftweg vollständig.

Das Intrabronchialventil (Spiration) hingegen wird mithilfe von 5 Befestigungen an bzw. in der Schleimwand fixiert. Diese Befestigungen sind schwerer zu entfernen und der Luftweg wird nicht immer vollständig verschlossen. Während das Behandlungskonzept beider Ventile darin besteht zu verhindern, dass Luft in den behandelten emphysematösen Bereich der Lunge eintritt und dafür zu sorgen, dass Luft und Sekrete aus der Lunge austreten können, lässt das unterschiedliche technische Konzept nicht die Schlussfolgerung zu, dass das Risiko-/Nutzen-Verhältnis bei beiden Vorrichtungen dasselbe ist.

Darüber hinaus waren die Behandlungsalgorithmen und somit die Behandlungsmethoden (bilateral) und die Behandlungsziele (abgesehen von dem Ziel, die Atelektase zu erreichen) in den veröffentlichten randomisierten kontrollierten Studien zu IBVs andere als die Behandlungsalgorithmen, die in den veröffentlichten randomisierten Studien und anderen Studien zur Behandlung mit dem Zephyr®-EBV zum Einsatz kamen (einseitige Behandlung mit dem Ziel, die Atelektase zu erreichen)^{i, ii, iii, iv, v}. Die Behandlungsergebnisse sind demzufolge nicht vergleichbar.

Es handelt sich dabei eindeutig um zwei unterschiedliche Therapien. Daher wäre es methodisch falsch, die Ergebnisse der veröffentlichten randomisierten kontrollierten Studien zu den IBV- und EBV-Verfahren zusammenzuführen oder sich im Zusammenhang mit der EBV-Behandlung auf die Ergebnisse der klinischen Studien zum IBV oder umgekehrt zu berufen.

Vorschlag:

Die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion unter Verwendung von Endobronchialventilen (EBV – Zephyr®) und die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion unter Verwendung von Intra bronchialventilen (IBV – Spiration) sind im Rahmen dieser Bewertung als zwei verschiedene Therapien zu betrachten.

2. Studientypen (IQWiG - 4.1.4)

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Stellungnahme:

RCTs und Beobachtungsstudien gewähren wertvolle Einblicke in die Behandlung chronischer Krankheiten. Wenngleich wir uns bemühen sollten, das Konzept der RCTs zu optimieren und verschiedene Einschränkungen auszuräumen, ist es absolut angemessen, ihnen sogar in der Form, in der sie zurzeit durchgeführt werden, weiterhin ihre bedeutende und einzigartige Rolle in der klinischen Forschung zuzugestehen.

Darüber hinaus können Beobachtungsstudien die aus RCTs gewonnenen Kenntnisse über das Setting der klinischen Studien hinaus erweitern und die Erfahrungen erfassen, die der Patient mit seiner Krankheit und seiner Behandlung macht.^{vi}

RCTs und Beobachtungsstudien können synergistisch verwendet werden, um zusätzliche und qualitativ bessere Informationen über die jeweiligen Vorzüge alternativer Eingriffe/Behandlungen zu erlangen. Beispielsweise können Beobachtungsstudien eingesetzt werden, um die externe Validität von RCTs zu überprüfen, indem die Settings auf eine repräsentativere Population ausgeweitet werden, oder um Patiententeilgruppen zu untersuchen, um festzustellen, welche Patienten genau von den jeweiligen alternativen Maßnahmen profitieren.^{vi, vii, viii}

Groß angelegte multizentrische, prospektive, gut konzipierte Beobachtungsstudien bestätigen (neben den Ergebnissen von RCTs) die Wirksamkeit/das Sicherheitsprofil der LVR in der täglichen Praxis.

Vorschlag:

Wir schlagen vor, dass das IQWiG auch prospektive, gut konzipierte Beobachtungsstudien mit einer Studienpopulation von > 25 Patienten zur Bestätigung der Daten aus randomisierten kontrollierten Studien bei der Bewertung des Lungenvolumenreduktionsverfahrens berücksichtigt.

Korrektur nach IQWiG-Methodenpapier 4.2.

