

# **Verfahren zur Lungen- volumenreduktion beim schweren Lungenemphysem**

## **Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht**

Auftrag: N14-04  
Version: 1.0  
Stand: 07.02.2017

# 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  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>iii</b>
<b>1 Dokumentation der Anhörung .....</b>	<b>4</b>
<b>2 Würdigung der Anhörung .....</b>	<b>5</b>
<b>3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte .....</b>	<b>6</b>
<b>3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen,         Institutionen und Firmen .....</b>	<b>6</b>
<b>3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen.....</b>	<b>7</b>
<b>3.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der         wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige) .....</b>	<b>7</b>
<b>4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste,     Tagesordnung und Protokoll.....</b>	<b>9</b>
<b>4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung.....</b>	<b>9</b>
<b>4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der         wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat.....</b>	<b>9</b>
<b>4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung.....</b>	<b>10</b>
<b>4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....</b>	<b>10</b>
4.4.1 Begrüßung und Einleitung.....	10
4.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Zielpopulation für eine bronchoskopische LVR mit Ventilen .....	11
4.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Umgang mit LVR-Verfahren, die heute als obsolet gelten .....	16
4.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Einfluss einer bronchoskopischen Scheinintervention ..	18
4.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes .....	21
<b>Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen .....</b>	<b>30</b>

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CT	Computertomografie
FDA	Food and Drug Administration
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LVR	Lungenvolumenreduktion

## **1 Dokumentation der Anhörung**

Am 08.07.2016 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 30.06.2016 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 05.08.2016 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 12 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 12.09.2016 im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Abschnitt 4.4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

## **2 Würdigung der Anhörung**

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Kommentar“ des Abschlussberichts gewürdigt. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, zum Beispiel zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

### 3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://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
Charité – Universitätsmedizin Berlin	Hübner, Ralf-Harto <sup>1</sup>	nein	nein	ja	ja	ja	nein
	Diller, Ines-Maria	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.					
Deutsche Atemwegsliga e. V.	Crie, Carl-Peter <sup>1</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Kardos, Peter <sup>1</sup>	nein	ja	ja	nein	nein	nein
	Worth, Heinrich <sup>1</sup>	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.; Bundesverband der Pneumologen, Schlaf- und Beatmungsmediziner; Verband Pneumologischer Kliniken e. V.	Eberhardt, Ralf <sup>1</sup>	ja	nein	ja	ja	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie e. V.	Fischer, Stefan <sup>1</sup>	ja	nein	ja	nein	nein	nein
	Leschber, Gunda <sup>1</sup>	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe gGmbH	Grah, Christian <sup>1</sup>	ja	nein	ja	ja	ja	nein
Lungenklinik Hemer	Stanzel, Franz <sup>1</sup>	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Olympus Deutschland GmbH	Brand, Mathias <sup>1</sup>	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Mirgel, Janine <sup>1</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Opalka, Barbara <sup>1</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Schlette, Julia <sup>1</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein
PneumRx GmbH	Bartscht, Manuel <sup>1</sup>	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Rott, Christina <sup>1</sup>	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Schwenke, Carsten <sup>1</sup>	nein	ja	ja	nein	nein	nein
PulmonX GmbH	Casteels, Brigitte <sup>1</sup>	nein	ja	nein	nein	nein	nein
	Erath, Jérôme <sup>1</sup>	ja	ja	nein	nein	nein	ja
	Hermann, Mikael <sup>1</sup>	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Thoraxklinik Universitätsklinikum Heidelberg gGmbH	Fank, Roland <sup>1</sup>	nein	nein	nein	ja	ja	nein
	Herth, Felix <sup>1</sup>	nein	ja	ja	ja	ja	nein

<sup>1</sup> Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand 11/2013

### 3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Gesierich, Wolfgang <sup>1</sup>	nein	ja	nein	ja	ja	nein
Liebers, Uta <sup>1</sup>	nein	nein	ja	ja	ja	nein

### 3.3 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Pieper, Dawid <sup>1</sup>	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Stoelben, Erich <sup>1</sup>	nein	nein	nein	ja	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*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?

*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 pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, für die Sie tätig sind, 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, 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?

---

<sup>2</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

## 4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

### 4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Brand, Matthias	Olympus Deutschland GmbH
Casteels, Brigitte	PulmonX GmbH
Eberhardt, Ralf	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP); Bundesverband der Pneumologen, Schlaf- und Beatmungsmediziner (BdP); Verband pneumologischer Kliniken e. V. (VPK)
Erath, Jérôme	PulmonX GmbH
Fank, Roland	Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg
Fischer, Stefan	Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)
Grah, Christian	Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe gGmbH
Hermann, Mikael	PulmonX GmbH
Herth, Felix	Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg
Hübner, Ralf-Harto	Charité – Universitätsmedizin Berlin
Jaschinski, Thomas	IQWiG
Liebers, Uta	privat
Mosch, Christoph	IQWiG
Opalka, Barbara	Olympus Deutschland GmbH
Rott, Christina	PneumRx GmbH
Sauerland, Stefan	IQWiG
Schwenke, Carsten	PneumRx GmbH
Stoelben, Erich	IQWiG (externer Sachverständiger)
Sturtz, Sibylle	IQWiG
Weingärtner, Vera	IQWiG
Wilmer, André	IQWiG
Windeler, Jürgen	IQWiG (Moderation)
Worth, Heinrich	Deutsche Atemwegsliga e. V. (DAL)

### 4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
Gesierich, Wolfgang (privat)
Lungenklinik Hemer

### 4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	<b>Begrüßung und Einleitung</b>
<b>TOP 1</b>	Zielpopulation für eine bronchoskopische Lungenvolumenreduktion (LVR) mit Ventilen
<b>TOP 2</b>	Umgang mit LVR-Verfahren, die heute als obsolet gelten
<b>TOP 3</b>	Einfluss einer bronchoskopischen Scheinintervention
<b>TOP 4</b>	Verschiedenes

### 4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 12.09.2016, 13:00 bis 14:05 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),  
Im Mediapark 8, 50670 Köln

Moderation: Jürgen Windeler

#### 4.4.1 Begrüßung und Einleitung

**Moderator Jürgen Windeler:** Herzlich willkommen im IQWiG zur Erörterung zum Vorbericht N14-04 „Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem“. Ich begrüße Sie sehr herzlich.

Ich habe den Eindruck, dass die meisten Externen von Ihnen, die ich jetzt sehe, zum ersten Mal an einer solchen Erörterung teilnehmen, wenn nicht, habe ich Sie vielleicht nicht ausreichend wahrgenommen in den letzten Jahren. Trotzdem ist es jetzt so, unabhängig davon, ob Sie jetzt zum ersten Mal da sind oder nicht, dass ich ein paar Vorbemerkungen mache. Die Wichtigste ist die, dass diese Erörterung aufgezeichnet wird. Wir haben Ihnen das mitgeteilt. Sie haben, indem Sie hierhergekommen sind, Ihr Einverständnis erklärt, dass diese Erörterung aufgezeichnet wird, aber nicht nur das, sondern dass es auch als Wortprotokoll veröffentlicht wird. Falls Sie jetzt der Meinung sind, dass Sie das doch nicht so goutieren, dann könnten Sie nicht weiter an der Erörterung teilnehmen, weil Ihr Einverständnis Voraussetzung dafür ist, dass wir das so veröffentlichen können. Ich sehe jetzt aber keinen, der gehen möchte. Der zweite Aspekt dieses ersten Teils ist, dass Sie bitte, vor allen Dingen weil wir heute keinen schriftlichen Protokollanten dabei haben, sondern nur das Band, bei jeder Wortmeldung, nicht nur bei der ersten, um sich vorzustellen, Ihren Namen sagen, damit das Band nachher die Äußerung den richtigen Leuten zuordnen kann. Und eine letzte kleine Bitte habe ich, dass Sie alle Ihre Namensschilder so drehen, dass ich möglichst viele davon lesen kann.

Dann komme ich zu den inhaltlichen Punkten. Diese Erörterung ist eine wissenschaftliche Erörterung auf der einen Seite, wo es darum geht, dass wir einige Punkte, die von unserer Seite aus dem Studium der Stellungnahmen unklar oder offengeblieben sind, mit Ihnen persönlich besprechen wollen. Sie können – ich bitte darum – auf eine intensive

Wiederholung Ihrer schriftlichen Stellungnahmen verzichten. Wir haben die alle gelesen. Gehen Sie bitte davon aus, dass wir die verstanden haben bis auf die Punkte, die wir heute noch mal ansprechen. Es ist also nicht erforderlich, dass Sie sich im Sinne der schriftlichen Stellungnahmen äußern. Ich bitte auch ganz ausdrücklich darum – manchmal kommt das vor – auf das Verlesen von schriftlichen Statements oder ähnlichen Dingen zu verzichten. Wenn Sie meinen, dass sie noch einmal bei uns eingereicht werden müssen, dann geben Sie uns die am Ende, aber vielleicht lassen Sie das, diese Dinge hier in der mündlichen Erörterung noch einmal vorzulesen. Wir haben Ihnen eine Tagesordnung vorgelegt. Da ist ein Punkt „Verschiedenes“ wie bei jeder vernünftigen Tagesordnung dabei, wo man das eine oder andere, eventuell auch generellerer Natur, zum Ausdruck bringen und ansprechen kann. Aber das sind die Punkte, die wir aus unserer Sicht für diskussionsbedürftig und erörterungsbedürftig halten. Gibt es jetzt zu dem Prozedere, speziell der Erörterung – andere Dinge können wir unter Umständen unter „Verschiedenes“ noch klären. Noch Nachfragen, Unklarheiten? Das sehe ich nicht. Dann können wir starten.

#### **4.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Zielpopulation für eine bronchoskopische LVR mit Ventilen**

**Moderator Jürgen Windeler:** Ich rufe auf: Tagesordnungspunkt 1: Zielpopulation für eine bronchoskopische LVR mit Ventilen.

**Stefan Sauerland:** Die Patientenpopulation wurde in fast allen Stellungnahmen angesprochen, die richtige Auswahl der Patientenpopulation, die richtige Eingrenzung der Patientenpopulation. Das gipfelte in der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, wo es heißt, dass überhaupt nur zwei Studien derzeit die richtige Patientenpopulation trafen. Aus unserer Sicht ist das in der Art und Weise nicht ganz nachvollziehbar, weil eben diese Subgruppenanalysen, die dazu führen, dass bestimmte Populationen nur mit bestimmten Interventionen behandelt werden, oft methodisch sehr schwach sind. Das trifft vor allen Dingen auf die unilateralen Ventilimplantationen, wo eben aufgrund der Subgruppenanalysen der VENT-Studie, also der europäischen VENT-Studie, das Nicht-Vorliegen einer Kollateralventilation als Bedingung herauskristallisiert wurde. Unsere Frage ist, ob es aus Ihrer Sicht weitere Daten insbesondere aus randomisiert-kontrollierten Studien gibt, die eine Subgruppeneinteilung stützen. Wenn ja, würde uns interessieren, ob diese Subgruppenmerkmale – das war uns auch aufgefallen – in den Studien und auch in der klinischen Praxis halbwegs einheitlich definiert sind. Gerade bei den interlobären Fissuren, aber auch bei der Emphysemverteilung gibt es immer wieder Modalitäten, wie man das erfassen und definieren kann.

**Ralf Eberhardt:** Ich bin als Sektionssprecher der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie hier. Sie haben ja bereits meine Stellungnahme angesprochen. Es gibt mittlerweile mehrere publizierte und auch jetzt wieder erneut auf dem IAS letzte Woche dargestellte randomisiert-kontrollierte Studien, international, multizentrisch, die alle aufgrund dieser Daten oder Subgruppenanalysen der VENT-Studie die Selektion verändert haben in der Form hin, dass

eine Ventilimplantation eigentlich nur Sinn macht, wenn vorher eine kollaterale Ventilation ausgeschlossen ist. Das ist sechs Jahre nach Veröffentlichung der VENT-Studie einfach Standard. Das gehört dazu, ist in der medizinischen Gesellschaft akzeptiert. Die Kollateralventilation wird entweder CT-(Computertomografie-)analytisch oder aber durch eine endoskopische Messung ausgeschlossen.

**Felix Herth:** Da möchte ich etwas umfassender werden. Ich glaube, jede Stellungnahme, die Sie erhalten haben, hat darauf abgezielt, dass zwischen Datenschluss bei Ihnen und Publikation des Vorberichts einige randomisiert-kontrollierte Studien erschienen sind, die auch auf diese Frage ganz klar eingehen, weil es jetzt diese im New England Journal publizierte Studie gibt, die exakt das, was VENT als Hypothese aufgebracht hat, geprüft hat. Daher die Frage: Werden diese Studien bei Ihnen noch berücksichtigt, oder war der finale Datenschluss vor über einem Jahr?

**Stefan Sauerland:** Ich kann Sie beruhigen: Die laufenden Studien, die jetzt noch hinzukommen, werden berücksichtigt. Wir haben uns vorgenommen, den Abschlussbericht so zu terminieren, dass bis zum Stichtag etwa Mitte Oktober die Daten noch berücksichtigt werden. Das, was ich Ihnen aber auch mitteilen kann, ist, dass natürlich, wenn dann darüber hinaus noch Studien kommen, diese auch noch in das Stellungnahmeverfahren beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingebracht werden können, denn auch der Gemeinsame Bundesausschuss wird ja zu seiner Richtlinie, die er irgendwann beschließt, ein Stellungnahmeverfahren durchführen unter Beteiligung der Fachgesellschaften und der Medizinproduktehersteller. Insofern, wenn jetzt noch irgendwelche Studien hinzukämen, die erst in 2017 publiziert würden, würden diese auch noch Berücksichtigung finden können in dieser Weise. Es läuft also nichts davon. Ich kann Sie beruhigen, dass alle Studien mit großer Spannung und großem Wohlwollen erwartet werden.

Das, was Sie, Herr Eberhardt, gesagt hatten, ist insofern interessant, als natürlich die neueren Studien sich schon auf diese Eingrenzung beziehen und eben das Patientenkollektiv entsprechend auf diese Gruppe zuschneiden. Uns würden natürlich eher Studien interessieren, die zwischen den beiden Subgruppen, also mit und ohne Kollateralventilation, irgendeinen Vergleich ermöglichen. Ich glaube, im Endeffekt wird es für das Fazit wenig Unterschied machen. Wir würden in unserer Bewertung sagen, dass für die Gruppe der Patienten mit einer Kollateralventilation die Datenlage vielleicht sehr unzureichend ist, und Sie würden sagen, dass die Datenlage eher dagegenspricht. Im Endeffekt, das praktische Umsetzen bestünde darin, dass diese Patienten eben diese Therapie nicht oder nur im Rahmen von Studien erhalten. Insofern, glaube ich, ist das jetzt ein Punkt, der für das Fazit wenig Bedeutung hat.

**Ralf Eberhardt:** Wenn ich Sie jetzt recht verstanden habe, dann wünschen Sie sich Studien, die quasi zwischen kollateraler Ventilation und fehlender kollateraler Ventilation unterscheiden und das randomisiert-prospektiv. Ich denke, das ist medizinisch nicht zu vertreten, weil eigentlich von der Pathophysiologie her und dem Verständnis, wie eine

Lungenvolumenreduktion abläuft und was man dafür benötigt, es einfach ethisch nicht zu vertreten ist, Patienten in einer Studie zu behandeln.

Was wir gemacht haben – die Studie ist aber nicht berücksichtigt –: Wir haben im Anschluss an die VENT- und EUROVENT-Daten die Chartis-Studie – das war eine nicht randomisierte Studie – durchgeführt, bei der wir quasi alle getestet haben auf eine kollaterale Ventilation, dann aber unabhängig von dieser Entscheidung, dieser endoskopischen Messung, behandelt haben. Da hat sich ganz klar herausgestellt, dass diese Hypothese stimmt, dass nämlich die Patienten, die eine fehlende Kollateralventilation in dieser Testung haben, davon profitiert haben, und die, die eine positive Messung haben, also eine kollaterale Ventilation, nicht. Das war im Prinzip die entscheidende Studie, die dazu geführt hat, dass alle neueren Studien nicht mehr Patienten mit kollateraler Ventilation eingeschlossen haben. Und das werden sie auch zukünftig nicht machen können, weil das das Risiko der Bronchoskopie beinhaltet und wir wissen, dass die Patienten nicht profitieren. Wie gesagt, diese Studie ist nicht berücksichtigt worden, weil sie nicht randomisiert-kontrolliert war, aber vom Studiendesign her war das ja auch nicht notwendig.

**Moderator Jürgen Windeler:** Vielen Dank für diese Erläuterung. Uns geht es nicht darum, zu sagen, in Zukunft müssen randomisierte Studien gemacht werden, die das noch mal vergleichen, sondern es ging darum, noch besser zu verstehen, was eigentlich die Rationale dafür ist, dass die Kliniker, wie Sie sagen, es im Moment durchgehend so sehen. Das war uns aus den bisherigen Unterlagen nicht so klar, wie jetzt die Entscheidung der Kliniker zu sein scheint. Das war der Grund. Aber Sie haben jetzt noch mal, ich glaube, ein ganz tragfähiges Argument ergänzt.

**Heinrich Worth:** Ich vertrete die Deutsche Atemwegsliga. Bei dem Tagesordnungspunkt 1 und insbesondere auch bei dem Punkt „kollaterale Ventilation“ meinen Sie wahrscheinlich nur die Indikation für Ventile. Denn es ist ja sehr unterschiedlich auch nach der Applikationsart, welche Kriterien da gewählt werden. Die spielen bei den Coils zum Beispiel nicht eine so große Rolle.

**Stefan Sauerland:** Mir ging es in der Tat primär mehr um die Ventile.

**Felix Herth:** Ihre Frage bezüglich der Evidenz, dass wir jetzt nur noch bei Patienten mit einer nicht bestehenden kollateralen Ventilation durchführen, resultiert aus VENT- und EUROVENT. Da wurden die Patienten unselektiert randomisiert. Es hat sich in beiden post-hoc allerdings ergeben, dass sie eben nur funktioniert, wenn es eine Kollateralventilation nicht gibt. Daher, glaube ich, wird es keinen geben, der Ihnen irgendetwas anderes zeigen wird.

**Erich Stoelben:** Ich bin als externer Sachverständiger hier. Im Prinzip denke ich, dass es eigentlich egal ist, ob die Zielpopulation gut begründet ist oder nicht. Wenn die neuen Studien ein gutes Ergebnis zeigen oder nicht, dann ist die Frage eigentlich geklärt, dass dieses Kriterium klinisch keine Rolle spielt oder eben gerade doch. Die neuen Studien sollen ja alle

aufgrund der Selektion durchgeführt worden sein. Also müssten die neuen Studien entsprechende Ergebnisse liefern. Wenn sie das nicht tun, dann ist das Argument widerlegt.

**Stefan Sauerland:** Noch mal so herum erklärt: Es ging uns jetzt weniger um die Frage, ob sich in der Zielpopulation, die jetzt in den neuen Studien angestrebt wird, ein Effekt zeigt – ich glaube, dafür wird es viele Daten geben –, sondern es ging uns um die Population, die in den Studien seit der VENT-Studie nicht mehr betrachtet wird, die Patienten, die eine Kollateralventilation haben, ob es da irgendwelche weiteren Daten gibt. Wir haben uns natürlich die Subgruppenanalysen aus dem amerikanischen und dem europäischen Teil der Studie genau angeguckt, die eben aber auch nur post-hoc gemacht sind. Aus unserer Sicht war das jetzt eben nicht so überzeugend. Es ist jetzt nicht so – das hat Herr Windeler schon gesagt –, dass wir hier irgendwelche Studien vorschlagen oder planen. Insofern, glaube ich, ist das, was passiert, tatsächlich erst mal eine Auswahl von Patienten. Und diese Auswahl liegt in Ihren Händen. Für den Bericht wird eben entscheidend sein, welche Studien es gibt. Und die Studien, die es nicht gibt, kommen auch nicht in den Bericht rein. Insofern wird es dann auch kein spezifisches Fazit zu dieser Patientenpopulation geben.

**Ralf Eberhardt:** Wie gesagt, es gibt ja diese Studie. Die Chartis-Studie gibt es ja. Wie gesagt, die ist nicht berücksichtigt, weil sie nicht randomisiert-kontrolliert ist, aber um die Frage zu beantworten, macht es auch keinen Sinn, zu randomisieren. Insofern stellt sich für mich die Frage, warum Sie diese Studie nicht einfach berücksichtigen, nicht in Auswahl bezüglich Outcome, aber im Hinblick auf die Pathophysiologie.

**Moderator Jürgen Windeler:** Gut, das nehmen wir mal mit, die Frage bzw. die als Hinweis gemeinte Frage.

**Ralf-Harto Hübner:** Ich habe noch eine Anmerkung. Ich bin aus der Charité und vertrete die Klinik. Ich bin seit 2011 mit der endoskopischen Volumetherapie beschäftigt, habe alle Patienten in der Voruntersuchung gesehen, habe die Patienten therapiert und habe auch Nachuntersuchungen gesehen. Und seit 2011 machen wir dieses Prinzip, dass wir nur Patienten mit einer negativen kollateralen Ventilation behandeln, und haben da gute Studienergebnisse erzielt, die wir aufgrund der Daten von der VENT-Studie nicht kontrolliert haben. Ich habe die Daten auch in mehreren Studien veröffentlicht und möchte eigentlich auch vorschlagen, dass diese Studien, wo die Ergebnisse im Rahmen der kontrollierten Studie sind, auch mitberücksichtigt werden in dem Urteil.

**Stefan Sauerland:** Sie wissen, dass das IQWiG grundsätzliche Bedenken hat, nicht randomisierte Studien einzuschließen, und diese Bedenken sind wohlbegründet. Zum einen ist es so, dass sich die Validität der Studienergebnisse dann nur in deutlich schwächerer Form wiederfinden lässt, also dass wir dort Bedenken haben, dass die Ergebnisse durch Confounding, also Störvariablen, verzerrt sind. Zum Zweiten ist das natürlich ein Fass ohne Boden, wenn ich das mal so platt sagen darf, weil es dann eine ganze Reihe von Studien gibt, die im Endeffekt zahllos sein könnten. Insofern nehmen wir diese Hinweise mit, werden die

vielleicht auch in der Diskussion berücksichtigen. Dadurch, dass Sie diese Hinweise hier geben, ist das natürlich auch zu Protokoll genommen. Es wird dann für den Gemeinsamen Bundesausschuss vielleicht irgendwie ein lesenswertes Ergebnis sein, aber ich glaube nicht, dass es sinnvoll ist, nicht randomisierte Studien in breiter Front in den Bericht einzuschließen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Zur Ergänzung: Wir haben – Herr Sauerland hat es gerade gesagt – anscheinend keinen Mangel in dieser konkreten Anwendung bei Patienten ohne Kollateralen. Wir haben einen Mangel an Informationen über Patienten mit Kollateralen. Jetzt sagen Sie, das ist verlassen worden. Das kann ich auch gut nachvollziehen. Ich kann gut nachvollziehen, warum es diese Daten nicht gibt. Wir stellen nur fest, es gibt sie nicht. Ihre Studie, die eine Differenzierung macht, die auch Patienten, wie ich Sie verstanden habe, umfasst, die Kollaterale haben, und deren Ergebnisse anguckt, das ist eine andere Situation. Das werden wir uns noch mal angucken, ob wir diese Information ergänzend zu dem, was wir schon haben, heranziehen können. Aber ansonsten ist unser Mangel nicht für das Indikationsgebiet, was jetzt positiv bewertet wird, Daten zu bekommen – da gibt es genug, jedenfalls verstehe ich die Experten so –, sondern wir haben ein wenig Skepsis, was sozusagen die Grundlage dafür ist, diese anderen Patienten nicht mehr so zu behandeln.

**Ralf Eberhardt:** Ich denke, wir sind nicht vom statistischen, aber vom medizinischen Wissen her so weit, dass wir Ventiltherapie bei Patienten mit Kollateralventilation unter TOP 2 unterordnen können, nämlich „Umgang mit LVR-Verfahren, die heute als obsolet gelten“. Das ist einfach so: Wenn Sie in den Deckel eines Gurkenglases ein Loch reinmachen, dann ist der Unterdruck weg. Genauso ist es, wenn Sie Luft durch die Hintertür haben.

Was ich noch mal fragen wollte, weil Sie netterweise das mit den Studien gesagt haben, dass Sie randomisiert-kontrollierte Studien für diese Therapieform wollen, weil das die höchste Evidenz hat: Wie ist es denn beispielsweise mit retrospektiven Analysen zu Survival-Daten? Da können Sie ja schlecht randomisieren. Berücksichtigen Sie so etwas auch? Denn wir haben jetzt erst unsere Daten aus Heidelberg vorgestellt mit 440 Patienten und konnten einen Überlebensvorteil zeigen. Das ist etwas, was die Indikation dieser Therapie bei dieser Subpopulation vollkommen verändern würde.

**Moderator Jürgen Windeler:** Ich versuche, das mal generell zu beantworten. Wenn Sie sagen Überlebensvorteil, dann ist ja für Kliniker und Statistiker immer die naheliegende Frage meiner Ansicht nach – deswegen bin ich bei dieser Differenzierung immer ein bisschen empfindlich –: Vorteil gegenüber was denn? Sie brauchen ja einen Vergleich. Wenn Sie einen suffizienten Vergleich vorlegen, dann – sagen wir und jeder andere Methodiker auch – geht das am besten in einer randomisierten Studie. Das sind valide Vergleiche. Ich sage in jedem Vortrag: Wenn Sie es hinbekommen, das nicht durch Randomisierung trotzdem valide zu machen, ist es herzlich willkommen. Aber ohne Vergleich nützen uns die Daten nichts.

**Ralf Eberhardt:** Wenn Sie eine retrospektive Analyse Ihres Patientengutes machen, dann können Sie es ja nur gegen eine Kohorte vergleichen mit dem gleichen

Krankheitsschweregrad, quasi gematcht. Und da es ja für die COPD-Patienten Scores gibt, die auf das Überleben abzielen unter Berücksichtigung verschiedener Punkte, können Sie natürlich gucken, wie das dann im Prinzip theoretisch aussieht. Das ist mit Sicherheit vom Evidenzgrad wesentlich geringer, als wenn Sie es randomisiert-kontrolliert machen. Da gebe ich Ihnen Recht. Aber es ist ja immer nur ein kleiner Baustein.

**Jerome Erath:** Ich denke, das Wichtigste ist gerade gesagt worden. Aber ich wollte einfach nur mal sagen: Wir wissen, dass die Ventile heute für den Erfolg der Therapie eine lobäre Okklusion braucht und das Nachweisen einer fehlenden kollateralen Ventilation. Das ist das, was gelernt wurde mit VENT und EUROVENT. Auf dieser Basis haben wir durch diese erfolgreichen Studien auch die letzte multizentrische Prospektive, die gerade publiziert worden ist, basiert. Deswegen macht es keinen Sinn, nach Daten zu suchen für den Einsatz von Ventilen, wo die Patienten eine kollaterale Ventilation haben, weil wir wissen – das ist ja auch belegt worden über die Historie –, dass es doch nicht funktioniert. Der Therapieerfolg oder der Erfolgsprädiktor ist eine lobäre Okklusion mit dem Einsatz von Ventilen und das Fehlen einer kollateralen Ventilation.

**Moderator Jürgen Windeler:** Ich sehe jetzt keine weitere Wortmeldung, habe auch den Eindruck, dass wir uns gerade ein bisschen wiederholen. Insofern scheint dieser Punkt geklärt zu sein. Wir haben ihn auch verstanden.

#### **4.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Umgang mit LVR-Verfahren, die heute als obsolet gelten**

**Moderator Jürgen Windeler:** Wir kommen zu Tagesordnungspunkt 2: Umgang mit LVR-Verfahren, die heute als obsolet gelten.

**Stefan Sauerland:** Von den Stellungnehmenden sind verschiedene Verfahren benannt worden, die entweder in der Klinik gar nicht mehr angewendet werden oder wo zum Teil auch schon die Medizinprodukte, die mal für dieses Verfahren maßgeblich waren, gar nicht mehr auf dem europäischen Markt verfügbar sind. Dann kam natürlich die Frage auf: Was soll denn das IQWiG jetzt mit diesen Verfahren anfangen? Ihr wohlmeinender Rat war, das IQWiG möge sich doch der Bewertung dieser Verfahren enthalten. Das finde ich sehr freundlich, dass Sie uns Arbeit ersparen wollen. Das, was uns aber vom G-BA als Auftrag gegeben wurde, ist eine Bewertung aller Verfahren, chirurgisch, bronchoskopisch zur Lungenvolumenreduktion. Das bedeutet, dass wir auch da gehalten sind, Verfahren mit zu betrachten, die eben heutzutage nicht mehr en vogue oder lege artis oder im medizinischen Standard enthalten sind. Unsere Frage wäre jetzt an dieser Stelle ganz einfach: Was kann denn das IQWiG falsch machen, wenn es solche Verfahren mitberücksichtigt? Im Endeffekt kann doch eigentlich nur herauskommen, dass diese Verfahren schlechter sind oder eben nicht nutzen. Damit würde dann das, was Sie alle schon glauben zu wissen, nur bestätigt werden. Insofern sehe ich da gar keine Gefahr. Ich würde mich wundern, wenn Sie das jetzt ganz anders sähen.

**Felix Herth:** Ich sehe es ein bisschen anders. Das Verfahren, wozu, glaube ich, jeder, der eine Stellungnahme abgegeben hat, sich geäußert hat, war das holländische Nietungsverfahren, das

EASE-Verfahren, weil da einfach die Effekte innerhalb von einer Woche weg waren. Innerhalb der ersten Woche haben die Patienten extrem profitiert, aber dann hat einfach der Körper dieses Löchchen wieder überholt. Wenn Sie dieses Verfahren jetzt negativ beurteilen, sehe ich ein bisschen die Gefährdung: An diesem Verfahren wird weitergearbeitet derzeit im Tiermodell, wo einfach das Verfahren optimiert wird, probiert, das Verfahren dauerhaft zu gestalten. Ich sehe ein bisschen das Problem, dass, wenn Sie es negativ beurteilen aufgrund der Daten, ein modifiziertes Verfahren extrem viel leisten muss, um gegen diese negative Beurteilung anzukommen.

**Stefan Sauerland:** Der Gemeinsame Bundesausschuss und auch das IQWiG bewerten ja Methoden. Und eine Methode ist begrenzt durch bestimmte Rahmenkriterien, Rahmenaspekte des medizinischen Handelns. Wenn sich jetzt eine Methode grundlegend ändert, dann würde es in der Regel eine neue Methodenbewertung erfordern. Gerade wenn für eine ältere Variante eines Verfahrens sich keine oder negative Ergebnisse zeigen, und jetzt gibt es eine neue Variante des Verfahrens, die positive Ergebnisse zeigt, dann würde sicherlich jeder davon ausgehen, dass es sich hier um zwei verschiedene Methoden handelt, selbst wenn das Verfahren erst einmal unter demselben Namen firmiert. Insofern glaube ich, wenn aus der Klinik, aus der Forschung relevante neue Daten kommen, positive Daten kommen mit einer neuen Produktvariante, mit einer neuen Methodenvariante, dann ist das eben nicht nur eine Variante, dann ist das eine neue Methode. Dann würde das erneut bewertet werden. Und wir würden sicherlich auch, wenn wir beispielsweise einen Folgeauftrag bekämen, um noch einmal diese neuen Daten anzuschauen, etwas bemerken, was in der Statistik als Heterogenität bezeichnet wird, eben dieses Auseinanderklaffen der Ergebnisse, und würden dann eben auch dazu anraten, diese Ergebnisse getrennt zu betrachten. Insofern sehe ich diese Gefahr jetzt nicht so ganz. Die Gefahr ergäbe sich in der Tat nur, wenn man schlicht nach dem Therapielabel geht, nach der Therapiebezeichnung geht und alles in einen Topf werfen würde.

**Ralf Eberhardt:** Letztendlich haben Sie es ja jetzt schon gesagt, was ich auch sagen wollte. Zu bewerten ist es natürlich, weil wir wissen ja, wie es zu bewerten ist und was die Ergebnisse waren. Man muss es nur dann auch in dem Bericht so herausstellen, dass es momentan nicht angewendet wird und dann in die Gesamtbeurteilung der Technik, dass man endoskopische Lungenvolumenreduktion oder chirurgische durchführen kann, nicht berücksichtigt werden kann.

Was so ein bisschen schwierig war, war bei der Ventiltherapie. Da wurden dann verschiedene Techniken vermischt, nämlich die unilaterale mit vollständigem Verschluss mit der bilateralen mit inkomplettem Verschluss, wo wir zeigen konnten im Prinzip, dass dieser inkomplette Verschluss ebenfalls heutzutage nicht mehr infrage kommt, verlassen wurde, weil es im Prinzip egal ist, ob Sie jetzt vorne in den Bronchen ein Loch haben oder hinten durch die kollaterale Ventilation. Solange es kein abgeschlossenes System ist, funktioniert die Ventiltechnik nicht. Das muss man zumindest in der Therapieform bei den Ventilen ganz klar

herausarbeiten, welche Studienpopulation und vor allem welcher Therapieansatz in diesen Studien gewählt wurden.

**Moderator Jürgen Windeler:** Das heißt also, wenn ich den Punkt noch mal aufgreife und zusammenfasse: Ihre Sorge wäre, dass wir ohne adäquate Differenzierung in einer Bewertung verschiedene praktizierte und verlassene Verfahren sozusagen Mittelwert bilden, um dann zu sagen: „Naja, ist nicht so gut“, wo Sie eigentlich sagen würden, das eine gilt auch gar nicht mehr, und eigentlich müsst ihr sagen: Das, was wir favorisieren, ist ein Superverfahren. Das kann ich auch nachvollziehen. Da würde ich auch sofort sagen: Wir bemühen uns um diese Differenzierung. Wenn Sie jetzt auf einen Punkt hingewiesen haben, wo die Ihrer Meinung nach verbesserungsbedürftig ist, dann werden wir das noch mal angucken. Das ist klar.

Bei den Innovationen oder Weiterentwicklungen habe ich schon ein gewisses Problem. Wir müssen den Status quo feststellen, und wir müssen feststellen indirekt mit unserer Nutzenbewertung, dass für das, was im Moment sozusagen der Status ist, nicht viel spricht. Dass das immer auch bedeutet, dass irgendeine Weiterentwicklung besser sein kann, ist klar. Aber das können wir weder ausdrücken, weil wir die Forschung nicht genau kennen und die Ergebnisse schon gar nicht, und das kann auch nicht Grundlage unserer Bewertung sein.

**Heinrich Worth:** Die Sorge, die wir haben, ist ja, dass die endoskopische Lungenvolumenreduktion durch die verlassenen Verfahren, die derzeit als obsolet gelten, heruntergezogen wird gegenüber anderen Therapieoptionen. Das ist die Sorge. Man kann das darstellen, man darf aber in der endgültigen Bewertung nicht sagen: Weil von fünf oder sechs Verfahren drei oder vier obsolet sind, taugt das Ganze nichts. Das ist das, was wir nicht schätzen würden.

**Moderator Jürgen Windeler:** Ich kann Ihnen versichern, dass wir das auch nicht schätzen würden, und auch nicht versuchen, es so zu machen. Ich sage noch einmal ausdrücklich – darauf haben Sie wahrscheinlich in den Stellungnahmen hingewiesen: Wenn wir das an irgendeiner Stelle nicht adäquat differenziert hätten, dann adressieren Sie das bitte. Das haben Sie wahrscheinlich in den Stellungnahmen auch. Aber das ist nicht unsere Intention. Es macht keinen Sinn, zu sagen, wir nehmen hier Daten von nicht mehr verfolgten Verfahren rein, um sozusagen die ganze Methode als solche global einer dann kritischen Bewertung zu unterziehen. Das ist inhaltlich nicht adäquat. Das ist auch nicht unsere Absicht, um es mal so zu sagen.

Weitere Bemerkungen gibt es nicht. Dann ist die Absicht offensichtlich klar übergekommen.

#### **4.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Einfluss einer bronchoskopischen Scheinintervention**

**Moderator Jürgen Windeler:** Wir kommen zu Tagesordnungspunkt 3: Einfluss einer bronchoskopischen Scheinintervention.

**Stefan Sauerland:** Hier geht es um einen methodisch etwas interessanteren Punkt. Wir haben ja Studien in den Bericht eingeschlossen, wo verglichen wird gegenüber einer Sham-

Bronchoskopie. Und wir haben Studien in den Bericht eingeschlossen, wo gegen eine konservative Behandlung verglichen wird, ohne dass eine Verblindung dann möglich ist.

Wie Sie alle wissen oder angemerkt haben, kann die Sham-Bronchoskopie zu Komplikationen führen, insbesondere zu Exazerbationen. In der Summe macht das vielleicht 10, 20 % der Komplikationen aus. Jetzt gab es in den Stellungnahmen die Sorge, dass wir durch diese Unterschiedlichkeit der Vergleichstherapie mit zweierlei Maß messen würden, dass wir im Prinzip bei den Verfahren, die sich gegen Scheinbronchoskopie vergleichen, dann in der Differenz sehr viel weniger an Komplikationen sehen, weil eben auch schon die Scheinbronchoskopie Komplikationen macht. Und dann gibt es diese anderen Verfahren, die gegen eine konservative Therapie vergleichen, sodass dort eben die Komplikationen der Scheinbronchoskopie nicht auftreten oder der Bronchoskopie dann eben voll der Intervention zufallen und der Unterschied dann deutlich größer ist. Sie hatten in den Stellungnahmen so ein bisschen angedeutet, als würden wir so eine Art indirekten Vergleich anstellen zwischen Verfahren, die viele Nebenwirkungen haben, und Verfahren, die wenige Nebenwirkungen haben, über diesen gemeinsamen Komparator konservative Therapie oder konservative Therapie und Scheinintervention. Da kann ich Sie beruhigen, dass wir eine solche indirekte Vergleichbarkeit der Interventionen nicht anstreben. Aus unserer Sicht ist es aber dann im Endeffekt doch so, dass es für den Patienten keinen Unterschied macht, ob jetzt eine Komplikation durch die Bronchoskopie, die vielleicht im Rahmen der Studie dann abgebrochen wird, wenn der Patient der Scheinintervention zurandomisiert wird, auftritt, oder ob eine Komplikation auftritt im Rahmen der dann bronchoskopischen Intervention, also zum Beispiel der Ventil- oder Spiralimplantation.

