

IQWiG-Berichte – Nr. 479

Gezielte Lungendeneravierung durch Katheterablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung

Bewertung gemäß § 137h SGB V

Auftrag: H16-01
Version: 1.0
Stand: 30.01.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Gezielte Lungendenergieverteilung durch Katheterablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

19.12.2016

Interne Auftragsnummer:

H16-01

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

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Thomas O. F. Wagner, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur 137h-Bewertung. Für die Inhalte der 137h-Bewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Bewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Min Zhou
- Charlotte Guddat
- Marco Knelangen
- Julia Kreis
- Stefan Sauerland
- Guido Skipka

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

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

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
Kurzfassung	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse.....	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Bewertung der übermittelten Unterlagen	3
2.1 Fragestellung	3
2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	3
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	5
2.2 Informationsbeschaffung.....	7
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken	7
2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	7
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	7
2.2.2 Suche in Studienregistern	7
2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	7
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für Bewertung	7
2.2.3 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	8
2.3 Studien zur angefragten Methode und Ergebnisse.....	8
2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	8
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	9
2.3.2.1 Studienpool.....	9
2.3.2.2 Studiencharakteristika.....	11
2.3.2.3 Ergebnisse.....	15
2.4 Andere aussagekräftige Unterlagen	19
2.4.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	19
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	20
2.5 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien.....	20
2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	20

2.5.2	Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	20
2.6	Weitere übergreifende Kommentare	21
3	Bewertung gemäß § 137h SGB V	22
4	Eckpunkte einer Erprobungsstudie	23
5	Erfolgsaussichten einer Erprobung	24
6	Literatur	25
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....		27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Vorgelegte Dokumente zur TLD	10
Tabelle 2: Unterschiede zwischen der in IPS-I und IPS-II eingesetzten und der aktuellen Variante der TLD	16
Tabelle 3: Verfügbare Studien	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aK	anfragendes Krankenhaus
BDI/TDI	Baseline Dyspnea Index / Transition Dyspnea Index
CAT	COPD Assessment Test
CCQ	Clinical COPD Questionnaire
CER	Clinical Evaluation Report
COPD	Chronic obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
EQ-5D	European Quality of Life 5-Dimensions
FEV1	Forced Expiratory Volume in one Second (forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen)
FVC	Forced vital Capacity (forcierte Vitalkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IPS	Innovative pulmonary Solutions
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LABA	Long-acting beta-2-Agonist (lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	Long-acting muscarinic Antagonist (lang wirksames Anticholinergikum)
mMRC	Modified British Medical Research Council
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RF	Radiofrequenz
SABA	Short-acting beta-2-Agonist (kurz wirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
SAMA	Short-acting muscarinic Antagonist (kurz wirksames Anticholinergikum)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TLD	Targeted Lung Denervation (gezielte Lungendeneravierung)
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, die gezielte Lungendenervierung durch Katheterablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) gemäß § 137h SGB V zu bewerten. Die Bewertungsunterlagen wurden dem IQWiG am 19.12.2016 übermittelt.

Die gezielte Lungendenervierung (targeted lung denervation, TLD) dient laut anfragendem Krankenhaus (aK) dazu, bei Patienten mit COPD durch eine dauerhafte Unterbrechung parasympathischer Nervenfasern im Bereich beider Hauptbronchien eine Atemwegsobstruktion zu vermeiden und so insbesondere die Atemfunktion, die körperliche Belastbarkeit und die Lebensqualität zu verbessern. Die TLD soll hierbei die medikamentöse Therapie ergänzen oder teilweise ersetzen.

Für die Bewertung standen 4 Studien zur Verfügung. Insgesamt erlaubten die Daten keinen direkten Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen bei COPD. 2 Fallserien (IPS-I und IPS-II) bezogen sich auf frühere TLD-Varianten, die sich in ihrer Energiedosis und Durchführung relevant von der als aktuell betrachteten TLD-Variante unterschieden und nicht für die Bewertung herangezogen werden konnten. Aus der dritten Fallserie (AIRFLOW-1-Extension), die die aktuelle TLD-Variante untersuchte, wurden allein die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mitgeteilt. Die vierte Studie (AIRFLOW-1, n = 30 Patienten) verglich randomisiert 2 Energiedosen in TLD-Varianten, die jedoch inzwischen ebenfalls prozedural weiter verändert wurden. Dennoch könnten die Ergebnisse dieser Studie als hinreichend übertragbar auf die aktuelle TLD-Variante angesehen werden. Die AIRFLOW-1-Studienergebnisse wurden jedoch in den Bewertungsunterlagen unvollständig und unklar dargestellt. Auch wenn sich im Prä-Post-Vergleich spirometrische Surrogatendpunkte zum Teil offenbar verbesserten, fand sich keine statistisch signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und die (geplanten) Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit fehlten. Mehrere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – darunter 5 Gastroparesen und 1 Trachealfistel – wurden beobachtet.

Die Gesamtschau der Unterlagen zeigt, dass die übermittelten Studienergebnisse unvollständig und möglicherweise selektiv ausgewählt wurden, sodass hiermit eine Bewertung der TLD nicht möglich ist. Daher lässt sich für die TLD weder ein Nutzen noch ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten. Aus diesem Grund werden für die Methode keine Eckpunkte einer Erprobungsstudie konkretisiert.

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode der gezielten Lungendenergieung durch Katheterablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) beauftragt. Es handelt sich um eine Bewertung gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung zur Bewertung des Nutzens und Potenzials neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse. Die Bewertung erfolgte auf Basis der Unterlagen, die dem IQWiG am 19.12.2016 übermittelt wurden.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche bzw. mündliche Beantwortung von Fragen zum medizinischen Kontext, in dem die zu bewertende Untersuchungs- oder Behandlungsmethode eingesetzt werden soll, sowie gegebenenfalls zu weiteren spezifischen Aspekten.

1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse

Die vorliegende Bewertung gemäß § 137h SGB V ist Teil des Gesamtverfahrens zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h SGB V.

137h-Bewertungen des Instituts stützen sich mindestens auf die gemäß 2. Kapitel § 33 und § 35 Verfo [1] übermittelten Informationen. Diese umfassen die Informationen, die vom anfragenden Krankenhaus (aK) im Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (im Folgenden: Übermittlungsformular) und dessen Anlagen übermittelt wurden, sowie gegebenenfalls Informationen, die vom Hersteller des maßgeblichen Medizinprodukts im dafür vorgesehenen Abschnitt IIIB des Übermittlungsformulars einschließlich Anlagen übermittelt wurden, und Informationen, die von anderen Krankenhäusern und betroffenen Medizinprodukteherstellern im Ergänzungsverfahren dem G-BA zur Verfügung gestellt wurden. Die Bewertungen erfolgen unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung des G-BA [1].

Weitere Erläuterungen zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V sowie die veröffentlichten Übermittlungsformulare finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die Bewertung gliedert sich in 6 Kapitel. Angelehnt an die Struktur des Übermittlungsformulars werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.5 jeweils zunächst die Angaben des aK sowie gegebenenfalls des Herstellers und anderer Krankenhäuser / Hersteller aus dem Ergänzungsverfahren zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Bewertung dargestellt. In Abschnitt 2.6 werden übergreifende Kommentare zu den Bewertungsunterlagen dargelegt. Kapitel 3 enthält die Schlussfolgerung zur Bewertung gemäß § 137h. Im Falle des Vorliegens eines Potenzials werden in Kapitel 4 die Eckpunkte einer Erprobungsstudie und in Kapitel 5 im Falle einer Erprobungskonzipierung die Erfolgsaussichten einer Erprobung adressiert.

Bei Verweisen, die sich auf das Übermittlungsformular beziehen, ist zusätzlich der betroffene Abschnitt (I bis VI) angegeben. Verweise ohne Angabe eines Abschnitts I bis VI beziehen sich auf die vorliegende Bewertung.

2 Bewertung der übermittelten Unterlagen

Die folgenden Unterlagen wurden dem IQWiG für die vorliegende Bewertung übermittelt:

- Übermittlungsformular des aK [2] einschließlich Anlagen,
- Weitere medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers gemäß Abschnitt IIIB des Übermittlungsformulars [3] einschließlich Anlagen,
- Formular zur Anforderung einer Beratung gemäß § 137h Absatz 6 SGB V [4] einschließlich Anlagen.

Im Rahmen des Informationsergänzungsverfahrens des G-BA wurden keine weiteren Unterlagen eingereicht und übermittelt. Daher stammen sämtliche Unterlagen entweder vom aK oder vom Hersteller.

2.1 Fragestellung

2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben zur Fragestellung sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Indikation / Anwendungsgebiet

Das aK macht folgende Angaben zum Anwendungsgebiet der angefragten Methode.