„Um valide Aussagen zum Stellenwert von chirurgischen oder bronchoskopischen Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (LVR; Definition siehe Kapitel 1) treffen zu können, kann es deshalb erforderlich sein, auch nicht randomisierte Studien in die Bewertung einzubeziehen.“

2. Verweise auf qualitativ angemessene Unterlagen einschließlich Begründung ihrer jeweiligen fragestellungsbezogenen Eignung und Validität

1. Prüf- und Vergleichsintervention (IQWiG - 4.1.2)

- **Ninane V, Geltner C, Bezzi M et al. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. Eur Respir J 2012 June;39(6):1319-25**

Gegenstand dieser Publikation ist eine RCT, die zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit der IBV-Bronchialventiltherapie unter Verwendung eines zweiseitigen Oberlappen-Behandlungsansatzes ohne das Ziel einer lobären Atelektase durchgeführt wurde.

Diese Publikation beschreibt die Besonderheiten des IBV-Ventils (Spiration) sehr deutlich; darüber hinaus beinhaltet sie eine Darstellung des Ventils.

Der Behandlungsalgorithmus wird wie folgt beschrieben: Laut Protokoll wurden ein Segment oder Teilsegment des rechten Oberlappens sowie die Lingulasegmente des linken Oberlappens nicht behandelt, um einen unvollständigen Verschluss der Oberlappen zu erreichen und zu verhindern, dass es zu einer lobären Atelektase kommt.

- **D.E. Wood, MD, D. A. Nader, S. C. Springmeyer, M. R. Elstad, H O. Coxson, PhD, A. Chan, MD, N. S. Rai, R. A. Mularski, Cooper, R.A. Wise, P. W. Jones, MD, A. C. Mehta, MD, X. Gonzalez, and D. H. Sterman, for the IBV Valve Trial Research Team; The IBV Valve Trial; A Multicenter, Randomized, Double-Blind Trial of Endobronchial Therapy for Severe Emphysema; J Bronchol Intervent Pulmonol _ Volume 21, Number 4, October 2014**

Gegenstand dieser Publikation ist eine RCT zur Bewertung der Wirksamkeit von Intra bronchialventilen bei Patienten mit Emphysem, Luftwegsobstruktion, Hyperinflation und schwerer Dyspnoe.

Darüber hinaus kommt in der Publikation zum Ausdruck, dass es sich bei der verwendeten Vorrichtung um das Spiration-Ventil handelt und es ist eine deutliche Abbildung des IBV-Ventils zu erkennen.

In der Publikation wird darauf hingewiesen, dass die Lingulasegmente links und 1 Segment oder Teilsegment im rechten Oberlappen nicht behandelt wurden, um einen bilateralen **partiellen** Lappenverschluss zu erzielen.

- **Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. N Engl J Med 2010 September 23;363(13):1233-44**

Gegenstand dieser Publikation ist eine RCT, in der die Sicherheit und Wirksamkeit der Endobronchialventil-Therapie (Zephyr) bei Patienten mit heterogenem Emphysem mit der medizinischen Standardbehandlung verglichen wird.

In der Publikation wird beschrieben, dass Ventile je nach individueller Anatomie einseitig in Lappen-, Segment- oder Teilsegmentbronchien platziert wurden, um den Ziellappen **vollständig zu isolieren**.

- **Herth FJ, Noppen M, Valipour A et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. Eur Respir J 2012 June;39(6):1334-42**

Gegenstand dieser Publikation ist eine RCT, die zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der **einseitigen** Endobronchialventil-(EBV-)Behandlung durchgeführt wurde. In der Publikation wird als verwendetes Endobronchialventil das Zephyr-Endobronchialventil genannt.

Es wird der Behandlungsalgorithmus beschrieben und es wird darauf hingewiesen, dass in dem Studienprotokoll explizit angegeben wurde, dass den Patienten eine einseitige Behandlung nur des Oberlappens oder nur des Unterlappens zuteil werden sollte (..).

- **Zephyr®-Endobronchialventil-Broschüre**

Die Broschüre enthält eine Abbildung des Zephyr-Endobronchialventils und zeigt den Unterschied zu der Abbildung des Spiration-Ventils in den beiden Publikationen zum Intra bronchialventil Spiration auf.

2. Studientypen (IQWiG - 4.1.4)

In diesen 3 Publikationen wird die Zweckmäßigkeit des synergistischen Einsatzes prospektiver Beobachtungsstudien zur Erlangung zusätzlicher und qualitativ besserer Informationen über die jeweiligen Vorzüge alternativer Eingriffe/Behandlungen erörtert.