Meine Frage wäre jetzt, ob Sie diese Sichtweise erst mal grundsätzlich teilen und ob Sie spezifische Vorschläge haben, wie wir damit umgehen sollten, dass jetzt eben in den Vergleichsarmen dieser Studien und damit auch in den Vergleichsarmen unseres Berichts teilweise eine Scheinbronchoskopie erfolgt ist und teilweise aber keine solche Scheinbronchoskopie erfolgt ist.

**Felix Herth:** Wenn man die Datenmengen ansieht, dann sind es ja wenige Studien, die wir gegen Scheinprozeduren dabei haben. Und dann sind die ja auch noch in Verfahren, die wir bei TOP 2 als obsolet beurteilt haben. Ich hatte zweimal die Ehre, beim FDA-( Food and Drug Administration-)Panel dabei zu sein, wo Studien designt wurden. Es sind in der Regel Firmen, die international tätig sind, wo es auch seitens der FDA genau um diese Frage ging. Die EASE-Studie wurde mit FDA-Support designt. Damals hat die FDA Sham gefordert. In den Folgestudien hat sie das ja auch bei den großen internationalen Studien, die inzwischen drüben laufen, nicht mehr gefordert, weil wir einfach wissen, dass es zwar methodisch sicher die sauberste Verfahrensmöglichkeit darstellt, aber da es eigentlich medizinisch, da sie Implantate einlegen, unmöglich ist, den Patienten Sham zu halten über die Zeit, weil der kriegt ein Röntgenbild und sieht dieses Röntgenbild, ob er dieses Device drin hat. Damit ist das alles so ein Pseudo-Sham. Vor allem wenn man die Ventile sieht, da hat der Patient eben die Hauptkomplikation 20 % Pneumothorax. Wenn er den Pneumothorax hat, dann weiß er,

wo er behandelt wurde und nicht behandelt wurde, sodass auch FDA entschieden hat, wir lassen dieses Sham einfach bleiben, weil wir mit einer gewissen Komplikationsrate rechnen müssen im nicht implantierten Arm und weil wir einfach wissen durch das, was Implantate sind, dass wir extrem schlecht über ein halbes Jahr als Sham halten können. Daher, glaube ich, verlieren tun wir hauptsächlich die EASE-Studie. Die haben wir gerade als obsolet angesehen. Auch von der Ethikdiskussion würden wir Schwierigkeiten kriegen, das bei der Ethik durchzukriegen, wenn Sie die Komplikationsrate im Sham-Arm wirklich offen legen.

**Christian Grah:** Ich wollte auch von der klinischen Seite das noch mal betonen. Ich habe alle drei Methoden, die wir heute anwenden in der Volumenreduktion, sozusagen selber durchgeführt und würde auch klar sagen, dass die ethische Komponente für eine Sham-Studienlage eigentlich aus klinischer Sicht nicht vertretbar ist. Wenn wir dieses Kollektiv anschauen der COPD-Patienten Stadium 4, die eine Mortalität um 20 % in den fünf Jahren vor ihnen haben, und jetzt in so eine Exazerbation hineinschicken, das wirft nicht nur für die Ethikkommission, sondern auch für uns als Forscher eine Frage auf, ob das der richtige Weg sein kann. Und Ventile sind, glaube ich, an der Stelle die, die man noch am ehesten mit Sham versorgen kann. Coils oder auch der Dampf wäre an der Stelle sozusagen deutlich weniger zu verblinden. Ich halte das also nicht für eine wissenschaftlich sinnvolle Vorgehensweise aus meiner klinischen Sicht.

**Stefan Sauerland:** Ich will nur noch mal bekräftigen, dass das IQWiG hier nicht irgendwie fordert, dass jetzt in Zukunft Sham-kontrollierte Studien gemacht werden. Das ist nicht das Ziel und unser Wunsch. Mir ging es darum, zu verstehen, inwieweit sich das in der Bewertung der Gesamtstudienlage auswirken sollte. Denn wir werden zum Teil ja eben dann Vergleiche haben oder wir haben jetzt diesen Vergleich, wo es dann zu einem eher nur geringeren Unterschied kommt, weil eben auch Komplikationen in der Scheinbronchoskopie aufgetreten sind. Ich hatte einige von den Stellungnahmen fast so interpretiert, als würden Sie jetzt von uns fordern, dass wir sagen, naja gut, normalerweise müsste in der Studie rauskommen 20 % zu 0 % Komplikationen – Pi mal Daumen gerechnet –, jetzt ist aber rausgekommen 20 % gegen 10 %, diese 10 % Komplikationen erklären sich aber durch die Scheinbronchoskopie, und deswegen sollte das IQWiG diese 10 % herausrechnen oder als Differenz abziehen. Das ist ein Verfahren, wo natürlich Sie dann den implizierten Dreiecksschluss machen, also einen indirekten Vergleich anstreben. Eine solche Logik kann man zwar erst einmal für sinnvoll halten, aber das jetzt mathematisch durchzurechnen, das erscheint uns dann doch zu weich.

**Christina Rott:** Ich glaube, das Wesentliche ist, dass man darauf hinweist, dass der Kontrollarm einfach nicht vergleichbar ist. Wir haben Studien Best Supportive Care, wir haben Studien mit einer Sham-Bronchoskopie. Und man kann einfach den Kontrollarm gerade im Sicherheitsprofil nicht vergleichen. Natürlich ist es so, dass sich p-Werte verändern, wenn man auf einmal auch Exazerbationen in dem Kontrollarm hat. Das ist jetzt aber nicht der wesentliche Punkt, sondern wirklich einfach das, dass man diese Kontrollarme nicht miteinander vergleichen kann, wie das IQWiG ja auch im Vorbericht richtig gesagt hat.

Deswegen wird auch kein indirekter Vergleich gerechnet. Im Gegenzug muss man aber sagen, dass, wenn man die Verfahren nebeneinander stellt und beispielsweise, was nicht der Fall ist, ein Verfahren hätte, das nur Sham-kontrollierte Studien hat, man das dann halt als relatives Sicherheitsprofil sehen muss und nicht als absolutes. Wenn das hilft.

**Stefan Sauerland:** Dem kann ich so zustimmen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Wobei man natürlich auch die Frage ansprechen kann, wenn Sie alle der Meinung sind, dass man bei Bronchoskopievergleichen keine vernünftige Aussagen machen kann, dass man Studien, die Bronchoskopievergleiche machen, gar nicht heranzieht. Das ist jetzt im Moment nicht unsere Vorgehensweise, sondern wir versuchen, das zu differenzieren, aber klar ist auch, auch nach dem, was Sie gerade gesagt haben, wir werden aus den Bronchoskopievergleichen zum Beispiel zur Frage des Risikos keine adäquaten Aussagen machen können. Das wird so sein. Jetzt kann man natürlich die Frage stellen, wenn man das nicht kann, was die uns überhaupt helfen.

**Ralf Eberhardt:** Das, was man ja sehen muss, ist ganz einfach, dass diese Bronchoskopie-induzierten Komplikationen in der Regel in den ersten 30 Tagen auftreten. Um was es hier geht, sind ja Langzeitdaten, wobei die natürlich mit Sicherheit noch beschränkt sind. Aber nach sechs Monaten sollten die ja im Prinzip nicht mehr auftreten. Und wenn Sie dann quasi in diesen Studien sagen, wir ziehen die ersten 30 Tage ab und beurteilen quasi ab Tag 31 bis sechs Monate, dann haben Sie natürlich wieder eine bessere Vergleichbarkeit.

**Moderator Jürgen Windeler:** Gibt es weitere Beiträge, Wortmeldungen zu diesem Thema? Das scheint alles schnell klärungsfähig zu sein, was wir hier auf den Tisch legen wollten.

#### 4.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

**Moderator Jürgen Windeler:** Dann komme ich zum Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes. Gibt es Ihrerseits Wortmeldungen?

**Matthias Brand:** Ich finde das eine ganz spannende Diskussion. Wir haben methodische Unterschiede. Wir haben Sie als rigide Methodenanwender, sehe ich so, auf der einen Seite. Ich will mal die Aussagen von Herrn Eberhardt so interpretieren, dass sich das Fenster für eine kontrolliert-randomisierte Studie gewisser Patientenpopulationen aufgrund des Aufbaus von Erkenntnissen mittlerweile geschlossen hat. Das heißt, Sie werden diese Studien nicht mehr bekommen, aus ethischen und aus pragmatischen Gründen. Jetzt stellt sich für mich die Frage, der Ihren Bericht erst vor einer Woche bekommen, aber ganz gelesen hat: Ich habe den Eindruck, dass Sie sehr rigide, man kann auch „stringent“ sagen, alles sehr methodisch bewerten, aber dabei übersehen, dass gerade mit den letzten Studien die richtige Indikationsstellung eigentlich viel klarer geworden ist. Ich glaube, wir wollen ja alle Patienten behandeln, die davon am besten profitieren. Wenn ich den Bericht lese, auch das Fazit, habe ich den Eindruck, dass alles in eine Maschine geworfen wird und dann so eine Art Mittelwert gebildet wird. Das ist jetzt natürlich sehr bildlich ausgedrückt. Ich glaube, das wird der

aktuellen Indikationsstellung der Patientenselektion mit den heute präferierten Methoden nicht ganz gerecht. Das ist mein Eindruck aus der Diskussion, die sich durch alle Tagesordnungspunkte gezogen hat.

**Stefan Sauerland:** Das mit der Stringenz der Logik in dem Bericht finde ich ja sehr gut. Das habe ich jetzt mitgenommen als positive Bemerkung. Das würde ich jetzt primär in Erinnerung behalten.

Das mit der Maschinerie würde ich auch in diese Richtung deuten wollen. Wir haben halt eine gewisse Logik, die sich über Berichte und Themen hinweg bewährt hat. Daher kann ich Ihnen nur sagen, dass wir, wenn Sie vor allem auf die neuen Studien abheben, die natürlich berücksichtigen werden.

Was ich gerne nachfragen würde ist der Punkt, den Sie am Anfang sagten, dass sich das Fenster geschlossen habe für randomisiert-kontrollierte Studien. Das erscheint mir jetzt schwierig, gerade wo hier gesagt wird, dass es ein halbes Dutzend von Studien gibt, die jetzt noch kommen oder schon gekommen sind. Insofern wäre es spannend, irgendwann mal nach Studien zu fragen, wo Therapieverfahren untereinander verglichen werden. Dass hier die randomisiert-kontrollierte Studie ausgedient hat, das glaube ich nicht.

**Matthias Brand:** Ich glaube, das Missverständnis kann man schnell aufklären. Ich bezog mich damit auf die Aussage von Herrn Eberhardt, dass heutzutage die Frage beantwortet ist, wer von der Ventilimplantation profitiert. Und da würden Sie eben nicht mehr randomisieren, was Sie ja in Ihrer Studie auch nicht mehr getan haben. Den Punkt habe ich damit gemeint.

**Moderator Jürgen Windeler:** Das war jetzt ein relativ selektiver Punkt. Ich habe Ihre Beschreibung relativ weiträumig verstanden, aber nicht ganz verstanden, wieso Sie auf die heutige Diskussion Bezug genommen haben, denn die heutige Diskussion hat eigentlich eine ganze Reihe von Punkten und Differenzierungen geklärt, wobei ich verstehen kann, dass man vielleicht einen bestimmten Eindruck aus dem Bericht bekommen könnte.

**Ralf Eberhardt:** Ich wollte zwei Dinge anmerken. Das eine ist, was ich in dem Bericht ein bisschen vermisse. Ich bin jetzt nicht der geborene Statistiker. Ich kenne mich zwar mit Statistik aus, aber ich bin primär erst mal Kliniker und Mediziner. Bezüglich der Patientenauswahl, die dort beschrieben ist für die einzelnen Patienten, wäre es zum Beispiel interessant, zu differenzieren, welche Patientengruppen aufgrund ihrer Emphysemverteilung infrage kommen. Da ist beispielsweise vor einer Woche die Frage zu homogenen Emphysemen geklärt worden. Das ist aber etwas, was in diesem Bericht nicht so richtig herauskommt, dass es da möglicherweise Ansatzpunkte gibt, welche Verfahren für welche Emphysemverteilung infrage kommen.

Generell wollte ich noch sagen – das hatte ich in meiner Stellungnahme auch geschrieben –: Sie bewerten das alles sehr kritisch und sehr genau. Man muss auch gut lesen. Ich finde es immer sehr aus einer statistischen, mathematischen Sicht. Das ist mit Sicherheit auch Ihr

Ansatz; das will ich Ihnen auch gar nicht vorwerfen. Aber für einen Kliniker und wenn man halt das Patientengut kennt, der Patienten mit COPD, und wenn man die Therapieoptionen und die eingeschränkte Lebensqualität kennt, dann wird das meiner Meinung nach nicht entsprechend berücksichtigt, dass wir ansonsten für diese Patienten keine Therapiealternativen haben.

**Moderator Jürgen Windeler:** Ich habe aber den Eindruck – vielleicht darf ich das zurückgeben –, dass es gar nicht so sehr eine Frage zwischen Klinik und Mathematik und Statistik oder Biometrie oder klinische Epidemiologie ist. Wir sind natürlich in der Situation – das scheint mir das Entscheidende zu sein –, dass wir das, was Sie als Kliniker sehen, erleben und erfahren, nicht nur aus Ihrem persönlichen Mund erläutert bekommen, sondern auch irgendwo nachlesen können, und zwar für uns nachvollziehbar. Das ist das, wo wir stehen. Das ist auch der Grund, warum wir in dem ersten Tagesordnungspunkt diese Differenzialindikation hinterfragt haben. Wir möchten möglichst nachvollziehen können in den Studien, warum das, was Sie jetzt für sinnvoll erachtet haben, so zustande gekommen ist. Und wir haben in der ersten Version des Berichts geschrieben, dass wir Schwierigkeiten haben, das nachzuvollziehen nach den Kriterien, die wir dort anwenden. Insofern ist es für mich nicht so sehr eine Frage – auch das, was Sie gerade beschrieben haben, was ich vielen Stellungnahmen auch entnommen habe – einer für mich sehr nachvollziehbaren, sehr differenzierten Beschreibung der Indikationsstellung und der mit dieser Indikationsstellung dann einhergehenden Auswahl von Methoden. Ich kann das sehr gut nachvollziehen. Nur die Basis dafür, eine Beurteilung zu machen, ergibt sich daraus noch nicht, und wir brauchen dafür Daten, nicht nur wir persönlich, sondern viele andere im System brauchen dafür solche Daten. Das ist, glaube ich, eher der Punkt, der ein bisschen zwischen Ihrer Sichtweise und unserer Sichtweise unterscheidet, weniger die Frage, ob der eine mathematische Formeln und der andere klinische Erfahrung mitbringt.

**Christian Grah:** Ich wollte gerne in diesem Zusammenhang den Aspekt, wie wir zu mehr Wissen kommen, aus der klinischen Sicht betonen, dass ich denke, alles, was Sie beschrieben haben, was gefordert wird, ist von uns aus sehr wohl gewollt, dass wir prospektiv-randomisierte Studien haben, aber wenn wir die klinische Realität anschauen, nur mal als Beispiel dieser Kollateralventilation, dass es doch Patienten gibt, die einmal gemessen eine CV-Positivität haben, bei einer zweiten Messung negativ sind, obwohl die Messung artgerecht durchgeführt wird, aber es gibt eine Varianz. Wir haben einfach noch eine Lernphase in den nächsten Jahren vor uns. Ich plädiere auch dafür, mit zu berücksichtigen, dass wir mehr in Registerdaten hineingehen, um in den nächsten Jahren mehr zu lernen, welche Methodologie wirklich unseren Patienten hilft. Das können wir nicht mit diesen selektiven Studienansätzen allein prospektiv-randomisierter Studien ausreichend tun. Ich glaube, der Ansatz der Versorgungsforschung sollte mehr für die Qualitätsschaffung unserer Patienten berücksichtigt werden. Das wäre aus meiner Sicht noch eine Perspektive, die in Ihrem Bericht zu wenig berücksichtigt wurde.

**Moderator Jürgen Windeler:** Ohne jetzt eine dreistündige Grundsatzdiskussion zu führen, will ich nur Folgendes sagen und mich noch mal wiederholen bezüglich meiner Aussagen von vorhin: Was jede Datenquelle liefern muss, ist einen suffizienten Vergleich. Auf diesen banalen Punkt will ich hinweisen. Denn in jeder Äußerung, die Sie machen, in jedem Satz, den Sie sagen – Herrn Eberhardt habe ich es vorhin auch gesagt –, schwingt im Grunde der Vergleich immer mit, also den haben Sie genauso im Kopf wie wir. Was wir brauchen, sind zuverlässige Vergleiche. Ich kenne kein einziges Register, das diesen Vergleich suffizient liefern kann, kein einziges. Die Registerrautoren von extrem guten Registern kennen das übrigens auch nicht. Die schreiben ganz am Ende ihrer Publikation immer: Das muss jetzt durch eine randomisierte Studie bestätigt werden. Insofern haben wir – sage ich einfach mal in dieser Knappheit – größte Zweifel, dass man mit Registern, die es – Ihre Indikation kenne ich nicht gut, andere Indikationen kenne ich besser, die es weiter gar nicht gibt – suffizient vergleichende Aussagen machen kann, in denen dann das, was Sie gerade beschrieben haben, nämlich welche Patienten profitieren mehr als andere, abklärbar ist.

Ich glaube, die Registerdiskussion wird uns noch eine Weile beschäftigen. Die leuchtenden Augen, nicht von Ihnen, sondern von vielen anderen, die wir so erleben, teilen wir nicht. Es gibt, wie gesagt, die Register ja auch gar nicht – da muss man nicht drum herum reden – in anderen Indikationen, diese kenne ich nicht gut genug. Insofern ein bisschen Wasser in den Wein, will ich mal vorsichtig sagen. Wir glauben, dass man nicht alles, insbesondere auch nicht in der Zukunft, mit riesigen großen randomisierten Studien beantworten kann, aber die nächste Stufe ist suffiziente Vergleiche zu liefern.

**Stefan Sauerland:** Ich möchte noch einen Punkt ergänzen: Sie hatten so ein bisschen die diagnostischen Methoden angesprochen, um eine Kollateralventilation festzustellen. Da würde man natürlich im ersten Schritt sich auf Testgütestudien beziehen, wo eben mit einer Methode CT-gesteuert beispielsweise festgestellt wird, dass da eine Fissur komplett vorliegt. Und dann wird man vielleicht mit einer anderen Methode diese CT-Messung überprüfen, also endobronchial Druckmessung machen. Das sind Dinge, wo man natürlich erstmal mit Studien anfängt, die nicht randomisiert sind. Aber auch in solchen Fällen, wenn es um diagnostische Methoden geht, stellen wir uns vor, dass es am Ende eine randomisiert-kontrollierte Studie gibt, die dann vergleicht zwischen Patienten, die in der einen Methode positiv waren oder in der anderen Methode positiv waren, denn in vielen Fällen wird es eben nicht möglich sein, die perfekte Methode zum Feststellen einer Kollateralventilation oder auch die perfekte Methode zur Definition eines heterogenen Lungenemphysems festzuhalten.

**Felix Herth:** Da stimme ich Ihnen zu, aber auch da wieder: Dazu gibt es ja Daten, diese Vergleichsstudien, wo CT zu Chartis oder Accuracy zu Chartis gemessen wurde. Die sind ja publiziert, nur die sind natürlich wieder nicht randomisiert. Das heißt, die werten Sie wieder nicht so richtig. Aber wie wollen Sie denn so eine Studie randomisiert-kontrolliert machen, wenn Sie zwei Verfahren miteinander vergleichen und letztendlich jeder Patient ein Ventil kriegt?

**Stefan Sauerland:** Was wir uns da vorstellen könnten, wäre zum Beispiel, dass es Patienten gibt, bei denen eine bestimmte Emphysemverteilung oder eine bestimmte Kollateralventilation eben nicht ganz sicher nachgewiesen ist, wo die eine Methode sagt, da ist eine, und die andere diagnostische Methode sagt, da ist keine Kollateralventilation, und dann geht man eben hin und nimmt diese Patienten mit einer fraglichen Kollateralventilation oder mit einer fraglichen heterogenen Emphysemverteilung und randomisiert die, um auf diese Weise am Ende festzustellen, welcher Test recht hatte, welchem Test man idealerweise folgt. Das sind Modelle, die wir in anderen Bereichen derzeit durchaus sehen. Wir bewerten ja eine ganze Reihe von diagnostischen Methoden. Da kommen solche Studien jetzt immer mehr vor.

**Ralf Eberhardt:** Gegen was wollen Sie die denn randomisieren? Das verstehe ich nicht. Die müssen ja dann alle Ventile bekommen, damit Sie nachher sagen können, welches Verfahren das validere war. Im Prinzip ist es ja so, letztendlich machen Sie Studien, wo Sie beide Tests durchführen und dann die Patienten möglicherweise randomisieren unter einer anderen Fragestellung. Und nachher können Sie dann gucken bei den Patienten, die Ventile bekommen hat, und bei denen, die nicht Ventile bekommen haben, welche Methode möglicherweise die validere ist oder die bessere Vorhersage gemacht hat. Aber wenn Sie jetzt sagen, ich habe eine Gruppe, wo die Ergebnisse auseinandergehen, zum Beispiel Chartis positiv, CT negativ, und dann will ich die randomisieren, gegen was randomisieren Sie die denn dann?

**Stefan Sauerland:** Ich hatte mich jetzt nicht unbedingt auf Ventile bezogen. Ich kann mir da alles Mögliche vorstellen. Welche Therapieverfahren bei solchen eher auf der Grenze befindlichen Indikationen statthaft sind oder sinnvoll verglichen werden können, das würde ich Ihnen überlassen, weil ich die diagnostische Genauigkeit der Methoden in dem Feld nicht kenne, weil wir das auch nicht näher untersucht haben. Es ging uns in unserem Bericht um die therapeutische Intervention. Dass diese therapeutische Intervention natürlich immer auch ein bisschen damit zusammenhängt, wie die Diagnostik vorher die Patienten korrekt ausgewählt hat, das ist klar, aber das war jetzt nicht Bestandteil des Berichtes.

**Ralf Eberhardt:** Ich will das jetzt nicht unnötig verlängern, aber letztendlich ist es doch so: In Ihrem ersten Therapieansatz wollen Sie ja eigentlich eine randomisierte Studie, um die beiden Testverfahren zu vergleichen, um dann zu sagen, was besser ist. Wenn Sie jetzt sagen, ich habe hier eine Patientengruppe, da bin ich mir nicht ganz sicher, welches besser ist, und ich randomisiere die jetzt gegen Coils und dann von mir aus Chirurgie oder Ventile, dann machen Sie eine ganz andere Fragestellung. Dann testen Sie ja, ob in dieser Subgruppe eines dieser beiden Verfahren besser ist, aber Sie testen nicht die Testung der Kollateralventilation damit.

**Stefan Sauerland:** Aus unserer Sicht ist eben der Referenzstandard von einem diagnostischen Verfahren nicht irgendwie ein pathologisch-anatomisches Korrelat, sondern der beste Referenzstandard für eine diagnostische Methode ist die bessere Behandelbarkeit dieser so definierten Patientensubpopulation. Das würde man dann in so einer Studie

idealerweise feststellen können, dass man hier beispielsweise die CT-Diagnostik oder die Chartis-Messung braucht, um die Patienten sinnvoll für eine bestimmte Therapie auszuwählen oder vielleicht auch von einer Therapie auszuschließen.

**Ralf Eberhardt:** Aber die Daten gibt es ja genau. Der Witz ist ja gerade, dass Sie im Prinzip das dann vergleichen müssen mit dem Outcome der Patienten und nicht welche Therapieform sie machen. Sie müssen ja dann gucken: „Wie ist das Outcome der Patienten? Haben die profitiert von irgendeiner Therapie oder nicht?“, und das dann mit den Testergebnissen vergleichen.

**Moderator Jürgen Windeler:** Ja, das würden wir auch so machen.

**Stefan Fischer:** Ich vertrete die DGT. Wir haben ja heute eigentlich noch gar nicht über chirurgische Verfahren gesprochen, was, glaube ich, ein gutes Zeichen ist. Wir wissen alle, dass wir ein hocheffektives Verfahren zur Verfügung haben. Insbesondere im Vergleich zu den wenigen Studien, die randomisiert vorliegen, sind wir ja auch wesentlich weniger invasiv geworden und operieren mittlerweile mit noch weniger Morbidität und Mortalität. Ich will nur das Statement abgeben, dass, wenn wir über Studien und Studiendesigns sprechen, wir durchaus ein Verfahren haben, das sich gerne jederzeit vergleicht.

Das Zweite ist: Ich denke, dass wir im Hinblick auf Diagnostik – und da spielt es gar keine Rolle, ob wir interventionell oder operativ an die Sache herangehen – auch noch wesentlich effektiver werden müssen. Wir müssen also viel spezifischer in der Lage sein in Zukunft, wirklich herauszufinden, welche Areale in der Lunge tatsächlich in welcher Form auch immer reduziert werden sollen. Das ist sehr wichtig. Ich glaube letztendlich, das wird nur über eine Zentrumsbildung gehen. Das ist jetzt vielleicht nicht direkt ein Punkt, der Sie heute interessiert, aber da wir hier schon mal alle zusammen sitzen, glaube ich, dass sich das in Deutschland herauskristalisieren wird und dass dieses hochkomplexe und schwierig zu therapierende und zu operierende Krankengut wahrscheinlich an solchen Zentren am besten aufgehoben ist. Mir ist es sehr wichtig, weil wir nach wie vor hocheffektiv sind in der Therapie von massiv überblähten Patienten. Deswegen ist mir auch wichtig, dass das hier mit bedacht wird auch im Hinblick auf zukünftige Studien.

**Moderator Jürgen Windeler:** Ich möchte noch mal eine Rückfrage stellen, weil ich ein bisschen irritiert bin von der Diskussion, die sich jetzt auf die – Sie haben gesagt – Weiterentwicklungsnotwendigkeit – das Wort haben Sie nicht benutzt, aber so ähnlich haben Sie das gesagt – bezieht. Sie haben auch gesagt, wenn ich die Kollateralen heute messe, dann kommt vielleicht etwas anders heraus als übermorgen, oder mit einem anderen Verfahren. Ich frage mich jetzt ein bisschen, wenn Sie anfangs beim ersten Tagesordnungspunkt gesagt haben, diese Indikationsstellung, was die Kollateralen angeht, ist sehr bedeutend für die Entscheidung, und jetzt den Eindruck für mich persönlich erwecken, dieses Verfahren, wie wir das feststellen können, hat aber ziemliche Schwächen, wie es zu dieser klaren Möglichkeit der Indikationsstellung kommt.

**Felix Herth:** Das muss man ein bisschen richtigstellen. Vielleicht haben Sie Herrn Grah missverstanden. Wenn man die randomisiert-kontrollierten Studien, die zu den Ventilen publiziert wurden, die jetzt vorgestellt wurden, durchgeht, da gibt es inzwischen publizierte IMPACT und STELVIO – demnächst wird es die REACH geben –, wo die Patienten genau mit Chartis oder mit Fissurenanalyse randomisiert wurden. Dann sehen wir, dass wir nie eine 100%-Garantie haben. Wir schaffen es, auf 80 %, 85 % Responderrate zu kommen. Ich glaube, da sitzt man wirklich am oberen Limit. Das heißt, was wir akzeptieren müssen als Mediziner, ist, wie viele Pre-Messungen wir durchführen. Wir haben einfach keine 100%-Garantie. Damit muss man sich überlegen, was mag der Grund sein, warum wir nicht 100 % richtig Pre-screenen. Und dann muss man natürlich die Methoden bezüglich ihrer Effektivität hinterfragen. Da wissen wir alle, Chartis hat Schwächen, wenn viel Sekret vorliegt, weil dann der Messfluss beeinträchtigt wird. Die Fissurenanalyse hängt ab von der Qualität des Radiologen. Das sind viele Faktoren, die wir einschließen. Daher kombinieren die meisten Zentren ja auch, das Pre-Screenen mit CT und dann eine Chartis-Messung ihre Pre-Screen noch mal bestätigen müssen. Aber man muss einfach schon anerkennen, dass wir nie eine 100%-Erfolgsrate aufweisen werden mit den Testmethoden. Da müssen die Testmethoden sicher irgendwo eine Schwäche haben, wobei ich die jetzt nicht als große Schwäche, sondern als kleine Schwäche bezeichnen würde.

**Matthias Brand:** Ich würde gerne ergänzen: Ich habe eine Literaturstelle in Erinnerung, die die Übereinstimmung der beiden Methoden Chartis und CT ungefähr bei plus/minus 90 % angibt, also bei 10, vielleicht maximal 15 % gibt es ein Mismatch. Ich glaube, es sind sich alle einig, wenn beide Messmethoden konkordant ausfallen und dann eine Kollateralventilation ausgeschlossen wird, dass dann im Moment eine ganz gute Indikationsstellung begründet werden kann.

**Stefan Sauerland:** Mich würde noch interessieren: Wenn Sie sagen, man hat in manchen Fällen nach der Intervention auf einmal den Eindruck, dass man den Patienten vielleicht doch nicht richtig ausgewählt hat für die Intervention, da, glaube ich, würde das regelhaft nicht möglich sein, dann festzustellen, ob es jetzt an der Intervention liegt, dass ein Patient kein Responder ist, oder ob es am diagnostischen Test liegt. Da hatte mich gerade verwundert, dass Sie sagten, das wird man bei 80, 90, 95 % feststellen können. Aber ich weiß bei diesen verbliebenen 10 oder 5 % der Patienten ja gar nicht, woran das gelegen hat, dass die Therapie nicht erfolgreich war. Lag es an der falschen diagnostischen Zuordnung oder daran, dass das Therapieverfahren in diesem Fall versagt hat oder eine Komplikation produziert hat?

**Felix Herth:** Wir wissen von den Patienten ... Das weiß man ja aus der VENT-Studie. Es geht ja praktisch jetzt nur um die Ventile in dieser Gruppe. Die Ventile platzieren Sie, die spreizen sich auf im Bronchialsystem, die können ein bisschen verrutschen. Was wir in der klinischen Routine machen – das ist jetzt natürlich nicht publiziert. In einer der amerikanischen Studien ist das im Protokoll. Wenn Sie die Patienten bestmöglich präselektionieren, der Patient hat dann keinen Erfolg. Das heißt, die Patienten werden rebronchoskopiert nach sechs bis acht Wochen. Das sehen Sie dann in der Hälfte der Patienten, die Sie als Nicht-Responder

gewertet haben, dass irgendwie ein Ventil verkippt ist oder irgendwas ist. Wenn wir außerhalb von Studien anwenden, dann erfolgt das bereits so. Dann können Sie schon sehen, dass Sie die Responderrate weiter hochtreiben können. Sie werden immer ein paar Patienten haben, wo nicht von dem Verfahren profitiert. Da wird sicher vieles eine Rolle spielen, Perfusionsverteilung und, und, und. Ich glaube, für so ein Verfahren in dieser Situation, wenn man jetzt über alle Verfahren sieht – auch bei den Chirurgen hat man ja ein paar, die letztendlich nicht davon profitieren. Wenn man sagt, man bringt ein Verfahren auf eine Erfolgsrate von über 90 %, dann ist das, glaube ich, was, was problemlos zu akzeptieren wäre.

**Uta Liebers:** Sie hatten angedeutet, dass Sie es für wünschenswert erachten, dass verschiedene Methoden miteinander verglichen werden, Lungenvolumenreduktionsmethoden. Ich halte das für ausgesprochen problematisch, weil der pathophysiologische Ansatz ganz unterschiedlich ist. Mein Ziel als Arzt ist doch, so viel wie möglich Nutzen bei möglichst geringem Schaden. Also werde ich das auswählen, wo ich den größten Erfolg haben werde. Und dass man das randomisiert gegeneinanderstellen kann, halte ich eigentlich für nicht möglich. Die Perspektive für die Verfahren sehe ich eher darin, dass man sich im Rahmen von Zentren interdisziplinär abspricht, ähnlich wie das beim Tumorboard ist, die Kompetenzen eines Standorts bündelt im Umgang mit diesen einzelnen Verfahren, die ja unterschiedlich sind, und dann für jeden Patienten das Optimum wählen wird und dabei natürlich auch eine Lernphase durchläuft. Inwiefern man das randomisiert für Sie zubereiten kann, ist mir eigentlich nicht zugänglich.

**Stefan Sauerland:** Da haben Sie mich ein bisschen missverstanden. Es ging mir primär um die Patienten, wo aufgrund der Diagnostik die Indikationsstellung etwas unscharf ist, wo also sowohl das eine als auch das andere Verfahren denkbar ist, je nachdem, welchem diagnostischen Vortest man dort Glauben schenkt. Dass es Indikationsbereiche gibt, wo die einen Verfahren oder die anderen Verfahren ganz klar zu bevorzugen sind, das haben wir schon vor einer halben Stunde erörtert. Insofern haben Sie mich da missverstanden.

Der andere Aspekt, der jetzt genannt wurde, mit den Zentren ist sicherlich ein Punkt, der hier nicht hingehört, weil das wird am Ende in Berlin entschieden, inwieweit dort über Zentrenvorgaben eine Konzentrierung oder eine interdisziplinäre Erbringung dieser Leistungen vorgeschrieben oder eingegrenzt wird. Für die Bewertung bei uns ist das ein nachgeordneter Punkt. Höchstens in dem Sinne wäre es bei uns relevant, dass wir Studien hätten, wo eben Interventionalisten eine Therapie durchführen, die sie kaum selbst beherrschen. Das würde natürlich dann ein Problem sein für das Verfahren, wenn dort schlechte Ergebnisse herauskommen, und das liegt nicht an dem Verfahren, sondern an denjenigen, die das Verfahren erbracht haben. Aber das ist etwas, was wir uns im Rahmen der Studienbewertung sehr genau angucken.

**Moderator Jürgen Windeler:** Noch eine Ergänzung: Ich kann Ihnen Hinweise Richtung individueller Bewertung der Situation zur Auswahl einer geeigneten Behandlung und auf Boards gut nachvollziehen. Da sind wir, glaube ich, auf einer Linie. Die entscheidende Frage

ist – Sie haben eben gesagt, Optimum benutzt: Woher Sie wissen, was das Optimum für welchen Patienten ist? Und da reicht die Pathophysiologie auf gar keinen Fall aus, sondern dazu brauchen Sie Empirie, und zwar – das ist unsere Vorstellung – möglichst zuverlässige Empirie. Das ist das, wofür wir werben. Und die zuverlässige Empirie betrifft die Nutzaussagen zu den einzelnen Verfahren. Die sollte möglichst einen Vergleich der Nutzaussagen zu verschiedenen Verfahren in einer vergleichbaren Indikation betreffen. Und wenn Sie Differenzierungen machen bezüglich der Indikation, dann heißt das empirische Anforderungen an die Zuverlässigkeit der dafür verwendeten diagnostischen Tests – hatten wir gerade. Diese ganze Gemengelage, die dann zu einem Optimum in der individuellen Entscheidungssituation führen kann, braucht erst mal ein Optimum an Daten. Deswegen mag es durchaus sein, wird auch irgendwann so sein, dass bestimmte Dinge als geklärt betrachtet sein können. Dann wird man dafür eben keine Studie mehr machen müssen. Meistens bleibt in solchen Anwendungsbereichen eine ganze Reihe von Fragen offen, für die man dann sinnvollerweise klinische Studien macht, welcher Art auch immer.

Gibt es weitere Wortmeldungen? – Das ist nicht der Fall. Dann schlage ich vor, die Erörterung zu beschließen. Ich bedanke mich sehr für Ihre Teilnahme, für Ihre Diskussionsbereitschaft, für Ihre Hinweise und sage Ihnen zu, dass wir einen ausreichend differenzierten Bericht vorlegen, und wünsche Ihnen einen guten Heimweg.

**Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen .....</b>	<b>A 2</b>
<b>A.1.1 – Charité – Universitätsmedizin Berlin; Medizinische Klinik mit             Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie.....</b>	<b>A 2</b>
<b>A.1.2 – Deutsche Atemwegsliga e. V. ....</b>	<b>A 5</b>
<b>A.1.3 – Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.,             Bundesverband der Pneumologen, Schlaf- und Beatmungsmediziner und             Verband Pneumologischer Kliniken e. V.....</b>	<b>A 11</b>
<b>A.1.4 – Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie e. V.....</b>	<b>A 32</b>
<b>A.1.5 – Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe gGmbH.....</b>	<b>A 35</b>
<b>A.1.6 – Lungenklinik Hemer .....</b>	<b>A 39</b>
<b>A.1.7 – Olympus Deutschland GmbH .....</b>	<b>A 41</b>
<b>A.1.8 – PneumRx GmbH.....</b>	<b>A 50</b>
<b>A.1.9 – PulmonX GmbH .....</b>	<b>A 77</b>
<b>A.1.10 – Thoraxklinik-Heidelberg gGmbH.....</b>	<b>A 92</b>
<b>A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen.....</b>	<b>A 100</b>
<b>A.2.1 – Gesierich, Wolfgang .....</b>	<b>A 100</b>
<b>A.2.2 – Liebers, Uta .....</b>	<b>A 104</b>

## **A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen**

### **A.1.1 – Charité – Universitätsmedizin Berlin; Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie**

#### **Autoren:**

- Hübner, Ralf-Harto
- Diller, Ines-Maria

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im  
Gesundheitswesen  
– Stellungnahme zum Vorbericht N14-04

Prof. Dr. med. Jürgen Windeler  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

**Geschäftsbereich Unternehmenscontrolling**  
Leitung: Robert Jacob  
Abteilung Medizinisches Leistungsmanagement  
Leitung: Rolf Grube

Bearbeiterin: Ines-Maria Diller

Tel. (030) 450 570  
Fax (030) 450 570  
@charite.de  
[www.charite.de/medizincontrolling](http://www.charite.de/medizincontrolling)  
Datum: 05.08.2016

## **Stellungnahme zum Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Bewertung der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem**

Hiermit nehmen wir als betroffenes Krankenhaus Stellung zum oben genannten Vorbericht.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) sind unheilbare, progredient fortschreitende Erkrankungen, die durch eine irreversible Obstruktion der Atemwege mit zunehmender Überblähung gekennzeichnet sind. Die wirksamste Therapiemaßnahme ist der Verzicht beziehungsweise die Vermeidung von Tabakrauch.