So wird an verschiedenen Stellen (u. a. Titelblatt [S. 1] und Abschnitt I.4.2.a [S. 10]) „mittel- bis schwergradige COPD“ bzw. „mäßige bis schwere COPD“ (Abschnitt II.2.1.a, S. 15) als Anwendungsgebiet beschrieben. An anderen Stellen wird die Spezifizierung vorgenommen, dass „die Methode [...] insbesondere angewendet werden [soll], wenn die therapeutischen Optionen der medikamentös-bronchodilatatorischen Behandlung im jeweiligen Krankheitsstadium ausgeschöpft sind“ (Abschnitt II.2.3, S. 18) beziehungsweise dass dies „eine Methode [sei] zur Behandlung der moderaten bis schweren COPD, insbesondere wenn die medikamentösen Therapien ausgeschöpft sind“ (Abschnitt II.2.1.a, S. 14). In Abschnitt II.2.2, S. 16 wird abgehoben auf „Patienten mit COPD, die im jeweiligen Stadium bei einer rein medikamentösen Therapie keine Verbesserung zeigen“. An einer Stelle wird nicht von mäßiger bis schwerer COPD gesprochen, sondern nur von „COPD“ (Abschnitt II.2.3, S. 18).

Laut aK ist die Lungendenergieung „nicht primär für Patienten mit Emphysem gedacht“, für die es „verschiedene chirurgische und interventionelle Verfahren“ gibt (Abschnitt II.2.1.a, S. 14).

Der Hersteller macht keine Angaben, die denen des aK widersprechen.

Intervention

Das aK beschreibt in Abschnitt I.4.2.a, S. 10 als angefragte Behandlungsmethode die „gezielte Lungendenergieung bei mittel- bis schwergradiger COPD“ (Targeted Lung

Denervation, TLD). Es handelt sich laut aK um eine „Methode zur Katheterablation der Nervenstämmen der Atemwege, die parallel zu und außerhalb der Hauptbronchien verlaufen sowie in die Lungen eintreten“ (Abschnitt II.2.2, S. 16 f.). Hierbei sollen gemäß aK „Motoaxonen der bronchialen Nervenstränge“, die parasympathische Signale weiterleiten, gezielt mit Hochfrequenzenergie zerstört und damit der parasympathische Tonus unterbrochen und die Atemwegsobstruktion aller darunterliegenden Lungenanteile verhindert werden (Abschnitt II.2.2, S. 16 f.). Ziel ist ein dauerhafter anticholinergischer Effekt, wodurch eine dauerhafte Bronchodilatation erreicht werden soll (Abschnitt II.4.1.b [S. 22] und Abschnitt II.4.2.b [S. 22]). Bei der TLD handelt sich um ein bronchoskopisches Verfahren, bei dem ein doppelt gekühlter Katheter eingesetzt wird, der mit einer Radiofrequenz(RF)-Ablationselektrode versehen ist (Abschnitt II.2.1.a, S. 15). Die Denervierung im Bereich der beiden Hauptbronchien erfolgt jeweils in 4 Schritten. Durch die Doppelkühlung wird laut aK sichergestellt, „dass die maximale RF-Energie einige mm innerhalb der Bronchialwand abgegeben wird und so die Bronchialschleimhaut (Mukosa) nicht verletzt wird.“ Die Behandlung erfolgt unter Vollnarkose.

Der Hersteller macht keine Angaben, die denen des aK widersprechen.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Laut aK gibt es bei „COPD ohne Lungenemphysem, unabhängig vom jeweiligen Stadium, [...] bisher keine andere Alternative als die medikamentöse Therapie, unterstützt durch Atemtherapie, Reha und Lebensstiländerungen.“ (Abschnitt II.4.1.a, S. 21). Das aK führt weiter aus, „dass TLD + reduzierte Medikation zu einem erheblichen Therapieeffekt führen, der deutlich über den der Medikation (auch Kombinationstherapien) alleine hinausgeht. Somit löst die neue Methode keine andere ab, sondern ergänzt die bestehenden medikamentösen Verfahren.“

Der Hersteller führt in Abschnitt IIIB.5.2, S. 5 aus, dass die Methode die postulierten Vorteile „durch eine Bereitstellung einer lang anhaltenden Alternative zu der derzeitigen inhalativen Therapie [erreicht], während gleichzeitig einige Einschränkungen der inhalativen Therapie beseitigt werden“. Weiter führt er aus, dass aufgrund der postulierten Verbesserungen „Patienten in der Lage sein [können], ihre aktuelle Medikation zu verringern oder abzusetzen, da sie eine langfristige Wirkung ähnlich oder besser als die der Medikamente erzielen können. Somit kann die Methode vorteilhafter sein als die bisher verwendeten Medikamente, welche in ihrer Wirkweise variieren.“

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Das aK beschreibt an mehreren Stellen im Formular, dass die TLD dazu dient, die Atmung, den funktionalen Status und die Lebensqualität zu verbessern (Abschnitt II.2.1.a [S. 15], II.2.2 [S. 17] und IIIA.2.2 [S. 25]), und geht auf Basis der vorliegenden Daten davon aus, dass die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist (Abschnitt IV.4, S. 50).

Laut Hersteller hat die angefragte Methode „das Potenzial, eine nachhaltige Verbesserung der Lungenfunktion zu schaffen, es einfacher für den Patienten zu machen zu atmen und die täglichen Aktivitäten, insbesondere wenn Patienten mit einer höheren Energiedosis behandelt werden, durchzuführen“ (Abschnitt IIIB.5.2, S. 5). Der Hersteller sieht als Vorteile der gegenständlichen Methode eine „Verbesserung der Lungenfunktion, eine verbesserte körperliche Leistungsfähigkeit und eine bessere Lebensqualität.“ Langfristig können laut Hersteller diese Vorteile „die Wahrscheinlichkeit von COPD-Exazerbationen und Krankenhauseinweisungen verringern und die Notwendigkeit für mehr invasive und risikoreiche Eingriffe, wie Lungenvolumenreduktionschirurgie und Lungentransplantation, reduzieren.“ Weiter unten in diesem Abschnitt führt er aus: „Die Vorteile für den Patienten sind Verbesserungen der Lungenfunktion, der körperlichen Leistungsfähigkeit, der allgemeinen Lebensqualität und der allgemeinen Gesundheit mit der Möglichkeit, die kontinuierliche Medikation mit inhalativen Anticholinergika zu reduzieren oder abzusetzen.“

Als potenzielle Risiken beschreibt der Hersteller in Abschnitt IIIB.5.2, S. 6, dass diese „ganz ähnlich [sind] zu den potentiellen Risiken verbunden mit der Standardbehandlung. Mit der TLD-Therapie setzt man Patienten einem höheren Risiko aus, an verschiedenen Arten von bronchialen Verletzungen und Magen-Ereignissen zu erkranken, jedoch sinken auch die Risiken für Hypertonie, Hyperglykämie und Herzrhythmusstörungen.“ Er führt weiter aus, dass „weitere Maßnahmen [...] in dem Verfahren und dem System implementiert [wurden], um bronchiale Verletzungen und Magenbeschwerden zu verringern.“ Insgesamt kommt er zu dem Schluss, dass „– bei bestimmungsgemäßem Gebrauch – der Nutzen des Holaira-Systems gegenüber den potenziellen Risiken“ überwiegt.

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Indikation / Anwendungsgebiet

Aus mehreren Stellen des Übermittlungsformulars geht hervor, dass es sich um Patienten mit mittelgradiger bis schwerer COPD (vgl. [5]) handelt, die unter der bisherigen Standardversorgung medikamentös behandelt werden. Dies wird vom aK dahingehend spezifiziert, dass die Behandlung mittels Lungenendenergieung insbesondere dann erfolgen soll, „wenn die therapeutischen Optionen der medikamentös-bronchodilatatorischen Behandlung im jeweiligen Krankheitsstadium ausgeschöpft sind“ (Abschnitt II.2.3, S. 18). Folgt man den Ausführungen in Abschnitt II.2.2, S. 16 (Patienten, „die im jeweiligen Stadium bei einer rein medikamentösen Therapie keine Verbesserung zeigen“) soll das Verfahren bei solchen Patienten eingesetzt werden, für die grundsätzlich eine medikamentöse Therapie infrage kommt, die aber unter der medikamentösen Therapie keine ausreichende Symptomlinderung erfahren, und zwar als Alternative zur medikamentösen Behandlung oder in Kombination mit einer medikamentösen Behandlung. Zwar könnten die Ausführungen des aK auch dahin gehend verstanden werden, dass das Anwendungsgebiet darüber hinaus Patienten umfasst, die unter jedweder medikamentöser Behandlung nicht nur eine unzureichende Symptomlinderung, sondern gar keine Response (mehr) zeigen. Allerdings scheint der Stellenwert einer solchen Patientengruppe in der klinischen Versorgung fraglich

und die übermittelten Studien schließen solche Patienten nicht ein. Insofern wird diese Gruppe im Folgenden nicht berücksichtigt.