- **Michael J. Mauro, Catherine Davis, Teresa Zyczynski and H. Jean Houry ; The role of observational studies in optimizing the clinical management of chronic myeloid**

leukemia ; Ther Adv Hematol 2015, Vol. 6(1) 3– 14

Diese Übersichtsarbeit beschäftigt sich mit einem anderen Krankheitsbereich und sorgt dennoch für interessante Einblicke in den Vorteil, den Beobachtungsdaten als Ergänzung zu RCT-Daten liefern können: Die Verfasser untersuchen die relativen Vorzüge von RCTs und Beobachtungsstudien im Bereich der chronisch-myeloischen Leukämie, wobei die Faktoren hervorgehoben werden – wie etwa das fortgeschrittene Alter der CML-Patientenpopulation und die zunehmende Bedeutung der Therapiebeurteilungen aus Patientensicht – die darauf hinweisen, dass Beobachtungsstudien bei der Gestaltung der klinischen Praxis eine wichtige Rolle spielen sollten.

- **Edward L. Hannan, PH D, MS, MS, FACC ; Randomized Clinical Trials and Observational Studies ; JACC : Cardiovascular interventions, Vol 1, Issue 3, June 2008 ; 211-217**

Diese Bestandsaufnahme beschreibt die Grenzen sowohl von RCTs als auch von Beobachtungsstudien und erörtert, wie die Validität von RCTs und Beobachtungsstudien zu beurteilen ist, wenn diese unterschiedliche Schlüsse hinsichtlich der relativen Vorzüge der konkurrierenden Behandlungen/Eingriffe ziehen.

Der Artikel erörtert insbesondere die Komplementarität beider Studienkonzepte.

- **J. Concato, M.D., M.P.H., N I. Shah , M.D., M.P.H., and R. I. H Orwith , M.D. ; Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. N Engl J Med 2000;342:1887-92**

Die Verfasser haben die Ergebnisse von RCTs mit Ergebnissen gut konzipierter Beobachtungsstudien verglichen und sind zu dem Schluss gekommen, dass die Bedeutung der Behandlungsergebnisse aus Beobachtungsstudien im Vergleich zu den Ergebnissen aus randomisierten, kontrollierten Studien zu demselben Thema nicht systematisch überschätzt wird.

Die Verfasser geben an, dass (...) die Belege sowohl aus anderen Studien als auch aus gut konzipierten Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien bei der Suche nach den richtigen Antworten eingesetzt werden können und sollten.

Freising den 30. April 2015

Mit freundlichen Grüßen



Mikael Hermann
Geschäftsführer Deutschland
PulmonX GmbH

i Ninane V, Geltner C, Bezzi M et al. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J* 2012 June;39(6):1319-25

ii D.E. Wood, MD, D. A. Nader, S. C. Springmeyer, M. R. Elstad, H O. Coxson, PhD, A. Chan, MD, N. S. Rai, R. A. Mularski, Cooper, R.A. Wise, P. W. Jones, MD, A. C. Mehta, MD, X. Gonzalez, and D. H. Serman, for the IBV Valve Trial Research Team; The IBV Valve Trial; A Multicenter, Randomized, Double-Blind Trial of Endobronchial Therapy for Severe Emphysema; *J Bronchol Intervent Pulmonol* _ Volume 21, Number 4, October 2014

iii Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010 September 23;363(13):1233-44

iv Herth FJ, Noppen M, Valipour A et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J* 2012 June;39(6):1334-42

v Zephyr endobronchial valve, brochure

vi Michael J. Mauro, Catherine Davis, Teresa Zyczynski and H. Jean Khoury ; The role of observational studies in optimizing the clinical management of chronic myeloid leukemia ; *Ther Adv Hematol* 2015, Vol. 6(1) 3– 14

vii Edward L. Hannan, PH D, MS, MS, FACC ; Randomized Clinical Trials and Observational Studies ; *JACC : Cardiovascular interventions*, Vol 1, Issue 3, June 2008 ; 211-217

viii J. Concato, M.D., M.P.H., N I. Shah , M.D., M.P.H., and R. I. H Orwith , M.D. ; Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med* 2000;342:1887-92