Im Endstadium dieser Erkrankung gibt es für die Patienten kein wirkungsvolles Therapiekonzept, insbesondere wenn alle anderen Therapieoptionen (Medikation, Physiotherapie, Rehabilitation u.a.m.) ausgeschöpft sind. Die endoskopische Lungenvolumenreduktion zur Verbesserung der Atemmechanik durch verschiedene bronchoskopische Verfahren (Ventile, Spiralen, Wasserdampf) stellt für COPD-Patienten mit ausgeprägter emphysematöser Komponente eine berechtigte Hoffnung zur Besserung ihrer teils dramatischen Einschränkungen im Lebensalltag dar.

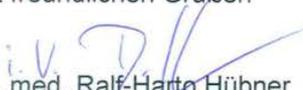
Alle bronchoskopischen Verfahren sind jedoch teuer, teils mit ernsthaften Komplikationen verbunden und es ist unklar, ob und wie lange welche Patienten profitieren. Eine Optimierung der medikamentösen Therapie ist vor jedem Verfahren zwingend notwendig. Wir haben in eigenen Studien zeigen können, dass nur wenige Patienten für bronchoskopische Interventionen in Frage kommen und eine sorgfältige Patientenselektion Voraussetzung für einen erfolgreichen Eingriff ist (s. verschiedene Studien laut beigelegter Liste). Zentral für die Auswahl geeigneter Patienten sind unter anderem Nichtraucherstatus, Erfassung und kritische Wertung des individuellen Komorbiditätsprofils (u.a. kardiovaskuläre Erkrankungen, Adipositas, Kachexie, Gerinnungsstörungen, psychosoziale Probleme, Depression), Erfassung des bronchopulmonalen Keimpektrums, Ausschluss einer relevanten pulmonalen Hypertonie, Ausschluss einer aktiven Tumorerkrankung, Ausmaß und Verteilung des Lungenemphysems, Verhältnis zwischen Ventilation und Perfusion und die Untersuchung auf Kollateralventilation.

Die Weiterentwicklung der Selektionskriterien zur besseren Vorhersage des Therapieerfolgs ist weiterhin erforderlich. Vor einer Therapie sollen die Patienten in einem mehrköpfigen Expertenteam besprochen werden, die dann gemeinsam die Art des Verfahrens festlegen. Wir empfehlen langfristige, regelmäßige Nachkontrollen, um mehr Daten über Langzeitkonsequenzen zu erfahren. Dabei wird der Therapieerfolg neben der des 6-Minuten-Gehtests auch an Veränderungen der Lungenfunktion (insbesondere Einsekundenkapazität (FEV1)), den Anwendungen von Fragebögen und

durch CT gestützte Volumetrieanalysen gemessen. Zentren, die sich auf einheitliche Qualitätsindikatoren bzw. Standards festlegen sollen ihre Daten in einem Firmen unabhängigen Register einbringen.

Für den Berliner Raum wurde bereits von unserer Klinik das KEB (Kooperierende Emphysemzentren Berlins) mitgegründet, in der die sich die Gründungsmitglieder zu gemeinsamen Qualitätsstandards verpflichtet haben.

Mit freundlichen Grüßen

  
Dr. med. Ralf-Harto Hübner  
Medizinische Klinik m. S. Infektiologie und Pneumologie  
Charité Campus Virchow-Krankenhaus

  
Ines-Maria Diller  
Fachärztin /Gesundheitsökonomin

#### Literaturliste:

1. Thomsen C, Theilig D, Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N, Schreiter V, Schürmann D, Temmesfeld-Wollbrueck B, Hippenstiel S, Suttorp N, Hübner RH. Lung Perfusion and Emphysema Distribution Affect the Outcome of Endobronchial Valve Therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1245-59
2. Hubner RH, Herzog D. COPD treatment: about collateral channels and collapsing airways. *Eur Respir J*. 2016;47(6):1606-10.
3. Shah PL, Gompelmann D, Valipour A, McNulty WH, Eberhardt R, Grah C, Egan J, Ficker JH, Wagner M, Witt C, Liebers U, Hopkins P, Gesierich W, Phillips M, Stanzel F, Petermann C, Strange C, Snell G, Herth FJ. Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month results. *Lancet Respir Med*. 2016, in print
4. Herzog D, Thomsen C, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N, Froeling V, Schuermann D, Temmesfeld-Wollbrück B, Hippenstiel S, Suttorp N, Hübner RH. Outcomes of Endobronchial Valve Treatment Based on the Precise Criteria of an Endobronchial Catheter for Detection of Collateral Ventilation under Spontaneous Breathing. *Respiration*. 2016;91(1):69-78
5. Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schuermann D, Temmesfeld-Wollbrueck B, Froeling V, Schreiter NF, Neumann K, Hippenstiel S, Suttorp N, Hübner RH. Modifying Post-Operative Medical Care after EBV Implant May Reduce Pneumothorax Incidence. *PLoS One*. 2015; 26:10(5)
6. Doellinger F, Hübner RH, Kuhnigk JM, Poellinger A. Lung Volume Reduction in Pulmonary Emphysema from the Radiologist's Perspective. *Rofo*. 2015; 187:662-675
7. Schreiter V, Steffen I, Hübner RH, Bredow J, Heimann U, Kroencke TJ, Poellinger A, Doellinger F, Buchert R, Hamm B, Brenner W, Schreiter NF. Ventilation/perfusion SPECT/CT in patients with pulmonary emphysema. Evaluation of software-based analysing. *Nuklearmedizin*. 2015; 54:31-5
8. Froeling V, Heimann U, Hübner RH, Kroencke TJ, Maurer MH, Doellinger F, Geisel D, Hamm B, Brenner W, Schreiter NF. Ventilation/perfusion SPECT or SPECT/CT for lung function imaging in patients with pulmonary emphysema? *Ann Nucl Med*. 2015;29(6):528-34
9. Herzog D, Döllinger F, Pöllinger A, Temmesfeld-Wollbrück B, Suttorp B, Hübner RH. Interventional bronchological therapy. A critical evaluation. *Pneumologie* 2014; 11:135–143

### **A.1.2 – Deutsche Atemwegsliga e. V.**

#### **Autoren:**

- Criece, Carl-Peter
- Kardos, Peter
- Worth, Heinrich

Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib	Ressort	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib
IL <b>SHw</b>					GI				
AM					Komm				
NMV					VW				
VuG					Stb. IB				
Biometrie					Stb. IM				
Stb. Recht					Stb. QS				

EINGEGANGEN  
- 5. Aug. 2016

Projektnummer N14-04

Projektbezeichnung:

Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schwerem Lungenemphysem

## Stellungnahme

### der Deutschen Atemwegsliga (DAL)

#### Ziele der Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem

Patienten mit schwerem Lungenemphysem auf dem Boden einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) im Stadium C oder D (1) leiden aufgrund der starken Überblähung unter einer ausgeprägten Dyspnoe mit hochgradiger Einschränkung ihrer Belastbarkeit, ihrer Mobilität und damit auch ihrer Lebensqualität. Sie weisen außerdem eine schlechte Prognose aufgrund ihres schweren Emphysems, ihrer häufigen Komorbiditäten, ihrer körperlichen Inaktivität und möglicher Komplikationen, wie Pneumonie und respiratorisches Versagen, auf (2).

Selbst eine maximale medikamentöse Therapie führt bei Patienten mit schwerem Emphysem häufig nicht zu einer wesentlichen Besserung von Dyspnoe und Belastbarkeit. Letztere kann durch eine zielgerichtete, intensive pneumologische Rehabilitation bei einigen Patienten zumindest partiell gebessert werden (3). Ein erheblicher Anteil von Patienten mit schwerem Emphysem ist auch nach Ausschöpfung dieser Maßnahmen infolge der Dyspnoe so stark eingeschränkt, dass der Bedarf einer zusätzlichen Behandlung zur Verbesserung der Lebensqualität besteht. Das Ziel der Lungenvolumenreduktion besteht in einer Reduktion der Lungenüberblähung und hierdurch bedingter Verbesserung der Atemmechanik, gefolgt von einer Verbesserung der Belastbarkeit und der Lebensqualität der schwerkranken Patienten.

#### Anmerkungen zum IQWiG- Vorbericht

- 1) Die Nutzenbewertung der chirurgischen und endoskopischen Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (LVR) in einem Bericht legt einen Vergleich der

Verfahren nahe. Dieser kann aber, wie auch im Bericht angegeben, nicht durch direkte Vergleichsstudien, die die Wertigkeit beider Verfahren in einem randomisiert kontrollierten Studiendesign vergleichen, erfolgen.

- 2) Angesichts der relativ hohen perioperativen Sterblichkeit und der Auswahl überwiegend heterogener, überwiegend oberfeldbetonter Emphyseme für die chirurgische LVR sind die für die endoskopische LVR ausgewählten Patienten oft schwerer erkrankt. Außerdem kommt die endoskopische LVR auch bei homogenem Emphysem zum Einsatz.

Es ist ferner zu berücksichtigen, dass die chirurgische LVR ein seit mehr als 10 Jahren etabliertes und standardisiertes Verfahren darstellt, während die endoskopische LVR bezüglich der Indikationsstellung, der Auswahl der Techniken in Abhängigkeit von Ausmaß und Lokalisation des Emphysems sowie vom Gesamtzustand des Patienten noch bis zum Zeitpunkt des Berichts und wahrscheinlich darüber hinaus Modifikationen unterliegt. Insofern sollten Verfahren wie die bilaterale partielle Volumenreduktion durch Ventile, die wegen Erfolgslosigkeit nicht mehr durchgeführt werden (4,5), nicht der Gegenstand der Bewertung sein.

- 3) Bei der Auswahl der Verfahren zur endoskopischen Volumenreduktion ist kritisch anzumerken, dass die LVR durch bronchoskopische Thermoablation vor Durchführung weiterer Studien zur Beurteilung der Effektivität sowie zur Festlegung der Indikation für die zu behandelnden Subgruppen von Patienten nicht etabliert und damit nicht flächendeckend nutzbar ist. Eine Bewertung des Nutzens dieses Verfahrens zur Behandlung des schweren Emphysems erscheint daher derzeit noch nicht notwendig.
- 4) Es bestehen heute zwei gängige Therapiekonzepte zur endoskopischen LVR:
  - die unilaterale Ventilimplantation mit vollständigem Verschluss eines Lungenlappens bei fehlender Kollateralventilation
  - die uni- oder bilaterale Implantation von Spiralen

Hierzu wurden lediglich zwei randomisiert kontrollierte Studien berücksichtigt. Die anderen Studien unter Einschluss der VENT- Studien bilden wegen der nicht mehr aktuellen Patientenauswahl – Kriterien den heutigen Einsatz der Techniken nicht korrekt ab und führen damit auf die heute übliche Technik bezogen - zu falsch negativen Beurteilungen.

Andererseits: Auch, wenn wir prinzipiell anerkennen, dass die Literaturrecherche durch IQWiG bereits zum Zeitpunkt des Erscheinens der nachfolgend aufgeführten Studien abgeschlossen war, bitten wir bei der Korrektur des Vorberichts vom 30.6.2016 die unten aufgeführten Studien (6,7,8) für die Beurteilung der Ventilimplantation und für die Beurteilung der Spiralen (Coils) (9) unbedingt zu berücksichtigen.

- 5) Das im Vorbericht angeführte hohe Verzerrungspotential wurde kritisch dargestellt. Hierzu möchten wir aus klinischer Sicht Folgendes anmerken:
  - a) Im Gegensatz zu pharmakologischen Studien ist in der interventionellen Pneumologie eine aus statistischer Sicht wünschenswerte Verblindung weder der behandelnden noch der auswertenden Ärzte oder der Patienten möglich.
  - b) Sham Bronchoskopien stoßen notwendigerweise auf ethische Grenzen bei schwerkranken Patienten, die die Zielpopulation der endoskopischen Volumenreduktion darstellen.
  - c) Für das Follow-up von Patienten mit endoskopischer Volumenreduktion sind wiederholte Röntgenuntersuchungen erforderlich. Eine Verblindung ist nicht möglich, da die Implantate im Röntgenbild sowohl für die auswertenden Ärzte als auch für die Patienten leicht erkennbar sind.
  - d) Bei diesen Interventionsstudien sind im Gegensatz zu Studien zur Bewertung von Medikamenten deutlich kleinere Patientenzahlen zu erwarten.
- 6) Die von den Autoren angegeben minimal relevante Differenz von 30 m im 6-Minuten-Gehtest liegt über der im Rahmen von Interventionsstudien anerkannten Differenz von 26 m (10).

Die statistische Bewertung der Datenlage berücksichtigt nicht, dass sich seit der Publikation der ersten Studien die Indikationsstellung, die Auswahl geeigneter Patienten und Endpunkte, die Auswahl und Durchführung des Verfahrens und das Management der Patienten grundsätzlich geändert haben. Ergebnisse dieser Entwicklung wurden kürzlich in vier neuen randomisierten kontrollierten Studien publiziert (6-9). Diese Studien konnten bislang - aus Gründen des

kürzlich zurückliegenden Erscheinungsdatums von IQWiG - nicht berücksichtigt werden und sollten im IQWiG Bericht jetzt bewertet werden.

Im Gegensatz zu den frühen Studien fallen die Ergebnisse der endoskopischen Volumenreduktion laut der erwähnten Studien und der klinischen Erfahrung in Deutschland dann positiv aus, wenn sie in Zentren durchgeführt werden die über ein interdisziplinäres Team (Pneumologe, Radiologe, Thoraxchirurg) und eine Expertise in der endoskopischen und chirurgischen Lungenvolumenreduktion verfügen.

Zusammengefasst berücksichtigt der Vorbericht den neuesten, heute üblichen Entwicklungsstand der endoskopischen Techniken nicht. Kürzlich publizierte randomisierte kontrollierte Studien sollten zusätzlich bewertet werden. Das Bemessen des Verzerrungspotentials sollte die speziellen Umstände endoskopischer Interventionsstudien (im Gegensatz zu pharmakologischen Studien) berücksichtigen.

Nach dem bisherigen Entwicklungsstand sollten die bronchoskopischen Verfahren zur Lungenvolumenreduktion Patienten mit schwerem Lungenemphysem nach Ausschöpfung aller konservativen medikamentösen und nichtmedikamentösen Behandlungsoptionen unter Einschluss der pneumologischen Rehabilitation wegen des hohen Leidensdrucks nicht vorenthalten werden. Diese Verfahren sollten in Zentren mit entsprechender Expertise eingesetzt werden. Eine Übernahme der Kosten durch die Kostenträger ist unter den genannten Bedingungen zu empfehlen.

## Literatur

- 1 Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2016. <http://www.goldcopd.org>
- 2 Gimeno-Santos E, Frei A, Steurer-Stey C, et al. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Thorax*. 2014;69(8):731-739.
- 3 McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane Library*. 2015.
- 4 Wood DE, Nader DA, Springmeyer SC, et al. The IBV Valve trial: a multicenter, randomized, double-blind trial of endobronchial therapy for severe emphysema. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2014;21(4):288-297.
- 5 Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M, Heussel CP, Herth FJ. Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. *Chest*. 2012;142(4):900-908.
- 6 Klooster K, ten Hacken NH, Hartmann JE et al. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med* 373: 2325-2335(2015)
- 7 Deslee G, Mal H, Dutau H et al. REVOLVENS study group. Lung volume reduction coil treatment versus usual care in patients with severe emphysema: the REVOLVENS randomized controlled trial. *JAMA* 315: 175-184(2016)
- 8 Hartmann, JE, Klooster, K, Slebos, DJ et al. Improvement of physical activity after endobronchial valve treatment in emphysema patients. *Respiratory Medicine* 117 (2016) 116e-121
- 9 Sciruba FC, Criner GJ, Strange C et al. Effect of endobronchial coils vs usual care in patients with severe emphysema. *JAMA* [http://jama.jamanetwork.com\(2016\)](http://jama.jamanetwork.com(2016))
- 10 Puhan MA, Chandra D, Mosenifar Z et al. <The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur Respir J* 37: 784-790

**A.1.3 – Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V., Bundesverband der Pneumologen, Schlaf- und Beatmungsmediziner und Verband Pneumologischer Kliniken e. V.**

**Autoren:**

- Eberhardt, Ralf





Bundesverband der Pneumologen,  
Schlaf- und Beatmungsmediziner



**DGP**

DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR PNEUMOLOGIE UND  
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin

## **Pathophysiologische Grundlagen der endoskopischen Lungenvolumenreduktion**

Die endoskopische Lungenvolumenreduktion (ELVR) stellt ein Verfahren zur interventionellen Therapie des schweren Lungenemphysem bei Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) im Stadium C oder D dar. Das Ziel der endoskopischen Lungenvolumenreduktion ist dabei - ähnlich wie bei der chirurgischen Lungenvolumenreduktion (LVRS) - eine Reduktion der Lungenüberblähung sowie eine Verbesserung der Atemmechanik, um so eine Steigerung insbesondere der Lebensqualität und der Belastbarkeit der Patienten zu erzielen. Die ELVR stellt dabei ein alternatives, aber auch ein komplementäres Verfahren zur LVRS dar.

Patienten mit einem schwergradigem Lungenemphysem leiden aufgrund der starken Überblähung unter einer ausgeprägten Dyspnoe mit Einschränkung ihrer Belastbarkeit<sup>1</sup>. Durch die Zerstörung der Lunge mit einem Kollaps der kleinen Atemwege sowie durch die Atemwegsobstruktion kann das Residualvolumen als Ausdruck der Lungenüberblähung die totale Lungkapazität (TLC) im Gesunden sogar übersteigen. Das bedeutet, dass für den Patienten auch nach max. Ausatmung eine Einatmung und somit eine ausreichende Ventilation kaum möglich ist. Dieser Zustand ist in Ruhe oft noch kompensiert, führt aber bereits bei geringster Anstrengung zu einer ausgeprägten Atemnot. Durch die verschlechterte Atemmechanik kommt es zudem zu einer dauerhaften Überbeanspruchung der Atemmuskulatur (Atempumpe).

Patienten mit einem schwergradigen Lungenemphysem sind daher vor diesem pathophysiologischen Hintergrund hochgradig in ihrer Mobilität und Belastbarkeit eingeschränkt. Häufig sind die Patienten bei Verrichtungen im Alltag auf Hilfe angewiesen. Dies führt zu einer erheblichen Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität.

Die Patienten sind jedoch nicht nur in ihrer Lebensqualität eingeschränkt, sondern zeigen auch eine erhöhte Sterblichkeit aufgrund ihrer Grunderkrankung, den Komorbiditäten sowie den möglichen Komplikationen (z.B. Pneumonien, respiratorisches

Prof. Dr. B. Jany  
*Präsident*

Prof. Dr. K. F. Rabe  
*Stellv. Präsident*

Prof. Dr. F. J. F. Herth  
*Generalsekretär*

PD Dr. T. Köhnlein  
*Schatzmeister*

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29364094 · [office@dgpberlin.de](mailto:office@dgpberlin.de) · [www.pneumologie.de](http://www.pneumologie.de)

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622

Bankverbindung: [REDACTED]



Bundesverband der Pneumologen,  
Schlaf- und Beatmungsmediziner



**DGP**

DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR PNEUMOLOGIE UND  
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin

Versagen, etc.). Die Mortalität kann dabei anhand von Scores (BODE, ADO), die neben der Lungenfunktion auch Alter, Gewicht, Belastbarkeit und Atemnotempfinden berücksichtigen, abgeschätzt werden<sup>2-3</sup>. Die Patienten, die für eine endoskopische Lungenvolumenreduktion in Frage kommen, befinden sich in der Regel in den höchsten Stadien 2 und 3 des BODE-Index (Range 0-3). Dabei beträgt im Stadium 3 des BODE-Index die Sterblichkeit nach 52 Monaten 80%<sup>2</sup>. Das Überleben mit einer schweren COPD ist damit vergleichbar mit dem Überleben bei einem malignen Tumor.

Die leitliniengerechte medikamentöse Therapie und nicht-medikamentöse Therapie im Stadium C und D führen bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem zu keiner Beschwerdefreiheit, vielmehr leiden die Patienten weiterhin unter einer schweren Dyspnoe und Einschränkung ihrer Belastbarkeit. Darüber hinaus wird durch eine inhalative Pharmakotherapie das Überleben nicht positiv beeinflusst<sup>4-5</sup>. Somit besteht der Bedarf einer zusätzlichen bzw. erweiterten Therapie zur Verbesserung der Lebenssituation. Das Ziel der Lungenvolumenreduktion ist eine Reduktion der Lungenüberblähung mit Verbesserung der Atemmechanik, gefolgt von einer besseren Belastbarkeit und somit Lebensqualität der schwerkranken Patienten. Die Verfahren zur endoskopischen Lungenvolumenreduktion sind dabei bei ausgewählten Patientengruppen als additive interventionelle Therapie zu verstehen, mit dem Ziel die pathophysiologische Ursache der Dyspnoe, nämlich die Lungenüberblähung, zu reduzieren.

## **Verfahren zur endoskopischen Lungenvolumenreduktion**

In den letzten zwölf Jahren sind eine Vielzahl von Verfahren zur Lungenvolumenreduktion entwickelt worden, von denen sich aber nicht alle im klinischen Alltag durchsetzen konnten. Die derzeit angewendeten und auch die bereits wieder verlassenen, endoskopischen Verfahren werden daher im folgenden Abschnitt kurz dargestellt:

Prof. Dr. B. Jany  
*Präsident*

Prof. Dr. K. F. Rabe  
*Stellv. Präsident*

Prof. Dr. F. J. F. Herth  
*Generalsekretär*

PD Dr. T. Köhlein  
*Schatzmeister*

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29364094 · [office@dgpberlin.de](mailto:office@dgpberlin.de) · [www.pneumologie.de](http://www.pneumologie.de)

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622  
Bankverbindung



Bundesverband der Pneumologen,  
Schlaf- und Beatmungsmediziner



**DGP**

DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR PNEUMOLOGIE UND  
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin

1. Unilaterale Ventilbehandlung mit vollständigem Verschluss eines Lungenlappens mittels endobronchialen (EBV) oder intrabronchialen Ventilen (IBV).

Der Einsatz der endo- bzw. intrabronchialen Ventile soll zu einer Entblähung des nachgeschalteten Lungenlappens führen. Dieses Verfahren imitiert somit die chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS) bzw. eine Lobektomie bei erzielter kompletter Atelektase. In einer retrospektiven Analyse konnte dabei nachgewiesen werden, dass das Ausmaß der Volumenreduktion im behandelten Lungenlappen (Target Lobe Volume Reduction (TLVR)) entscheidend für die postinterventionelle Verbesserung der Lungenfunktion, der Belastbarkeit und der Lebensqualität ist<sup>6</sup>. Voraussetzung für einen ausreichenden Ventileffekt ist aber eine fehlende Kollateralventilation, d.h. eine fehlende Querbelüftung durch den ipsilateralen Lungenlappen. Eine bestehende Kollateralventilation hebt bei einem Verschluss der Bronchien den Ventileffekt auf, da Luft aus dem anliegenden Lungenlappen jenseits der Bronchien in den blockierten, emphysematös zerstörten Lungenlappen einströmen kann. Somit wird dieses Verfahren mittlerweile nur noch bei Patienten mit radiologisch nachgewiesener kompletter Fissur und/oder bei endoskopischem Nachweis einer fehlenden Kollateralventilation eingesetzt<sup>7</sup>.

Diese Erkenntnis ist Folge von post-hoc-Analysen, der in dem Vorbericht aufgeführten Studien von Scirba (2010)<sup>8</sup> und Herth (2012)<sup>9</sup>. Der Ausschluss einer Kollateralventilation als Grundvoraussetzung für eine endo- oder intrabronchiale Ventiltherapie bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem ist daher in der klinischen Praxis seit Jahren etabliert<sup>7</sup>. In einer randomisiert-kontrollierten Studie wurde dieses Ein- bzw. Ausschlusskriterium jedoch erstmals bei der BeLieVeR-HiFi-Studie (Davey 2015)<sup>10-11</sup> angewendet, welche in dem Vorbericht als eine von neun Studien zur Beurteilung der ELVR berücksichtigt wurde. In dieser Studie konnte ein mittlerer Anstieg des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde (FEV1) von 24,8% gesehen werden, was wie die Verbesserung in der 6-Minutengestrecke signifikant war. Ent-

Prof. Dr. B. Jany  
Präsident

Prof. Dr. K. F. Rabe  
Stellv. Präsident

Prof. Dr. F. J. F. Herth  
Generalsekretär

PD Dr. T. Köhnlein  
Schatzmeister

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29364094 · [office@dgpberlin.de](mailto:office@dgpberlin.de) · [www.pneumologie.de](http://www.pneumologie.de)

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622  
Bankverbindung



Bundesverband der Pneumologen,  
Schlaf- und Beatmungsmediziner



**DGP**

DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR PNEUMOLOGIE UND  
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin

sprechende Folgestudien sind derzeit am Laufen bzw. bereits abgeschlossen und

werden die positiven Ergebnisse von Davey et al. bestätigen:

STELVIO – publiziert (New Engl J Med 2015)<sup>12</sup>

IMPACT – abgeschlossen und zur Publikation eingereicht (Am J Respir Crit Care Med); Abstract auf dem Kongress der European Respiratory Society 2016 akzeptiert.

TRANSFORM – Patientenrekrutierung abgeschlossen

LIBERATE – Patientenrekrutierung vermutlich Ende 2016 abgeschlossen

2. Bilaterale Ventiltherapie mit unvollständigem Verschluss zweier kontralateraler Lungenlappen (IBV).

Initial wurden intrabronchiale Ventile zur Vermeidung der Komplikation eines Pneumothorax bei bilateralen Behandlungen nur zum inkompletten Verschluss der Lungenlappen eingesetzt. Durch das Offenbleiben eines zuführenden Bronchus kommt es nicht zu einer Atelektasenbildung, somit aber auch zu keiner ausreichenden Lungenvolumenreduktion (TLVR). In einer randomisierten Studie (n=22; Eberhardt 2012) konnte gezeigt werden, dass eine bilaterale Behandlung mit inkomplettem Verschluss ohne Wirkung und somit einer unilateralen Behandlung mit komplettem Verschluss unterlegen ist<sup>13</sup>. Damit wurden bereits die negativen Ergebnisse zweier randomisiert kontrollierten Studien (Ninane 2012<sup>14</sup>, Wood 2014<sup>15</sup>) vorhergesagt, die zwar eine komplikationslose Durchführung der Ventilimplantation, aber auch den fehlenden Nutzen dieses Therapieansatzes belegt haben. Eine bilaterale Ventilbehandlung mit inkomplettem Verschluss der Lungenlappen wird daher heutzutage als obsolet angesehen und nicht mehr durchgeführt und kann daher für eine Beurteilung des Nutzens einer Ventiltherapie bei schwerem Lungenemphysem nicht herangezogen werden<sup>7</sup>.

Prof. Dr. B. Jany  
*Präsident*

Prof. Dr. K. F. Rabe  
*Stellv. Präsident*

Prof. Dr. F. J. F. Herth  
*Generalsekretär*

PD Dr. T. Köhnlein  
*Schatzmeister*

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29364094 · [office@dgpberlin.de](mailto:office@dgpberlin.de) · [www.pneumologie.de](http://www.pneumologie.de)

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622  
Bankverbindung: [REDACTED]



Bundesverband der Pneumologen,  
Schlaf- und Beatmungsmediziner



**DGP**

DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR PNEUMOLOGIE UND  
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin

### 3. Lungenvolumenreduktion mittels Spiralen (Coils)

Bei der Lungenvolumenreduktion mittels Spiralen (LVRC) sollen durch Implantation und das anschließende Zusammenziehen der Coils neben einer Lungenvolumenreduktion die elastischen Rückstellkräfte der emphysematös zerstörten Lunge verbessert werden. Dies führt insbesondere zu einer Verbesserung der Belastbarkeit und Lebensqualität und weniger der Lungenfunktionswerte. In dem Vorbericht ist die erste randomisiert-kontrollierte Studie für die LVRC (Shah 2013) berücksichtigt<sup>16</sup>. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung des Vorberichts waren aber neben kleineren monozentrischen Arbeiten<sup>17-19</sup> bereits drei weitere multizentrische Studie zur Coilimplantation bei schwerem Lungenemphysem veröffentlicht, die in der Analyse jedoch nicht berücksichtigt wurden. Dabei handelt es sich um 2 randomisiert-kontrollierte Studien<sup>20-21</sup> und eine nicht-kontrollierte Studie<sup>22</sup> zur LVRC bei schwerem Lungenemphysem. Die Coilimplantation stellt nach Expertenmeinung insbesondere ein Verfahren für Patienten dar, die für eine Ventilimplantation oder ein chirurgisches Verfahren nicht in Frage kommen. Die Therapie ist dabei unabhängig von einer eventuellen Kollateralventilation.

NCT 013 88 99 – publiziert (Thorax 2014)<sup>22</sup>

REVOLENS – publiziert (JAMA 2016)<sup>21</sup>

RENEW – publiziert (JAMA 2016)<sup>20</sup>

### 4. Polymerische Lungenvolumenreduktion (Polymerschaumbehandlung).

Das Ziel der polymerischen Lungenvolumenreduktion (PLVR) ist bei oberlappenbetontem Lungenemphysem eine lokalisierte Entzündung zu induzieren und durch die nachfolgende Narbenbildung eine Schrumpfung des behandelten Lungparenchyms zu erreichen. Somit kommt es auch zu einer Reduktion des Gesamtvolumens.

Prof. Dr. B. Jany  
*Präsident*

Prof. Dr. K. F. Rabe  
*Stellv. Präsident*

Prof. Dr. F. J. F. Herth  
*Generalsekretär*

PD Dr. T. Köhnlein  
*Schatzmeister*

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29364094 · [office@dgpberlin.de](mailto:office@dgpberlin.de) · [www.pneumologie.de](http://www.pneumologie.de)

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622

Bankverbindung:



Bundesverband der Pneumologen,  
Schlaf- und Beatmungsmediziner



**DGP**

DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR PNEUMOLOGIE UND  
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin

mens in den behandelten Lungenlappen. Dieses Verfahren ist ebenfalls unabhängig von einer Kollateralventilation. Die PLVR wurde in wenigen nicht-kontrollierten<sup>23-24</sup> und einer randomisiert kontrollierten Studie geprüft, welche jedoch vorzeitig aus finanziellen Gründen abgebrochen werden musste (Come 2015)<sup>25</sup>. Derzeit sind weitere klinische Studien geplant, um die Möglichkeiten dieses bisher nicht außerhalb von Studien eingesetzten Verfahrens zu belegen.

##### 5. Bronchoskopische Thermoablation.

Mittels Wasserdampf wird bei der bronchoskopischen Thermoablation (BTVA) ebenfalls eine lokalisierte Entzündung des Lungenparenchyms induziert. Wurde initial ein kompletter Lungenlappen behandelt, wurden zur Vermeidung einer überschießenden Entzündungsreaktion in einer randomisiert-kontrollierten Studie die Segmente schrittweise behandelt (STEP-UP). Dadurch verbesserte sich das Sicherheitsprofil bei gleichzeitig unveränderter Effektivität. Die Studie ist mittlerweile publiziert<sup>26</sup>, das Verfahren bzw. die Studie wurde aber in dem Vorbericht N14-04 noch nicht berücksichtigt. Für eine flächendeckende Behandlung ist dieses Verfahren derzeit mit Sicherheit nicht etabliert, weitere Studien zur Beurteilung der Effektivität sowie zur Definition der zu behandelnden Subgruppen sind zunächst notwendig.

STEP-UP – publiziert (Lancet Respir Med 2016)<sup>26</sup>

##### 6. Bronchoskopische LVR mittels Airway-Bypass-Stents.

In einer randomisiert kontrollierten Studie (Shah 2011) wurde die Implantation von kleineren Atemwegsstents zur Lungenüberblähung bei homogenem Lungenemphysem geprüft<sup>27</sup>. Trotz initialem Benefit zeigten sich in den 6-Monats-Kontrollen keine Unterschiede zu den Ausgangsuntersuchungen mehr. Ursächlich war hier ein Verschluss der Atemwegsstents, der zu einer Aufhebung des gewünschten Effektes der

Prof. Dr. B. Jany  
*Präsident*

Prof. Dr. K. F. Rabe  
*Stellv. Präsident*

Prof. Dr. F. J. F. Herth  
*Generalsekretär*

PD Dr. T. Köhnlein  
*Schatzmeister*

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29364094 · [office@dgpberlin.de](mailto:office@dgpberlin.de) · [www.pneumologie.de](http://www.pneumologie.de)

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622  
Bankverbindung: [REDACTED]



Bundesverband der Pneumologen,  
Schlaf- und Beatmungsmediziner



**DGP**

DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR PNEUMOLOGIE UND  
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin

Lungenentblähung geführt hatte. Dieses Verfahren wurde daher nicht weiter verfolgt und wird seit dem auch nicht mehr eingesetzt. Eine Bewertung des Nutzens zur Behandlung des schweren Lungenemphysems erscheint daher nicht notwendig.

Zusammenfassend werden in Deutschland derzeit zwei Verfahren zur endoskopischen Behandlung des schweren Lungenemphysems eingesetzt. Zum einen die unilaterale Ventilimplantation mit vollständigem Verschluss eines Lungenlappens bei Patienten mit fehlender Kollateralventilation, zum anderen die Spiralimplantation bei Patienten mit schwerem, nicht-bullösem Lungenemphysem mit und ohne Kollateralventilation.

Die übrigen Verfahren befinden sich derzeit noch in der erweiterten klinischen Erprobung (BTVA, PLVR) oder wurden bereits wieder verlassen und werden nicht mehr angewendet (bilaterale IBV, Atemwegsstenosen).

Sowohl für die unilaterale Ventilimplantation als auch für die Spiralimplantation wurde in dem Vorbericht letztendlich nur jeweils eine randomisiert-kontrollierte Studie berücksichtigt. Eine Bewertung des Nutzens dieser bronchoskopischen Verfahren zur Behandlung bei schwerem Lungenemphysem ist dieser Form kaum möglich. Weitere randomisiert-kontrollierte Studien sind aber abgeschlossen und auch publiziert und sollten daher in die Analyse aufgenommen werden.

### **Beurteilung des Vorberichtes N14-04**

Der Vorbericht bzw. die vorläufige Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) befasst sich mit den interventionellen Verfahren zur Behandlung des schweren Lungenemphysems.

Bei der Literatursuche zur Beurteilung der bronchoskopischen Verfahren wurden nur randomisiert-kontrollierte Studien eingeschlossen. Nicht-kontrollierte Studien oder retrospektive Arbeiten, welche möglicherweise den Nutzen bzw. die Wertigkeit

Prof. Dr. B. Jany  
*Präsident*

Prof. Dr. K. F. Rabe  
*Stellv. Präsident*

Prof. Dr. F. J. F. Herth  
*Generalsekretär*

PD Dr. T. Köhlein  
*Schatzmeister*

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29364094 · [office@dgpberlin.de](mailto:office@dgpberlin.de) · [www.pneumologie.de](http://www.pneumologie.de)

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622  
Bankverbindung: [REDACTED]



Bundesverband der Pneumologen,  
Schlaf- und Beatmungsmediziner



**DGP**

DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR PNEUMOLOGIE UND  
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.  
Robert-Koch-Platz 9 • 10115 Berlin

der bronchoskopischen Verfahren bei der Therapie des schweren Lungenemphysems untermauert hätten, wurden hingegen nicht berücksichtigt<sup>22, 28-32</sup>.

Insgesamt wurden nur Studien ausgewählt, von denen die Autoren des Vorberichtes annehmen, dass hier berichtsrelevante Daten zu den bronchoskopischen LVR-Verfahren vorliegen. Aus medizinischer Sicht können aber nur zwei der ausgewählten Studien wirklich eine Aussage zum Nutzen der bronchoskopischen LVR-Verfahren machen, nämlich die BeLieVeR-HiFi-Studie (EBV-unilateral, Davey 2015)<sup>11</sup> sowie die RESET-Studie von Shah 2013<sup>16</sup> zur Spiralimplantation. Von den übrigen sechs Studien erlauben lediglich Subgruppen aus drei Studien eine weitergehende Aussage: der „IBV-unilateral“-Arm aus Eberhardt 2012<sup>13</sup> sowie die Patienten mit kompletten Fissuren als Subgruppe in Scurba 2010<sup>8</sup> und Herth 2012<sup>9</sup>. So wurde sowohl in der amerikanischen als auch in der europäischen VENT-Studie die endobronchiale Ventilimplantation unabhängig von einer evtl. Kollateralventilation durchgeführt. Heutzutage ist aber eine Bestimmung derselben in Form einer Fissurenanalyse<sup>33</sup> oder einer bronchoskopischen Messung (Chartis-Messung)<sup>28</sup> Voraussetzung für eine Ventiltherapie, da nur bei fehlender Kollateralventilation die unilaterale Ventilimplantation eine wirkungsvolle Methode darstellt<sup>7</sup>. Diese pathophysiologische Erkenntnis ist Folge der Studien von Scurba 2010 und Herth 2012 und war daher in dem damaligen Studienprotokoll nicht berücksichtigt. In Eberhardt 2012<sup>13</sup> wird das derzeit gängige Verfahren der unilateralen Ventilimplantation gegen einen nicht-wirksamen bilateralen Ansatz geprüft. Somit ist der bilaterale IBV-Ansatz zur Beurteilung des Nutzens der Ventilimplantation zur Behandlung des schweren Lungenemphysems ebenso wie die Studien von Ninane 2012<sup>14</sup> und Wood 2014<sup>15</sup>, die ebenfalls einen bilateralen Ansatz mit inkomplettem Verschluss verfolgen, nicht geeignet. Das Verfahren der bilateralen Ventilimplantation ist heutzutage obsolet. Eine unilaterale Ventilimplantation mit komplettem Verschluss durch endo- oder intrabronchiale Ventile ist derzeit das Verfahren der Wahl<sup>7</sup>.