Intervention

Den eingereichten Unterlagen [6,7] ist zu entnehmen, dass das Verfahren seit der ersten Studie an Patienten mehrfach modifiziert worden ist. In den eingereichten Studien kommen 2 Generationen von Kathetern sowie insgesamt eine Reihe verschiedener Varianten der Prozedur zum Einsatz (vgl. CER [7], S. 112 ff.).

Die Prozedur (mit einer Energiedosis 32 Watt), wie sie im Übermittlungsformular in Abschnitt II.2.1.a, S. 14 ff. ausführlich dargestellt wird, wird im CER (vgl. [7], S. 114) als Prozedur 3.0 beschrieben. Im CER wird ausgeführt, dass dies die Variante der Prozedur ist, die für den Einsatz im kommerziellen Setting vorgesehen ist. Auch die beigefügte Gebrauchsanweisung [8] scheint diese Prozedur 3.0 zu beschreiben.

Für die vorliegende Bewertung wird deshalb davon ausgegangen, dass die Varianten der Prozedur, die in den ersten Studien zum Einsatz kamen, heute nicht mehr angewendet werden, und lediglich die Prozedur 3.0 als aktuell in der Patientenversorgung einsetzbar anzusehen ist. Damit ist dies die Prozedur, für die im vorliegenden Bericht zu bewerten ist, ob sie einen Nutzen oder ein Potenzial aufweist. Sie wird im Folgenden als „aktuelle“ Variante bezeichnet.

Im Rahmen der Darstellung der eingereichten Studien wird jeweils im Detail dargestellt, welche Prozedur zum Einsatz kam und aus welchen Gründen Modifikationen vorgenommen wurden.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

In den oben beschriebenen Einsatzmöglichkeiten stellt für die TLD (entweder allein oder in Kombination mit einer gegebenenfalls reduzierten medikamentösen Therapie) jeweils die medikamentöse Therapie die relevante Vergleichsintervention dar.

Da die Patienten unter mittelgradiger bis schwerer COPD leiden, ist anzunehmen, dass sich die medikamentöse Therapie auf LAMAs (Long-acting muscarinic Antagonists) und LABAs (Long-acting beta-2-Agonists) bezieht [5].

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Den vom aK sowie vom Hersteller benannten Endpunkten wird weitgehend gefolgt. Daraus ergeben sich insbesondere die folgenden patientenrelevanten Endpunkte für die vorliegende Bewertung: Mortalität, COPD-Symptome, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit, unerwünschte Wirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Operationalisierungen der Lungenfunktion in Form der Lungenfunktionsparameter FEV1 und FVC werden im Rahmen der vorliegenden Indikation als etablierte und plausible Surrogatendpunkte betrachtet.

2.2 Informationsbeschaffung

Die Angaben zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern (Abschnitte IV.1.1, IV.1.2, IV.2.1, IV.2.2 und IV.2.3) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken

2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine bibliografische Recherche in MEDLINE gefordert. Diese wurde vom aK durchgeführt.

2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die Recherche genügt nicht den Anforderungen des Übermittlungsformulars. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suche in MEDLINE in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Das aK führt im Übermittlungsformular eine Suche in PubMed auf, die aus einer Suchzeile besteht. Es fehlt eine ausreichende Variation von Suchbegriffen. Das aK listet im Abschnitt IV.3, S. 48 f. 2 Publikationen auf, die laut aK nicht im Rahmen der Literaturrecherche identifiziert wurden. Davon ist jedoch Koegelenberg et al. 2016 [9] in PubMed enthalten und wird nicht durch die Suchanfrage des aK gefunden. Dies deutet darauf hin, dass durch die Suche des aK nicht alle Publikationen gefunden werden, die von potenzieller Relevanz sind.

Darüber hinaus genügt die Darstellung und Dokumentation der bibliografischen Recherche nicht den Anforderungen des Übermittlungsformulars. So sind die Gesamttreffer der Suche nicht wie gefordert als Datei beigefügt.

2.2.2 Suche in Studienregistern

2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Suche im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform gefordert. Diese hat das aK nicht dokumentiert. Stattdessen hat das aK Suchen im Studienregister ClinicalTrial.gov durchgeführt.

2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für Bewertung

Die Suche genügt nicht den Anforderungen des Übermittlungsformulars. Dies hat folgenden Grund:

Das aK hat keine Suche im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform durchgeführt.

2.2.3 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung

Die Anforderungen des Übermittlungsformulars sind aufgrund der beschriebenen Mängel bei der bibliografischen Recherche und der fehlenden Suche im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform nicht erfüllt. Die Informationsbeschaffung des aK ist deshalb nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen (siehe Abschnitte 2.2.1.2 und 2.2.2.2).

Darüber hinaus wären für eine umfassende Informationsbeschaffung weitere Schritte notwendig gewesen, wie die Suche in weiteren bibliografischen Datenbanken, sowie eine transparente Darstellung des Selektionsprozesses.

2.3 Studien zur angefragten Methode und Ergebnisse

2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben des aK zu den als relevant eingestuften Studien und den bisherigen Ergebnissen sowie die Angaben des Herstellers in Abschnitt IIIB sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studienpool

In den für den Studienpool einschlägigen Abschnitten IV (Tabellen 2, 3 und 4, S. 37 ff.) sowie Abschnitt IIIB.6, S. 7 f. werden die folgenden Publikationen bzw. Studien genannt:

- Slebos et al. 2015 / Kistemaker et al. 2015 / IPS-I / NCT01483534
- IPS-II / NCT01716598
- AIRFLOW-1 +2 / NCT02058459.

In Tabelle 4 erfolgten keine Einträge.

Zusätzlich zu den in den einschlägigen Tabellen bzw. Abschnitten genannten Studien erwähnt das aK in Abschnitt V.A.1, S. 51 f., dass eine Studie AIRFLOW-3 für die Erlangung der FDA-Zulassung geplant sei. Den Angaben des Herstellers in Abschnitt IIIB.5.1, S. 5 ist darüber hinaus zu entnehmen, dass eine „Post-Market Registerstudie“ mit dem Namen „COPD EU Registry“ durchgeführt werden soll.

Studiencharakteristika und bisherige Ergebnisse der Studien

Bei den in Abschnitt IV genannten Studien handelt es sich laut Angaben des aK in Tabelle 3 Abschnitt IV.2.2, S. 39 ff. bei den beiden abgeschlossenen Studien **IPS-I** (NCT01483534 [10], Slebos et al. 2015 [6]) und **IPS-II** (NCT01716598 [11]) um „single-arm“-Studien. Die Studie **AIRFLOW** (NCT02058459 [12]) läuft derzeit noch. Bei AIRFLOW-1 („Energy Group“) handelt es sich um einen randomisierten Vergleich zweier Energiedosen, hier ist der Einschluss aller Patienten bereits erfolgt. Bei AIRFLOW-1-Extension („Confirmation Group“) handelt es sich laut aK um eine „single-arm“-Studie mit einer Dosisstärke von 32

Watt mit „veränderter“ Prozedur; auch hier sind laut aK alle Patienten eingeschlossen. Bei AIRFLOW-2 erfolgt ein randomisierter, doppelblinder Vergleich; derzeit läuft nach Angaben des aK die Rekrutierung. Bei der Publikation Kistemaker et al. 2015 handelt es sich laut aK um einen Brief an den Herausgeber, in dem Ergebnisse einer „Substudie“ zum Endpunkt Entzündungsparameter zu 7 Patienten berichtet werden.

In der einschlägigen Tabelle 6 in Abschnitt IV.2.4, S. 44 ff. wurden vom aK lediglich für die Studie AIRFLOW-1 Ergebnisse dargestellt, und zwar zu den Endpunkten FEV1, FVC und SGRQ.

2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

2.3.2.1 Studienpool

Über die Quellen hinaus, die in den einschlägigen Tabellen benannt wurden, wurden zu den oben genannten Studien weitere relevante Dokumente im Abschnitt IV.3, S. 48 f. „Andere aussagekräftige Unterlagen“ angeführt (Koegelenberg et al. 2016 [9], Valipour 2016 [13]).

Darüber hinaus wurden im Rahmen der Informationsübermittlung weitere relevante Unterlagen zur Bewertung eingereicht. Zusätzlich verweist das aK in Abschnitt II.2.1.a, S. 16 darauf, dass Ergebnisse dem G-BA im Rahmen des Antrags auf Beratung nach § 137h zur Verfügung gestellt wurden. Diese Unterlagen werden hier ebenfalls berücksichtigt (siehe Überblick zu Beginn von Kapitel 2).

Im Überblick lagen damit zusätzlich zu den Übermittlungsformularen die in Tabelle 1 aufgeführten Dokumente für die Bewertung der TLD vor.