Prof. Dr. B. Jany  
*Präsident*

Prof. Dr. K. F. Rabe  
*Stellv. Präsident*

Prof. Dr. F. J. F. Herth  
*Generalsekretär*

PD Dr. T. Köhlein  
*Schatzmeister*

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.  
Robert-Koch-Platz 9 • 10115 Berlin • Telefon 030/29364094 • [office@dgpberlin.de](mailto:office@dgpberlin.de) • [www.pneumologie.de](http://www.pneumologie.de)

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622

Bankverbindung: [REDACTED]



Bundesverband der Pneumologen,  
Schlaf- und Beatmungsmediziner



**DGP**

DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR PNEUMOLOGIE UND  
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin

Die Studie von Comet 2015 beschreibt einen völlig anderen Ansatz zur bronchoskopischen Behandlung der Lungenvolumenreduktion. Hier handelt es sich um ein Verfahren zur polymerischen Lungenvolumenreduktion (PLVR), über welches derzeit nur wenige Studiendaten vorliegen<sup>24, 34-35</sup>. Derzeit wird dieses Verfahren in weiteren klinischen Studien geprüft. Eine endgültige Beurteilung ist daher nicht möglich.

Das Verfahren der Atemwegsstentimplantation bei homogener Emphysemverteilung (Shah 2011)<sup>27</sup> wird nicht mehr angewandt und ist mittlerweile obsolet. Ein Einschluss dieser Studie in die Bewertung zur bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion ist daher nicht gerechtfertigt.

Zusammenfassend muss man konstatieren, dass in dem Vorbericht N14-04 lediglich zwei randomisiert kontrollierte Studien berücksichtigt wurden, die die heute gängigen Therapiekonzepten der endoskopischen Lungenvolumenreduktion widerspiegeln:

- die unilaterale Ventilimplantation mit vollständigem Verschluss eines Lungenlappens bei fehlender Kollateralventilation.
- die bilaterale Implantation von Spiralen.

Die anderen Studien bilden den heutigen Einsatz dieser Techniken nicht richtig ab und führen daher zu falsch-negativen Beurteilungen oder Einschätzungen. Hingegen wurden Studien mit aus Sicht eines Statistikers geringerer Wertigkeit von der Beurteilung bzw. Analyse ausgeschlossen, auch wenn ihre Ergebnisse alle in die gleiche Richtung weisen. Weitere abgeschlossene oder bereits publizierte randomisiert-kontrollierte Studien (REVOLENS<sup>21</sup>, RENEW<sup>20</sup>, TRANSFORM, IMPACT, STELVIO<sup>12</sup>) wurden ebenfalls nicht berücksichtigt. In Kapitel 4.5.2.3 „Laufende Studien“ bzw. Tabelle 22 des Vorberichts wurden diese Limitationen bereits von den Verfassern des Vorberichts aufgeführt und diskutiert. Auch Ihnen scheint eine Bewertung des Nutzens der Verfahren zur bronchoskopischen LVR ohne die o.g. Studien nicht möglich.

Prof. Dr. B. Jany  
*Präsident*

Prof. Dr. K. F. Rabe  
*Stellv. Präsident*

Prof. Dr. F. J. F. Herth  
*Generalsekretär*

PD Dr. T. Köhnlein  
*Schatzmeister*

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29364094 · [office@dgpberlin.de](mailto:office@dgpberlin.de) · [www.pneumologie.de](http://www.pneumologie.de)

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622  
Bankverbindung: [REDACTED]



Bundesverband der Pneumologen,  
Schlaf- und Beatmungsmediziner



**DGP**

DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR PNEUMOLOGIE UND  
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.  
Robert-Koch-Platz 9 • 10115 Berlin

Der Vorbericht zur Beurteilung der Verfahren zur Behandlung des schweren Lungenemphysems prüft primär die Wertigkeit der publizierten Studienlage sowie die Robustheit der einzelnen Studien. Daher wurden für den Vorbericht nur randomisiert-kontrollierte Studien mit der höchsten statistischen Wertigkeit und dem höchsten Evidenzlevel ausgesucht. Alle anderen nicht-kontrollierten oder retrospektiven Studien wurden nicht berücksichtigt, auch wenn diese möglicherweise wichtige Informationen bereitgestellt hätten. Die Autoren prüfen die Verfahren bzw. die Studien allein aufgrund ihrer Aussagekraft. So ist anzumerken, dass fast alle Studien ein hohes Verzerrungspotential der Ergebnisse auf Studienebene als auch auf Ergebnisse der Studienendpunkte haben. Jedoch ist zu bedenken, dass bei Interventionsstudien auf dem Feld der interventionellen Pneumologie eine Verdeckung der Gruppenzuteilung und eine Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen extrem schwierig, wenn nicht gar unmöglich, ist. Auch ist beispielsweise eine Verblindung der Ergebnisse auf der Endpunktebene fast nicht möglich, da die Patienten in ihrem Follow-Up röntgenologisch kontrolliert werden müssen. Die Implantate sind aber auch für den Laien bereits röntgenologisch sichtbar, so dass es hier sehr schnell zu einer Entblindung kommt. Dies führte auch zu der Empfehlung der US-amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA, Studien in dieser Indikation ohne einen verblindeten Arm durchzuführen (LIBERATE, RENEW). Auch muss bei dieser Patientengruppe das als sehr hoch anzusehende Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko beachtet werden. Das 5 Jahres-Überleben der behandelten Patientengruppe beträgt rund 20%<sup>36</sup>. Es stellt sich dabei die Frage, inwieweit „Sham-Bronchoscopies“, wenn auch statistisch wünschenswert, ethisch zu vertreten sind, denn in 11-22% der Fälle ist mit einer bronchoskopieinduzierten Exazerbation der COPD zu rechnen<sup>14, 27</sup>. Somit werden alle Studien, auch die zukünftigen, aus rein statistischer Sicht schwere Einschränkungen haben, auch wenn sie aus medizinischer Sicht wertvolle Ergebnisse zeigen.

Darüber hinaus ist zu bedenken, dass Interventionsstudien im Gegensatz zu pharmakologischen Studien nicht die gleichen Patientenzahlen rekrutieren können, auch

Prof. Dr. B. Jany  
*Präsident*

Prof. Dr. K. F. Rabe  
*Stellv. Präsident*

Prof. Dr. F. J. F. Herth  
*Generalsekretär*

PD Dr. T. Köhnlein  
*Schatzmeister*

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29364094 · [office@dgpberlin.de](mailto:office@dgpberlin.de) · [www.pneumologie.de](http://www.pneumologie.de)

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622  
Bankverbindung: [REDACTED]



Bundesverband der Pneumologen,  
Schlaf- und Beatmungsmediziner



**DGP**

DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR PNEUMOLOGIE UND  
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin

wenn diese multizentrisch und international durchgeführt werden. Eine Plazebokontrolle ist ebenfalls wie oben aufgeführt nicht realistisch. Deshalb sollten die publizierten Studien in dem Vorbericht nicht nur aus statistischer Sicht beurteilt werden, da diese Herangehensweise den wirklichen Nutzen der Verfahren nicht widerspiegelt.

An patientenrelevanten Endpunkten wurden Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Morbidität, COPD-Symptome, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit, Komplikationen sowie Krankenhausaufenthalte und psychische Symptome, kognitive Fähigkeiten und die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vorbericht berücksichtigt. Derzeit wird entsprechend den Leitlinien die COPD u.a. weiterhin unter Berücksichtigung der Lungenfunktionswerte (FEV<sub>1</sub>) eingeteilt. Auch wenn das FEV<sub>1</sub> als alleiniger Parameter zur Einteilung der Schwere der COPD und insbesondere des Lungenemphysems nur begrenzt geeignet ist, sollten Lungenfunktionsparameter doch berücksichtigt werden. So zeigte sich beispielsweise in der Studie von Darvey 2015<sup>11</sup> eine signifikante mittlere Verbesserung der FEV<sub>1</sub> von 24,8%. Diese liegt deutlich über der Verbesserung der FEV<sub>1</sub>, die durch eine inhalative Pharmakotherapie erreicht werden kann<sup>4-5</sup>. Idealerweise sollte zukünftig zur Beurteilung des Therapieerfolges ein aus mehreren patientenrelevanten Parametern bestehender Endpunkt gewählt werden. Alternativ könnten natürlich die etablierten Indices BODE<sup>2</sup> und ADO<sup>3</sup> kalkuliert werden, zumal hier auch das Überleben abgebildet wird.

Für den 6-Minuten-Gehtest verwendeten die Autoren eine minimal klinisch relevante Differenz (minimal clinically relevant difference) von 30 m. Allgemein ist ein Grenzwert von 25 m<sup>37</sup> oder 26 m<sup>38</sup> als Signifikanzniveau bei Patienten mit schwergradigem Lungenemphysem im Rahmen von Interventionsstudien anerkannt.

Alle Verfahren zur Therapie des schweren Lungenemphysems werden sich an der Verbesserung der patientenbezogenen Lebensqualität messen lassen müssen. Bereits in diesem Vorbericht ohne Berücksichtigung der übrigen randomisiert kontrollierten Studien zeigte sich hier aber sowohl für die Ventilimplantation als auch für die Spiralimplantation ein positiver Effekt.

Prof. Dr. B. Jany  
*Präsident*

Prof. Dr. K. F. Rabe  
*Stellv. Präsident*

Prof. Dr. F. J. F. Herth  
*Generalsekretär*

PD Dr. T. Köhnlein  
*Schatzmeister*

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29364094 · [office@dgpberlin.de](mailto:office@dgpberlin.de) · [www.pneumologie.de](http://www.pneumologie.de)

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622  
Bankverbindung: [REDACTED]



Bundesverband der Pneumologen,  
Schlaf- und Beatmungsmediziner



**DGP**

DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR PNEUMOLOGIE UND  
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin

Insgesamt erscheint neben der statistischen Beurteilung der Datenlage ein klinischer Ansatz, der die pathophysiologischen Grundsätze der Lungenvolumenreduktion bei schwerem Lungenemphysem berücksichtigt, zur Beurteilung des Nutzens der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion sinnvoll. Die medizinischen Erkenntnisse aus der jahrelangen Praxis wurden in dem Vorbericht nicht berücksichtigt. Jedoch ist es zur Beurteilung des Nutzens der Techniken unabdingbar, die Ergebnisse auch mit medizinischem Sachverstand auf Plausibilität zu prüfen und nicht nur rein statistisch zu werten. Es scheint, dass die Autoren insbesondere einen statistischen Blick hatten, als sie die Datenlage und die publizierte Evidenz der Methoden beurteilt haben.

Ein Abschlussbericht ohne Berücksichtigung der bereits publizierten randomisierten Studien erscheint zudem nicht sinnvoll bzw. von geringer Wertigkeit.

### **Klinische Beurteilung der endoskopischen Lungenvolumenreduktion**

Die endoskopische Lungenvolumenreduktion in Form der endo- oder intrabronchialen Ventilimplantation mit vollständiger Okklusion eines Lungenlappens oder der bronchoskopischen Spiralimplantation stellt eine wichtige Behandlungsoption für Patienten mit schwerem Lungenemphysem auf dem Boden einer COPD im Stadium C/D dar. Die ELVR ist dabei eine Therapie für Patienten im Endstadium ihrer Erkrankung mit schwerer bis schwerster Atemnot und entsprechender Einschränkung ihrer Mobilität und Lebensqualität. Diese Therapieform wird daher nur bei Patienten angewendet, bei denen alle konservativen medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapien ausgeschöpft sind, um eine palliative Verbesserung der Krankheitssituation zu erreichen. Eine Lungentransplantation als kuratives Therapieverfahren kommt bei diesen Patienten aufgrund der geringen Anzahl von Spenderorganen und des Alters der Patienten häufig nicht mehr in Frage.

Voraussetzung für eine effektive LVR-Therapie ist aber eine entsprechende Patientenselektion, um die geeigneten Patienten auszuwählen und ein bestmögliches Er-

Prof. Dr. B. Jany  
*Präsident*

Prof. Dr. K. F. Rabe  
*Stellv. Präsident*

Prof. Dr. F. J. F. Herth  
*Generalsekretär*

PD Dr. T. Köhnlein  
*Schatzmeister*

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29364094 · [office@dgpberlin.de](mailto:office@dgpberlin.de) · [www.pneumologie.de](http://www.pneumologie.de)

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622

Bankverbindung: [REDACTED]



Bundesverband der Pneumologen,  
Schlaf- und Beatmungsmediziner



**DGP**

DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR PNEUMOLOGIE UND  
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin

gebnis nach Intervention zu erhalten<sup>39</sup>. Neben der pneumologischen Expertise auf dem Gebiet der Behandlung der schwergradigen COPD ist für die interventionelle Emphysemtherapie eine qualifizierte Beurteilung der notwendigen Bildgebung notwendig. Diese beinhaltet nicht nur die Durchführung einer hochauflösenden Computertomographie, sondern auch die computergestützte Auswertung der CT-Daten zur Beurteilung der Emphysemschwere, der Emphysemverteilung sowie der Heterogenität. Darüber hinaus müssen die Möglichkeiten zur Beurteilung der Fissurenintegrität vorliegen<sup>33</sup>. Des Weiteren ist zu fordern, dass die Patienten in einer interdisziplinären Diskussion beurteilt werden um die bestmögliche Therapie festzulegen. Entsprechend sollten alle gängigen Verfahren zur interventionellen Therapie verfügbar sein. Das interdisziplinäre Team sollte neben Pneumologen und Radiologen daher auch Thoraxchirurgen beinhalten, da auch die Lungenvolumenreduktionschirurgie einen Stellenwert in der interventionellen Therapie des schwergradigen Lungenemphysems hat.

Für eine erfolgreiche Therapie der Patienten mittels bronchoskopischer Lungenvolumenreduktion ist zukünftig eine Behandlung an Zentren zu fordern (Centers of excellence). Entsprechende Strukturvoraussetzungen zur Patientenselektion, zur Behandlung sowie zur Nachsorge inkl. der Behandlung möglicher Komplikationen sind daher zu fordern und international bereits publiziert<sup>7</sup>. Nur so lässt sich die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion sinnvoll mit einem Nutzen für eine ausgewählte Patientengruppe im Endstadium ihrer Erkrankung einsetzen. Aufgrund der eingeschränkten Mobilität der Patienten muss jedoch eine heimatnahe Anbindung und Betreuung möglich sein, auf eine ausreichende Anzahl von Zentren wäre daher zu achten und eine entsprechende Qualitätssicherung dabei zu fordern.

In einer retrospektiven Analyse der Heidelberger Patientenkohorte konnten Prädiktoren für ein besseres Outcome gefunden werden<sup>40</sup>. Diese beinhalten neben dem Residualvolumen als Ausdruck der Lungenüberblähung u. a. auch die Vitalkapazität (VC) sowie die Fissurenintegrität. Dies zeigte sich auch in einer Subgruppenanalyse

Prof. Dr. B. Jany  
*Präsident*

Prof. Dr. K. F. Rabe  
*Stellv. Präsident*

Prof. Dr. F. J. F. Herth  
*Generalsekretär*

PD Dr. T. Köhnlein  
*Schatzmeister*

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29364094 · [office@dgpberlin.de](mailto:office@dgpberlin.de) · [www.pneumologie.de](http://www.pneumologie.de)

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622  
Bankverbindung: [REDACTED]





Bundesverband der Pneumologen,  
Schlaf- und Beatmungsmediziner



**DGP**

DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR PNEUMOLOGIE UND  
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin

Belastbarkeit, sondern bei erfolgreicher Behandlung kann damit auch die Sterblichkeit von Patienten mit schwerem Lungenemphysem gesenkt werden.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass der Vorbericht allein die statistische Wertigkeit der bisher durchgeführten Studien beurteilt. Dabei ist die Auswahl der Studien inkorrekt, neuere randomisiert kontrollierte Studien sind bisher nicht berücksichtigt. Diese zeigen, dass die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion ein effektives Verfahren ist und einen Nutzen zur Behandlung des schweren Lungenemphysems besitzt. Der Vorbericht sollte aber - auch vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, der hochgradig eingeschränkten Lebensqualität und der fehlenden alternativen Therapieverfahren - den Nutzen der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion aus einer medizinischen Sicht beurteilen. Die Techniken der ELVR sollten auch zukünftig Patienten mit schwerem Lungenemphysem die Möglichkeit geben, ihre Lebenssituation zu verbessern, und ihnen daher zur Verfügung stehen. Eine Übernahme der Kosten durch die Kostenträger ist demzufolge unbedingt anzuraten.

Prof. Dr. med. R. Eberhardt

Leitender Oberarzt

Pneumologie und Beatmungsmedizin

der Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg

Sprecher der Sektion Interdisziplinäre Endoskopie der DGP e.V.

Prof. Dr. B. Jany  
*Präsident*

Prof. Dr. K. F. Rabe  
*Stellv. Präsident*

Prof. Dr. F. J. F. Herth  
*Generalsekretär*

PD Dr. T. Köhnlein  
*Schatzmeister*

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29364094 · [office@dgpberlin.de](mailto:office@dgpberlin.de) · [www.pneumologie.de](http://www.pneumologie.de)

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622

Bankverbindung: [REDACTED]



Bundesverband der Pneumologen,  
Schlaf- und Beatmungsmediziner



**DGP**

DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR PNEUMOLOGIE UND  
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.  
Robert-Koch-Platz 9 • 10115 Berlin

## Literatur

1. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* Apr 2006;3(2):180-184.
2. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* Mar 4 2004;350(10):1005-1012.
3. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet.* Aug 29 2009;374(9691):704-711.
4. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* Feb 22 2007;356(8):775-789.
5. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* Oct 9 2008;359(15):1543-1554.
6. Valipour A, Herth FJ, Burghuber OC, et al. Target lobe volume reduction and COPD outcome measures after endobronchial valve therapy. *Eur Respir J.* Feb 2014;43(2):387-396.
7. Herth FJ, Slebos DJ, Rabe KF, Shah PL. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation. *Respiration.* 2016;91(3):241-250.
8. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med.* Sep 23 2010;363(13):1233-1244.
9. Herth FJ, Noppen M, Valipour A, et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J.* Jun 2012;39(6):1334-1342.
10. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HIFi study): a randomised controlled trial. *Lancet.* Sep 12 2015;386(9998):1066-1073.
11. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HIFi trial): study design and rationale. *Thorax.* Mar 2015;70(3):288-290.

Prof. Dr. B. Jany  
Präsident

Prof. Dr. K. F. Rabe  
Stellv. Präsident

Prof. Dr. F. J. F. Herth  
Generalsekretär

PD Dr. T. Köhnlein  
Schatzmeister

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29364094 · [office@dgpberlin.de](mailto:office@dgpberlin.de) · [www.pneumologie.de](http://www.pneumologie.de)

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622  
Bankverbindung: [REDACTED]



Bundesverband der Pneumologen,  
Schlaf- und Beatmungsmediziner



**DGP**

DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR PNEUMOLOGIE UND  
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.  
Robert-Koch-Platz 9 • 10115 Berlin

12. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med.* Dec 10 2015;373(24):2325-2335.
13. Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M, Heussel CP, Herth FJ. Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. *Chest.* Oct 2012;142(4):900-908.
14. Ninane V, Geltner C, Bezzi M, et al. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J.* Jun 2012;39(6):1319-1325.
15. Wood DE, Nader DA, Springmeyer SC, et al. The IBV Valve trial: a multicenter, randomized, double-blind trial of endobronchial therapy for severe emphysema. *J Bronchology Interv Pulmonol.* Oct 2014;21(4):288-297.
16. Shah PL, Zoumot Z, Singh S, et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* May 2013;1(3):233-240.
17. Herth FJ, Eberhard R, Gompelmann D, Slebos DJ, Ernst A. Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: a clinical pilot study. *Thorax.* Aug 2010;4(4):225-231.
18. Klooster K, Ten Hacken NH, Franz I, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Lung volume reduction coil treatment in chronic obstructive pulmonary disease patients with homogeneous emphysema: a prospective feasibility trial. *Respiration.* 2014;88(2):116-125.
19. Slebos DJ, Klooster K, Ernst A, Herth FJ, Kerstjens HA. Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. *Chest.* Sep 2012;142(3):574-582.
20. Sciarba FC, Criner GJ, Strange C, et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA.* May 24-31 2016;315(20):2178-2189.
21. Deslee G, Mal H, Dutau H, et al. Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema: The REVOLENS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* Jan 12 2016;315(2):175-184.

Prof. Dr. B. Jany  
Präsident

Prof. Dr. K. F. Rabe  
Stellv. Präsident

Prof. Dr. F. J. F. Herth  
Generalsekretär

PD Dr. T. Köhnlein  
Schatzmeister

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29364094 · [office@dgpberlin.de](mailto:office@dgpberlin.de) · [www.pneumologie.de](http://www.pneumologie.de)

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622

Bankverbindung:



Bundesverband der Pneumologen,  
Schlaf- und Beatmungsmediziner



**DGP**

DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR PNEUMOLOGIE UND  
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.  
Robert-Koch-Platz 9 • 10115 Berlin

22. Deslee G, Klooster K, Hetzel M, et al. Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial. *Thorax*. Nov 2014;69(11):980-986.
23. Herth FJ, Eberhardt R, Ingenito EP, Gompelmann D. Assessment of a novel lung sealant for performing endoscopic volume reduction therapy in patients with advanced emphysema. *Expert Rev Med Devices*. May 2011;8(3):307-312.
24. Kramer MR, Refaely Y, Maimon N, Rosengarten D, Fruchter O. Bilateral endoscopic sealant lung volume reduction therapy for advanced emphysema. *Chest*. Nov 2012;142(5):1111-1117.
25. Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *Eur Respir J*. Sep 2015;46(3):651-662.
26. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med*. Mar 2016;4(3):185-193.
27. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet*. Sep 10 2011;378(9795):997-1005.
28. Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, et al. Radiological and clinical outcomes of using Chartis to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J*. Feb 2013;41(2):302-308.
29. Snell G, Herth FJ, Hopkins P, et al. Bronchoscopic thermal vapour ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema. *Eur Respir J*. Jun 2012;39(6):1326-1333.
30. Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, et al. Modifying Post-Operative Medical Care after EBV Implant May Reduce Pneumothorax Incidence. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128097.
31. Eberhardt R, Gerovasili V, Kontogianni K, et al. Endoscopic lung volume reduction with endobronchial valves in patients with severe emphysema and established pulmonary hypertension. *Respiration*. 2015;89(1):41-48.
32. Slebos DJ, Hartman JE, Klooster K, et al. Bronchoscopic Coil Treatment for Patients with Severe Emphysema: A Meta-Analysis. *Respiration*. 2015;90(2):136-145.
33. Schuhmann M, Raffy P, Yin Y, et al. Computed tomography predictors of response to endobronchial valve lung reduction treatment. Comparison with chartis. *Am J Respir Crit Care Med*. Apr 1 2015;191(7):767-774.

Prof. Dr. B. Jany  
Präsident

Prof. Dr. K. F. Rabe  
Stellv. Präsident

Prof. Dr. F. J. F. Herth  
Generalsekretär

PD Dr. T. Köhnlein  
Schatzmeister

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29364094 · [office@dgpberlin.de](mailto:office@dgpberlin.de) · [www.pneumologie.de](http://www.pneumologie.de)

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622

Bankverbindung:



Bundesverband der Pneumologen,  
Schlaf- und Beatmungsmediziner



**DGP**

DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR PNEUMOLOGIE UND  
BEATMUNGSMEDIZIN e.V.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin

34. Herth FJ, Gompelmann D, Stanzel F, et al. Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (AeriSeal(R)). *Respiration*. 2011;82(1):36-45.
35. Kramer MR, Refaely Y, Maimon N, Rosengarten D, Fruchter O. Two-year follow-up in patients treated with emphysematous lung sealant for advanced emphysema. *Chest*. Nov 2013;144(5):1677-1680.
36. Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Mar 15 2005;171(6):591-597.
37. Holland AE, Hill CJ, Rasekaba T, Lee A, Naughton MT, McDonald CF. Updating the minimal important difference for six-minute walk distance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil*. Feb 2010;91(2):221-225.
38. Puhan MA, Chandra D, Mosenifar Z, et al. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur Respir J*. Apr 2011;37(4):784-790.
39. Eberhardt R, Gompelmann D, Herth FJ, Schuhmann M. Endoscopic bronchial valve treatment: patient selection and special considerations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2147-2157.
40. Gompelmann D, Hofbauer T, Gerovasili V, et al. Predictors of clinical outcome in emphysema patients with atelectasis following endoscopic valve therapy: A retrospective study. *Respirology*. Jun 1 2016.
41. Valipour A, Herth FJ, Burghuber OC, et al. Target lobe volume reduction and COPD outcome measures after endobronchial valve therapy. *Eur Respir J*. Jul 11 2013.
42. Hopkinson NS, Kemp SV, Toma TP, et al. Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J*. Jun 2011;37(6):1346-1351.
43. Venuta F, Anile M, Diso D, et al. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema. *Eur Respir J*. May 2012;39(5):1084-1089.

Prof. Dr. B. Jany  
Präsident

Prof. Dr. K. F. Rabe  
Stellv. Präsident

Prof. Dr. F. J. F. Herth  
Generalsekretär

PD Dr. T. Köhnlein  
Schatzmeister

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.  
Robert-Koch-Platz 9 · 10115 Berlin · Telefon 030/29364094 · [office@dgpberlin.de](mailto:office@dgpberlin.de) · [www.pneumologie.de](http://www.pneumologie.de)

Vereinsregister-Nr. beim Vereinsregister Marburg/Lahn: VR 622  
Bankverbindung: [REDACTED]

**A.1.4 – Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie e. V.**

**Autoren:**

- Leschber, Gunda



---

Robert-Koch-Platz 9  
10115 Berlin

Telefon 030 [REDACTED]  
Telefax 030 [REDACTED]

[REDACTED]@dgt-online.de

## **Bewertung der Lungenvolumen-reduzierenden Chirurgie (LVRS) aus thoraxchirurgischer Sicht**

Die chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS) stellt heute ein weltweit etabliertes Therapieverfahren für Patienten mit endgradigem Lungenemphysem, meist auf dem Boden einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), dar.

Entscheidend für eine richtige Behandlung der Patienten und damit für den Erfolg des operativen Eingriffes ist die sorgfältige Diagnostik und Planung des therapeutischen Vorgehens. Hier müssen alle Behandlungspartner einbezogen werden, d.h. neben den Thoraxchirurgen und Pneumologen auch Radiologen und Anästhesisten. Gewährleistet wird dies über eine klinisch etablierte Emphysemkonferenz, in der alle Optionen (sowohl endoskopische und operative) für jeden Patienten diskutiert werden. Neben einem Screening von Risikopatienten sollte bei potentiellen Op-Kandidaten eine Rehabilitation durchgeführt werden. Es ist erforderlich, einen hohen Standard einzufordern, damit sich Qualität am Ende durchsetzt.

Der pathophysiologische Hintergrund für die Lungenvolumenreduktion besteht darin, operativ das Lungenvolumen der Größe der Pleurahöhle anzupassen. Bei der COPD kommt es zu einem sogenannten air-trapping mit Überblähung der Lunge, wodurch das Lungenvolumen über das physiologische Maß hinaus zunimmt. In den überblähten Anteilen der Lunge sind die Diffusionskapazität und damit der Gasaustausch deutlich vermindert. Es entwickeln sich zudem in der Lunge Shunts mit einem Mismatch zwischen Perfusion und Ventilation. All dieses führt zu einer relativen Hypoxämie und zunächst zu einer Belastungsdyspnoe.

Der Hauptgrund für die herabgesetzte Lungenfunktion ist letztendlich die intrathorakale Überblähung, die zum Versagen der Atempumpe führt. Die Expansion der Lunge geschieht in erster Linie in Richtung Bauchraum (die knöchernen Strukturen der Thoraxwand lassen eine Ausdehnung der Lunge nur sehr bedingt zu), wodurch es zu einer Flachstellung des Zwerchfells, dem bedeutendsten Atemmuskel kommt. Somit ist eine tiefe Inspiration für die Patienten nicht mehr gegeben und, insbesondere bei körperlicher Belastung, eine Steigerung der Atemarbeit unmöglich. Durch die verminderte Belastbarkeit entsteht ein Circulus vitiosus: die dyspnoeabhängige körperliche Schonung führt zu einer Abnahme des Muskeltonus und der Muskelkraft. Ein Training ist für diese Patienten häufig nicht möglich, Rehabilitationsmaßnahmen helfen nur vorübergehend. Außerdem haben Corticosteroid-haltige Medikamente, die zur medikamentösen Therapie eingesetzt werden, eine muskelkatabole Wirkung.

Die meisten Studien stützen sich auf eine Lungenvolumenreduktion im Sinne eines apikalen Shavings, d. h. ein Entfernen peripherer Lungenabschnitte, welche



zuvor CT-morphologisch als Zielzonen mit Überblähung erfasst wurden. Eine funktionelle Bewertung der Lunge stand hier bisher eher im Hintergrund, was dazu führte, dass nur Patienten mit deutlichen Zielzonen in den Oberlappen von dieser Operation profitierten (NETT-Studie). Bisher galten Patienten mit einem homogenen Lungenemphysem als nicht geeignete Kandidaten für eine Lungenvolumenreduktion. Einige spezialisierte thoraxchirurgische Zentren konnten jedoch gute Erfolge auch bei homogenem Lungenemphysem erzielen.

Heute entwickelt sich die Evaluation der Patienten zunehmend in Richtung Erhalt der Lungenfunktion. Eine Diagnostik, die sich auf die lungenabschnittsbezogene Funktionalität bezieht, erlaubt es, bei Patienten ohne CT-morphologisch offensichtliche Zielzonen, eine funktionell sinnvolle Resektion zu planen und somit die intrathorakale Überblähung zu therapieren. Moderne Diagnostik umfasst funktionell ausgerichtete Untersuchungsverfahren wie die bildmorphologische, digitale Quantifizierung des Emphyseausmaßes mittels CT als auch die Ventilations-/Perfusionsszintigraphie gekoppelt mit einer Spect-CT-Analyse. Dies ermöglicht, beim homogenen Emphysem Zielzonen für das chirurgische Vorgehen zu bestimmen, um nicht-funktionelles Parenchym zu entfernen oder Shunts auszuschalten während gleichzeitig funktionelles Lungengewebe erhalten bleibt.

Die operativen Fortschritte in der Thoraxchirurgie bei der Volumenreduktion über minimal-invasive Eingriffe haben bewirkt, dass diese Operationsverfahren wenig belastend sind und eine niedrige Komplikationsrate (z.B. Schmerzen oder Pneumonien) zeigen. Zudem haben begleitende Therapien wie die Physiotherapie die Rekonvaleszenz deutlich verbessert. Dies und die operative geschaffene Verbesserung der Atemmechanik führen zu einer Kräftigung des Hustenstoßes, was dem Patienten nach der Operation ermöglicht, das bronchiale Sekret zu expectorieren, womit die Infektrate, auch im längeren Krankheitsverlauf, vermindert wird. Damit bietet sich dem Patienten eine längerfristige Perspektive in puncto Belastbarkeit und Lebensqualität. Die Dauer und Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten kann reduziert werden. Die operative 90-Tage Mortalität bei diesen meist multimorbiden Patienten liegt mittlerweile bei lediglich 4 bis 6%.

Die Effekte der chirurgischen Lungenvolumenreduktion bestehen in erster Linie in einer sehr rapiden Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Studien in hochrangigen internationalen Journalen belegen die Zunahme der Muskelkraft und Muskelmasse nach Lungenvolumenreduktion, was auf eine erheblich verbesserte Trainingsmöglichkeit nach der Operation schließen lässt. Patienten berichten von einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität. Entscheidend ist jedoch, dass die Patienten auch nach einer solchen Operation für ihre Grunderkrankung (COPD/Lungenemphysem) pneumologisch betreut werden. Abschließend sei erwähnt, dass die Operation in Einzelfällen als Überbrückungsverfahren zu einer Lungentransplantation angewendet werden kann.

Die Lungenvolumenreduktions-Operation bleibt für viele Patienten mit COPD und endgradigem Lungenemphysem, die medikamentös austherapiert sind, eine vielversprechende Therapieoption. Aufgrund der extrem hohen Inzidenz der COPD, insbesondere in den Industrienationen, kann die chirurgische Lungenvolumenreduktion in gewissem Umfang zur Kostensenkung im Gesundheitswesen führen. Es gilt jedoch, an die Kompetenz der ausführenden Kliniken strenge Maßstäbe zu legen, die gemeinsam von den Fachgesellschaften der Thoraxchirurgie und der Pneumologie zu definieren sind.

Dr. med. Gunda Leschber

Präsidentin DGT

### **A.1.5 – Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe gGmbH**

#### **Autoren:**

- Grah, Christian

# Stellungnahme

Wir verweisen auf den Vorbericht des IQWiGs, der unter <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoesse-verfahren/n14-04-verfahren-zur-lungenvolumenreduktion-beim-schweren-lungenemphysem.6508.html> veröffentlicht wurde.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) sind unheilbare, progredient fortschreitende Erkrankungen, die durch eine irreversible Obstruktion der Atemwege mit zunehmender Überblähung gekennzeichnet sind. Die wirksamste Therapiemaßnahme ist der Verzicht beziehungsweise die Vermeidung von Tabakrauch.

Im fortgeschrittenen Stadium dieser Erkrankung stehen bislang nur palliative und symptomkontrollierende Therapieverfahren zur Verfügung. Dies gilt auch, wenn alle anderen Therapieoptionen (Medikation, ggf. LTOT, Physiotherapie, Rehabilitation u.a.m.) ausgeschöpft sind.

Die endoskopische Lungenvolumenreduktion zur Verbesserung der Atemmechanik durch verschiedene bronchoskopische Verfahren (Ventile, Spiralen, Wasserdampf) stellt für COPD-Patienten mit ausgeprägter emphysematöser Komponente eine berechtigte Hoffnung zur Besserung ihrer teils dramatischen Einschränkungen im Lebensalltag dar.

Alle bronchoskopischen Verfahren sind jedoch mit diversen Limitationen behaftet. Sie sind kosten- und ressourcenintensiv und potentiell mit leichten und auch schweren Komplikationen verbunden. Zudem ist es noch unklar, ob und wie lange welche Patienten von welcher der Methoden am meisten profitieren.

Eine Optimierung der medikamentösen Therapie ist vor jedem Verfahren zwingend notwendig. Wir haben in eigenen Studien zeigen können, dass nur wenige Patienten für bronchoskopische Interventionen in Frage kommen und eine sorgfältige Patientenauswahl Voraussetzung für einen erfolgreichen Eingriff ist. Zentral für die Auswahl geeigneter Patienten sind unter anderem Nichtraucherstatus, Erfassung und kritische Wertung des individuellen Komorbiditätsprofils (u.a. kardiovaskuläre Erkrankungen, Adipositas, Kachexie, Gerinnungsstörungen, psychosoziale Probleme, Depression), Erfassung des bronchopulmonalen Keimspektrums, Ausschluss einer relevanten pulmonalen Hypertonie, Ausschluss einer aktiven Tumorerkrankung, Ausmaß und Verteilung des Lungenemphysems, Verhältnis zwischen Ventilation und Perfusion und die Untersuchung auf Kollateralventilation.

Die Weiterentwicklung der Auswahlkriterien zur besseren Vorhersage des Therapieerfolgs ist weiterhin erforderlich. Vor einer Therapie sollen die Patienten in einem mehrköpfigen Expertenteam besprochen werden, die dann gemeinsam die Art des Verfahrens nach optimal erfassten Wissensstand festlegen. Zudem ist eine strukturierte Nachsorge zu fördern. Wir empfehlen langfristige, regelmäßige Nachkontrollen, um mehr Daten über Langzeitkonsequenzen zu erfahren. Dabei wird der Therapieerfolg neben des 6-Minuten-Gehtests auch an Veränderungen der Lungenfunktion (insbesondere Einsekundenkapazität (FEV1)), den Anwendungen von Fragebögen und durch CT gestützte Volumetrieanalysen gemessen. Zentren, die sich auf einheitliche Qualitätsindikatoren bzw. Standards festlegen sollen ihre Daten in einem Firmen unabhängigen Register einbringen und in regelmäßigen Abständen evaluieren und die Ergebnisse veröffentlichen.

Für den Berliner Raum wurde aus dieser Überzeugung heraus bereits das KEB (Kooperierende Emphysemzentren Berlins) gegründet, das sich zu gemeinsamen Qualitätsstandards verpflichtet hat. Eine Vorarbeit lieferte eine eigene Qualitätsanalyse im Sinne von Versorgungsforschung (Grah C et al., Qualitätsindikatoren für die differenzierte Planung von Lungenvolumenreduktionstherapien, eine retrospektive Analyse, Poster DGP 18-21.03.2015 Berlin). Die Autoren haben in diesem Sinne ihre Daten aufgearbeitet sowie an internationalen wie lokalen Studien teilgenommen.

Daten der Volumenreduktion mit heißem Wasserdampf sind im IQWIG Bericht nicht berücksichtigt worden. Die vorliegende Studie zeigt aber Vorteile bei intralobärer inhomogenität des Emphysems. (Herth, F J et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomized controlled STEP-UP trial, Lancet, Vol 4, March 2016). Die Vorteile der Reversibilität der EBVR mit Ventilen sehen wir in eigenen Daten. Dieser Aspekt sollte ebenfalls systematisch verfolgt werden.

Für dieses Statement Heinen zwei lokale Zentren im Sinne eines lokalen kooperierenden Qualitätsnetzes:

Dr. med. R a l f - H. H ü b n e r  
FA Innere Medizin  
FA Innere Medizin und Pneumologie mit Schlafmedizin

Standortleiter Pneumologie, Charité Campus Benjamin Franklin

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie  
Charité - Universitätsmedizin Berlin  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin  
Deutschland

██████████@charite.de  
www.charite.de/infektiologie

Sekretariat: 030-450 ██████████

Und

Dr. med. Christian Grah  
FA Innere Medizin/Pneumologie

Leiter Pneumologie und Lungenkrebszentrum am

Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe  
Klinik für Anthroposophische Medizin  
Kladower Damm 221, 14089 Berlin  
Tel. +49 30 36501 ██████████, Fax +49 30 36501 ██████████  
██████████@havelhoehe.de  
<http://www.lungenkrebszentrum-havelhoehe.de>

### **A.1.6 – Lungenklinik Hemer**

#### **Autoren:**

- Stanzel, Franz

Stellungnahme zum Vorbericht Verfahren der Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem, IQWiG N14-04

Ich bin seit vielen Jahren in der pneumologischen Endoskopie tätig, zunächst als Oberarzt und Leitender Oberarzt in den Asklepios Kliniken München-Gauting, seit 2008 als Chefarzt der Lungenklinik Hemer und zähle sicherlich zu den erfahrensten Bronchoskopikern in Deutschland. Seit insgesamt mehr als 10 Jahren habe ich auch die endoskopische Lungenvolumenreduktion durchgeführt und deren Entwicklung begleitet. Mit dieser Stellungnahme möchte auf etwas Wichtiges hinweisen, das im detaillierten und ausführlichen Bericht nicht so deutlich erkennbar wird und nach meiner Einschätzung immens wichtig ist.

Das Vorgehen bei der endoskopischen Lungenvolumenreduktion hat sich im Laufe der Jahre verändert und immer weiter an die Erkenntnisse aus dem praktischen Umgang mit dem Verfahren und aus den Studien verändert und verfeinert. Wir haben die verschiedenen Entwicklungsschritte immer weiter in unsere praktische Vorgehensweise implementiert. Die technische Durchführung der verschiedenen Methoden ist sicherlich nicht ganz einfach, kann aber relativ schnell erlernt werden und gut ausgeführt werden. Das ist sicherlich nicht die Herausforderung.

Die Patientenauswahl ist entscheidend. Dabei geht es um allgemeine Dinge wie Gesamtstatus, Infekthäufigkeit, vieles mehr, was Erfahrung erfordert, dann um die Zuordnung des „richtigen“ Verfahrens, aber auch um die Auswahl der Zielregion mit Hilfe der verschiedenen Verfahren der Bildgebung, bei Ventilen um den Ausschluss einer kollateralen Ventilation mit Fissurenanalyse und/oder Chartis-Messung. Daraus hat sich ein Vorgehen etabliert, das ähnlich dem in der von Klooster jüngst publizierten Studie (K Klooster, et al. N Engl J Med 2015;373:2325-35) ist und zu sehr überzeugenden Ergebnissen führt. Bei jedem geeigneten Patienten (Anamnese, Klinik, Lungenfunktionwerte, ...) erfolgt eine HR-CT mit Fissurenanalyse, und auch die Chartismessung. Nur wenn sich hier geeignete Befunde ergeben, erfolgt ein weiterer Einschluss. Dann sind Verbesserungen zu erreichen, die mit keiner medikamentösen Therapie zu erzielbar sind. Dies ist nicht mehr vergleichbar mit dem, was wir vor 5 oder 8 Jahren getan haben, und damit nicht mit dem vergleichbar, was 2010 mit der VENT-Studie oder 2012 von Ninane publiziert wurde. Ganz abgesehen davon wird das Vorgehen bei IBV, dass ein Lappen nur unvollständig verschlossen wird und eventuell beide Oberlappen behandelt werden, nicht eingesetzt. Das Vorgehen ist heutzutage immer die komplette Okklusion eines Lappens, wenn Ventile eingesetzt werden. Diese „alten“ Daten werden im Bericht ausführlich dargestellt und diskutiert. Das Vorgehen hat sich aber sehr wesentlich verändert. Auch für Coils gilt Ähnliches.

Ich möchte damit unterstreichen, dass die Verfahren für eine sehr gut ausgewählte Patientengruppe wertvoll sind, in erfahrener Hand sein müssen, von einem Board am besten diskutiert werden und entschieden werden und weiter sehr genau innerhalb Studien verfolgt werden müssen. Die breite Anwendung, dass diese „einfachen“ Verfahren von jedem eingesetzt werden können, halte ich für falsch. Es geht nicht nur um die Prozessqualität, sondern vor allem auch um die Indikationsqualität. Dies muss bei den anstehenden Entscheidungen unbedingt berücksichtigt werden.

Hemer, 5.8.2016



### **A.1.7 – Olympus Deutschland GmbH**

#### **Autoren:**

- Mirgel, Janine
- Opalka, Barbara
- Schlette, Julia

## **Stellungnahme zum Vorbericht**

**Projektbezeichnung: Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem**

**Projektnummer: N14-04**

**Eingereicht von OLYMPUS**

**5. August 2016**

### **Zusammenfassung:**

Ein Lungenemphysem gilt als komplexes Krankheitsbild. Patienten mit einem Lungenemphysem leiden typischerweise unter weiteren Komorbiditäten wie chronischer Bronchitis, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und/oder Lungenkrebs. Der Einsatz von Bronchialventilen zur Behandlung eines Emphysems wird seit 10 Jahren erprobt. In diesem Zeitraum wurden umfangreiche Studien zu verschiedenen Kriterien für die Patientenauswahl und Algorithmen für die Ventiltherapie durchgeführt, um die Behandlungsergebnisse zu optimieren. Im Rahmen dieser Studien konnte gezeigt werden, dass die Auswahl von Patienten ohne kollaterale Ventilation zwischen behandelten und unbehandelten Lungenlappen sowie die Verwendung eines Behandlungsalgorithmus zum vollständigen Verschluss eines einzelnen Lappens akzeptablen Sicherheitsstandards entspricht und zu signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen für den Patienten führt. Diese Erkenntnisse stützen sich auf Post-hoc-Tests zur Subgruppenauswertung von früheren randomisierten kontrollierten Studien (Randomized controlled trials – RCTs) und mehreren publizierten monozentrischen Studien.

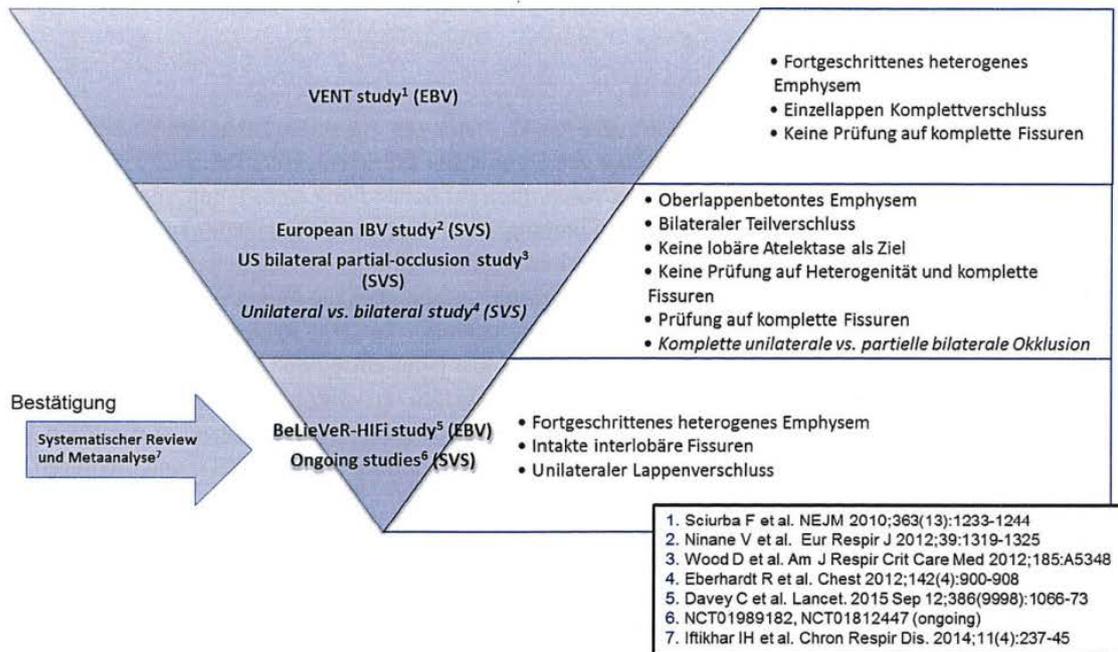
Abbildung 1 zeigt die Entwicklung von Patientenauswahl und Behandlungsalgorithmus im historischen Verlauf der Therapie. Weitere Informationen zum Studienzeitplan befinden sich in den Anlagen im Anhang 1.

Der entscheidende Aspekt für eine erfolgreiche Ventilimplantation mit Verbesserungen für den Patienten liegt in der richtigen Patientenauswahl. Die Selektionskriterien für eine geeignete Patientenpopulation haben sich in den letzten Jahren aufgrund fortlaufender Forschung in Studien stark weiter entwickelt und verbessert. Die neueste Klassifizierung und Interpretation der klinischen Befunde wurden im vorläufigen Bericht [N14-04] nicht erwähnt, was dazu führt, dass das Behandlungsverfahren nicht anhand der optimalen Zielgruppe für die Ventiltherapie berücksichtigt wird.

Während der im Bericht des IQWiG geforderte Nachweis durch Post-hoc-Tests und monozentrische Studien nicht erbracht werden konnte, erachten wir die hohe Anzahl monozentrischer Studien zu Bronchialventilen sowie die aus den daraus gewonnenen Ergebnissen durchaus als bemerkenswert. Wir möchten darauf hinweisen, dass dieses Verfahren für eine gut ausgewählte Patientengruppe sehr wertvoll ist und ohne das Risiko einer chirurgischen Intervention zu vergleichbaren Ergebnissen kommt. Zudem werden derzeit mehrere multizentrische, prospektive Studien zur Evaluierung des Nutzens der Ventiltherapie durchgeführt, deren endgültigen Ergebnisse in 2017 erwartet werden. Zur Sicherstellung einer angemessenen Evaluation des Nutzens von Ventilen zur bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion weisen wir die Gutachter darauf hin, dass die Ergebnisse aus den ersten Studien überholt und die neuen bzw. kommenden Studien zur optimierten Patientenauswahl als auch zur Behandlungsstrategie abzuwarten und für die finale Entscheidung miteinzubeziehen sind.

Ein unterstützendes Literaturverzeichnis wird als Anhang 2 zur Verfügung gestellt.

Abbildung 1: Klinische Entwicklung von RCTs zur Ventiltherapie



Die Erkenntnisse und Ergebnisse der monozentrischen Studien führten zur Planung und Initiierung mehrerer groß angelegter prospektiver, multizentrischer RCTs zur Bestätigung des Einflusses dieser Parameter von Patientenauswahl und Behandlungsalgorithmus. In den kommenden 12 bis 18 Monaten werden die Ergebnisse von zwei Studien erwartet, in deren Rahmen das Spiration-Ventilsystem bewertet wird: REACH (NCT01989182) und EMPROVE (NCT01812447). Aktuell werden noch weitere signifikante groß angelegte prospektive, multizentrische RCTs mit Zephyr EBV (mit demselben Wirkungsmechanismus wie beim Spiration Ventilsystem) durchgeführt.

Die Vorteile der Bronchialventil-Therapie sollten unserer Meinung nach erst nach Abschluss dieser grundlegenden RCTs und Publikation der entsprechenden Ergebnisse abschließend bewertet werden.

### Hintergrund

Seit 10 Jahren werden weltweit umfangreiche Studien mit dem Ziel durchgeführt, die Behandlungsmöglichkeiten von Emphysem mit bronchoskopischen Verfahren zu untersuchen. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde auch der Einsatz von Bronchialventilen in den Atemwegen zum Blockieren des Luftstroms in die am stärksten geschädigten Lungenbereiche bewertet, um eine Atelektase sowie eine Umleitung der zirkulierenden Luft zu gesünderen Lungenabschnitten

herbeizuführen. In Europa sind zwei (2) Produkte für diese Indikation zur Verwendung zugelassen: Zephyr EBV (PulmonX) und das Spiration Ventilsystem, vormalig IBV (Olympus/Spiration).

Im Jahr 2007 wurde in den USA eine multizentrische Doppelblindstudie (RCT) zum IBV (Spiration Ventilsystem) auf Grundlage der Ergebnisse der Pilotstudien initiiert. Nach abgeschlossener Patientenqualifikation basierend auf den Selektionskriterien wurde bei den Studienprobanden eine Bronchoskopie durchgeführt. Während des Eingriffs wurden alle Atemwege der Probanden vermessen und bewertet. Nach der Vermessung und Bewertung wurde der Patient noch während der Sedierung der Behandlungs- oder der Kontrollgruppe randomisiert zugeordnet. Der Randomisierungsplan wurde durch einen unabhängigen Biostatistiker entsprechend der statistischen Protokollplanung erstellt. Nach Zuweisung des Patienten zu einer der Behandlungsgruppen erfolgte die Platzierung des Ventils. Ein Algorithmus mit beidseitig partiellem Verschluss wurde verwendet, um die Wirksamkeit bei gleichzeitiger Reduzierung unerwünschter Ereignisse, insbesondere Pneumothorax, zu gewährleisten. Wenn der Patient der Kontrollgruppe zugewiesen wurde, wurde eine Schein-Ventilplatzierung vorgenommen, wobei das Personal von einem Skript ablas. Während bei der Studie ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachweisbar war, konnte kein klinisch relevanter Behandlungseffekt verzeichnet werden [1]. Es wurde ein signifikanter Volumenrückgang bei den behandelten Lungenlappen festgestellt (Unterschied zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe: -224 ml vs. -17 ml, BCI -272, -143). Bei der anderen Komponente des Primärergebnisses, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SGRQ), war im Vergleich zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe keine Verbesserung erkennbar. Die Studie kam zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit von Bronchialventilen verringert wurde, da Patienten mit kollateraler Ventilation nicht ausgeschlossen wurden und ein Behandlungsalgorithmus mit partiellem Verschluss verwendet wurde.

Das Bronchialventil Zephyr wurde in den USA im Rahmen einer 2004 initiierten groß angelegten multizentrischen RCT (VENT) bewertet, in der Ventile zur Herbeiführung einer Atelektase mit Verbesserungen bei Lungenfunktionsprüfung (Pulmonary Function Testing – PFT) und Belastbarkeit eingesetzt wurden [2]. Das Behandlungsziel war der Einsatz eines Bronchialventils zum vollständigen Verschluss eines einzelnen, am meisten vom Emphysem betroffenen Lungenlappens (Einzellappen-Algorithmus mit vollständigem Verschluss). Obwohl die VENT-Studie insgesamt nicht zu klinisch relevanten Ergebnissen führte, wurde in einem Post-hoc-Test eine Subgruppe von Patienten mit verbesserter Lungenfunktion (Unterschied zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe mit und ohne vollständige Fissur: 16,2 %,  $p < 0,001$  vs. 2,0 %  $< 0,51$  nach 6 Monaten) und Belastbarkeit (6MWT-Entfernungsunterschied zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe mit und ohne vollständige Fissur: 7,7 m,  $p < 0,14$  vs. 5,3 m  $< 0,13$  nach 6 Monaten) ermittelt. Bei dieser Subgruppe lagen heterogene Emphyseme, intakte Fissuren zwischen Lungenlappen und erfolgreiche Verschlüsse eines einzelnen Lappens vor. Diese Patienten erreichten auch eine hohe gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Ergebnisse wurden bei der europäischen Kohorte der VENT-Studie bestätigt [3].

Auf Grundlage der Ergebnisse der in den USA durchgeführten RCT zum IBV und der Subgruppenanalysen der VENT-Studie hat die Thoraxklinik der Universität Heidelberg im Jahr 2009 eine monozentrische Studie zum Spiration-Ventilsystem initiiert, in der die beiden in den oben beschriebenen Studien verwendeten Behandlungsalgorithmen verglichen wurden: die Behandlung mit vollständigem Verschluss eines einzelnen Lappens vs. die Behandlung mit beidseitig partiellem Verschluss [4]. Bei allen Patienten erfolgte mithilfe einer CT-Untersuchung mit hoher Auflösung eine Prüfung auf hohe Heterogenität und Fissuren zwischen Lungenlappen und anschließend die Qualifizierung für einen Studienarm. In einer Gruppe wurde der am stärksten geschädigte Einzellappen, entweder der Ober- oder der Unterlappen, gezielt mit einem vollständigem Verschluss behandelt. In der anderen Gruppe wurden entweder beide

Ober- oder beide Unterlappen (je nachdem, welche am stärksten geschädigt waren) gezielt mit einem beidseitig partiellem Verschluss behandelt. Nach 3 Monaten kamen die Patienten zur Kontrolluntersuchung. Die Ergebnisse der Kontrolluntersuchung zeigte signifikante Verbesserungen bei PFT (Mittlere FEV1-Differenz zwischen dem Ausgangswert und dem Wert nach 3 Monaten lag bei 21,4 %, p 0,002 für Einzellappen-Verschluss vs. -3,1 % p 0,624 für beidseitig partiellen Verschluss), Atemnot (Veränderung des mMRC-Werts lag bei -1,2, p 0,0234, vs. 0,0, p 1,000 für beidseitig partiellen Verschluss nach 3 Monaten), Gesundheitszustand (Veränderung der SGRQ-Werte zwischen dem Ausgangswert und dem Wert nach 3 Monaten lag bei -11,8, p 0,0068 für Einzellappen-Verschluss vs. +2,12, p 0,5771 für beidseitig partiellen Verschluss) und Belastbarkeit (Mittlere 6MWT-Differenz zwischen dem Ausgangswert und dem Wert nach 3 Monaten lag bei +48,9 m, p 0,0244 für Einzellappen-Verschluss vs. -52,3 m, p 0,0801 für beidseitig partiellen Verschluss). Die Studienergebnisse zeigen, dass im Hinblick auf die Wirksamkeit bei Patienten ohne kollaterale Ventilation der Einzellappen-Algorithmus mit vollständigem Verschluss dem Algorithmus mit beidseitig partiellem Verschluss überlegen ist und als ähnlich sicher gelten kann.

Ausgehend von der oben erläuterten Entwicklung bei Patientenauswahl und Behandlungsalgorithmus gelten Studien mit einer Auswahl von Patienten mit kollateraler Ventilation und/oder einem Behandlungsalgorithmus mit beidseitig partiellem Verschluss nicht als aktuelle Behandlungsempfehlungen und sollten zur Bewertung der Wirksamkeit der Ventiltherapie nicht berücksichtigt werden. Studien mit einer Auswahl von Patienten ohne kollaterale Ventilation und unter Verwendung eines Einzellappen-Algorithmus mit vollständigem Verschluss sind das Ergebnis der Erkenntnisse früherer Studien und bilden die aktuelle klinische Praxis ab. Die beiden Studien REACH und EMPROVE sind groß angelegte, prospektive, multizentrische RCTs, bei denen Probanden ohne kollaterale Ventilation ausgewählt und mit dem Einzellappen-Algorithmus mit vollständigem Verschluss nach letzten Erkenntnissen der Patientenselektion behandelt werden.

#### **REACH (NCT01989182)**

Hierbei handelt es sich um eine in China durchgeführte multizentrische, prospektive RCT zur Bewertung der Verbesserung der Lungenfunktion nach einer Behandlung mit dem Spiration Ventilsystem im Vergleich zur medikamentösen Behandlung der Kontrollgruppe. Für diese Studie wurden 101 Probanden selektiert. Die Kontrollgruppe wird nach denselben Kriterien wie die Behandlungsgruppe bewertet. Teilnahmeberechtigt sind Patienten mit stark ausgeprägten Emphysemen, bei denen durch visuelle CT-Untersuchungen kollaterale Ventilation ausgeschlossen wurde. Probanden, die die Auswahlkriterien erfüllten, wurden randomisiert im 2:1-Verhältnis der Behandlungs- und der Kontrollgruppe zugewiesen. Die Zuweisung erfolgte nach einem Randomisierungsplan, der durch einen unabhängigen Biostatistiker entsprechend der statistischen Protokollplanung erstellt wurde. Es wurde ein Behandlungsalgorithmus zum vollständigen Verschluss eines einzelnen Lappens verwendet. Die Daten werden nach 3, 6 und 12 Monaten erhoben.

Der primäre Endpunkt ist:

- Mittlere FEV1-Veränderung zwischen dem Ausgangswert und dem Wert nach 3 Monaten

Die sekundären Endpunkte werden zwischen dem Ausgangswert und dem Wert nach 3 Monaten verglichen (Behandlungs- vs. Kontrollgruppe):

- Differenz zwischen Ansprechraten, wobei eine FEV1-Verbesserung von  $\geq 15\%$  als Ansprechen gilt
- Mittlere Änderungsdifferenz bei:
  - Volumenrückgang beim behandelten Lungenlappen laut QCT-Messung
  - Gesundheitszustand laut St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) und COPD Assessment Test (CAT)
  - Atemnot laut Medical Research Council, Modified Questionnaire (mMRC)
  - Belastbarkeit laut Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT)
  - Lungenüberblähung laut Messung des Residualvolumens (RV)

Die Sicherheit wird anhand der Gesamthäufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, die auf das Gerät zurückzuführen sind, im Verlauf des dreimonatigen Studienzeitraums bewertet.

Studienfortschritt und voraussichtliche Vorstellung und Veröffentlichung:

- Die Rekrutierung sowie Nachuntersuchung nach 3 und 6 Monaten sind abgeschlossen
- Annahme eines Abstracts der Studie und Vorstellung einer Zusammenfassung der Ergebnisse nach 6 Monaten im Rahmen der Jahreskonferenz der European Respiratory Society im September 2016
- Publikation in einer Fachzeitschrift bis März 2017 (angestrebter Termin)

#### **EMPROVE (NCT01812447)**

Hierbei handelt es sich um eine in den USA und Kanada durchgeführte multizentrische, prospektive RCT zur Bewertung der Verbesserung der Lungenfunktion nach einer Behandlung mit dem Spiration Ventilsystem im Vergleich zur medikamentösen Behandlung bei der Kontrollgruppe. Teilnahmeberechtigt sind Patienten mit stark ausgeprägten Emphysemen, bei denen durch visuelle und quantitative CT-Untersuchungen kollaterale Ventilation ausgeschlossen wurde. Es wird ein Behandlungsalgorithmus zum vollständigen Verschluss eines einzelnen Lappens verwendet. Die Kontrollgruppe wird nach denselben Kriterien wie die Behandlungsgruppe bewertet. Daten werden nach 3 und 6 Monaten sowie jährlich erhoben (über 5 Jahre für die Behandlungsgruppe und über 2 Jahre für die Kontrollgruppe).

Im Rahmen der Studie soll die geeignete Fallzahl adaptiv bestimmt werden. Mögliche Fallzahlen sind 100, 160 und 220 (maximal). Die Randomisierung erfolgt nach einem Zuweisungsverhältnis von 2:1 (Behandlung:Kontrolle) und stratifiziert nach Standorten, wobei ein durch einen unabhängigen Biostatistiker erstellter rechnergestützter Randomisierungsplan mit Blockrandomisierung verwendet wird, bei dem die Blöcke zufällig variierende Größen aufweisen. Bayessche Zwischenauswertungen zur Bestimmung der Fallzahl sind nach Abschluss der Rekrutierung von N=100 und N=160 Probanden geplant; anhand dieser Auswertungen wird entschieden, ob die Rekrutierung beendet wird. Dies geschieht auf Grundlage protokollgerechter Schwellenwerte zu in den Daten ablesbaren Trends und unter Berücksichtigung der Wahrscheinlichkeit, ob das primäre Ziel letztendlich erreicht werden kann. Nach Bestimmung der Fallzahl findet die abschließende Auswertung statt, wenn die gesamte registrierte Kohorte den Zeitraum der Nachuntersuchung nach 6 Monaten abgeschlossen hat.

Der primäre Endpunkt ist:

- Mittlere FEV1-Veränderung zwischen dem Ausgangswert und dem Wert nach 6 Monaten

Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte sind die Differenz zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe in der mittleren Veränderung zwischen dem Ausgangswert und dem Wert nach 6 Monaten für:

- Lungenüberblähung gemessen am Verhältnis des Residualvolumens zur gesamten Lungenkapazität (RV/TLC)
- Gesundheitszustand laut St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)
- Atemnot laut Medical Research Council, Modified Questionnaire (mMRC)
- Belastbarkeit laut Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT)

Die Sicherheit wird anhand der Gesamthäufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bewertet, die auf das Gerät zurückzuführen sind.

Studienfortschritt und voraussichtliche Vorstellung und Veröffentlichung:

- Rekrutierung von 100 Patienten wurde abgeschlossen
- Ergebnisse der ersten Zwischenauswertung stehen im August 2016 zur Verfügung

Wenn die Studie aufgrund der vorhergesagten Erfolgswahrscheinlichkeit nicht fortgesetzt wird:

- Nachuntersuchung nach 6 Monaten im Februar 2017 abgeschlossen
- Vorstellung der zusammengefassten Ergebnisse im Rahmen der Jahreskonferenz der American Thoracic Society im Mai 2017
- Publikation in einer Fachzeitschrift bis Dezember 2017 (angestrebter Termin)

Bei diesen zwei Studien handelt es sich um die ersten multizentrischen RCTs des Spiration Ventilsystems unter Verwendung gängiger Patientenauswahl- und Behandlungsalgorithmen. Es wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der laufenden multizentrischen RCTs zum Zephyr EBV im selben zeitlichen Rahmen zur Verfügung stehen. Zur sachgemäßen Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit der Bronchialventil-Therapie wird vorgeschlagen, dass das Institute for Quality and Efficiency in Health Care die Ergebnisse dieser Studien nach deren Publikation in die Beurteilung einfließen lässt.

Hamburg, 05. August 2016

  
Julia Schlette

  
Sven Albers

---

## Literatur

1. Wood, D.E., et al., *The IBV Valve trial: a multicenter, randomized, double-blind trial of endobronchial therapy for severe emphysema*. J Bronchology Interv Pulmonol, 2014. **21**(4): p. 288-97.
2. Sciruba, F.C., et al., *A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema*. N Engl J Med, 2010. **363**(13): p. 1233-44.
3. Herth, F.J., et al., *Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort*. Eur Respir J, 2012. **39**(6): p. 1334-42.
4. Eberhardt, R., et al., *Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema*. Chest, 2012. **142**(4): p. 900-8.
5. Gompelmann, D., R. Eberhardt, and F.J. Herth, *Endoscopic lung volume reduction. A European perspective*. Ann Am Thorac Soc, 2013. **10**(6): p. 657-66.
6. Davey, C., et al., *Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi study): a randomised controlled trial*. Lancet, 2015. **386**(9998): p. 1066-73.
7. Klooster, K., et al., *Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation*. N Engl J Med, 2015. **373**(24): p. 2325-35.
8. Szlubowska, S., et al., *The influence of lung volume reduction with intrabronchial valves on the quality of life of patients with heterogeneous emphysema - a prospective study*. Pneumonol Alergol Pol, 2015. **83**(6): p. 418-23.
9. Gompelmann, D., et al., *Predictors of clinical outcome in emphysema patients with atelectasis following endoscopic valve therapy: A retrospective study*. Respirology, 2016.
10. de Oliveira, H.G., et al., *Fissure Integrity and Volume Reduction in Emphysema: A Retrospective Study*. Respiration, 2016. **91**(6): p. 471-9.

**Aktuelle Publikationen**

Study	Study Design	Tx	Follow-up	N	Location	Valve	Results
BeLieVer-HiFi Davey 2015 [5]	Single center, randomized control	single lobe occlusion, no CV	3 mo	50	Great Briton	Zephyr	FEV1 increased by 8.77% in the treatment arm, versus 2.88% in the control group
STELVIO Klooster 2015 [6]	Single center, randomized control	single lobe occlusion, no CV	6 mo	68	Netherlands	Zephyr	FEV1 increased by 20.9% in the treatment arm, versus 3.1% in the control group
Szlibowska 2015 [7]	Single center, prospective	single lobe occlusion	3 mo	20	Poland	SVS	Mean difference between baseline and 3 mo SGRQ in treated patients was 12.8%
Gompelmann 2016 [8]	Single center, retrospective	single lobe occlusion, no CV, with atelectasis		77	Germany	SVS, Zephyr	FEV1 increased by 26% in patients with atelectasis
De Oliveira 2016 [9]	Single center, retrospective	Single lobe occlusion, fissure integrity $\geq 75\%$		38	Brazil	Zephyr	Fissure integrity $\geq 75\%$ is correlated with volume reduction $\geq 350\text{ml}$

### **A.1.8 – PneumRx GmbH**

#### **Autoren:**

- Bartscht, Manuel
- Rott, Christina

PneumRx GmbH, Prinzenallee19, 40549 Düsseldorf

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Stellungnahme zum Vorbericht [N14-04]

Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem

Prof. Dr. med. Jürgen Windeler

Im Mediapark 8

50670 Köln

**Stellungnahme zum Vorbericht [N14-04]**

**„Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem“**

03.08.2016

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,

sehr geehrte Damen und Herren,

für die Möglichkeit zu dem oben genannten Vorbericht vom 08.07.2016 Stellung zu nehmen bedanken wir uns recht herzlich.

Die Firma PneumRx GmbH nimmt zum Vorbericht wie folgt Stellung:



**PneumRx GmbH** T. +49 211 54 22 75 0  
Prinzenallee 19 F. +49 211 54 22 75 98  
40549 Düsseldorf E. info-DE@btgplc.com  
Deutschland btgplc.com | pneumrx.com

PneumRx GmbH, a BTG International group company  
Geschäftsführer: Manuel Bartscht, Andreas Henke  
HRB 73191 Düsseldorf | USt-ID DE274783562



Imagine where we can go.

### Patientenpopulation und Emphysemverteilung

Seit mehreren Jahrzehnten ist die Behandlungsoption der chirurgischen Lungenvolumenreduktion (LVRS) für Patienten mit schwerem Lungenemphysem bekannt. Klinische Studien zeigen, dass die LVRS bei Patienten mit oberlappenbetontem Emphysem **heterogener Ausprägung** als wirksam bewertet werden kann, jedoch mit einer hohen Rate von (schweren) Komplikationen und Mortalität einhergeht und damit Sicherheitsrisiken birgt (2, 3).

Der IQWiG-Vorbericht N14-04 stellt in Studien mit der LVRS mit einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr nach Randomisierung einen Beleg für einen Schaden fest. Eine zusätzliche zweite Bewertung zur Mortalität mit einem Beobachtungszeitraum von fünf Jahren nach Randomisierung ergab laut IQWiG einen Hinweis auf einen Nutzen, sollte allerdings unter Einbeziehung der Bewertung der Ein-Jahres-Mortalitätsrate betrachtet werden.

Vor dem Hintergrund der hohen Mortalitäts- und Morbiditätsraten der LVRS innerhalb des ersten Jahres wurden minimal-invasive, bronchoskopische Lungenvolumenreduktionsverfahren (BLVR) entwickelt, beginnend mit dem Einsatz von Endobronchialventilen. Bei dieser Methode kommen die Autoren der Studien zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen: Einerseits scheint eine **heterogene Emphysemverteilung** (wie bei der LVRS) mit einer verbesserten Wirksamkeit assoziiert zu sein, andererseits ist es aufgrund des Wirkmechanismus essentiell, dass vollständige Fissuren im zu behandelnden Lungenabschnitt vorliegen (4, 5). Entsprechend bilden diese beiden Faktoren die Basis der Behandlungsplanung für dieses Verfahren und die Ein- bzw. Ausschlusskriterien für weitere Studien mit EBV oder IBV (6-8).

Auch andere Verfahren wie die BLVR unter Verwendung von Wasserdampf und Polymerschaum haben ihre Wirksamkeit nur bei **heterogenem Emphysem** zeigen können (9, 10).

Bei **homogenem Emphysem** konnte keine dieser Methoden, weder die LVRS noch eines der zuvor genannten BLVR-Verfahren mit Ventilen, Wasserdampf oder Polymerschaum, einen Wirksamkeitsnachweis erbringen. Lediglich bei der BLVR mit Spiralen (Coils) konnte eine Wirksamkeit bei **heterogenem und homogenem** Emphysem unabhängig vom Vorliegen vollständiger Fissuren gezeigt werden (11-15).

Der bekannte Wirkmechanismus der BLVR mit Coils wurde bereits zwei Mal skizziert, sowohl anlässlich der Bekanntmachung des G-BA-Beratungsthemas im Februar 2015 als auch in der Stellungnahme zum IQWiG-Berichtsplan (30.04.2015).

An dieser Stelle sei ein entscheidender Aspekt nochmals verdeutlicht:

Bei der BLVR mit Coils werden die Nitinolimplante mittels der dazu notwendigen, flexiblen Bronchoskopie zwischen den Öffnungen der Segmentbronchien und der Pleura platziert, das heißt unmittelbar an den Bereich angrenzend, in dem sich das Emphysem manifestiert.

Neben einem unmittelbar volumenreduzierenden Effekt, wird in der direkten Umgebung des Emphysems die Gewebespannung wieder hergestellt. Dadurch werden die kleinen Atemwege offen gehalten, zuvor gefangenes Luft-Gas-Gemisch kann der Lunge entweichen, und die elastische Rückstellkraft der Lunge sowie der Atemwegswiderstand verbessern sich. Letzterer Mechanismus wird gegenwärtig als wesentlicher Ko-Faktor der Behandlung betrachtet (12, 14).

Durch den rein mechanischen Wirkmechanismus direkt am und in der Umgebung des betroffenen Gewebes spielen für die BLVR mit Coils weitere, typische Begleiterscheinungen eines Emphysems (kollaterale Ventilation mit unvollständiger Fissurenintegrität) sowie dessen Ausprägung (heterogen /

homogen) keine Rolle. Bezogen auf Anatomie und Emphysemmorphologie, gelten eine ausreichende Menge Lungenparenchym, ohne Vorliegen großer, emphysematöser Bullae und eine starke Überblähung gemessen am Residualvolumen (RV) als spezifische Voraussetzungen für eine erfolgreiche Behandlung mit Coils (16).

Damit ist die Anwendung des Verfahrens mit Coils weniger und andersgearteter Einschränkungen unterworfen als andere Verfahren. Dies sollte bei der Bewertung durch das IQWiG berücksichtigt werden. Deshalb können die jeweiligen Methoden nur bei unterschiedlichen Zielpopulationen als geeignet gelten.

Es muss dabei beachtet werden, dass andere Verfahren Patienten schon bei Studieneinschluss auf bestimmte anatomische Merkmale hin auswählen, um den gewünschten Behandlungserfolg zu erzielen. So kann die Heterogenität bei dem Wirkmechanismus der Ventile als auch bei der chirurgischen Intervention eine Rolle spielen (vgl. oben), da mit diesen Verfahren die komplette Okklusion oder Entfernung des Lappens angestrebt wird. Somit ist es essentiell sicherzustellen, dass dieser Lappen nicht mehr bedeutend zum Gasaustausch der gesamten Lunge beiträgt. Darüber hinaus sind intakte Fissuren zwingend erforderlich um bei einer Ventilimplantation den gewünschten Erfolg herbeizuführen (17).

Seit einigen Jahren schon werden Behandlungsalgorithmen vorgeschlagen, die eine klare Trennung verschiedener Patientengruppen für die einzelnen, bronchoskopischen Behandlungsoptionen vornehmen (12, 18, 19). Bis dato gibt es noch keine einheitliche Definition der Emphysemverteilung, dennoch müssen Patienten für die unterschiedlichen Verfahren aufgrund ihrer unterschiedlichen anatomischen Merkmale ausgewählt werden. Unterschiedliche BLVR-Verfahren werden darum bei unterschiedlichen Patientengruppen angewandt. Diese wurden evtl. nicht als Subgruppen in den Studien beschrieben, hatten aber Einfluss auf die Ein-/und Ausschlusskriterien für die jeweiligen Verfahren. Im Hinblick auf die Studienlage wäre vor diesem Hintergrund dann auch ein indirekter Vergleich verschiedener Methoden zu patientenrelevanten Zielgrößen methodisch nicht korrekt.

Dasselbe gilt auch für einen indirekten Vergleich zwischen der LVRS und einzelnen BLVR-Verfahren – nicht nur wegen der vom IQWiG dargelegten Gründe. Bereits in der abgegebenen Einschätzung zum G-BA Beratungsthema im Februar 2015 wurde skizziert, dass neben der Verteilung des Emphysems weitere Gegebenheiten erfüllt sein müssen, um die LVRS erfolgreich durchzuführen: ein verringertes, präoperatives Belastungsniveau und eine ausreichend gute körperliche Verfassung, um sich einem invasiven (offen chirurgischen) oder weniger invasiven (thorakoskopischen / video-assistierten) Eingriff unterziehen zu können (3, 20). Durch den Einsatz von BLVR-Verfahren kann der letztgenannte Aspekt, die Limitierung einer Lungenvolumenreduktion auf Patienten ohne hohes chirurgisches Risiko, aufgehoben werden und Patienten mit tendenziell schwerwiegenderer Erkrankung beziehungsweise höherer Komorbidität behandelt werden. Daraus wird deutlich, dass LVRS und BLVR-Verfahren nicht in derselben Patientenpopulation eingesetzt werden und dies sollte auch bei der Bewertung der unterschiedlichen Verfahren berücksichtigt werden.