Tabelle 1: Vorgelegte Dokumente zur TLD

Studienname	Studienregistereintrag	Vorgelegte Dokumente
IPS-I	NCT01483534	Studienprotokoll IPS-I [14] ^a Clinical Evaluation Report [7] Kistemaker 2015 [15] ^b Koegelenberg 2016 [9] Slebos 2015 [6] Valipour 2016 [13] ^b
IPS-II	NCT01716598	Studienprotokoll IPS-II [16] ^a Clinical Evaluation Report [7] Valipour 2016 [13] ^b
AIRFLOW-1	NCT02058459	Studienprotokoll Airflow-1 und Airflow-2 [17] ^{a, c} Clinical Evaluation Report [7] Valipour 2016 [13] ^b
AIRFLOW-1-Extension	NCT02058459 ^d	Studienprotokoll Airflow-1 und Airflow-2 [17] ^{a, c} Clinical Evaluation Report [7]
AIRFLOW-2	NCT02058459	Studienprotokoll Airflow-1 und Airflow-2 [17] ^{a, c}
a: Eingereicht im Rahmen des Beratungsverfahrens nach § 137h. b: Im Folgenden für die Bewertung nicht herangezogen (für Erläuterung s. Text). c: Vorgelegt wurde lediglich die Zusammenfassung des Studienprotokolls. d: Angabe des aK. Im Studienregistereintrag zu dieser Studiennummer wird die Extensionsphase nicht explizit erwähnt (vgl. Abschnitt 2.3.2.2). aK: anfragendes Krankenhaus; TLD: gezielte Lungendenergie		

Des Weiteren lagen separate Tabellen („All-SAEs“ [18] und „Table_all_SAE“ [19]) vor, die zu allen in Tabelle 1 genannten Studien (außer AIRFLOW-2) alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) auflisteten.

Bei Valipour 2016 [13] handelt es sich um Präsentationsfolien, die keine zusätzlichen relevanten Informationen enthalten. Bei Kistemaker et al. 2015 [15] handelt es sich, wie vom aK beschrieben, um eine Auswertung von Daten zu Entzündungsparametern bei 7 Patienten aus der Studie IPS-I. Beide Dokumente lieferten für die Bewertung keine zusätzlichen relevanten Erkenntnisse und wurden deswegen nicht für die Bewertung herangezogen.

In den Studien AIRFLOW-1 und AIRFLOW-1-Extension laufen die Nachbeobachtungsphasen zwar noch, aber es liegen bereits Ergebnisse vor. Die Studie AIRFLOW-2 läuft ebenfalls noch, allerdings erfolgt hier derzeit erst noch die Rekrutierung. Nur diese Studie wird deswegen im Folgenden als „laufende Studie“ bezeichnet.

Zu der geplanten Studie AIRFLOW-3 und dem „COPD EU Registry“ lagen lediglich aus den Übermittlungsformularen Informationen vor.

Insgesamt liegen damit 4 Studien (IPS-I, IPS-II, AIRFLOW-1 und AIRFLOW-1-Extension) mit Ergebnissen als Bewertungsgrundlage vor. Weitere 3 Studien (AIRFLOW-2, AIRFLOW-3 und „COPD EU Registry“) laufen aktuell oder sind geplant.

Es ergeben sich keine Anhaltspunkte dahin gehend, dass die Behandlung in den Studien außerhalb der Indikationen erfolgte, für die das für die TLD maßgebliche Medizinprodukt gemäß CE-Kennzeichnung eingesetzt werden darf [8].

2.3.2.2 Studiencharakteristika

Im Folgenden werden die 7 Studien (4 mit Ergebnissen, 1 laufende und 2 geplante) charakterisiert. Hierbei wird erläutert, aus welchen Gründen 2 der 4 Studien mit Ergebnissen (IPS-I und IPS-II) nicht für die Bewertung herangezogen werden können.

Abgeschlossene Studien

IPS-I

In der **Innovative-Pulmonary-Solutions(IPS)-I-Studie** (NCT01483534) wurde die TLD erstmals an Menschen angewendet. Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische Fallserie zur Sicherheit und technischen Machbarkeit der Methode. Eingeschlossen wurden Patienten ab 40 Jahren mit mittelgradiger bis schwerer COPD, einer Rauchervorgeschichte von mindestens 10 Packungsjahren und einer mindestens 6-monatigen Raucherabstinenz vor Studieneinschluss. Die Lungenfunktion musste zwischen 30 % und 60 % gemessen mittels FEV1 liegen, außerdem musste sich FEV1 nach der Inhalation von 80 µg Ipratropium um mindestens 15 % verbessern. Die Behandlungen erfolgten zwischen 2011 und 2013 an Studienzentren in Südafrika und den Niederlanden.

Aus Sicherheitsgründen erfolgte die Behandlung in 2 Sitzungen. Vor Behandlung des zweiten Hauptbronchus musste ein zeitlicher Abstand von 30 Tagen vergehen und eine Bronchoskopie des behandelten Hauptbronchus durchgeführt werden. Bei der Behandlung wurde ein Gerät der ersten Generation durch ein starres Bronchoskop eingesetzt. Die ersten Patienten wurden an allen Positionen mit 20 Watt behandelt mit Ausnahme der posterior-medialen Bereiche der linken Bronchien, wo die Energie wegen der Nähe zum Ösophagus auf 15 Watt reduziert wurde. Bezüglich der Positionierung der Elektrode war die Vorgabe, dass diese nicht an „abrupten Änderungen“ in der Anatomie der Atemwege positioniert werden sollte; der Abstand zur Carina, an der sich die Luftröhre in die beiden Hauptbronchien teilt, war allerdings nicht spezifiziert.

Nach Behandlung der ersten 12 Patienten wurden anhand von Bildern der Bronchoskopien stärkere als erwartete sichtbare Gewebeveränderungen festgestellt an den Stellen, wo die Elektroden entsprechenden Kontakt hatten (Gewebeablationen). Daraufhin wurde die prozedurale Herangehensweise hinsichtlich der Position der Elektrode, des Ballonkontakts mit den Bronchien sowie der eingesetzten Energiedosis geändert. So empfahl das Data Monitoring Committee zusätzliches Training, um die Elektroden optimal zu platzieren und von der Carina genügend Abstand zu halten. Der Abstand wurde festgelegt auf ≥ 10 mm. Außerdem sollte vor jeder Energieaktivierung eine ausführliche visuelle Beurteilung des Ballonkontakts erfolgen. Zusätzlich wurde nach einer Protokolländerung die Energiedosis auf 15 Watt reduziert. Mit diesen Neuerungen in der Prozedur wurden 10 weitere Patienten

behandelt, um die Machbarkeit und Sicherheit der eingeführten Änderungen zu untersuchen. Die Nachbeobachtungszeit betrug 3 Jahre.

IPS-II

Die Studie **IPS-II** (NCT01716598) untersuchte die Machbarkeit und Sicherheit einer beidseitigen Lungendenergieung, bei der beide Bronchien am selben Tag behandelt wurden. Es handelt sich wie bei der IPS-I-Studie um eine prospektive, multizentrische Fallserie. Hierzu erhielten 15 Patienten mit mittelgradiger bis schwerer COPD zwischen 2012 und 2013 an Studienzentren in Österreich und Frankreich eine Behandlung mit 15 Watt. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie entsprachen im Wesentlichen denen von IPS-I. Die Nachbeobachtungszeit betrug 3 Jahre.

Bei der Behandlung wurde wie bei IPS-I ein Gerät der ersten Generation verwendet. Abgesehen davon, dass beide Hauptbronchien in einer einzigen Sitzung behandelt wurden, entsprach die TLD in der IPS-II-Studie der in der 15-Watt-Kohorte in der IPS-I-Studie (vgl. [7], S. 113).

AIRFLOW-1

Die Studie **AIRFLOW-1** war Teil des AIRFLOW-Studienprogramms (NCT02058459). Die Studie hatte zum Ziel, die Sicherheit und Durchführbarkeit der TLD bei 2 verschiedenen Energiedosen (32 Watt vs. 29 Watt) zu bewerten, um die optimale Energiedosis zu ermitteln und das in AIRFLOW-2 anzuwendende Verfahren zu optimieren. Dazu wurde die TLD in diesen 2 Energiedosen in einem prospektiven, multizentrischen, randomisierten Design verglichen. In der Studie wurden insgesamt 30 Patienten zwischen 2014 und 2015 an Studienzentren in Österreich, Belgien, Frankreich, Holland und Großbritannien behandelt, davon 15 Patienten mit 32 Watt und 15 Patienten mit 29 Watt. Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie entsprachen im Wesentlichen denen von IPS-I. Nach 3 Monaten sollte eine formelle Analyse zur Dokumentation der Sicherheit durchgeführt werden und anhand dieser die optimale Energiedosis für die Fortsetzung der Studie im Rahmen von AIRFLOW-2 festgelegt werden. Darüber hinaus werden alle Studienteilnehmer über einen Zeitraum von mindestens 3 Jahren nach der TLD-Behandlung nachbeobachtet.