Endpunkt Atemnot, gemessen mittels mMRC Score (mMRC = modified Medical Research Council, IQWiG Vorbericht, Seite 212)

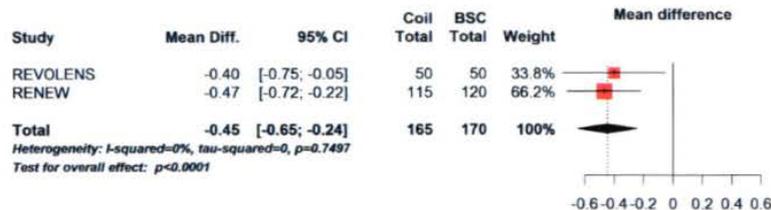
In der RESET-Studie(12) wurde nach Adjustierung für die Baseline-Werte ein numerischer aber nicht signifikanter Vorteil zugunsten der Coils etwa 4 Monate nach Randomisierung festgestellt. In den im Vorbericht noch nicht berücksichtigten Studien RENEW und REVOLENS wurde der mMRC nach einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten auf Basis einer Kovarianzanalyse mit Baseline als Covariate analysiert (12). Da das IQWiG in seinen Ausführungen zu den Endpunkten bzgl. mMRC und dem St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) darauf hinweist, dass diese Endpunkte nicht für eine Bewertung des Nutzen herangezogen werden können, da die Unterschiede zwischen den Gruppen bei Baseline zu groß waren, wurde für die Metaanalyse aller Endpunkte ein vergleichbares Patientenkollektiv verwendet. Da in die REVOLENS- Studie laut Einschlusskriterien nur Patienten mit einem Baseline RV von >220% eingeschlossen wurden, wurden, wegen der Vergleichbarkeit, aus der RENEW-Studie nur die Daten von Patienten mit einem RV zu Baseline von  $\geq 225\%$  einbezogen. Diese Subgruppenanalyse war a priori spezifiziert und lag im Clinical Study Report (CSR) für die RENEW-Studie vor. Lediglich bei 8 Patienten (4 Patienten in der Coilgruppe und 4 Patienten in der Kontrollgruppe) wurde bei Baseline ein RV zwischen 220% und 225% gemessen. Somit wurde die Abweichung von 5 Prozentpunkten bzgl. RV als hinreichend ähnlich angesehen (13, 15).

Bei der Gesamtpopulation der RENEW-Studie zeigte sich im Endpunkt Atemnot nach 12 Monaten eine Veränderung zum Baselinewert von -0,6 (Standardabweichung (SD)=0,10) in der Coilgruppe und -0,2 (SD=0,08) in der Kontrollgruppe und somit eine statistisch signifikante Verbesserung (p-Wert: <0,0001) zugunsten der Coilgruppe. Auch in der Subgruppe mit Baseline RV  $\geq 225\%$  der RENEW-Studie zeigten sich ähnliche Werte. In der Coilgruppe ergab sich eine Veränderung zum Baselinewert von -0,6 (SD=0,11) und -0,1 (SD=0,09) in der Kontrollgruppe und somit auch eine statistisch signifikante Verbesserung zugunsten der Coilgruppe (p-Wert: 0,0001)<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Ergebnisse basieren auf MCMC Imputation einer logistischen Regression mit Faktoren Behandlung, Behandlungszentrum, Baseline mMRC und Emphysem Heterogenität als Covariate

### mMRC



**Abbildung 1 Ergebnisse der Metaanalyse der RENEW-Studie (Subgruppe RV  $\geq 225\%$ ) und der REVOLENS-Studie zum Endpunkt Atemnot (mMRC) (Quelle: RENEW zusätzliche post-hoc Subgruppenanalysen, REVOLENS Deslee 2016 (13))**

In dieser Analyse werden die Änderungen zum Ausgangswert für die Studien RENEW und REVOLENS dargestellt. Die Metaanalyse zeigt einen signifikanten Vorteil für die Coils gegenüber der Kontrollgruppe. Anhand der Ergebnisse wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g berechnet. Diese zeigt dabei einen signifikanten und relevanten Vorteil für die Coils gegenüber der Kontrolle mit einer SMD inklusive 95% Konfidenzintervall unterhalb von -0,20 (SMD=-0,47; 95% KI -0,69; -0,25, eigene post-hoc Berechnungen).

Endpunkt körperliche Belastbarkeit, gemessen mittels 6MWT (6MWT = Six Minute Walk Test, IQWiG Vorbericht, Seite 215f)

#### Abwertung der Verbesserung im 6MWT von Hinweis auf Anhaltspunkt auf Nutzen

Im Methodenpapier 4.2 des IQWiGs wird erläutert, wie die Bewertung von Endpunkten aus Studien bezüglich ihrer Ergebnissicherheit erfolgt. So wird beschrieben, dass eine hohe qualitative Ergebnissicherheit sich dadurch definiert, dass ein Endpunkt mit einer statistisch signifikanten Verbesserung bzw. Verschlechterung einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) mit niedrigem Verzerrungspotential vorliegt (21). Bei einem vorliegendem RCT würde die Ergebnissicherheit dann durch einen „Hinweis“ auf einen Nutzen respektive Schaden bewertet, lägen zwei oder mehr RCTs mit gleichgerichteten Effekten vor, würde die Ergebnissicherheit auf einen „Beleg“ hochgestuft (vgl. Tabelle aus (21)).

**Tabelle 1** Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit (21)

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Meta- Analyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte <sup>a</sup>		
			deutlich	mäßig	nein	
qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–

a: Zur Erläuterung des Begriffs: siehe Text.

**Tabelle 2** Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit Shah 2013 – 6MWT (1)

Studie	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Shah 2013	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

ITT: Intention to treat

Bezüglich der hier bewerteten Studie (12) und dem Endpunkt körperliche Belastbarkeit wurde das Verzerrungspotential durch das IQWiG als niedrig eingestuft (vgl. Tabelle 149 im (1)).

Anhand des Methodenpapiers sollte die Bewertung eines Endpunktes bei Vorliegen eines RCTs, mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (entspricht niedrigem Verzerrungspotential) und einem statistisch signifikanten Effekt, als Hinweis gewertet werden. Die Herabstufung des Effektes auf einen Anhaltspunkt aufgrund der Nachbeobachtungszeit scheint nicht gerechtfertigt.

Der Vorbericht enthält keine nähere Begründung für diese Herabstufung bis auf die Nachbeobachtungszeit. Auch wird nicht dargelegt, warum die Herabstufung in Bezug auf diese Studie erfolgt, jedoch nicht in Bezug auf andere im Vorbericht bewertete Studien (z.B. vgl. (22)). Vor dem Hintergrund der gleichen Behandlung der unterschiedlichen Studienergebnisse sollte daher von einer Herabstufung abgesehen werden und der statistisch signifikante Effekt als ein Hinweis gewertet werden.

Ohne Korrektur entspräche dies einer Ungleichbehandlung der verschiedenen Verfahren in der Bewertung und auch nicht den IQWiG-eigenen Methoden.

MCID (minimal clinically important difference) des 6MWT von 30m

Das IQWiG zieht bei der Bewertung der klinischen Relevanz des 6MWT einen MCID von 30m heran. Dies basiert auf einer Publikation aus dem Jahr 2014. In dieser wird der MCID als ein Wert zwischen 25m und 33m besprochen (23). Responderanalysen auf Basis der vom IQWiG zitierten minimalen klinisch relevanten Grenze von 30m für die Änderung zum Ausgangswert lagen in keiner der im Vorbericht bewerteten Studien vor. Diese Spannweite (25-33m) wurde erst 2014 und damit beispielsweise deutlich nach Beendigung der RESET-Studie (12) publiziert. Nachträglich eingeführte Parameter können Studienergebnisse, die dem bis dato - und im Übrigen auch heute noch - wissenschaftlichen Stand der Technik entsprechen, nicht gänzlich negieren und zu einer Nichtberücksichtigung führen. PneumRx geht daher davon aus, dass die in der Studie a priori geplante und durch die oben genannte Publikation abgedeckte Grenze von  $\geq 25m$  für die vorliegende Population als adäquat und bewertbar anzusehen ist. Hierbei zeigte sich in der RESET-Studie ein signifikanter Vorteil in der Verbesserung um mindestens 25m mit 17 (74%) Respondern in der Coilgruppe gegenüber 4 (17%) in der Kontrollgruppe ( $p < 0,0003$ ) (12).

Die vom IQWiG herangezogene Publikation, um innerhalb des Vorberichts den MCID zu verifizieren, verweist auf Studien, deren Kernaspekte im Folgendem kurz aufgelistet werden, um sie auf ihre Relevanz bezüglich des hier vorliegenden Patientenkollektivs zu überprüfen:

- Puhan 2008: Diese Studie umfasst ein Patientenkollektiv von 460 Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) aus 9 unterschiedlichen Studien, deren Lungenfunktion („FEV(1) of 39.2+/-14.1%“) und Gehstrecke („6MWD of 361+/-112 m“) auf ein gesünderes Kollektiv im GOLD Stadium III hinweisen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine Veränderung um ca. 35m klinisch relevant wäre, schränken diese Verbesserung aber auch auf ein Patientenkollektiv ein, das sich in einem moderaten bis schweren Stadium der Erkrankung befindet und nicht in einem sehr fortgeschrittenen („[...]for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease [...]“). Die für die Coils relevante Zielpopulation wird damit nicht abgedeckt. Darüber hinaus stellen sie in Frage, ob die hier angewandte Methodik die Korrelation zwischen 6MWT und Lebensqualität überhaupt abbilden kann (24). Insgesamt ist die Übertragbarkeit dieser Grenze auf die relevante Zielpopulation als fraglich anzusehen.
- Puhan 2011: Das größte Patientenkollektiv mit COPD, das bezüglich der klinisch relevanten Verbesserung im 6MWT untersucht wurde, ist das Kollektiv der NETT-Studie mit 1.218 Patienten und einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. In dieser Studie wurden mehrere statistische Verfahren ausgewählt um den MCID zu bestimmen. Diese Studie kommt zu dem Schluss, dass der **MCID des 6MWT bei 26+/-2m liegt** (25). Diese umfasst damit den in der RESET-Studie verwendeten MCID von 25m.
- Polkey 2013: In dieser Studie wurde die Verschlechterung im 6MWT und das einhergehende Risiko einer Hospitalisierung untersucht. In diesem Zusammenhang wurde der MCID für den 6MWT auf 30m Verschlechterung festgelegt, weil diese Verschlechterung mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist. Somit stellt dies keinen Wert dar, der zur Verbesserung in einem behandelten Patientenkollektiv herangezogen werden kann, sondern nur für eine Verschlechterung. Der Umkehrschluss ist nicht untersucht und damit nicht zulässig. Der Autor selbst sieht zudem lediglich einen schwachen Zusammenhang zwischen der Verschlechterung und dem allgemeinen Gesundheitsstatus oder der Lungenfunktion (26).

- Holland 2009: In dieser Studie wurde die Verbesserung des 6MWT nach 8 Wochen bei einer kleinen Anzahl von Patienten untersucht, die ein spezielles Training absolvierten. Diese Patienten litten an ideopathischer Lungenfibrose und nicht an COPD. Hier wurde der MCID auf 29-34m festgelegt (27).
- Holland 2010: Der MCID in dieser Arbeit wurde auf **25m festgelegt** und anhand von 75 COPD Patienten und deren Verbesserung durch Rehabilitation evaluiert. Die Beobachtungszeit in dieser Studie lag bei 8 Wochen (28).

Für die für Coils relevante Zielpopulation sollte damit der MCID für den 6MWT weiterhin bei einer Verbesserung von  $\geq 25m$  festgelegt werden, denn die einzig hierfür relevante Studie bezieht sich auf das NETT-Patientenkollektiv, das einerseits COPD Patienten umfasst und andererseits teilweise das schwer erkrankte Patientenkollektiv einschließt, welches in den Studien zur Lungenvolumenreduktion vorliegt. Darüber hinaus betrachtet diese Studie die Verbesserung nach 6 Monaten und stellt somit die Evidenz mit der längsten und relevantesten Beobachtungszeit dar (25). Auch eine weitere Studie kommt zu dem Schluss, dass der MCID im 6MWT bei 25m liegt, allerdings mit Einschränkungen bei der Beobachtungszeit (8 Wochen) und der Studiengröße (kleines Patientenkollektiv). Studien, die sich mit anderen Indikationen (27), einem abweichenden Krankheitsstadium (24) oder nicht mit der klinisch relevanten Verbesserung und der damit einhergehenden Relevanz für den allgemeinen Gesundheitszustand, sondern mit der Verschlechterung (26) befassen, sollten nicht herangezogen werden.

PneumRx geht daher davon aus, dass die Grenze von  $\geq 25m$  für die vorliegende Population als adäquat anzusehen ist.

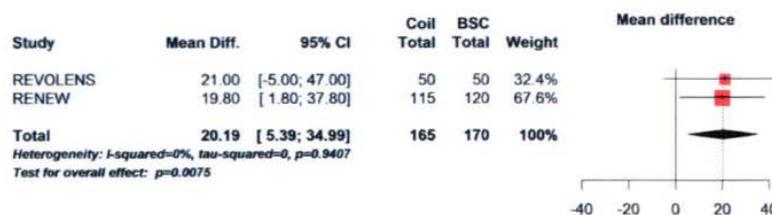
Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studien RENEW und REVOLENS dargestellt, die im Vorbericht bereits erwähnt, aufgrund der bis dahin noch nicht vorliegenden Publikationen aber noch nicht berücksichtigt wurden. Die RENEW-Studie ist eine herstellereigene Studie, für die patientenindividuelle Daten vorlagen und deshalb waren auch post-hoc Analysen möglich. Die REVOLENS-Studie wurde vom französischen Gesundheitsministerium gesponsert und patientenindividuelle Daten liegen dem Hersteller somit nicht vor. Jedoch sind die Daten bereits in einer Publikation veröffentlicht. Post-hoc Analysen waren somit aufgrund nicht verfügbarer Daten nicht möglich.

#### Metaanalyse 6MWT REVOLENS-STUDIE/RENEW-STUDIE

In der RESET-Studie wurde nach Adjustierung für die Baseline-Werte ein signifikanter Vorteil zugunsten der Coils etwa 4 Monate nach Randomisierung festgestellt (Mittelwertdifferenz 64m, 95% KI: 33 bis 95m) (12). In den im Vorbericht noch nicht berücksichtigten Studien RENEW (15) und REVOLENS (13) wurde der 6MWT nach einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten auf Basis einer Kovarianzanalyse mit Baseline als Covariate analysiert. In der folgenden Abbildung sind die Ergebnisse der Einzelstudien und die Metaanalyse dargestellt. Da das IQWiG in seinen Ausführungen zu den Endpunkten bzgl. mMRC und SGRQ darauf hinweist, dass diese Endpunkte nicht für eine Bewertung des Nutzen herangezogen werden können, da die Unterschiede zwischen den Gruppen bei Baseline zu groß waren, wurde für die Metaanalyse der Studien RENEW und REVOLENS ein

möglichst vergleichbares Patientenkollektiv verwendet. Da in die REVOLENS- Studie laut Einschlusskriterien nur Patienten mit einem Baseline RV von >220% eingeschlossen wurden, wurden, wegen der Vergleichbarkeit, aus der RENEW-Studie nur die Daten von Patienten mit einem RV zu Baseline von  $\geq 225\%$  einbezogen. Diese Subgruppenanalyse war a priori spezifiziert und lag im CSR für die RENEW-Studie vor. Lediglich bei 8 Patienten (4 Patienten in der Coilgruppe und 4 Patienten in der Kontrollgruppe) wurde bei Baseline ein RV zwischen 220% und 225% gemessen. Somit wurde die Abweichung von 5 Prozentpunkten bzgl. RV dabei als hinreichend ähnlich angesehen.

### 6-Minuten Gehstest, absolute Veränderung



**Abbildung 2 Ergebnisse der Metaanalyse der RENEW-Studie (Subgruppe RV  $\geq 225\%$ ) und der REVOLENS-Studie zum Endpunkt körperliche Belastbarkeit (6MWT) (Quelle: RENEW-Studie CSR, REVOLENS-Studie Deslee 2016 (13))**

Im ersten Schritt werden die Änderungen zum Ausgangswert für die Studien RENEW und REVOLENS dargestellt. Die Metaanalyse zeigt einen signifikanten Vorteil für die Coils gegenüber der Kontrollgruppe. Anhand der Ergebnisse wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g berechnet. Diese zeigt einen numerischen Vorteil für die Coils gegenüber der Kontrolle (SMD=0,29; 95% KI 0,08; 0,51, eigene post-hoc Berechnungen).

Für die gesamte Studienpopulation der RENEW-Studie zeigt sich eine absolute Veränderung im 6MWT von 10,2m (95% KI -5,2; 25,5m). Damit zeigen sich robuste Ergebnisse bezüglich der Effektgröße bei einer höheren Streuung der Daten im Vergleich zur Metaanalyse (Quelle: RENEW-Studie, CSR Tabelle 14.2.1.1).

Somit ist für die Coils ein signifikanter Vorteil in einer Metaanalyse des Evidenzgrads 1a aus zwei hochwertigen RCT mit Evidenzgrad 1b gezeigt. Daraus kann ein Beleg für einen Nutzen abgeleitet werden.

Als weiterer Schritt werden im Folgenden Responderanalysen für die a priori definierten MCIDs für die Verbesserung um mindestens 25m (RENEW) bzw. 54m (REVOLENS) dargestellt. Da für die RENEW die individuellen Patientendaten vorlagen, wurden hier post hoc Responderanalysen mit dem MCID von 54m als Basis für die Metaanalyse berechnet.

Für die Studie RENEW sind in der folgenden Tabelle die Ergebnisse für den im CSR berichteten MCID für die Verbesserung um mindestens 25m dargestellt. Die Werte zu Baseline für den 6MWT bei Patienten mit RV  $\geq 225\%$  lagen dabei mit 308,0 (Standardfehler (SE)=7,64) für die Coilgruppe und 314,6 (SE=7,65) für die Kontrollgruppe auf einem vergleichbaren Niveau, sodass die Responderanalysen als Hauptanalyse für die Bewertung des Nutzens herangezogen werden können (Quelle: RENEW-Studie CSR, Tabelle 14.2.1.1.3). Das Gleiche zeigt sich für alle Patienten der RENEW-Studie mit Baseline Werten von 312m (SD 6,36; N=158) in der Coilgruppe und 302m (SD 6,33; N=157) in der Kontrollgruppe (Quelle: RENEW-Studie CSR, Tabelle 14.2.1.1).

**Tabelle 3 Responderanalysen für den Endpunkt 6MWT (MCID  $\geq 25m$ ) auf Basis der RENEW-Studie (Patienten mit einem Baseline RV  $\geq 225\%$  und alle Patienten)**

Population	Behandlungsgruppe	% (N)	OR (95% KI); p-Wert
Patienten mit Baseline RV $\geq 225\%$	Coils	42,3% (115)	2,50 (1,36; 4,58); p=0,0015
	Kontrolle	23,9% (120)	
Gesamte Studienpopulation	Coils	37,9% (158)	2,06 (1,17; 3,64); p=0,0063
	Kontrolle	26,2% (157)	

Responder: Verbesserung um mindestens 25m im Vergleich zu Baseline  
 Ergebnisse basieren auf MCMC Imputation einer logistischen Regression mit Faktoren Behandlung, Baseline 6MWT und Emphysem Heterogenität als Covariate  
 OR=Odds Ratio, KI=Konfidenzintervall, N=Stichprobenumfang  
 Quelle: RENEW-Studie CSR Tabellen 14.2.3.1 und 14.2.3.1.3

Damit zeigt sich in der RENEW-Studie unter Berücksichtigung des MCIDs von 25m ein signifikanter Vorteil für die Coils im 6MWT in beiden Populationen.

Für die Studie REVOLENS sind in der folgenden Tabelle die Ergebnisse für den in der Publikation berichteten MCID von 54m dargestellt. Zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Studienprotokolls, lagen Informationen vor, die den eher konservativen Ansatz von 54m als MCID beim 6MWT unterstützen.

Die Werte zu Baseline für den 6MWT lagen in der REVOLENS-Studie mit  $300 \pm 112$  für die Coilgruppe und  $326 \pm 121$  für die Kontrollgruppe auf einem vergleichbaren Niveau unter Berücksichtigung der hohen Streuung der Daten, sodass die Responderanalysen als Hauptanalyse für die Bewertung des Nutzens herangezogen werden können (13).

**Tabelle 4 Responderanalysen für den Endpunkt 6MWT (MCID  $\geq 54m$ ) auf Basis der REVOLENS-Studie (Patienten mit einem Baseline RV  $>220\%$ )**

Behandlungsgruppe	n/N (%)	RR (95% KI) <sup>a</sup>
Coils	18/50 (36%)	2,00 (1,02; 4,02)
Kontrolle	9/50 (18%)	

Responder: Verbesserung um mindestens 54m im Vergleich zu Baseline  
 RR=Relatives Risiko, KI=Konfidenzintervall, n=Anzahl Patienten mit Ereignis, N=Stichprobenumfang  
 a: Eigene Berechnung  
 Quelle: Deslee 2016

Damit zeigt sich in der REVOLENS-Studie mit einem MCID von 54m ein signifikanter und relevanter Vorteil für die Coils im 6MWT.

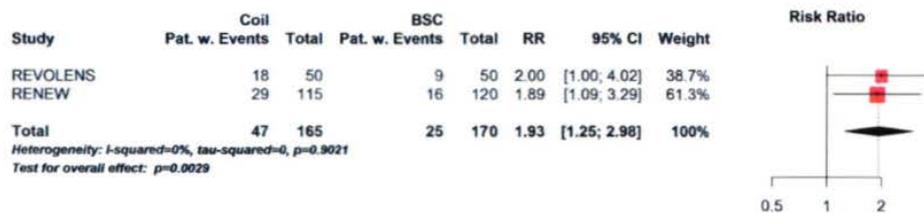
Um auch hier eine Metaanalyse der RENEW-Studie (Subgruppe RV  $\geq 225\%$ ) und der REVOLENS-Studie rechnen zu können, würde Post hoc eine Responderanalysen zum MCID von 54m für die RENEW-Studienpopulation und die entsprechende Subgruppe berechnet.

**Tabelle 5 Responderanalysen für den Endpunkt 6MWT (MCID  $\geq 54m$ ) auf Basis der RENEW-Studie (Patienten mit einem Baseline RV  $\geq 225\%$  und alle Patienten)**

Population	Behandlungsgruppe	% (N)	OR (95% KI); p-Wert
Patienten mit Baseline RV $\geq 225\%$	Coils	25,4% (115)	2,64 (1,19; 5,86); p=0,0087
	Kontrolle	13,3% (120)	
Gesamte Studienpopulation	Coils	20,9% (158)	1,59 (0,82; 3,10); p=0,0842
	Kontrolle	16,1% (157)	

Responder: Verbesserung um mindestens 54m im Vergleich zu Baseline  
 Ergebnisse basieren auf MCMC Imputation einer logistischen Regression mit Faktoren Behandlung, Baseline 6MWT und Emphysem Heterogenität als Covariate  
 OR=Odds Ratio, KI=Konfidenzintervall, N=Stichprobenumfang  
 Quelle: RENEW-Studie CSR Tabellen 14.2.3.1 und 14.2.3.1.3

### 6-Minuten Gehetest, Responderanalyse



**Abbildung 3 Ergebnisse der Metaanalyse der RENEW-Studie (Subgruppe RV  $\geq 225\%$ ) und der REVOLENS-Studie zum Endpunkt körperliche Belastbarkeit (6MWT), Responderanalyse mit einem MCID von 54m (Quelle: RENEW zusätzliche post-hoc Subgruppenanalysen, REVOLENS Deslee 2016 (13))**

Mit dem MCID von 54m zeigen sich in beiden Studien signifikante Ergebnisse für die Patientenpopulation mit vergleichbaren RV bei Baseline zugunsten der Coilgruppe und in der Metaanalyse ebenfalls ein signifikanter Vorteil für die Coils im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Insgesamt zeigen sich auch unter Berücksichtigung der unterschiedlichen MCIDs in den Studien robuste, konsistente und signifikante Vorteile im 6MWT für die Coils.

Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mittels SGRQ-Score (SGRQ = St. George Respiratory Questionnaire, IQWiG Vorbericht, Seite 220)

In der RESET-Studie (12) wurde nach Adjustierung für die Baseline-Werte ein signifikanter Vorteil zugunsten der Coils etwa 4 Monate nach Randomisierung festgestellt (Mittelwertdifferenz -8,4 Punkte, 95% KI: -16,2; -0,47 Punkte) (12).

Eine Responderanalyse auf Basis der verfügbaren klinisch minimalen Grenzen der Relevanz für die Verbesserung im SGRQ von 4 Punkten und der Verdoppelung dieser Grenze auf 8 Punkte zeigte signifikante Vorteile in der Verbesserung um mindestens 4 und 8 Punkte in der Coilgruppe gegenüber der Kontrollgruppe (4 Punkte: OR=6,75 (95% KI 1,82; 25,03); 8 Punkte: OR=8,67 (95% KI 2,00; 37,58)). Die Responderanalysen zeigen somit sehr robuste und deutliche Effekte auch im Vergleich zu den Mittelwertdifferenzen auf Basis der Kovarianzanalyse, bei der für die Unterschiede zum Ausgangswert korrigiert wurde (12).

In den im vorläufigen Bericht noch nicht berücksichtigten Studien RENEW und REVOLENS wurde der SGRQ nach einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten auf Basis einer Kovarianzanalyse mit Baseline als Covariate analysiert. In der folgenden Abbildung sind die Ergebnisse der Einzelstudien und die Metaanalyse dargestellt. Da in die REVOLENS-Studie laut Einschlusskriterien nur Patienten mit einem Baseline RV von >220% eingeschlossen wurden, wurden, wegen der Vergleichbarkeit, aus der RENEW-Studie nur die Daten von Patienten mit einem RV zu Baseline von  $\geq 225\%$  einbezogen. Diese Subgruppenanalyse war a priori spezifiziert und lag im CSR für die RENEW-Studie vor. Lediglich bei 8 Patienten (4 Patienten in der Coilgruppe und 4 Patienten in der Kontrollgruppe) wurde bei Baseline ein RV zwischen 220% und 225% gemessen. Somit wurde die Abweichung von 5 Prozentpunkten bzgl. RV dabei als hinreichend ähnlich angesehen.



**Abbildung 4 Ergebnisse der Metaanalyse der RENEW-Studie (Subgruppe RV  $\geq 225\%$ ) und der REVOLENS-Studie zum Endpunkt Lebensqualität gemessen anhand des SGRQ Gesamtscores (Quelle: RENEW-Studie CSR, REVOLENS Deslee 2016 (13))**

Die Metaanalyse zeigt einen signifikanten Vorteil für die Coils gegenüber der Kontrollgruppe. Anhand der Ergebnisse wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g berechnet. Diese zeigt dabei einen signifikanten und relevanten Vorteil für die Coils gegenüber der Kontrolle mit einer SMD inklusive 95% Konfidenzintervall unterhalb von -0,20 (SMD=-0,86; 95% KI -1,08; -0,64).

Für die gesamte Studienpopulation der RENEW-Studie zeigt sich eine absolute Veränderung für den SGRQ von -8,9 Punkten (95% KI -11,6; -6,3). Damit zeigen sich robuste Ergebnisse bezüglich der Effektgröße im Vergleich zur Metaanalyse (Quelle: RENEW-Studie CSR, Tabelle 14.2.5.1).

Somit ist für die Coils ein signifikanter und relevanter Vorteil in einer Metaanalyse des Evidenzgrads 1a aus zwei hochwertigen RCTs mit Evidenzgrad 1b gezeigt. Damit kann ein Beleg für einen Nutzen abgeleitet werden.

Für die Studie RENEW lagen für den SGRQ Gesamtscore Responderanalysen mit einem MCID von 4 Punkten vor, diese sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Die Werte zu Baseline für den SGRQ Gesamtscore lagen bei Patienten mit RV  $\geq 225\%$  in der RENEW-Studie mit 57,7 Punkten (SE=1,35) für die Coilgruppe und 60,4 Punkten (SE=1,21) für die Kontrollgruppe auf einem vergleichbaren Niveau, sodass die Responderanalysen als Hauptanalyse für die Bewertung des Nutzens herangezogen werden können (Quelle: RENEW-Studie CSR, Tabelle 14.2.5.1.3). Das Gleiche gilt für alle Patienten der RENEW-Studie mit Baseline-Werten von 60,0 Punkten (SD 1,01; N=158) für die Patienten in der Coilgruppe und 57,4 Punkten (SD 1,18; N=157) in der Kontrollgruppe (Quelle: RENEW-Studie CSR, Tabelle 14.2.5.1)

**Tabelle 6 Responderanalysen für den Endpunkt SGRQ Gesamtscore auf Basis der RENEW-Studie (Patienten mit einem Baseline RV  $\geq 225\%$  und alle Patienten)**

Population	Behandlungsgruppe	% (N)	OR (95% KI); p-Wert
Patienten mit Baseline RV $\geq 225\%$	Coils	64,3% (115)	1,9 (1,2; 2,6); p<0,0001
	Kontrolle	25,6% (120)	
Gesamte Studienpopulation	Coils	62,1% (158)	4,1 (2,4; 7,2); p<0,0001
	Kontrolle	30,5% (157)	

Responder: Verbesserung um mindestens 4 Punkte im Vergleich zu Baseline  
 Ergebnisse basieren auf MCMC Imputation einer logistischen Regression mit Faktoren Behandlung, Baseline SGRQ Gesamtscore und Emphysem Heterogenität als Covariate  
 OR=Odds Ratio, KI=Konfidenzintervall, N=Stichprobenumfang  
 Quelle: RENEW-Studie CSR Tabelle 14.2.6.1 (alle Patienten), zusätzliche post-hoc Subgruppenanalysen

Damit zeigt sich in der RENEW-Studie in beiden Populationen mit einem MCID von 4 Punkten ein signifikanter Vorteil für die Coils im SGRQ Gesamtscore.

Für die REVOLENS-Studie lagen keine Responderanalysen zum SGRQ Gesamtscore vor, so dass keine Metaanalyse berechnet werden konnte.

### Risikoprofil von Sham-Bronchoskopien im Kontrollarm

Der IQWiG-Vorbericht stellt die Ergebnisse zu den schwerwiegenden, unerwünschten Ereignissen (SUE) in der RESET-Studie dar. Hierbei ist zu beachten, dass in dieser Studie als Kontrollarm Standard of care bzw. Best supportive care gewählt wurde, also lediglich die weitere medikamentöse optimale Versorgung, aber kein bronchoskopischer Eingriff. Dies gilt auch für die im finalen Bericht zu berücksichtigenden Studien REVOLENS (13) und RENEW (15).

Eine Bronchoskopie an sich (inkl. zu diagnostischen Zwecken) ist ein Verfahren, bei dessen Durchführung es zu SUE kommen kann, einschließlich Exazerbationen und Pneumothorax (29). Komplikationsraten bei Bronchoskopien werden allgemein mit bis zu 11% angegeben (30). Bei flexibler Bronchoskopie werden für 5% aller COPD-Patienten Komplikationen genannt (z.B. Pneumonie, respiratorische Insuffizienz, Desaturation) im Vergleich zu 0,6% von Patienten ohne COPD – das bedeutet ein rund achtfach höheres Risiko (31). Bei Spezialverfahren wie der endobronchialen Ultraschall (EBUS) gesteuerten transbronchialen Biopsie (TBB) bei peripheren Läsionen der Lunge wird eine Pneumothoraxrate von 5% angegeben, bei Kombinationen von ähnlichen Verfahren auch bis zu 8% (32).

In einem RCT mit Sham-Bronchoskopie als Kontrollarm und einem Patientenkollektiv bestehend aus COPD GOLD III und GOLD IV Patienten wurde für 11% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein SUE berichtet und 25% der Patienten im Kontrollarm hatten mindestens ein UE innerhalb des Beobachtungszeitraums von 3 Monaten. Das häufigste UE war eine COPD Exazerbation bei 22% der Patienten (33). Dieses Risikoprofil für eine Sham-Bronchoskopie zeigt sich auch in weiteren Studien. So wird in der EASE-Studie berichtet, dass ca. 10% der Patienten innerhalb von 6 Monaten eine oder mehrere Exazerbationen oder andere Lungeninfekte nach der Sham-Bronchoskopie hatten. Die Gesamtmortalität wurde mit 4% angegeben (34).

Bei der BLVR mit Coils, als ein Verfahren, bei dem die Implantate zwingend endoskopisch platziert werden, ist die Bronchoskopie ein immanenter Bestandteil der Behandlung und somit auch die damit einhergehenden möglichen Risiken.

Klinische Studien, bei denen als Vergleich zu einem LVR Verfahren (IBV-Ventile, Airway-Bypass-Stents) eine Sham-Bronchoskopie im Kontrollarm angewendet wurde, zeigen deutlich, dass alleine die Sham-Bronchoskopie eine Exazerbation von COPD Symptomen auslösen kann (33, 34). Das Sicherheitsprofil der BLVR mit Coils, muss deshalb unter dem Gesichtspunkt bewertet werden, dass in keinem der RCTs mit Coils (RESET-Studie, REVOLENS-Studie, RENEW-Studie) eine Sham-Bronchoskopie als Vergleich gewählt wurde. Damit ist ein Vergleich der relativen Sicherheitsprofile im Vergleich zur Kontrollgruppe zwischen den im IQWiG Vorbericht bewerteten Verfahren nur sehr eingeschränkt möglich. Will man dennoch die Sicherheitsprofile über die Studien hinweg vergleichen, so entspricht z.B. das in Deslée et al. (14) berichtete Sicherheitsprofil der Coils in etwa dem der Sham-Bronchoskopie, die in der EASE-Studie berichtet wurde (34).

All diese Studienergebnisse und Erkenntnisse deuten darauf hin, dass zumindest ein Teil der möglichen, unerwünschten Ereignisse bei einer Coilimplantation zur Behandlung des fortgeschrittenen Lungenemphysems nicht durch die implantierten Coils hervorgerufen werden, sondern ein Risiko der unumgänglichen Bronchoskopie sind. Werden die Sicherheitsprofile der unterschiedlichen Kontrollinterventionen bei der Bewertung der Studien nicht berücksichtigt, führt dies zu einer Verzerrung. Dies gilt insbesondere bei Gegenüberstellungen von Verfahren im Vergleich

14/26

zu BSC gegenüber Verfahren mit Studien, in denen eine Bronchoskopie als Sham-Verfahren im Kontrollarm durchgeführt wurde.

#### Sicherheitsendpunkte in der REVOLENS-Studie und der RENEW-Studie

Im Vorbericht des IQWiGs wurde dargestellt, dass es keinen Anhaltspunkt (oder Hinweis) auf einen größeren Schaden bzgl. der BLVR mit Coils gibt. Um die vom IQWiG vorgebrachten Ergebnisse zu untermauern wurde eine Metaanalyse mit den vorliegenden Daten aus der REVOLENS-Studie und der RENEW-Studie berechnet. Da in die REVOLENS-Studie laut Einschlusskriterien nur Patienten mit einem Baseline RV von  $>220\%$  eingeschlossen wurden, wurden, wegen der Vergleichbarkeit, aus der RENEW-Studie nur die Daten von Patienten mit einem RV zu Baseline von  $\geq 225\%$  einbezogen. Diese Subgruppenanalyse war a priori spezifiziert und lag im CSR für die RENEW-Studie vor. Lediglich bei 8 Patienten (4 Patienten in der Coilgruppe und 4 Patienten in der Kontrollgruppe) wurde bei Baseline ein RV zwischen  $220\%$  und  $225\%$  gemessen. Somit wurde die Abweichung von 5 Prozentpunkten bzgl. RV dabei als hinreichend ähnlich angesehen.

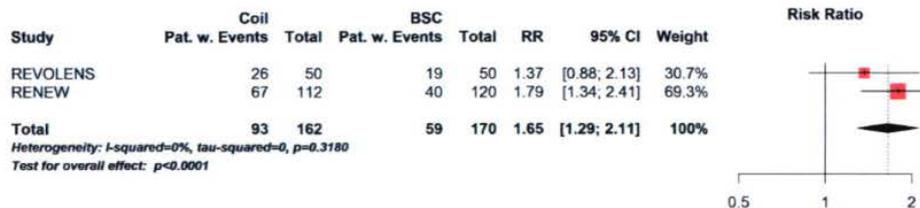
Zu folgenden Ereignissen waren Daten aus der REVOLENS-Studie und der RENEW-Studie verfügbar

- Patienten mit mindestens einem SUE
- SUE COPD Verschlimmerung/Exazerbation
- Hämoptyse
- Kardiovaskuläre Ereignisse
- Pneumonie
- Pneumothorax
- Thorakaler Schmerz
- UE, die zum Tod führten

In den folgenden Abbildungen sind die Ergebnisse der Studien RENEW (Patienten mit Baseline RV  $\geq 225\%$ ) und REVOLENS dargestellt.

Patienten mit mindestens einem SUE

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



**Abbildung 5 Ergebnisse der Metaanalyse der RENEW-Studie (Subgruppe RV  $\geq 225\%$ ) und der REVOLENS-Studie zum Endpunkt Sicherheit gemessen an allen SUE (Quelle: RENEW-Studie CSR, REVOLENS-Studie Deslee 2016 (13))**

Dieser Endpunkt untersucht die Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE, was eine Kombination aus allen gemeldeten SUEs aus den unterschiedlichsten Kategorien darstellt.