Primärer Endpunkt der Studie AIRFLOW-1 war die Rate der bronchoskopisch festgestellten Auswirkungen auf die Atemwege, die eine therapeutische Intervention bis einschließlich des dritten Monats nach TLD-Behandlung erfordern. Die sekundären Endpunkte umfassten Lungenfunktionsparameter (u. a. FEV1, FVC), Fahrradergometrie, gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ, CAT, EQ-5D) und Dyspnoe (BDI/TDI, mMRC).

Bei der Behandlung wurde ein Gerät der zweiten Generation über den Arbeitskanal eines flexiblen Bronchoskops eingesetzt. Im Laufe der Studie wurden mehrere Modifikationen der TLD-Prozedur vorgenommen:

Für die ersten 13 Patienten wurde die **Prozedur 1.0** angewendet. Diese unterschied sich von der Prozedur, wie sie in der Studie IPS-II angewendet worden war, in der Anzahl der Energieaktivierungen, die vorgenommen werden: Während im Rahmen von IPS-II noch bis zu 8 Mal über die Elektrode Energie abgegeben wurde, erfolgt diese Energieaktivierung ab der Prozedur 1.0 aufgrund einer Verlängerung der Elektrode nur noch bis zu 4 Mal. Die angewendeten Energiedosen (32 Watt vs. 29 Watt) wurden vom Data Monitoring Committee vorgeschlagen. Ziel war es, eine Dosis zu identifizieren, die äquivalent oder besser als die in IPS-I verwendete 20 Watt-Dosis sein würde. In beiden Therapiearmen wurde eine verminderte Energiedosis von 26 Watt in 2 Quadranten (links medial und links posterior) verwendet, um den Ösophagus zu schützen.

Im Laufe der Studie wurden wegen eines SUE (Gastroparese) die Studienbehandlungen durch die Firma ausgesetzt, bis das Data Monitoring Committee dieses Ereignis und weitere aufgetretene gastrointestinale Ereignisse reviewen konnte. Es folgten Änderungen der Prozedur und des Protokolls: Von der Prozedur 1.0 zur **Prozedur 2.0** wurde das Verfahren dahingehend ergänzt, dass standardmäßig eine Bildgebung (Durchleuchtung) des Ösophagus durchgeführt wird, um so die Lage der Elektrode im Verhältnis zum Ösophagus zu visualisieren und eine Verletzung der Nerven, die entlang der äußeren Oberfläche des Ösophagus verlaufen, zu vermeiden. Dazu wird vor der ersten Energieaktivierung ein Ballon in den Ösophagus eingebracht und mit Kontrastmittel gefüllt. Vor jeder Energieaktivierung sollte der behandelnde Arzt den Abstand zwischen Ösophagus und Elektrode prüfen und die eingesetzte Energiedosis nach einem vorgegebenen Algorithmus an diesen Abstand anpassen. Zusätzlich sollte der behandelnde Arzt den Katheter manipulieren, um die Trennung der Elektrode vom Ösophagus zu erhöhen. Eine weitere Änderung bezog sich auf die Lokalisation, wo eine verminderte Energiedosis (26 Watt) eingesetzt wird, um den Ösophagus zu schützen. In der Prozedur 2.0 wurde die Energiedosis in Abhängigkeit von dem im Rahmen der Durchleuchtung gemessenen Abstand zwischen der Elektrode und dem im Ösophagus befindlichen Ballon angewendet (> 12 mm: volle Energiedosis; 6 bis 12 mm: 26 Watt; ≤ 6 mm: keine Behandlung). 4 Patienten wurden mit dieser Prozedur 2.0 behandelt.

Allerdings zeigte sich im Rahmen der Behandlungen, dass die Manipulation des Katheters durch den Arzt letztlich den Abstand zum Ösophagus verringerte und den Kontakt der Elektrode mit der Wand der Bronchien veränderte. Deswegen wurde entschieden, dieses Element der Prozedur auszulassen und dem Arzt von einer entsprechenden Manipulation abzuraten. Die letzten 13 Patienten wurden anschließend mit dieser **Prozedur 2.1** behandelt.

Darüber hinaus wurde im Anschluss an die AIRFLOW-1-Studie aufgrund von technischen Vorfällen bei den Behandlungen die Gebrauchsanweisung dahin gehend geändert, dass die Methode nur noch bei einem generellen Bronchialdurchmesserbereich von 11 bis 17 mm (statt vorher 10 bis 18 mm) eingesetzt werden darf. Außerdem wurden weitere Qualitätsprüfungen vor Inbetriebnahme etabliert.

AIRFLOW-1-Extension

Zu der Studie **AIRFLOW-1-Extension** liegen lediglich rudimentäre Angaben vor. Dem Studienprotokoll ist zu entnehmen, dass diese an die Auswertung der 3-Monats-Daten von AIRFLOW-1 angeschlossen wurde, nachdem die optimale Energiedosis ausgewählt worden war. Laut Studienprotokoll wurden in dieser Erweiterungsphase 15 weitere Patienten mit der ausgewählten Energiedosis (32 Watt) behandelt, um auf diese Weise vor Beginn von AIRFLOW-2, in der die TLD gegen Scheinkontrolle verglichen wird, die neuen Verfahrensverbesserungen beurteilen zu können. Es bleibt unklar, ob diese Erweiterungsphase von Anfang an geplant war oder ob sich die Notwendigkeit dieser Erweiterungsphase erst dadurch ergab, dass nach Abschluss der AIRFLOW-1-Phase noch eine weitere Modifikation der Prozedur erforderlich war. Im Studienregistereintrag wird die Erweiterungsphase nicht erwähnt.

Die Nachbeobachtung in der AIRFLOW-1-Extension läuft derzeit noch, der Einschluss aller Patienten ist aber bereits erfolgt und es wurden auch bereits 1-Monats-Daten erhoben. Angaben zu den Charakteristika der eingeschlossenen Patienten liegen nicht vor. In den eingereichten Unterlagen wird die Zahl der eingeschlossenen Patienten mit $n = 15$ (Studienprotokoll [17], vgl. oben) oder auch $n = 16$ (Tabelle „All-SAEs“ [18]) angegeben. Primärer Sicherheitsendpunkt ist die Rate und Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse, die im Verlauf eines ganzen Monats nach der Behandlung gemeldet werden. Laut CER wird die Verfahrens- und Geräteperformance laufend überwacht und ausgewertet [7].

Die TLD wurde hier mittels der **Prozedur 3.0** durchgeführt. Im Unterschied zur Prozedur 2.1 wurde hier die Positionierung der Elektrode in der Nähe der Carina geändert, um die Einhaltung des Sicherheitsabstands zu gewährleisten. Wenn die Elektrode nah an der Carina ist, gilt zudem eine verminderte Energiedosis (26 Watt), um das Risiko einer Überhitzung des Gewebes der Carina zu reduzieren. Außerdem wurden die Ärzte geschult, während der Behandlung die Elektrode stabil zu halten. Darüber hinaus wurden die Abstände modifiziert, die über die Höhe der einzusetzenden Energiedosis bestimmen, um die Trennung zwischen Elektrode und Ösophagus zu verbessern (> 12 mm: 32 Watt; 9 bis 12 mm: 26 Watt; ≤ 9 mm: keine Behandlung). In der anterioren Position wird regelhaft die volle Energiedosis von 32 Watt angewendet. In der medialen Position wird regelhaft die verminderte Energiedosis von 26 Watt angewendet, auch wenn der Abstand über 12 mm ist.

Bei der in AIRFLOW-1-Extension angewendeten TLD-Variante handelt es sich um die aktuelle zu bewertende TLD-Variante.

Laufende Studien

AIRFLOW-2

Die Studienphase **AIRFLOW-2** vergleicht die TLD mit der Energiedosis 32 W in einem randomisierten Design mit einer Sham-Behandlung. Patient und Endpunkterheber sind dabei verblindet. Jeweils 40 Patienten sollen in beiden Behandlungsarmen untersucht werden. Die

Ein- und Ausschlusskriterien der Studie entsprechen denen von AIRFLOW-1. Als Endpunkte werden u. a. die Rate der respiratorischen unerwünschten Ereignisse zwischen 3 und 6,5 Monaten und Lungenfunktionsparameter erhoben sowie Belastungstests durchgeführt und Lebensqualitätsinstrumente (SGRQ und EQ-5D) eingesetzt. Die Studie startete 2016. Alle Studienteilnehmer werden über einen Zeitraum von mindestens 3 Jahren nach der TLD-Behandlung nachbeobachtet. Ergebnisse zu dieser Studie liegen offenbar noch nicht vor.

Geplante Studien

Den übermittelten Unterlagen ist zu entnehmen, dass eine weitere Studie, **AIRFLOW-3**, für die Erlangung der FDA-Zulassung in Planung ist. Laut Abschnitt IIIB.5.2, S. 5 soll die Studie mit 325 Patienten im Jahr 2018 beginnen und bis 2022 laufen. Laut Abschnitt V.A, S. 51 soll im Rahmen eines randomisierten Designs die TLD mit einer Sham-Therapie verglichen werden.

Zu dem in Abschnitt IIIB.5.1, S. 5 erwähnten „**COPD EU Registry**“ ist den übermittelten Unterlagen zu entnehmen, dass diese Registerstudie mit 100 Patienten im Jahr 2017 beginnen und bis 2022 laufen soll.

2.3.2.3 Ergebnisse

Die 4 Studien mit Ergebnissen beziehen sich nur teilweise auf die hier zu bewertende TLD-Variante (Prozedur 3.0). Allein die Studie AIRFLOW-1-Extension erbringt Ergebnisse zu dieser TLD-Variante, jedoch liegen diese Ergebnisse grob unvollständig vor.

Die 2 Fallserien IPS-I und IPS-II bezogen sich auf TLD-Varianten, die sich in ihrer Energiedosis (15 und 20 Watt) und technischen sowie prozeduralen Aspekten relevant von der aktuellen TLD-Variante unterscheiden.

Den übermittelten Unterlagen ist zu entnehmen, dass die in IPS-I und -II eingesetzten Varianten der TLD als überholt gelten: Die in IPS-I eingesetzte 20-Watt-Variante wurde wegen der aufgetretenen Sicherheitsprobleme verlassen (vergleiche Studienbeschreibung oben). Bezüglich der 15-Watt-Variante (angewendet in IPS-I und IPS-II) beschreibt das aK, „dass 15 Watt als Dosis offenbar nicht ausreicht. Die Nerven regenerieren sich und die positiven Veränderungen der TLD gehen zurück. In Airflow-I und II kommen daher höhere Energiedosen zum Einsatz.“ (Abschnitt IV.3, S. 48). Vor diesem Hintergrund liefern die Daten der Studien IPS-I und IPS-II keine relevanten Erkenntnisse zur Bewertung der aktuellen Prozedur 3.0 und werden im Weiteren nicht berücksichtigt. Dies gilt umso mehr, da in den zuletzt eingesetzten Varianten (AIRFLOW-1 und AIRFLOW-1-Extension) eine Vielzahl von Parametern der Methode verändert wurde (siehe Tabelle 2). In den einschlägigen Ergebnistabellen des Übermittlungsformulars werden vom aK auch keine Ergebnisse aus IPS-I und -II dargestellt, sondern lediglich Daten aus AIRFLOW-1.

Tabelle 2: Unterschiede zwischen der in IPS-I und IPS-II eingesetzten und der aktuellen Variante der TLD

Technisch-prozeduraler Aspekt	In IPS-I und IPS-II eingesetzte TLD-Variante („Generation 1“)	Aktuelle TLD-Variante („Generation 2, Prozedur 3.0“)
Energiedosis	15 bzw. 20 Watt	32 Watt
Länge der Elektrode	9,5 mm	15 mm
Material der Elektrodenoberfläche	Stahl	Silber
Einführen der Elektrode	über starres Bronchoskop	über flexibles Bronchoskop
Anzahl notwendiger Elektrodenaktivierungen je Hauptbronchus	bis zu 8	bis zu 4
Abstandsmessung zum Ösophagus	keine	mittels Sondenmarkierung des Ösophagus und Durchleuchtung
TLD: gezielte Lungendenergieung		

AIRFLOW-1 untersuchte Energiedosen (32 und 29 Watt), die der Prozedur 3.0 teilweise entsprechen. Die in AIRFLOW-1 angewendeten TLD-Varianten unterscheiden sich von der zu bewertenden TLD-Variante (Prozedur 3.0) hinsichtlich Elektrodenpositionierung und -handhabung. Darüber hinaus erhielt nur ein Teil der Patienten der AIRFLOW-1-Studie eine Kontrastmitteldarstellung des Ösophagus, die ebenfalls Teil der aktuellen TLD-Variante ist. Trotz dieser Veränderungen zwischen den in AIRFLOW-1 angewendeten TLD-Varianten und der aktuellen TLD-Variante erscheinen die Prozeduren hinreichend vergleichbar, sodass die Ergebnisse der AIRFLOW-1-Studie als hinreichend übertragbar auf die aktuelle TLD-Variante angesehen und daher berücksichtigt werden.

Tabelle 3: Verfügbare Studien

Studienname	TLD-Variante	Berichtete Endpunkte	Berücksichtigung der Ergebnisse in der vorliegenden Bewertung
IPS-I	Generation 1	FEV1, FVC, Fahrradergometrie, 6-Minuten-Gehtest, Borg Scale, mMRC Scale, SGRQ, CCQ, UE, SUE	keine Berücksichtigung aufgrund der erheblichen Unterschiede zwischen den in der Studie angewendeten TLD-Varianten und der aktuellen TLD-Variante
IPS-II	Generation 1	FEV1, Fahrradergometrie, 6-Minuten-Gehtest, SGRQ, UE, SUE	keine Berücksichtigung aufgrund der erheblichen Unterschiede zwischen der in der Studie angewendeten TLD-Variante und der aktuellen TLD-Variante
AIRFLOW-1	Generation 2, Prozeduren 1.0, 2.0 und 2.1	FEV1, FVC, SGRQ, UE, SUE	Berücksichtigung, da nur geringfügige Unterschiede zwischen den in der Studie angewendeten TLD-Varianten und der aktuellen TLD-Variante
AIRFLOW-1-Extension	Generation 2, Prozedur 3.0	SUE	uneingeschränkte Berücksichtigung
CCQ: Clinical COPD Questionnaire; FEV1: forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen; FVC: forcierte Vitalkapazität; mMRC: Modified British Medical Research Council; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis			

Wie in Tabelle 3 erkennbar, lagen somit zu den zentralen berichtsrelevanten Endpunkten, wie Mortalität, COPD-Symptomen, Exazerbationen, körperlicher Belastbarkeit und gesundheitsbezogener Lebensqualität, keine Ergebnisse vor, die sich direkt auf die zu bewertende TLD-Variante bezogen. Lediglich ein Heranziehen von Ergebnissen der AIRFLOW-1-Studie, die 3 etwas andere TLD-Varianten untersuchte, ist möglich. Problematisch an dieser Studie ist jedoch, dass die Ergebnisse nicht vollständig und teilweise auch nicht interpretierbar vorlagen. So ist insbesondere nicht nachvollziehbar, dass Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität laut Studienprotokoll erhoben aber in den Unterlagen nicht (oder nicht vollständig) berichtet werden. Es ist davon auszugehen, dass die Übermittlung der Studienergebnisse möglicherweise selektiv erfolgte. Daher erscheint bei den vorliegenden Ergebnissen der AIRFLOW-1-Studie eine Verzerrung durch fehlende Daten wahrscheinlich.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studien AIRFLOW-1 und AIRFLOW-1-Extension ausführlich beschrieben.

AIRFLOW-1

Ergebnisse zur Wirksamkeit der TLD in der Studie AIRFLOW-1 werden im CER [7] (S. 110) nur rudimentär berichtet. 3 Monate nach der TLD-Durchführung sei eine Verbesserung von FEV1 und FVC im Vergleich zur Baseline in beiden Kohorten zu sehen. Zum Zeitpunkt 1 Monat und 3 Monate nach Behandlung gebe es nur „minimale Veränderungen der Lebensqualität“, ohne dass klar wird, auf welches oder welche der eingesetzten Lebensqualitätsinstrumente sich diese Aussage bezieht.

Zusätzlich zu diesen Ergebnissen aus dem CER hat das aK in Abschnitt IV.2.4 des Übermittlungsformulars in Tabelle 6 (S. 44 ff.) Ergebnisse der Studie AIRFLOW-1 für die Endpunkte FEV1, FVC und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) für verschiedene Auswertungszeitpunkte dargestellt (1, 3, 6 und 12 Monate). Offenbar handelt es sich hier um eine Auswertung über die verschiedenen eingesetzten Prozeduren (1.0, 2.0, 2.1) hinweg. Da bei der Ergebnisdarstellung nur an einer Stelle die verwendete Energiedosis (32 Watt) angegeben ist, bleibt für die anderen präsentierten Ergebnisse offen, um welche Gruppe es sich handelt oder ob es sich um eine zusammenfassende Betrachtung beider Gruppen (29 und 32 Watt) handelt. Weil keine weiteren Erläuterungen erfolgen, ist darüber hinaus jeweils im Einzelnen nicht klar, um welche Werte es sich bei den präsentierten Daten handelt.