Die Rate der Patienten mit mindestens einem SUE in der RENEW-Studie ist vor allem durch die Rate der Patienten mit Pneumonie bzw. Pneumothorax in der Coilgruppe und in der REVOLENS-Studie durch die Rate der Patienten mit Pneumonie erhöht. Deshalb sollte das Sicherheitsprofil anhand der einzelnen SUE gewertet werden, da diese Angaben spezifischer sind. Wenn die SUE im Einzelnen bewertet werden, entfällt die Betrachtung aller SUEs, da sonst eine doppelte Bewertung des Schadenpotentials vorläge.

SUE Exazerbation

**Schwerwiegende UE - COPD Verschlimmerung**

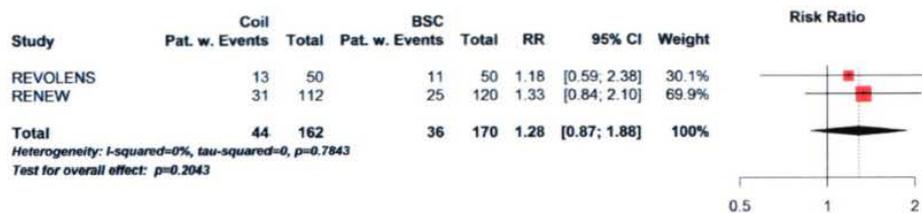


Abbildung 6 Ergebnisse der Metaanalyse der RENEW-Studie (Subgruppe RV  $\geq 225\%$ ) und der REVOLENS-Studie zum Endpunkt Sicherheit gemessen anhand des SUE COPD Verschlimmerung/Exazerbation (Quelle: RENEW-Studie CSR, REVOLENS-Studie Deslee 2016 (13))

Für das SUE COPD Verschlimmerung/Exazerbation ergibt sich in der Metaanalyse kein geringerer oder größerer Schaden.

SUE Hämoptyse

**Schwerwiegende UE - Hämoptyse**

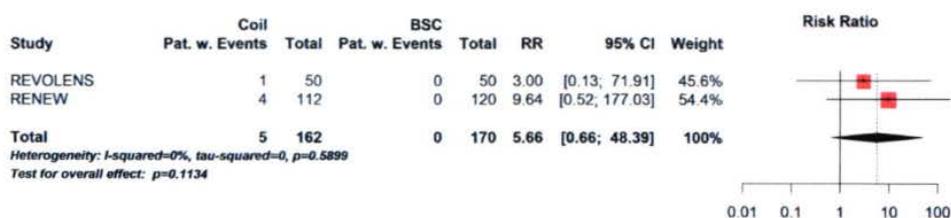
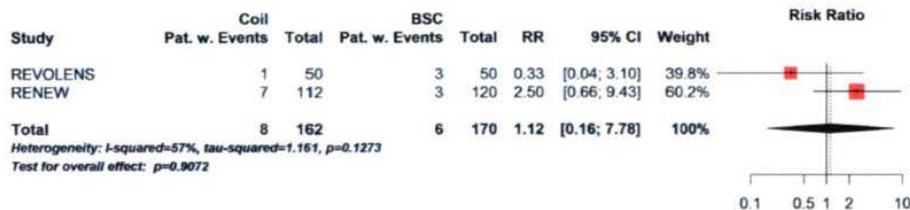


Abbildung 7 Ergebnisse der Metaanalyse der RENEW-Studie (Subgruppe RV  $\geq 225\%$ ) und der REVOLENS-Studie zum Endpunkt Sicherheit gemessen anhand des SUE Hämoptyse (Quelle: RENEW-Studie CSR, REVOLENS-Studie Deslee 2016 (13))

Für das SUE Hämoptyse ergibt sich in der Metaanalyse kein geringerer oder größerer Schaden.

**Schwerwiegende UE - Kardiovaskulär**

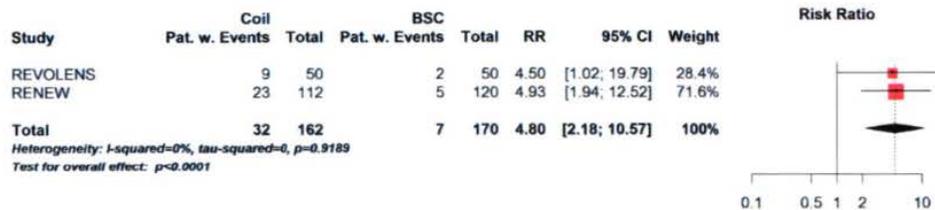


**Abbildung 8 Ergebnisse der Metaanalyse der RENEW-Studie (Subgruppe RV  $\geq 225\%$ ) und der REVOLENS-Studie zum Endpunkt Sicherheit gemessen anhand des SUE kardiovaskuläre Ereignisse (Quelle: RENEW-Studie CSR, REVOLENS-Studie Deslee 2016 (13))**

Für die kardiovaskulären Ereignisse ergibt sich in der Metaanalyse kein geringerer oder größerer Schaden.

In der REVOLENS-Studie wurden unter den Sicherheitsparametern die SUE Ereignisse mit der Bezeichnung „Cardiovascular“ berichtet. Da kein CSR vorlag, wurde ein konservativer Ansatz gewählt um diese Ereignisse mit den Ereignissen aus der RENEW-Studie auszuwerten. Im CSR der RENEW-Studie gibt es zum einen SUE mit der Bezeichnung „cardiac disorder“ und zum anderen SUE mit der Bezeichnung „vascular disorder“. Diese Ereignisse wurden für die Metaanalyse für die RENEW-Studie kombiniert. In der Metaanalyse zeigte sich eine beträchtliche Heterogenität zwischen den Studien, so dass die Studien getrennt bewertet werden müssen. In beiden Studien zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und damit kein geringerer oder größerer Schaden für die Coils.

**Schwerwiegende UE - Pneumonie**



**Abbildung 9 Ergebnisse der Metaanalyse der RENEW-Studie (Subgruppe RV  $\geq 225\%$ ) und der REVOLENS-Studie zum Endpunkt Sicherheit gemessen anhand des SUE Pneumonie (Quelle: RENEW-Studie CSR, REVOLENS-Studie Deslee 2016 (13))**

Für die Pneumonie ergibt sich prozedurbedingt in der Metaanalyse ein größerer Schaden bei einer Bronchoskopie mit Einsatz von Coils. Die Pneumonierate in der RENEW-Studie war innerhalb der ersten 30 Tage nach Prozedur am höchsten. Zum 9-Monats-Beobachtungszeitpunkt gab es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus wurden weitere Analysen für Patienten durchgeführt, für die mindestens eine Pneumonie als UE berichtet wurde. Diese zeigten, dass Patienten in der Coilgruppe mit Pneumonie, im Vergleich zu Patienten in der Kontrollgruppe mit Pneumonie eine deutliche Verbesserung in patientenrelevanten Endpunkten aufwiesen (vgl. Tabelle 7 und Tabelle 8). In der Publikation der RENEW-Studie wird der Effekt „Coil associated opacity“ (deutsch: „spannungsinduzierte Gewebsverdichtung“) beschrieben und unter dem Einzel-SUE Pneumonie subsummiert. Die Autoren gehen davon aus, dass dieses Ereignis möglicherweise durch einen anderen Effekt als bis dato bei einer klassischen Pneumonie bekannt, ausgelöst wird. Nichtsdestotrotz wird das Ereignis als SUE mit pneumonieartigen Symptomen und damit als Pneumonie berichtet, da eine differenzierte Unterscheidung der Pneumonie von der „Coil associated opacity“ nicht Teil des eCRF war und nur post hoc analysiert werden konnte.

**Tabelle 7 Subgruppenanalyse: 6MWT von Patienten mit mindestens einer Pneumonie, ITT Population**

Pneumonia	Treatment Group	Baseline 6MWT Mean $\pm$ SE (N)	Mean Absolute Change in 6MWT at 12 Months from Baseline (meters) Mean $\pm$ SE (N)	Adjusted Mean Change in 6MWT at 12 Months from Baseline (meters) Mean $\pm$ SE (N) <sup>1</sup>	Difference (Elevair™ Coil Treatment vs. Control) [95% CI] <sup>1</sup>
No	Control	306.1 $\pm$ 6.45 (N=144)	-6.2 $\pm$ 5.34 (N=144)	-8.0 $\pm$ 6.08 (N=144)	
	Elevair™ Coil Treatment	315.0 $\pm$ 7.45 (N=102)	1.2 $\pm$ 6.87 (N=102)	0.8 $\pm$ 7.29 (N=102)	8.8 [-7.9, 25.5]
Yes	Control	265.0 $\pm$ 25.79 (N=13)	-35.1 $\pm$ 18.28 (N=13)	-39.5 $\pm$ 23.48 (N=13)	
	Elevair™ Coil Treatment	306.6 $\pm$ 11.79 (N=56)	-0.1 $\pm$ 11.05 (N=56)	0.6 $\pm$ 11.96 (N=56)	40.1 [-9.5, 89.7]

<sup>1</sup> Based on difference in least squares means from MCMC multiple imputation results of ANCOVA with factors of treatment and baseline 6MWT and emphysema heterogeneity as covariates.

**Tabelle 8 Subgruppenanalyse: SGRQ von Patienten mit mindestens einer Pneumonie, ITT Population**

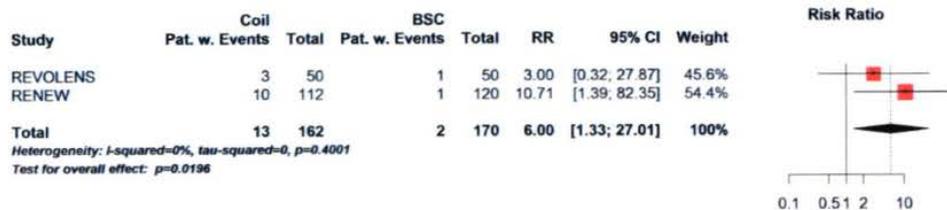
Pneumonia	Treatment Group	Baseline SGRQ Mean $\pm$ SE (N)	Mean Absolute Change in SGRQ at 12 Months from Baseline Mean $\pm$ SE (N)	Adjusted Mean Change in SGRQ at 12 Months from Baseline Mean $\pm$ SE (N)	Difference (Elevair™ Coil Treatment vs. Control) [95% CI] <sup>1</sup>
Yes	Control	56.6 $\pm$ 4.68 (N=13)	2.0 $\pm$ 3.03 (N=13)	1.5 $\pm$ 3.70 (N=13)	
	Elevair™ Coil Treatment	62.6 $\pm$ 1.74 (N=56)	-9.2 $\pm$ 1.77 (N=56)	-8.1 $\pm$ 1.84 (N=56)	-9.7 [-17.6, -1.8]
No	Control	57.5 $\pm$ 1.22 (N=144)	0.9 $\pm$ 0.89 (N=144)	0.6 $\pm$ 1.05 (N=144)	
	Elevair™ Coil Treatment	58.7 $\pm$ 1.23 (N=102)	-7.5 $\pm$ 1.27 (N=102)	-7.6 $\pm$ 1.30 (N=102)	-8.3 [-11.2, -5.3]

<sup>1</sup> Based on difference in least squares mean from MCMC multiple imputation results of ANCOVA with factors of treatment and baseline SGRQ and emphysema heterogeneity as covariates.

Source: Section 14.2, Table 14.2.5.1.8

SUE Pneumothorax

**Schwerwiegende UE - Pneumothorax**



**Abbildung 10 Ergebnisse der Metaanalyse der RENEW-Studie und der REVOLENS-Studie zum Endpunkt Sicherheit gemessen anhand des SUE Pneumothorax (Quelle: RENEW-Studie CSR, REVOLENS-Studie Deslee 2016 (13))**

Für den Pneumothorax ergibt sich prozedurbedingt in der Metaanalyse ein größerer Schaden bei einer Bronchoskopie mit Einsatz von Coils. Der Großteil der Pneumothoraxe in der RENEW-Studie wurde innerhalb eines Tages behandelt und entlassen. Nur zwei Patienten mussten aufgrund eines Pneumothorax länger im Krankenhaus bleiben. Diese beiden Patienten wurden innerhalb von 4 bzw. 7 Tagen entlassen. Somit ist davon auszugehen, dass diese Pneumothoraxe eher einen milden Verlauf nahmen, da sie innerhalb des ursprünglich geplanten Krankenhausaufenthalts behoben werden konnten. Die milden Pneumothoraxe stellen als zu erwartende Behandlungskomplikation bei unterschiedlichsten bronchoskopischen Eingriffen für die interventionellen Pneumologen keine besondere Schwierigkeit dar, sondern sind ein Bestandteil des Risikoprofils aller interventionellen Behandlungen. Dieses SUE tritt auch bei anderen, lediglich diagnostischen Bronchoskopien mit einem Risiko von 5% auf (32).

**Schwerwiegende UE - thorakaler Schmerz**

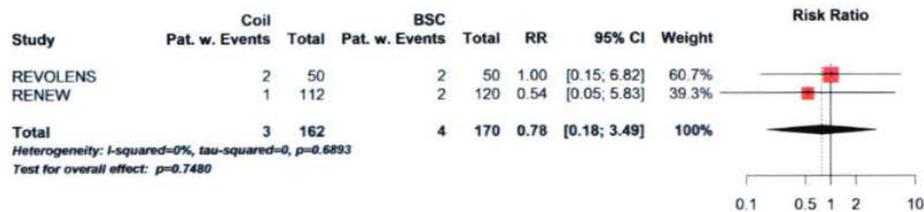


Abbildung 11 Ergebnisse der Metaanalyse der RENEW-Studie (Subgruppe RV  $\geq 225\%$ ) und der REVOLENS-Studie zum Endpunkt Sicherheit gemessen anhand des SUE thorakaler Schmerz (Quelle: RENEW-Studie CSR, REVOLENS-Studie Deslee 2016 (13))

Für den thorakalen Schmerz ergibt sich in der Metaanalyse kein geringerer oder größerer Schaden.

UE, die zum Tod führten

**Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten**

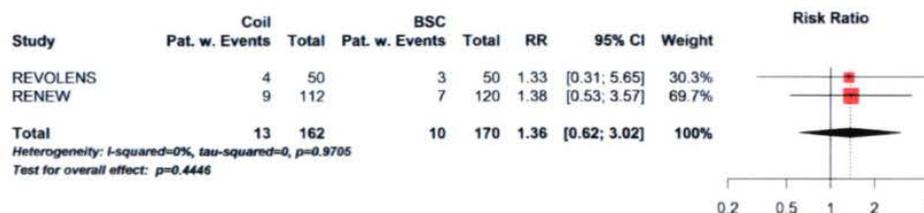


Abbildung 12 Ergebnisse der Metaanalyse von RENEW und REVOLENS zum Endpunkt Sicherheit gemessen anhand der UE, die zum Tod führten<sup>2</sup> (Quelle: RENEW-Studie CSR, REVOLENS-Studie Deslee 2016 (13))

Zur Bewertung des Endpunkts Mortalität wurden die UE, die zum Tod führten, herangezogen. Insgesamt wurden in den für die Metaanalyse betrachteten Studienpopulationen, also Coilgruppe

<sup>2</sup> Ein Patient erlitt ein UE während des 12 Monats-Nachbeobachtungszeitraums, welches zum Tod nach dem Nachbeobachtungszeitraum führte. Dieser Todesfall ist in der Metaanalyse in der Coilgruppe enthalten.

und Kontrollgruppe, 23 Todesfälle berichtet. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der gesamten Studienpopulation der RENEW lagen 10 Todesfälle in 155 Patienten (6,5%) der Coil-Gruppe und 8 in 157 Patienten (5,1%) in der Kontrollgruppe vor und weicht damit nur unwesentlich von der Subgruppe der Patienten mit Baseline RV  $\geq$  225% ab.

Zusammenfassung der Daten aus der RENEW-Studie, der REVOLENS- Studie und der RESET-Studie

Für Patienten mit einem fortgeschrittenem Emphysem im COPD GOLD Stadium III/IV unabhängig von der Emphysemverteilung zeigen sich bzgl. der patientenrelevanten Endpunkte folgende Ergebnisse:

**Tabelle 8 Nutzenübersicht aus der RENEW-Studie der REVOLENS- Studie und der RESET- Studie**

Beleg für Nutzen abgeleitet aus folgenden Endpunkten:	Beleg für Schaden abgeleitet aus folgenden Endpunkten:
mMRC 6MWT SGRQ	Pneumonie Pneumothorax

Bei dem SUE Pneumonie waren die Patienten nur kurzfristig beeinträchtigt. Zum 9-Monats-Beobachtungszeitpunkt gab es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei dem SUE Pneumothorax konnte der Großteil der Patienten das Krankenhaus bereits nach einem Tag verlassen. Die milden Pneumothoraxe stellen als zu erwartende Behandlungskomplikation bei unterschiedlichsten bronchoskopischen Eingriffen für die interventionellen Pneumologen keine besondere Schwierigkeit dar, sondern sind ein Bestandteil des Risikoprofils aller interventionellen Behandlungen.

Die Einschränkungen durch die grundsätzlich bronchoskopiebedingten Komplikationen verringern dabei die deutlichen Vorteile im mMRC, 6MWT und SGRQ zum 12-Monats-Beobachtungszeitraum nicht, sodass ein deutlicher Vorteil der Behandlung mit Coils gegenüber der Behandlung mit der optimalen medikamentösen Therapie nachgewiesen werden konnte.

PneumRx bittet bei der Erstellung des Abschlussberichts um den Einschluss der Ergebnisse der schon im Vorbericht mehrfach erwähnten Studien RENEW und REVOLENS und um die Berücksichtigung der in dieser Stellungnahme erwähnten Punkte zur Studie RESET.

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

Christina Rott

Market Access Manager PneumRx GmbH

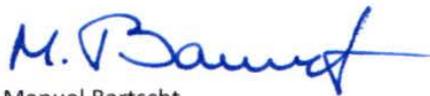
Email: [christina.rott@btgplc.com](mailto:christina.rott@btgplc.com)

Mobil: 0151 12455518

Mit freundlichen Grüßen



Christina Rott  
Market Access Manager



Manuel Bartscht  
Geschäftsführer  
PneumRx GmbH

Anhang:

Formblatt zur schriftlichen Stellungnahme zum Vorbericht

Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte Rott

Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte Bartscht

DVD mit Volltexten der Referenzen

## Referenzen

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem, Vorbericht. 2016.
2. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med.* 2003;348(21):2059-73.
3. Wise RA, Drummond MB. The role of NETT in emphysema research. *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2008;5(4):385-92.
4. Scirba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med.* 2010;363(13):1233-44.
5. Herth FJ, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH, et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *The European respiratory journal.* 2012;39(6):1334-42.
6. Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, Ficker JH, Wagner M, Ek L, et al. Radiological and clinical outcomes of using Chartis to plan endobronchial valve treatment. *The European respiratory journal.* 2013;41(2):302-8.
7. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med.* 2015;373(24):2325-35.
8. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi study): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2015;386(9998):1066-73.
9. Snell G, Herth FJ, Hopkins P, Baker KM, Witt C, Gotfried MH, et al. Bronchoscopic thermal vapour ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema. *The European respiratory journal.* 2012;39(6):1326-33.
10. Herth FJ, Eberhardt R, Ingenito EP, Gompelmann D. Assessment of a novel lung sealant for performing endoscopic volume reduction therapy in patients with advanced emphysema. *Expert review of medical devices.* 2011;8(3):307-12.
11. Klooster K, Ten Hacken NH, Franz I, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Lung volume reduction coil treatment in chronic obstructive pulmonary disease patients with homogeneous emphysema: a prospective feasibility trial. *Respiration.* 2014;88(2):116-25.
12. 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. *Lancet Respir Med.* 2013;1(3):233-40.
13. Deslee G, Mal H, Dutau H, Bourdin A, Vergnon JM, Pison C, et al. Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema: The REVOLENS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(2):175-84.
14. Deslee G, Klooster K, Hetzel M, Stanzel F, Kessler R, Marquette CH, et al. Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial. *Thorax.* 2014;69(11):980-6.
15. Scirba FC, Criner GJ, Strange C, Shah PL, Michaud G, Connolly TA, et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(20):2178-89.
16. Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F. Endoscopic volume reduction in COPD- a critical review. *Deutsches Arzteblatt international.* 2014;111(49):827-33.

17. Argula RG, Strange C, Ramakrishnan V, Goldin J. Baseline regional perfusion impacts exercise response to endobronchial valve therapy in advanced pulmonary emphysema. *Chest*. 2013;144(5):1578-86.
18. Gasparini S, Zuccatosta L, Bonifazi M, Bolliger CT. Bronchoscopic treatment of emphysema: state of the art. *Respiration*. 2012;84(3):250-63.
19. Gompelmann D, Eberhardt R, Herth FJ. Endoscopic lung volume reduction. A European perspective. *Annals of the American Thoracic Society*. 2013;10(6):657-66.
20. Pompeo E. Lung Volume Reduction Surgery for Emphysema Treatment: State-of-the-Art and Perspectives. *ISRN Pulmonology*. 2014;2014:17.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Allgemeine Methoden Version 4.2*. 2015.
22. Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M, Heussel CP, Herth FJ. Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. *Chest*. 2012;142(4):900-8.
23. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *The European respiratory journal*. 2014;44(6):1428-46.
24. Puhan MA, Mador MJ, Held U, Goldstein R, Guyatt GH, Schunemann HJ. Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD. *The European respiratory journal*. 2008;32(3):637-43.
25. 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;37(4):784-90.
26. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, Watkins ML, Pinto-Plata V, Vestbo J, et al. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):382-6.
27. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Small changes in six-minute walk distance are important in diffuse parenchymal lung disease. *Respir Med*. 2009;103(10):1430-5.
28. Holland AE, Hill CJ, Rasekaba T, Lee A, Naughton MT, McDonald CF. Updating the minimal important difference for six-minute walk distance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(2):221-5.
29. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf Hals-Chirurgie, Leitlinie Tracheo-Bronchoskopie 2015. 15.07.2016. Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/017-061l\\_S1\\_Tracheo\\_Bronchoskopie\\_2015-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-061l_S1_Tracheo_Bronchoskopie_2015-07.pdf).
30. Markus A, Häußinger K, Hauck RW, Kohlhäufel M. Bronchoskopie in Deutschland: Querschnitterhebung an 681 Institutionen. *Pneumologie*. 2000 54:499-507.
31. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. *Thorax*. 2013;68 Suppl 1:i1-i44.
32. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy for peripheral lung lesions 2010. 22.07.2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipp337/resources/endobronchial-ultrasound-guided-transbronchial-biopsy-for-peripheral-lung-lesions-1899867517800901>.
33. Ninane V, Geltner C, Bezzi M, Foccoli P, Gottlieb J, Welte T, et al. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *The European respiratory journal*. 2012;39(6):1319-25.
34. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, Cetti E, Voelker K, Levine B, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9795):997-1005.

### **A.1.9 – PulmonX GmbH**

#### **Autoren:**

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



PulmonX GmbH  
Auenstraße 97  
85354 Freising  
Deutschland  
Tel: 0800 188 8089  
Fax: 0800 180 7619  
Mail: info@pulmonx.com  
www.pulmonx.de

Freising August 3. 2016

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – IQWiG  
Stellungnahme zum Vorbericht N14-04 – Prof. Dr. med. Jürgen Windeler  
Mediapark 8  
50670 Köln

per E-Mail: berichte@iqwig.de

### **PulmonX –Stellungnahme**

**zum**

**Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem - Vorbericht**

**Auftrag: N14-04**

**Version: 1.0**

**Stand: 30.06.2016**

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Mikael Hermann". The signature is fluid and cursive, with a long horizontal stroke at the end.

Mikael Hermann  
Geschäftsführer Deutschland

## **Stellungnahme zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) N14-04 „Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem“**

### **1 Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien**

- ***Patientenselektion für die Therapie mit Endobronchialventilen (EBV) und Ventilplatzierung***

Die im IQWiG-Vorbericht zur Beurteilung der Wirksamkeit der EBV eingeschlossenen VENT-Studien von Herth et al. (2012 [1]) und Scirba et al. (2010 [2]) spiegeln nicht den aktuellen wissenschaftlichen Stand wider. Insbesondere die Kriterien für die Patientenselektion und die daraus folgenden Behandlungskonzepte haben sich seit der Durchführung der Untersuchungen vor annähernd 10 Jahren wesentlich geändert.

Der Einschluss dieser Studien kann zu einer falschen Beurteilung führen.

Wie das IQWiG bereits im Vorbericht konstatiert, ist das Ziel der EBV-Behandlung eine Reduktion des Lungenvolumens durch die vollständige Okklusion des behandelten Lungenlappens. Aus den Ergebnissen der Studien von Scirba et al. (2010 [2]) und Herth et al. (2012 [1]) konnten zwei wesentliche Schlüsselfaktoren für die vollständige Okklusion identifiziert werden.

Zum einen sollte eine kollaterale Ventilation und Verbindungen über interlobäre Fissuren zwischen dem zu behandelnden und dem benachbarten Lungenlappen ausgeschlossen werden und zum anderen sollte die korrekte Platzierung der Ventile in den angrenzenden Bronchien gewährleistet sein. Bei weniger als 20 % der Studienteilnehmer der VENT-Studien trafen diese Voraussetzungen zu.

Aufgrund der Erkenntnisse aus den VENT-Studien wurde die klinische Anwendung des Verfahrens deutlich modifiziert.

#### *Kollaterale Ventilation*

Bereits während der Durchführung der Studie von Scirba et al. (2010 [2]) wurde angenommen, dass die kollaterale Ventilation ein entscheidender Prädiktor für den Behandlungserfolg darstellt. Allerdings waren

zu diesem Zeitpunkt keine zuverlässigen Verfahren zur Messung von interlobären Fissuren und kollateralen Ventilationen verfügbar. Daher war zu dem Zeitpunkt bereits bekannt, dass Subgruppenanalysen notwendig sind (Strange et al. 2007 [3]).

Wie erwartet und im IQWiG-Vorbericht dargestellt, zeigte sich in retrospektiven Subgruppenanalysen, dass weniger als 50 % der Studienteilnehmer (Scirba et al. 2010 [2] und Herth et al. 2012 [1]) komplette interlobäre Fissuren aufwiesen.

#### *Lobäre Okklusion bei Implantation der Ventile*

Eine weitere wichtige Erkenntnis aus den Studien von Scirba et al. (2010 [2]) und Herth et al. (2012 [1]) war, dass bei vielen Patienten mit vorhandenen kompletten Fissuren (in Abwesenheit von kollateralen Ventilationen) auch nach der Platzierung der Ventile kein vollständiger Verschluss des betroffenen Lungenlappens erreicht werden konnte.

Dieses wurde einerseits auf die Auswahl einer falschen Ventilgröße und andererseits auf eine fehlerhafte Platzierung des Ventils unter Auslassung eines Subsegments zurückgeführt. Weiterhin zeigte sich, dass auch die Abwinkelungen der Bronchien eine korrekte Platzierung der Ventile ausschließen können.

Konsequenterweise wurden verschiedene Ventilgrößen entwickelt, um auch in kleineren Atemwegssegmenten Ventile einbringen zu können. Zudem wurden auf dem Einführungskatheter Markierungen hinzugefügt, um die korrekte Platzierung der Ventile zu erleichtern. Im Rahmen eines kontinuierlichen Trainingsprogramms wurden die Anwender geschult, auch auf Nebenäste zu achten, die verschlossen werden sollten.

Aufgrund der Abwinkelung der Bronchien wurde der Zephyr J-Zuführ-Katheter entwickelt, welcher den Einsatz von Ventilen selbst in gewundenen Atemwegen ermöglicht. Die Modifikationen des Systems sorgen für einen verbesserten Verschluss des therapierten Bronchus.

Aufgrund der Ergebnisse der VENT-Studien wurden in der klinischen Praxis Patienten mit festgestellter kollateraler Ventilation von der Behandlung mit Endobronchialventilen ausgeschlossen, da diese kaum einen Nutzen von der Behandlung haben.

In einem Review von Thomsen et al. (2016) [4] wurde festgestellt, dass die vollständige lobäre Okklusion mittels Ventilen, sowie der Ausschluss von Patienten mit einer interlobären kollateralen Ventilation wichtige prädiktive Faktoren für den Behandlungserfolg darstellen. Zum Ausschluss der interlobären kollateralen Ventilationen werden in der klinischen Routine neben einer Computertomographie eine In-Vivo Messung unter Zuhilfenahme des Chartis Systems durchgeführt. Das Chartis System liefert eine präzise Fluss- und Druckmessung in den einzelnen Lungenlappen, anhand derer die Kollateralventilation beurteilt werden kann.

- ***Reversibilität des Verfahrens***

Endobronchiale Ventile können im Gegensatz zu anderen im IQWiG-Vorbericht bewerteten Verfahren, einfach explantiert werden.

Bei der Explantation der Ventile muss kein Lungengewebe entfernt werden, die Struktur der Bronchien wird nicht geändert und die Ventile fördern keine Narbenbildung des Gewebes.

Die Prozedur hat außerdem den Vorteil einer geringeren Strahlenexposition durch Vermeidung von längeren Durchleuchtungsperioden. Treten distal vom Ventil Pneumonien auf oder kommt es zu einem Pneumothorax, besteht die Möglichkeit der temporären Ventilentfernung zur Unterstützung der notwendigen Therapie. Nach einer Ventilentfernung können diese ersetzt oder andere Interventionen durchgeführt werden.

Klooster et al. (2015) [5] bestätigt in einer Meta-Analyse, dass die Behandlung mit EBV vollständig reversibel ist und zukünftige therapeutische Optionen nicht ausschließt: „Unsere Studie bestätigt diese Erkenntnis, da sich alle Patienten bei denen die endobronchialen Ventile entfernt worden sind, ohne Komplikationen gut erholten“.

Daher sollte aus Sicht der Patienten bei der Bewertung des Verfahrens das Sicherheitsrisiko bei reversiblen Prozeduren im Gegensatz zu den Risiken von nicht reversiblen Behandlungsmöglichkeiten beachtet werden.

### *Interpretation der Studiendaten Zoumot et al. 2015*

In der Tabelle 108 des Vorberichtes hat das IQWIG die Patientendaten der Studie Zoumot et al. (2015) [6] verwendet und die Erfolgsquote in der BeLieVeR-HiFi für die 6-Minuten-Gehstrecke (6-MWD) gemessen, indem sie die minimale klinische Differenz (MCID) von 30 Metern als Parameter ausgewählt hat.

Aus der Publikation von Zoumot et al. (2015) [6] kann man für die 6-MWD aus der Abbildung 7 (Seite 20) entnehmen, dass anstatt bei der vom IQWIG angegebenen 10 Studienteilnehmern bei 11 (44%) Teilnehmern eine Verbesserung von 30m oder mehr erzielt wurde. Das ist im IQWIG Bericht nicht korrekt wiedergegeben. Entweder müsste das IQWIG die Responder Rate korrigieren und den Odds Ratio sowie den p-Wert neu berechnen oder auf die publizierte Responder Rate zurückgreifen, die die minimale klinische Differenz von 26m nutzt (12/25 (48%)).

## **2 Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien**

Seit April 2015 wurden zwei weitere randomisierte klinische Studien (STELVIO und IMPACT) durchgeführt. Hierbei wurden Patienten unter Ausschluss einer kollateralen Ventilation in eine Gruppe mit EBV und medikamentöser Behandlung eingeschlossen und mit einer Gruppe mit alleiniger medikamentöser Therapie verglichen. Die Studien sind publiziert oder zur Publikation akzeptiert und liefern für 161 Studienteilnehmer weitere Erkenntnisse. Eine Nachuntersuchung wurde nach drei und sechs Monaten vorgenommen.

Klooster et al. (2015) [5] publizierten ihre Ergebnisse in der STELVIO Studie (n=68) im New England Journal of Medicine. In dem Vorbericht wurde dieses bereits vom IQWIG erwähnt.

Die IMPACT Studie (n=93) von Valipour et al. wurde im Juli 2016 zur Publikation eingereicht und der Studienbericht wurde dem IQWIG bereits zur Verfügung gestellt.

Beide Studien liefern wichtige zusätzliche Daten für die Abschlussbewertung der endobronchialen Lungenvolumenreduktion und zeigen statistisch signifikante sowie klinische Verbesserungen der Leistungsfähigkeit, der Lebensqualität und des FEV1-Wertes. Die Endpunkte wurden nach 3 und 6 Monaten gemessen.

In der Studie von Klooster et al. (2015) [5] zeigte sich in der-EBV Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Verbesserung um 74 Meter in der 6-MWT ( $p < 0,001$ ) sowie eine

Verbesserung um 14,7 Punkte ( $p < 0,001$ ) im St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Die Studie zeigt außerdem, dass eine signifikant größere Anzahl von Patienten auf die EBV-Behandlung anspricht. Bei den Patienten, die nach 6 Monaten aus der Kontrollgruppe in die Behandlungsgruppe wechseln konnten, zeigten sich ebenfalls Verbesserungen der Untersuchungsparameter vergleichbar mit der Interventionsgruppe.

Weil diese zwei Studien sehr deutlich die verbesserten Ergebnisse nach der Modifikation des ursprünglichen Verfahrens zeigen, sind sie substantiell für die Bewertung des IQWiG.

Weitere große multizentrische Studien sind in unterschiedlichen Planungsphasen und werden die zunehmende klinische Bedeutung des Einsatzes von EBV, unter Berücksichtigung einer optimalen Patientenselektion, aufzeigen.

Für die TRANSFORM (ClinicalTrials.org, Nr. NCT02022683) wurde die Patientenrekrutierung abgeschlossen. Sie wurde als europäische und multizentrische Studie in Europa designt. Sie dient unter anderem dazu, in bestimmten europäischen Ländern (z.B. Frankreich) die Refinanzierung zu ermöglichen. Für die LIBERATE (ClinicalTrials.org, Nr. NCT01796392) ist die Patientenrekrutierung nahezu abgeschlossen. Sie unterstützt als multizentrische Studie die Zulassung bei der FDA in den USA. Beide Studien basieren auf der Hypothese, dass die notwendige Selektion der Patienten bereits wissenschaftlich belegt wurde und dass internationale Erfahrungen für eine zunehmende Akzeptanz der neuen Behandlungsoption von Bedeutung sind.

### **3 Verweise auf weitere qualitativ angemessene Unterlagen**

Empfohlen wird, dass im Abschlussbericht des IQWiG der Kommentar des Experten-Gremiums Herth, Slebos & Rabe et al. aus Februar 2016 [7] Berücksichtigung findet. Das Experten Gremium schließt neben der derzeit verfügbaren Literatur bereits die STELVIO-Studie (Klooster et al. 2015) [5] ein und kommt folgerichtig zu dem Ergebnis, dass die Behandlungsmethode mit endobronchialen Ventilen einen Evidenzgrad erreicht hat, der auch eine Anwendung außerhalb von klinischen Studien rechtfertigt.

*„When taking all these trials together, evidence is accumulating that with EBV treatment real personalized medicine for the treatment of patients with severe emphysema is possible, with even as high as a 75% responder rate to treatment...Only LVRS and the EBV reached the evidence level to be used outside of clinical trials“.*

#### **4 Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung**

##### **Die Effektivität von Ergebnisparametern**

###### *Einsekundenkapazität (FEV1)*

Der FEV1- Wert sollte zur Beurteilung der Wirksamkeit des Verfahrens unbedingt herangezogen werden. Wir stimmen insofern mit dem IQWiG überein, dass der FEV1- Wert keine vollständige Beurteilung der patientenindividuellen Vorteile ermöglicht. Der FEV1- Wert stellt jedoch den einzig objektiven Messwert für die behandelten Patienten dar und sollte im Zusammenhang mit den weiteren patientenrelevanten Endpunkten zur Vollständigkeit der Evaluation der unterschiedlichen Behandlungsmethoden bei Patienten mit COPD einbezogen werden.

Die FEV1- Messung ist ein international anerkanntes, objektives und reproduzierbares Verfahren zur Einschätzung der COPD- Symptome und ist ein wichtiger Wert für die Beurteilung der Behandlungsmethoden für Patienten mit COPD. Der FEV1 ist von zentraler Bedeutung um die Schwere der Erkrankung zu beurteilen und ist weltweit in allen Behandlungsrichtlinien enthalten (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. 2016 [8], U.S Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research 2016 [9], WHO Guidelines on Management of COPD 2006 [10], Glaab et al. 2010 [11], NICE interventional procedure guidance 465 2013 [12], EMA 2012 [13], Miravitlles et al. 2016 [14]).

Die im Jahr 2016 für die Industrie veröffentlichte Empfehlung der FDA [9] in Bezug auf die Entwicklung von Therapien für die COPD, hat verschiedene Parameter für die Lungenfunktionstests formuliert und angeführt, dass FEV1 seit Jahren ein validierter Surrogatparameter ist und üblicherweise als Endpunkt zur Messung der Effizienz der Therapie der COPD angewandt und akzeptiert wird.

Das Protokoll der LIBERATE-Studie (ClinicalTrials.org, Nr. NCT01796292), die ein unilaterales EBV mit der optimalen medikamentösen Therapie und in der Kontrollgruppe mit der medikamentösen Therapie alleine vergleicht, hat nach Empfehlung der FDA zur Messung einer Verbesserung der Lungenfunktion den FEV1 Wert als primären Endpunkt eingeschlossen.

Donohue (2005) [15] veröffentlichte, dass eine Veränderung des FEV1 - Wertes vom Patienten wahrgenommen werden kann und dass dieser Wert mit Rezidiven bei Exazerbationen korreliert. Klinisch relevante Änderungen des FEV 1 Wertes werden vom Patienten wahrgenommen und sind für ihn von erheblicher Bedeutung.