Bei den zur **gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SGRQ)** in der Spalte „Ergebnis in der Interventionsgruppe“ gemachten Angaben ist mangels Beschreibung unklar, welche statistischen Maße genau Verwendung fanden. Vermutlich handelt es sich um die mittlere prozentuale Veränderung im SGRQ seit Studienbeginn. Ob es sich um ein Mittel über die pro Patient ermittelte prozentuale Veränderung handelt oder aber die prozentuale Veränderung basierend auf den zu Studienbeginn und zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt bestimmten Mittelwerten, bleibt unklar. Bei dem in der Spalte „Maß für Unterschied“ angegebenen Konfidenzintervall handelt es sich vermutlich um das zugehörige Konfidenzintervall; gleiches

gilt für den angegebenen p-Wert. Legt man diese Annahmen zugrunde, dann wäre laut Übermittlungsformular 12 Monate nach alleiniger Behandlung mit TLD im SGRQ eine mittlere prozentuale Veränderung von $-4,5\%$ (95 %-KI: $[-9,5\%; 0,5\%]$; $p = 0,074$) beobachtet worden. Berichtet werden mehrere SGRQ-Ergebnisse, die sich auf verschiedene Zeitpunkte (1, 3, 6, 12 Monate), auf verschiedene Patientengruppen (vermutlich Gesamtgruppe, 32W-Gruppe) und auf verschiedene Testbedingungen (mit und ohne Medikamenteneinnahme) beziehen. Da die Ergebnisse nicht vollständig und möglicherweise selektiv dargestellt wurden, kann das einzige als statistisch signifikant berichtete Ergebnis (12-Monatsergebnisse der 32W-Gruppe ohne Medikamenteneinnahme) nicht interpretiert werden.

Laut Übermittlungsformular wird zum **FEV1** der „Unterschied zum Ausgangswert“ angegeben. Daher wurde zunächst davon ausgegangen, dass sich der entsprechende Mittelwert in der Spalte „Ergebnis in der Interventionsgruppe“ findet. Demnach hätte der mittlere Unterschied zu Studienbeginn im FEV1 nach 12 Monaten 923,8 ml betragen. Bei einem in Klammern angegebener Wert von 329,5 ml könnte es sich möglicherweise um die entsprechende Standardabweichung (SD) handeln. Anders als beim Endpunkt SGRQ kann das in der Spalte „Maß für Unterschied“ angegebene Konfidenzintervall nicht zu dem angegebenen Wert gehören, weil dieser nicht innerhalb des Konfidenzintervalls liegt.

Ein Vergleich mit den Ergebnissen der IPS-I-Studie weist darauf hin, dass es sich bei dem im Übermittlungsformular in der Spalte „Ergebnis in der Interventionsgruppe“ angegebenen Wert eher um den beobachteten mittleren FEV1-Wert nach 12 Monaten handelt. Möglicherweise handelt es sich bei dem dargestellten Konfidenzintervall in der Spalte „Maß für Unterschied“ dagegen um das zum mittleren Unterschied zugehörige. Von dieser und der Annahme eines symmetrischen Konfidenzintervalls (Schätzer in der Mitte des Konfidenzintervalls) ausgehend, betrüge der mittlere Unterschied zum Ausgangswert unter der alleinigen Behandlung mit TLD nach 12 Monaten 76,9 ml (95 %-KI: $[5,4\text{ ml}; 148,3\text{ ml}]$; $p = 0,036$). Letztlich bleibt dies ohne weitere Erklärungen aber unklar.

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

Die Auswertung des primären Sicherheitsendpunkts in AIRFLOW-1 ergab, dass 4 der 30 behandelten Patienten den primären Sicherheitsendpunkt erreichten, d. h. es kam zu einer Auswirkung der Behandlung auf die Atemwege, die eine therapeutische Intervention bis einschließlich des dritten Monats nach TLD-Behandlung erforderte. Von diesen 4 Patienten war 1 mit Prozedur 1.0 behandelt worden, 2 mit Prozedur 2.0 und 1 mit Prozedur 2.1.

Es wird zwar im CER [7] (S. 111) ausgeführt, dass die gastrointestinalen SUEs, die mit der TLD in Zusammenhang stehen, in der zuletzt eingesetzten Version der Prozedur (2.1) signifikant abnahmen. Jedoch lässt die Tatsache, dass im Anschluss an die Studie erneute Modifikationen vorgenommen wurden, darauf schließen, dass auch die Prozedur 2.1 vom Hersteller noch nicht als ausreichend sicher angesehen wurde. So führten die in AIRFLOW-1 aufgetretenen UEs zur Entwicklung der Prozedur 3.0 (siehe CER [7], S. 115).

In der Gesamtschau lässt sich zu der Studie AIRFLOW-1 Folgendes für die vorliegende Bewertung festhalten: Aus den Unterlagen geht klar hervor, dass während der Studie SUEs auftraten, die mit den angewendeten Prozeduren in Verbindung gebracht wurden. Da die übermittelten Studienergebnisse möglicherweise selektiv ausgewählt wurden und in unklarer Form vorgelegt wurden, kann anhand der vorliegenden Ergebnisse aus AIRFLOW-1 keine Aussage zum möglichen Potenzial oder Nutzen der TLD abgeleitet werden. Hierfür wäre eine vollständige und transparente Übermittlung der AIRFLOW-1-Ergebnisse erforderlich gewesen (z. B. durch Vorlage eines Studienberichts).

AIRFLOW-1-Extension

Aus der Studie AIRFLOW-1-Extension lagen allein Ergebnisse zu SUEs vor. Angaben zu diesen SUEs fanden sich im Übermittlungsformular des aK (Abschnitt IV.3, S. 49) und den beiden vom Hersteller übermittelten Tabellen („All-SAEs“ [18] und „Table_all_SAE“ [19]). Die Angaben widersprechen sich teilweise. Gemäß Übermittlungsformular erlitt 1 der 16 Studienpatienten ein SUE. Hierbei handelte es sich um „Chest Pain“. In beiden vom Hersteller vorgelegten Tabellen wird dagegen für die Studie AIRFLOW-1-Extension kein einziges SUE berichtet. In einer der Tabellen [19] wird abweichend zu den übrigen Unterlagen die Patientenzahl mit 15 statt mit 16 angegeben. Alle Angaben beziehen sich auf denselben Beobachtungszeitraum von 1 Monat. Letztlich bleibt unklar, ob in dieser Studie 0 oder 1 SUE aufgetreten ist.

Insgesamt sind die angeführten Ergebnisse zur Sicherheit der Methode nicht nachvollziehbar, da widersprüchliche Angaben vorliegen. Daten zur Wirksamkeit der TLD aus der AIRFLOW-1-Extension-Studie wurden nicht übermittelt. Möglicherweise wurden selektiv nur Daten zu den SUEs vorgelegt. Aus den vorliegenden Ergebnissen kann keine Aussage zum möglichen Potenzial oder Nutzen der TLD abgeleitet werden. Hierfür wäre eine vollständige und transparente Übermittlung der AIRFLOW-1-Ergebnisse erforderlich gewesen (z. B. durch Vorlage eines Studienberichts).

2.4 Andere aussagekräftige Unterlagen

2.4.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben des aK zu weiteren aussagekräftigen Unterlagen für die Bewertung, jenseits der systematisch ermittelten Literatur, in Abschnitt IV.3, S. 48 f. sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Das aK verweist auf die Publikation Koegelenberg et al. 2016 [9] und die Präsentationsfolien Valipour 2016 [13]. Das aK beschreibt als Kernaussagen der Publikation Koegelenberg et al. 2016 [9] zum einen, dass der Effekt der TLD und der Effekt von Ipratropium additiv seien, und zum anderen, dass die Energiedosis in Höhe von 15 Watt offenbar nicht ausreiche. Zur Präsentation von Valipour 2016 [13] beschreibt das aK, dass durch die Umstellung der Prozedur in AIRFLOW-1-Extension die Rate an gastroenterologischen Ereignissen, die innerhalb eines Monats auftreten, „dramatisch gesenkt“ wurde: von „16“ SUEs bei 9 von 30 Patienten in der AIRFLOW-1 hin zu „1“ SUE bei einem von 16 Patienten in der AIRFLOW-1-Extension. Die dargestellten Daten sind insofern widersprüchlich, als unterschiedliche Häufigkeiten zu SUEs in der AIRFLOW-1-Studie berichtet werden (16 versus 17 SUEs) . Möglicherweise wurde die Trachealfistel nicht mitgezählt, da diese erst nach 53 Tagen berichtet wurde. Die Folie, die auf S. 49 zum Vortrag von Valipour 2016 abgebildet wird, ist in dem mit „Valipour_2016“ betitelten übermittelten Foliensatz [13] nicht enthalten.

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die Publikation Koegelenberg et al. 2016 [9] wurde bereits im Zusammenhang mit der IPS-I-Studie berücksichtigt. Die übermittelten Präsentationsfolien Valipour 2016 [13] liefern keine zusätzlichen Informationen, die Auswirkungen auf die Einschätzung des Potenzials haben. Die in Abschnitt IV.3, S. 49 vom aK präsentierten relevanten Informationen zu den SUEs in AIRFLOW-1-Extension wurden in der vorliegenden Bewertung in Abschnitt 2.3.2.3 adressiert.

2.5 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien

2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Das aK erläutert im Übermittlungsformular (Abschnitt IV.4, S. 50), dass die TLD eine sichere und effektive Methode sei. Hinsichtlich des möglichen Nutzens der TLD sieht das aK bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität „bei entsprechenden Energiemengen nach 6 und nach 12 Monaten deutlich bessere Effekte“ als unter medikamentöser Behandlung allein. Das aK weist darauf hin, dass die „Effekte von TLD + Medikation in beiden Energiegruppen über den Effekten der alleinigen Medikation liegen“ sollen.

Insgesamt ergebe sich für die TLD das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.

2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

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

[18]. Somit weisen die vorhandenen Studien nicht die vom aK behauptete Sicherheit der TLD nach.

Daten zu Wirksamkeit und potenziellem Nutzen der zu bewertenden TLD-Variante liegen aus der Studie AIRFLOW-1-Extension nicht vor. Diese unvollständige Ergebnisübermittlung verhindert eine Bewertung der TLD. Auch die zur Studie AIRFLOW-1 übermittelten Daten weisen dieses Problem auf. Zu zahlreichen patientenrelevanten Endpunkten werden die in der Studie erfassten Daten nicht dargestellt. Dies betrifft insbesondere die körperliche Belastbarkeit (Fahrradergometrie, Dyspnoe-Indices) aber auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität (CAT und EQ-5D). Auch zum Endpunkt SGRQ werden die Ergebnisse möglicherweise selektiv übermittelt und interpretiert, da das aK ein einzelnes statistisch signifikantes Ergebnis einer Behandlungsgruppe als Beleg für „klinisch bedeutsame Effekte“ der TLD präsentiert, obwohl sich in einer nicht klar beschriebenen weiteren Gruppe (vermutlich Gesamtpatientengruppe) keine statistisch signifikante Veränderung des SGRQ zeigt. Unklare oder fehlende Angaben zu den Patientengruppen, Behandlungsspezifika und statistischen Maßen verhindern eine sinnvolle Interpretation der übermittelten Daten zusätzlich. Ein Potenzial oder ein Nutzen der TLD bei COPD lässt sich somit auf Basis der übermittelten Ergebnisse aus AIRFLOW-1-Extension und AIRFLOW-1 nicht erkennen.

Die sich aus den übermittelten Unterlagen ergebende Datengrundlage erlaubt insgesamt keine Bewertung der TLD bei COPD, weil die Ergebnisse aus den 2 relevanten Studien nur lückenhaft und in teilweise nicht interpretierbarer Form berichtet werden. Hinzu kommt, dass das aK auf Basis einer Studie (zu der keine Wirksamkeitsdaten vorlagen) die Sicherheit der TLD begründet, dann aber Wirksamkeit und potenziellen Nutzen aus einer anderen Studie (in der eine hohe Rate von SUEs auftrat) herleitet. Beachtet werden muss ferner auch, dass die vorhandenen Daten sich auf eine sehr kleine Anzahl von Patienten und meist kurze Nachbeobachtungszeiträume beziehen. Schließlich ist auch zu berücksichtigen, dass die Studien keinen (auch keinen indirekten) Vergleich zwischen Patientengruppen mit und ohne TLD-Behandlung enthalten, sodass die Ergebnissicherheit der vorgelegten und für die Bewertung verwendbaren Evidenz als minimal einzuordnen ist.

2.6 Weitere übergreifende Kommentare

Es ergeben sich keine weiteren übergreifenden Kommentare.

3 Bewertung gemäß § 137h SGB V

Die vorliegenden Bewertungsunterlagen beziehen sich auf eine Bewertung nach § 137h SGB V für die Methode der gezielte Lungendenervierung bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer COPD.

Für die Bewertung standen 4 Studien zur Verfügung. Insgesamt erlaubten die Daten keinen direkten Vergleich zu anderen Behandlungsoptionen bei COPD. 2 Fallserien (IPS-I und IPS-II) bezogen sich auf frühere TLD-Varianten, die sich in ihrer Energiedosis und Durchführung relevant von der als aktuell betrachteten TLD-Variante unterschieden und nicht für die Bewertung herangezogen werden konnten. Aus der dritten Fallserie (AIRFLOW-1-Extension), die die aktuelle TLD-Variante untersuchte, wurden allein die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mitgeteilt. Die vierte Studie (AIRFLOW-1, n = 30 Patienten) verglich randomisiert 2 Energiedosen in TLD-Varianten, die jedoch inzwischen ebenfalls prozedural weiter verändert wurden. Dennoch könnten die Ergebnisse dieser Studie als hinreichend übertragbar auf die aktuelle TLD-Variante angesehen werden. Die AIRFLOW-1-Studienergebnisse wurden jedoch in den Bewertungsunterlagen unvollständig und unklar dargestellt. Auch wenn sich im Prä-Post-Vergleich spirometrische Surrogatendpunkte zum Teil offenbar verbesserten, fand sich keine statistisch signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und die (geplanten) Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit fehlten. Mehrere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – darunter 5 Gastroparesen und 1 Trachealfistel – wurden beobachtet.

Die Gesamtschau der Unterlagen zeigt, dass die übermittelten Studienergebnisse unvollständig und möglicherweise selektiv ausgewählt wurden, sodass hiermit eine Bewertung der TLD nicht möglich ist. Daher lässt sich für die TLD weder ein Nutzen noch ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

Da die vorliegenden Angaben zum aktuellen Erkenntnisstand der Methode weder einen Nutzen noch ein Potenzial erkennen lassen, erübrigt sich im Rahmen der vorliegenden Bewertung die Auseinandersetzung mit der vorgeschlagenen Erprobungsstudie. Aus diesem Grund werden für die angefragte Methode keine Eckpunkte einer Erprobungsstudie konkretisiert.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Wie in Kapitel 4 erläutert, werden aufgrund des Fehlens eines Potenzials keine Eckpunkte einer Erprobungsstudie konkretisiert. Eine Beurteilung der Erfolgsaussichten entfällt damit.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. 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.
3. 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.
4. Holaira. Formular zur Anforderung einer Beratung gemäß § 137h Absatz 6 SGB V [unveröffentlicht]. 2016.
5. Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP, Gillissen A, Kardos P, Köhler 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-e40.
6. Slebos DJ, Klooster K, Koegelenberg CF, Theron J, Styen D, Valipour A et al. Targeted lung denervation for moderate to severe COPD: a pilot study. Thorax 2015; 70(5): 411-419.
7. Holaira. Holaira Lung Denervation System/ TLD therapy: clinical evaluation report [unveröffentlicht]. 2015.
8. Holaira. DNerva-HF-Katheter mit Doppelkühlung: Modell 01000D; Gebrauchsanweisung [unveröffentlicht].
9. Koegelenberg CF, Theron J, Slebos DJ, Klooster K, Mayse M, Gosens R. Antimuscarinic bronchodilator response retained after bronchoscopic vagal denervation in chronic obstructive pulmonary disease patients. Respiration 2016; 92(1): 58-60.
10. Holaira. Innovative pulmonary solutions (IPS) system for targeted lung denervation (IPS-I): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.09.2016 [Zugriff: 30.11.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01483534>.
11. Holaira. Evaluation of the IPS System for TLD therapy in patients with COPD (IPS-II): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.09.2016 [Zugriff: 30.11.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01716598>.

12. Holaira. Targeted lung denervation for patients with moderate to severe COPD (AIRFLOW): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.10.2016 [Zugriff: 30.11.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02058459>.
13. Valipour A. Targeted Lung Denervation (TLD) in moderate to severe COPD patients: IPS-I/II, AIRFLOW-1, and AIRFLOW-2 trials [unveröffentlicht]. 2016.
14. Holaira. IPS - I study extension [unveröffentlicht]. 2013.
15. Kistemaker LE, Slebos DJ, Meurs H, Kerstjens HA, Gosens R. Anti-inflammatory effects of targeted lung denervation in patients with COPD. Eur Respir J 2015; 46(5): 1489-1492.
16. Holaira. IPS - II study [unveröffentlicht]. 2013.
17. 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].
18. Holaira. Reported safety events (SAEs): all Holaira clinical trials (post-treatment) [unveröffentlicht].
19. Holaira. Reported safety events (SAEs): all Holaira clinical trials (post-treatment) [unveröffentlicht].

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Diese Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2016. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, Thomas O. F.	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 7 Fragen gestellt (Version 11/2016):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?