Ein weiterer Grund, die FEV1-Werte einzubeziehen ist, dass FEV1 ein wichtiger Bestandteil des Bode-Index ist. Der BODE-Index schließt die Einschränkung der Lungenfunktion (FEV1), den Körpergewichtsindex (BMI), Luftnot (mMRC Dyspnoe Skala) und körperliche Leistungsfähigkeit (6-MWT) ein. Der Bode-Index wird zur Beurteilung der Mortalität (Celli et al. 2004 [16]) sowie der Exazerbationen der COPD genutzt (Marin et al. 2009 [17]). Dieser Index wurde durch mehrere HTA Organisationen in Europa anerkannt und in verschiedene Behandlungsempfehlungen aufgenommen (NICE 2010 [18], HAS 2014 [19]).

Falls das IQWiG die Vorteile der Berücksichtigung der FEV1-Werte in dem Abschlussbericht erwogen hat, sollte beachtet werden, dass der FEV1-Wert nicht nur ein objektivierbarer Endpunkt, sondern auch von Bedeutung für die anderen bereits eingeschlossenen Messparameter ist.

#### *6-Minuten Gehstrecke (6-MWD) und geringster klinisch relevanter Unterschied (MCID)*

In dem IQWiG Vorbericht wird der geringste klinisch relevante Unterschied (MCID) von 30 Metern zur Berechnung der Responder Rate herangezogen. Dieses Vorgehen basiert auf den systematischen Reviews der European Respiratory Society und der American Thoracic Society (Singh et al. 2014 [20]) zur Messung von Gehstrecken bei chronischen Atemwegserkrankungen, welche einen Bereich zwischen 25 und 33 Metern angeben.

Puhan et al. (2011) [21] verwenden einen MCID - Wert von 26 Metern in vergleichbaren Patientenpopulationen (NETT-Studie) und folgen somit den Empfehlungen für den Referenzbereich zur Berechnung der Responder Rate. Dieser Referenzwert nach Puhan et al. (2011) [21] von 26 Metern wird weitgehend in der klinischen Literatur zu diesem Thema genutzt. Sowohl in den letzten Publikationen im JAMA im Rahmen einer Analyse von endobronchialen Coils in Bezug auf die körperliche Leistungsfähigkeit (Sciurba et al. 2016) [22], als auch in der im Lancet veröffentlichten Studie (Herth, Valipour & Shah et al. 2016) [23] zum Effekt der Wärme-Dampfablation wurde dieser Wert genutzt. Weiterhin werden 26 Meter in den aktuellen EBV Trials als Standard formuliert.

## Literatur

- Celli, B.R., Cote, C.G., Marin, J.M., Casanova, C., Montes de Oca, M., Mendez, R.A., Pinto Plata, V. & Cabral, H.J. (2004). The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease; *NEngl. J. Med* 350, 1005-1012.
- Donohue, J.F. (2005). Minimally Clinically Important Differences in COPD Lung Function. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*; 2,1:111-124.
- European Medicines Agency (2012). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD); 21 June 2012 EMA/CHMP/483572/2012 Respiratory Drafting Group. Verfügbar unter:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/08/WC500130880.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf)  
 [Stand: 27.07.2016].
- Glaab, T., Vogelmeier, C. & Buh, R. (2010). Outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): strengths and limitations. *Respiratory Research*; 11,1:79; published online.  
 DOI: 10.1186/1465-9921-11-79.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Guide to COPD diagnosis, Management and Prevention, Updated 2016. Verfügbar unter:  
<http://www.healthcare.uiowa.edu/familymedicine/fpinfo/Docs/GOLD%20COPD%20Pocket-Guide-20162.pdf>  
 [Stand: 27.07.2016].
- HAS (2014). Guide parcours de soins. Bronchopneumopathie chronique obstructive; verfügbar unter:  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide\\_parours\\_de\\_soins\\_bpco\\_finale.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_bpco_finale.pdf)  
 [Stand: 27.07.2016].
- Herth, F.J.F., Slebos, D.-J., Rabe, K.F. & Shah, P.L. (2016). Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation. *Respiration* 2016; DOI: 10.1159/000444090.
- Herth, F.J.F., Valipour, A., Shah, P.L., Eberhardt, R., Grah, C., Egan, J., Ficker, J.H., Wagner, M., Witt, C., Liebers, U., Hopkins, P., Gieserich, W., Phillips, M., Stanzel, F., McNulty, W.H., Petermann, C., Snell, G. & Gompelmann, D. (2016). Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med*; 4: 185–193.
- Herth, F.J.F., Noppen, M., Valipour, A., Leroy, S., Vergnon, J.M., Ficker, J.H., Egan, J.J., Gasparini, S., Agusti, C., Holmes-Higgin, D. & Ernst, A. (2012). Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *EUR Respir J*; 39,6:1334-1342.

- Klooster, K., ten Hacken, N.H.T., Hartman, J.E., Kerstjens, H.A.M., van Riksoort, E.M. & Slebos, D.-J. (2015). Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobular Collateral Ventilation. *N Engl J Med*; 373:2325-2335.
- Marin, J.M., Carrizo, S.J., Casanova, C., Martinez-Camblor, P., Soriano, J.B., Agusti, A.G.N. & Celli, B.R. (2009). Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. *Respiratory Medicine*; 103: 373-378.
- Miravittles, M., Vogelmeier, C., Roche, N., Halpin, D., Cardoso, J., Chuchalin, A.G., Kankaanranta, H., Sandström, T., Śliwiński, P., Zatloukal, J. & Blasi, F. (2016). A review of national guidelines for management of COPD in Europe. *Eur Respir J*; 47: 625–637.
- NICE (2010). NICE Clinical Guideline. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management; verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101> [Stand: 27.07.2016].
- NICE (2013). IPG 465: Insertion of endobronchial valves for lung volume reduction in emphysema; verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/IPG465> [Stand: 26.07.2016].
- Puhan, M.A., Chandra, D., Mosenifar, Z., Riese, A., Make, B., Hansel, N.N, Wise, R.A. & Sciruba, F. (2011). For the National Emphysema Treatment Trial (NETT) Research Group; The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur Respir J*; 37: 784–790.
- Sciruba, F.C., Criner, G.J., Strange, C., Shah, P.L., Michaud, G., Connolly, T.A., Deslée, G., Tillis, W.P., Delage, A., Marquette, C.-H., Krishna, G., Kalhan, R., Ferguson, J.S., Jantz, M., Maldonado, F., McKenna, R., Majid, A., Rai, N., Gay, S., Dransfield, M.T., Angel, L., Maxfield, R., Herth, F.J.F., Wahidi, M.M., Mehta, A. & Slebos, D.-J. (2016). Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema. The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA*; 315,20: 2178-2189. Published online. Doi: 10.1001/jama.2016.6261.
- Sciruba, F.C., Ernst, A., Herth, F.J.F., Strange, C., Criner, G.J., Marquette, C.H., Kovitz, K.L., Chiacchierini, R.P., Goldin, J. & McLennan, G. (2010). A Randomized Study of Endobronchial Valves for Advanced Emphysema. *N Engl J Med*; 363,13:1233-1244.
- Singh, S.J., Puhan, M.A., Andrianopoulos, V., Hernandez, N.A., Mitchell, K.E. & Hill, C.J. et al. (2014). An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*; 44, 6: 1447-1478.

- Strange, C., Herth, F.J.F., Kovitz, K.L., McLennan, G., Ernst, A., Goldin, J., Noppen, M., Criner, G.J. & Sciruba, F.C. (2007). Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): a non-surgical method of lung volume reduction. *BMC Pulm Med*; 7,10. Doi:10.1186/1471-2466-7-10.
- Thomsen, C., Theilig, D., Herzog, D., Poellinger, A., Doellinger, F., Schreiter, N., Schreiter, V., Schurmann, D., Temmesfeld-Wollbrueck, B., Hippenstiel, S., Suttorp, N. & Hubner, R.-H. (2016). Lung perfusion and emphysema distribution affect the outcome of endobronchial valve therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.*; 11: 1245–1259.
- U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (2016). Clinical/Medical Revision 1. Guidance for Industry - Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Developing Drugs for Treatment; *Draft guidance 2016*; verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071575.pdf> [Stand: 27.07.2016].
- WHO Guidelines on Management of COPD. Verfügbar unter: [www.who.int](http://www.who.int) [Stand: 22.10.2015]
- Zoumot, Z., Davey, C., Jordan, S., McNulty, W.H., Carr, D.H., Hind, M.D., Hansell D.M., Rubens, M.B., Banya, W., Polkey, M.I., Shah, P.L. & Hopkinson, N.S. (2015). A randomised controlled study of Bronchoscopic Lung Volume Reduction with endobronchial valves for patients with Heterogeneous emphysema and Intact interlobar Fissures: the BeLieVeR-HiFi study; NHS. *Efficacy Mech Eval*; 2, 5. Doi: 10.3310/eme02050.

## Annex – full text literature

- [1] Herth, F.J.F., Noppen, M., Valipour, A., Leroy, S., Vergnon, J.M., Ficker, J.H., Egan, J.J., Gasparini, S., Agusti, C., Holmes-Higgin, D. & Ernst, A. (2012). Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *EUR Respir J*; 39,6:1334-1342.
- [2] Sciruba, F.C., Ernst, A., Herth, F.J.F., Strange, C., Criner, G.J., Marquette, C.H., Kovitz, K.L., Chiacchierini, R.P., Goldin, J. & McLennan, G. (2010). A Randomized Study of Endobronchial Valves for Advanced Emphysema. *N Engl J Med*; 363,13:1233-1244
- [3] Strange, C., Herth, F.J.F., Kovitz, K.L., McLennan, G., Ernst, A., Goldin, J., Noppen, M., Criner, G.J. & Sciruba, F.C. (2007). Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): a non-surgical method of lung volume reduction. *BMC Pulm Med*; 7,10. Doi:10.1186/1471-2466-7-10.
- [4] Thomsen, C., Theilig, D., Herzog, D., Poellinger, A., Doellinger, F., Schreiter, N., Schreiter, V., Schurmann, D., Temmesfeld-Wollbrueck, B., Hippenstiel, S., Suttorp, N. & Hubner, R.-H. (2016). Lung perfusion and emphysema distribution affect the outcome of endobronchial valve therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.*; 11: 1245–1259.
- [5] Klooster, K., ten Hacken, N.H.T., Hartman, J.E., Kerstjens, H.A.M., van Riksoort, E.M. & Slebos, D.-J. (2015). Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobular Collateral Ventilation. *N Engl J Med*; 373:2325-2335.
- [6] Zoumot, Z., Davey, C., Jordan, S., McNulty, W.H., Carr, D.H., Hind, M.D., Hansell D.M., Rubens, M.B., Banya, W., Polkey, M.I., Shah, P.L. & Hopkinson, N.S. (2015). A randomised controlled study of Bronchoscopic Lung Volume Reduction with endobronchial valves for patients with Heterogeneous emphysema and Intact interlobar Fissures: the BeLieVeR-HiFi study; NHS. *Efficacy Mech Eval*; 2, 5. Doi: 10.3310/eme02050.
- [7] Herth, F.J.F., Slebos, D.-J., Rabe, K.F. & Shah, P.L. (2016). Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation. *Respiration* 2016; DOI: 10.1159/000444090.
- [8] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Guide to COPD diagnosis, Management and Prevention, Updated 2016. Verfügbar unter:  
<http://www.healthcare.uiowa.edu/familymedicine/fpinfo/Docs/GOLD%20COPD%20Pocket-Guide-20162.pdf>.  
 [Stand: 27.07.2016].
- [9] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (2016). Clinical/Medical Revision 1. Guidance for Industry - Chronic Obstructive

Pulmonary Disease: Developing Drugs for Treatment; Draft guidance 2016; verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071575.pdf>.

[Stand: 27.07.2016].

[10] WHO Guidelines on Management of COPD. Verfügbar unter: [www.who.int](http://www.who.int) [Stand: 22.10.2015]

[11] Glaab, T., Vogelmeier, C. & Buh, R. (2010). Outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): strengths and limitations. *Respiratory Research*; 11,1:79 ; published online.

DOI: 10.1186/1465-9921-11-79.

[12] NICE (2013). IPG 465: Insertion of endobronchial valves for lung volume reduction in emphysema; verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/IPG465> [Stand: 26.07.2016].

[13] European Medicines Agency (2012). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD); 21 June 2012 EMA/CHMP/483572/2012 Respiratory Drafting Group. Verfügbar unter:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/08/WC500130880.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf) [Stand: 27.07.2016].

[14] Miravitlles, M., Vogelmeier, C., Roche, N., Halpin, D., Cardoso, J., Chuchalin, A.G., Kankaanranta, H., Sandström, T., Śliwiński, P., Zatloukal, J. & Blasi, F. (2016). A review of national guidelines for management of COPD in Europe. *Eur Respir J*; 47: 625–637.

[15] Donohue, J.F. (2005). Minimally Clinically Important Differences in COPD Lung Function. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*; 2,1:111-124.

[16] Celli, B.R., Cote, C.G., Marin, J.M., Casanova, C., Montes de Oca, M., Mendez, R.A., Pinto Plata, V. & Cabral, H.J. (2004). The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease; *NEngl. J. Med* 350, 1005-1012.

[17] Marin, J.M., Carrizo, S.J., Casanova, C., Martinez-Camblor, P, Soriano, J.B., Agusti, A.G.N. & Celli, B.R. (2009). Prediction of risk of COPD exacerbations by the BODE index. *Respiratory Medicine*; 103: 373-378.

[18] NICE (2010). NICE Clinical Guideline. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management; verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101> [Stand: 27.07.2016].

[19] HAS (2014). Guide parcours de soins. Bronchopneumopathie chronique obstructive; verfügbar unter: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide\\_parours\\_de\\_soins\\_bpco\\_finale.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_bpco_finale.pdf)

[Stand: 27.07.2016].

[20] Singh, S.J., Puhan, M.A., Andrianopoulos, V., Hernandez, N.A., Mitchell, K.E. & Hill, C.J. et al. (2014). An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*; 44, 6: 1447-1478.

- [21] Puhan, M.A., Chandra, D., Mosenifar, Z., Riese, A., Make, B., Hansel, N.N, Wise, R.A. & Scirba, F. (2011). For the National Emphysema Treatment Trial (NETT) Research Group; The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur Respir J*; 37: 784–790.
- [22] Scirba, F.C., Criner, G.J., Strange, C., Shah, P.L., Michaud, G., Connolly, T.A., Deslée, G., Tillis, W.P., Delage, A., Marquette, C.-H., Krishna, G., Kalhan, R., Ferguson, J.S., Jantz, M., Maldonado, F., McKenna, R., Majid, A., Rai, N., Gay, S., Dransfield, M.T., Angel, L., Maxfield, R., Herth, F.J.F., Wahidi, M.M., Mehta, A. & Slebos, D.-J. (2016). Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema. The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA*; 315,20: 2178-2189. Published online. Doi: 10.1001/jama.2016.6261.
- [23] Herth, F.J.F., Valipour, A., Shah, P.L., Eberhardt, R., Grah, C., Egan, J., Ficker, J.H., Wagner, M., Witt, C., Liebers, U., Hopkins, P., Gieserich, W., Phillips, M., Stanzel, F., McNulty, W.H., Petermann, C., Snell, G. & Gompelmann, D. (2016). Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med*; 4: 185–193.

### **A.1.10 – Thoraxklinik-Heidelberg gGmbH**

#### **Autoren:**

- Fank, Roland
- Herth, Felix

**EINGEGANGEN**

- 3. Aug. 2016

Thoraxklinik-Heidelberg gGmbH • Röntgenstr. 1 • D-69126 Heidelberg

*er.*

**EINGEGANGEN**

~~28. Juli 2016~~

	Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib		Info	Rückspr.	Bearb.	Verbleib
Ressort					Ressort				
AM					GI				
NMV					Komm				
VuG					VW				
Biometrie					Stb. IB				
Stb. Recht					Stb. IM				
					Stb. QS				

Geschäftsführung

Telefon: 06221-396-  
Telefax: 06221-396-  
uni-heidelberg.de  
www.thoraxklinik-heidelberg.de

Datum: 29.07.2016

### Stellungnahme

#### zum Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

zu den

#### Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem

(Auftrag N14 – 04; Version 1.0; Stand 30.06.2016)

Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg

Röntgenstr. 1, 69126 Heidelberg

Zertifiziert als Lungenkrebszentrum des NCT Heidelberg



Thoraxklinik-Heidelberg gemeinnützige  
GmbH mit beschränkter Haftung  
Röntgenstr. 1, 69126 Heidelberg  
Registergericht: Mannheim, HRB 336138  
Geschäftsführer: Roland Fank  
Univ.-Prof. Dr. med. Felix Herth

### Vorbemerkung

Die Thoraxklinik-Heidelberg ist eine der ältesten und größten Lungenfachkliniken Europas mit einer über 100 jährigen Geschichte und 310 Planbetten. Die Thoraxklinik-Heidelberg versorgt als eine Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg Erkrankungen der Lunge und des Brustkorbes. Als Partner im Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL) ist die Thoraxklinik in die standortübergreifende Zusammenarbeit auf dem Feld der Grundlagenwissenschaften und der klinischen Forschung integriert

In der Abteilung für Pneumologie und Beatmungsmedizin werden jährlich ca. 5000 Bronchoskopien durchgeführt. Die Klinik bietet alle gängigen endoskopischen und chirurgischen Verfahren zur Volumenreduktion an.

Seit 2003 hat sie an allen RCT in diesen Verfahren teilgenommen und schließt Patienten in Register ein.

### Einleitender Kommentar

Die COPD ist durch eine progrediente, irreversible Atemwegsobstruktion mit chronischer Inflammation charakterisiert. Die Destruktion des Lungenparenchyms führt neben einer Abnahme der Gasaustauschfläche durch Verlust der elastischen Rückstellkräfte zu einer Zunahme des Volumens und der Kollateralventilation. Es entsteht das typische Bild des hyperexpandierten Thorax mit abgeflachten Zwerchfellen sowie Belastung und Funktionsminderung der inspiratorischen Muskulatur<sup>1</sup>.

Daneben hat die Erkrankung sekundäre Effekte auf andere Organsysteme wie die Muskulatur und die Zirkulation sowie einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten. Fortgeschrittene Erkrankungsstadien lassen sich konservativ nur unbefriedigend beeinflussen, daher können bei Ausschöpfung der konservativen Therapieoptionen und ausgeprägter Symptomatik des Patienten auch invasive Therapieverfahren zur Behandlung der Luftnot indiziert sein. In der Vergangenheit wurden eine Reihe innovativer Operationen erprobt. Als sinnvoll haben sich im Lauf der Zeit für ausgewählte Patienten bei bestimmten Befundkonstellationen die Lungenvolumenreduzierenden Verfahren weltweit etabliert<sup>2</sup>.

Voraussetzung für eine effektive LVR-Therapie ist eine entsprechende Patientenselektion, um die geeigneten Patienten auszuwählen und ein bestmögliches Ergebnis nach Intervention zu erhalten<sup>3</sup>. Neben der Expertise auf dem Gebiet der Behandlung der schwergradigen COPD ist für die erfolgreiche Lungenvolumenreduktion eine qualifizierte Beurteilung der

notwendigen Bildgebung notwendig. Diese beinhaltet nicht nur die Durchführung einer hochauflösenden Computertomographie, sondern auch die computergestützte Auswertung der CT-Daten zur Beurteilung der Emphyse Schwere und der Emphyseverteilung. Des Weiteren ist zu fordern, dass die Patienten in einer interdisziplinären Diskussion beurteilt werden, um die bestmögliche Therapie festzulegen<sup>4</sup>. Entsprechend sollten alle gängigen Verfahren zur interventionellen Therapie verfügbar sein.

#### **Beurteilung des Vorberichtes N14-04**

Der Vorbericht bzw. die vorläufige Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) fasst ausgewählte Daten zu diesem Thema zusammen und wertet sie bzgl. der statistischen Robustheit.

Bei der Auswahl wurden nur randomisiert-kontrollierte Studien eingeschlossen. Nicht-kontrollierte Studien oder retrospektive Arbeiten, welche wichtige Hinweise in der Wertung der Verfahren ermöglichen, wurden nicht analysiert.

Insgesamt wurden nur Studien ausgewählt, von denen die Autoren des Vorberichtes annehmen, dass hier berichtsrelevante Daten zu den LVR-Verfahren vorliegen.

Seit April 2015 wurden jedoch zu jedem der Verfahren zumindest eine randomisiert-kontrollierte Studie zur LVR veröffentlicht. Zunächst STELVIO<sup>5</sup>, eine RCT mit Ventilen. Des Weiteren eine Studie zur Thermoablation<sup>6</sup>. Auch diese Studie hat ihre primären Endpunkte bezüglich Lungenfunktion und Lebensqualität erreicht und in jedem Punkt eine MCID gezeigt. Bzgl. der Coilimplantation wurden mit REVOLENS<sup>7</sup> und RENEW<sup>8</sup> ebenfalls multinationale Studien publiziert. Diese Studien haben ihre Endpunkte erreicht.

Zur Wertung der Verfahren müssen die Studien mitbewertet werden, wie bereits im Kapitel 4.5.2.3 „Laufende Studien“ bzw. Tabelle 22 des Vorberichts aufgeführt und kommentiert.

Im Gegensatz dazu wurden Verfahren, die nicht mehr angewandt werden<sup>9</sup> oder Implantationsansätze<sup>10,11</sup>, die zwischenzeitlich als obsolet gelten, bewertet.

Im Weiteren wird zu einzelnen Punkten Stellung bezogen:

### **Machbarkeit von Sham controlled Studien**

In RCT's mit Sham Prozeduren als Kontrollarm in einem Patientenkollektiv bestehen GOLD IV/D Patienten wurden mehrfach unerwartete Nebenwirkung in rund 25% der Patienten beschrieben<sup>9,10</sup>. Diese bestehen vornehmlich in der Exazerbation der Grunderkrankung. In der EASE<sup>9</sup> Studie wurde eine Gesamtmortalität von 4% angegeben. Studien, bei denen als Vergleich zu einem anderen LVR Verfahren eine Sham-Bronchoskopie im Kontrollarm angewendet wurde zeigen somit deutlich, dass alleine die Sham-Prozedur eine Exazerbation von COPD Symptomen auslösen kann.

Somit wurde in den aktuellen RCT aufgrund des bestehenden Nebenwirkungsprofil auf Sham control Untersuchungen verzichtet. Dies gilt auch für die Studien, die in Absprache mit der FDA begonnen wurden. In diesen Studien wurde als Kontrollarm Standard of care bzw. Best supportive care gewählt, also die weitere medikamentöse optimale Versorgung ohne bronchoskopischen Eingriff.

Das Sicherheitsprofil der Studien, muss deshalb unter diesem Gesichtspunkt bewertet werden, dass in keiner RCT eine Sham Prozedur als Vergleich gewählt wurde.

All die Studienergebnisse, insbesondere der Sham control Studien, zeigen, dass zumindest ein Teil der möglichen, unerwünschten Ereignisse nicht durch die Methoden an sich hervorgerufen werden, sondern ein Risiko der unumgänglichen Bronchoskopie sind. Wird dies bei der Bewertung nicht berücksichtigt, führt dies zu einer Verzerrung.

### ***MCID des 6MWT von 30m***

Das IQWiG zieht bei der Bewertung der klinischen Relevanz des 6MWT einen MCID von 30m heran. In den Studien wird meist ein MCID von 26m benutzt. Dieser MCID ergibt sich aus den Studien von Puhan<sup>12</sup>, die das Kollektiv der NETT Studie mit 1218 Patienten untersucht. In dieser Studie wurde gezeigt, dass der MCID des 6MWT bei 26+/-2m liegt. In der Studie von Holland 2010<sup>13</sup> wurde der MCID auf 25m festgelegt und anhand von COPD Patienten und deren Verbesserung durch Reha evaluiert.

Daher sollte der MCID für den 6MWT weiterhin bei einer Verbesserung von 25/26m betragen, wie in den einzigen hierzu relevanten Studien gezeigt.

### **Fehlender Vergleich endoskopischer und chirurgischer Verfahren**

Eine weitere Schlussfolgerung bzgl. der Datenrobustheit aufgrund dem fehlendem Vergleich zum chirurgischen Ansatz ist ebenfalls zu kritisieren. Berücksichtigt man die nach den neusten Daten empfohlenen Kriterien zur Patientenselektion für die Verfahren<sup>4</sup>, zeigt sich, dass diese nicht konkurrierend sondern komplementär zu sehen sind. So sind z.B. die endoskopischen Methoden in Ober- und Unterlappen gleich effektiv<sup>14</sup>, chirurgische Verfahren kommen nur im Oberlappen zum Ansatz. Somit wird es nicht möglich sein, eine gleichgewichtige Vergleichsstudie der chirurgischen und endoskopischen LVR durchzuführen.

### **Wertung Endpunkt FEV1**

An patientenrelevanten Endpunkten wurden Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Morbidität, COPD-Symptome, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit, Komplikationen sowie Krankenhausaufenthalte und psychische Symptome, kognitive Fähigkeiten und die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vorbericht berücksichtigt, nicht jedoch die Veränderung der Lungenfunktion. Derzeit wird entsprechend den Leitlinien die COPD u.a. weiterhin unter Berücksichtigung der Lungenfunktionswerte (FEV1) eingeteilt. Auch wenn die FEV1 als alleiniger Parameter zur Einteilung der Schwere der COPD und insbesondere des Lungenemphysems nur begrenzt geeignet ist, sollten Lungenfunktionsparameter berücksichtigt werden. Die meisten RCTs zeigen eine Verbesserung der Lungenfunktion vergleichbar mit der Chirurgie bei deutlich besserem Sicherheitsprofil. Die Verbesserung der FEV1 zusammen mit weiteren 12 Monats - Resultaten der LVR gilt als Indikator für einen Überlebensbenefit bei verbesserter Lebensqualität. Auch die meisten pharmakologischen Studien sehen die Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1) als wichtigen Parameter bei der Beurteilung des längerfristigen Therapieerfolges.

Vergleicht man die Verbesserung der FEV1, die durch eine inhalative Pharmakotherapie<sup>15,16</sup> erreicht werden kann mit der durch die LVR erzielten, zeigt sich ein klarer Trend zur LVR. Idealerweise sollte zukünftig zur Beurteilung des Therapieerfolges ein aus mehreren patientenrelevanten Parametern bestehender Endpunkt gewählt werden. Alternativ könnten die etablierten Indices BODE<sup>17</sup> und ADO<sup>18</sup> kalkuliert werden, zumal hier auch das Überleben abgebildet wird.

### Zusammenfassung

Die endoskopische Lungenvolumenreduktion stellt eine wichtige Behandlungsoption für Patienten mit schwerem Lungenemphysem auf dem Boden einer COPD im Stadium C/D dar. Die ELVR ist eine Therapie für Patienten im Endstadium ihrer Erkrankung mit schwerer bis schwerster Atemnot und entsprechender Einschränkung ihrer Mobilität und Lebensqualität. Die Therapie kommt nur bei Patienten zum Ansatz, bei denen alle konservativen medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapien ausgeschöpft sind. Der Vorbericht analysiert einen Teil der Studien bzgl. der statistischen Wertigkeit. Neben der statistischen Beurteilung der Datenlage ist aber auch ein klinischer Ansatz, der die pathophysiologischen Grundsätze der Lungenvolumenreduktion bei schwerem Lungenemphysem berücksichtigt, zur Beurteilung des Nutzens der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion sinnvoll. Die medizinischen Erkenntnisse aus der jahrelangen Praxis wurden in dem Vorbericht nicht berücksichtigt. Jedoch ist es zur Beurteilung des Nutzens der Techniken unabdingbar, die Ergebnisse auch mit medizinischem Sachverstand auf Plausibilität zu prüfen und nicht ausschließlich rein statistisch zu werten. Ein Abschlussbericht ohne Berücksichtigung der bereits publizierten randomisierten Studien erscheint zudem nicht sinnvoll bzw. von geringer Wertigkeit.



Roland Fank  
Kfm. Geschäftsführer



Prof. Felix JF Herth  
Med. Geschäftsführer

## Literatur

1. GOLD-committee. COPD GOLD recommendation. <http://www.GOLDCOPD.org>. 2016.
2. Gompelmann D, Eberhardt R, Herth FJ. Novel Endoscopic Approaches to Treating Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2015;36(4):609-615.
3. Eberhardt R, Gompelmann D, Herth FJ, Schuhmann M. Endoscopic bronchial valve treatment: patient selection and special considerations. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2015;10:2147-2157.
4. Herth FJ, Slebos DJ, Rabe KF, Shah PL. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2016;91(3):241-250.
5. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *The New England journal of medicine*. 2015;373(24):2325-2335.
6. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *The lancet. Respiratory medicine*. 2016;4(3):185-193.
7. Deslee G, Mal H, Dutau H, et al. Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema: The REVOLENS Randomized Clinical Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2016;315(2):175-184.
8. Sciruba FC, Criner GJ, Strange C, et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2016;315(20):2178-2189.
9. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011;378(9795):997-1005.
10. Ninane V, Geltner C, Bezzi M, et al. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *The European respiratory journal*. 2012;39(6):1319-1325.
11. Wood DE, Nader DA, Springmeyer SC, et al. The IBV Valve trial: a multicenter, randomized, double-blind trial of endobronchial therapy for severe emphysema. *Journal of bronchology & interventional pulmonology*. 2014;21(4):288-297.
12. Puhan MA, Chandra D, Mosenifar Z, et al. The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *The European respiratory journal*. 2011;37(4):784-790.
13. Holland AE, Hill CJ, Rasekaba T, Lee A, Naughton MT, McDonald CF. Updating the minimal important difference for six-minute walk distance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(2):221-225.
14. Eberhardt R, Herth FJ, Radhakrishnan S, Gompelmann D. Comparing Clinical Outcomes in Upper versus Lower Lobe Endobronchial Valve Treatment in Severe Emphysema. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2015.
15. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respiratory medicine*. 2008;102(11):1511-1520.
16. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2008;359(15):1543-1554.
17. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-1012.
18. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet*. 2009;374(9691):704-711.

## **A.2 – Stellungnahmen von Privatpersonen**

### **A.2.1 – Gesierich, Wolfgang**

## **Schriftliche Stellungnahme zum Vorbericht N14-04: Verfahren zur Volumenreduktion beim schweren Lungenemphysem**

### *Einführung und allgemeine Bemerkungen:*

Die Vapor-Ablation ist ein neuartiger Ansatz in der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion (BLVR). Studien, einschließlich einer erst kürzlich veröffentlichten kontrollierten randomisierten Multicenterstudie, beweisen, dass die Vapor-Ablation zur Gewebs-Destruktion und Volumenreduktion führt, ohne dass ein Implantat, Fremdmaterial oder eine chirurgische Intervention notwendig wäre. Dieser Ansatz funktioniert sowohl bei Vorhandensein von Kollateralventilation über unvollständige Fissuren hinweg als auch auf segmentaler, sublobärer Ebene. Die Vapor-Ablation ist die einzige Methode zur Lungenvolumenreduktion, welche innerhalb eines Lappens die am stärksten emphysematös destruierten Segmente erfassen und weniger betroffene Segmente erhalten kann. Weil das Lungenemphysem eine fortschreitende Erkrankung ist, werden die Effekte jeder Volumenreduktions-Methode, einschließlich der chirurgischen, mit der Zeit unweigerlich nachlassen. Die Vapor-Ablation kann im Erkrankungsverlauf mehrfach angewandt werden: ursprünglich erhaltene Segmente können bei Krankheitsprogression behandelt werden. So lässt sich im Verlauf erneut ein positiver Effekt erreichen.

Die Vapor-Ablation bewirkt eine dauerhafte Gewebeveränderung und Volumenreduktion, die nach etwa 4 bis 6 Wochen eintritt. Diese graduelle Reaktion geht einher mit einer sehr niedrigen Pneumothorax- und Hämoptysenrate im Vergleich zu einer Therapie mit Endobronchial-Ventilen und Lungenvolumen-Reduktions-Spiralen. Da die Volumenreduktion mit Vapor permanent und ohne Implantat erfolgt, kann es demnach auch keine Migration, Fehlplatzierung oder Langzeitprobleme im Zusammenhang mit einem Implantat geben.

Die Vapor-Ablation ist eine kommerziell erhältliche und CE zertifizierte Technologie mit starken Wirksamkeits- und Sicherheitsresultaten über einen Zeitraum von 12 Monaten. Die kürzlich veröffentlichte randomisierte kontrollierte und multizentrische STEP-UP<sup>1</sup> Studie ist eine von wenigen multi-nationalen bronchoskopischen Lungenvolumenreduktions- RCTs (BLVR mit kommerziell erhältlichen Technologien – weitere sind z.B. RENEW<sup>2</sup> mit Spiralen und VENT mit EBV Ventilen). Es gibt allerdings, auch aufgrund der fehlenden Vergütungssituation ohne NUB oder ZE noch keine große Zahl an kommerziellen Anwendungen und keine weiterführenden Langzeitbeobachtungen.

### *Spezifische Bemerkungen:*

1. Der Suchzeitraum der Studien umfasst 1974 bis April 2015 (S. 299). Seit April 2015 sind aber wichtige Studien veröffentlicht worden, die den Einschlusskriterien genügen. Zu diesen Studien gehören die Vaporablations- Studie STEP-UP, deren 6- und 12-Monatsergebnisse in Lancet Respiratory Medicine im März 2016<sup>1</sup> und Juli 2016<sup>3</sup> veröffentlicht wurden, sowie die Studie RENEW zu den Spiralen mit Veröffentlichung der 12-Monatsdaten in JAMA im Mai 2016<sup>2</sup>. Wir empfehlen die

Berücksichtigung der Studienergebnisse und Schlussfolgerungen für Ihren Abschlussbericht. Wir empfehlen außerdem, die Studienauswahl auf multizentrische RCTs zu beschränken, da erwiesen ist, dass Single Center RCTs nicht die Breite der Erfahrungen reflektieren, wie eine Methode bei einem Spektrum von Anwendern funktioniert.

2. Wir verstehen die Zielsetzung des Berichtes, die Technologien bezüglich patientenrelevanter Outcomes zu vergleichen und stimmen dieser Vorgehensweise zu. Wir fordern, zusätzlich zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QOL) über Fragebögen wie den St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ) die Lungenfunktion (FEV1) als patientenrelevanten Parameter anzusehen, da diese einen Indikator für Überleben und ein Maß für die Schwere des Emphysems darstellt. Sowohl die GOLD –Klassifikation als auch deutsche Fach-Gesellschaften nutzen die FEV1, um Patienten zu kategorisieren und in Stadien einzuteilen. Veränderungen in der Lungenfunktion (FEV1) werden zudem in den meisten pharmakologischen Studien als Endpunkte verwendet. Wir empfehlen daher, dass das FEV1 zusätzlich zur QOL berücksichtigt wird, um die BLVR Studien umfassender bewerten zu können.
3. Der Bericht nimmt in seiner Zusammenfassung eine Einschätzung der BLVR-Technologien als Ganzes vor. Jede Methode der BLVR hat jedoch eine ganz eigene Wirkweise. Daraus resultieren für jede Methode spezifische Ergebnisse bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit abhängig vom Applikationsmodus (lobär vs. segmental, unilateral, stufenweise). Folglich sollten die BLVR Technologien und ihre Anwendung nicht als Ganzes betrachtet werden. Ein immer wiederkehrendes Thema bei allen Studien ist die Bedeutung des Patientenphänotyps für die Auswahl der Methode. Es konnte gezeigt werden, dass positive Effekte abhängig von bestimmten Phänotypen sind (Kollateralventilation /Fissurenintegrität, Heterogenität, Gewebedestruktion, Residualvolumen). Die Daten der diskutierten Studien zeigen, dass sichere und wirkungsvolle Resultate erreicht werden, wenn die Auswahl der Technologie auf den Phänotyp abgestimmt ist. Diese Aspekte werden in den aktuellen noch einzuschließenden Studien weiterentwickelt. Wir empfehlen, dass der Abschlussbericht die Stärken und Schwächen jeder einzelnen Technologie und ihrer Anwendung individuell bewertet.

## Literatur

- 1 Herth FJF, Valipour A, Shah PL, *et al.* Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4:185-93.
- 2 Scirba FC, Criner GJ, Strange C, *et al.* Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: the RENEW randomized clinical trial. *Jama* 2016; 315:175-84.
- 3 Shah PL, Gompelmann D, Valipour A, *et al.* Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month results. *Lancet Respir Med* 2016; Published Online July 20,2016.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S2113-2600\(16\)30199-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2113-2600(16)30199-0) .

**A.2.2 – Liebers, Uta**

Betrifft: Stellungnahme zu Projekt N14-04

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für die umfangreiche und sorgfältige Analyse der randomisierten, kontrollierten Studien der Methoden zur chirurgischen und bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion.

Gestatten Sie mir bitte, als Anwender und erfahrener Prüfarzt von bronchoskopischen Verfahren zur Lungenvolumenreduktion einige Anmerkungen. Seit 2008 habe ich Studien zu allen bronchoskopischen Verfahren der Lungenvolumenreduktion (BLVR) als Prüfarzt wissenschaftlich begleitet sowie klinische und technischer Erfahrungen mit diesen Methoden gesammelt. Während der den letzten 3 Jahre wurde ein signifikanter Fortschritt durch die Verfeinerung der Auswahlkriterien, Berücksichtigung der individuellen Pathophysiologie und Anatomie der Patienten sowie schärfere Definition von Risikofaktoren, die den Erfolg einer bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion begrenzen, erzielt. Als Beispiel seien die Stelvio- und die STEP-UP Studie genannt, deren Ergebnisse erst nach dem 10. April 2015 publiziert wurden. In der STELVIO –Studie<sup>1</sup>, einer Single Center RCT zur Ventilimplantation konnte eine effektive Verbesserung der Lungenfunktion und der Lebensqualität bei Patienten ohne Kollateralventilation bei lobärer Okklusion mittels Ventilen gezeigt werden. Die Anzahl der Exazerbationen und Pneumonien war vergleichbar mit anderen bronchoskopischen Therapien. Das Auftreten von Pneumothoraces war wesentlich häufiger als bei anderen BLVR Therapien, aber seltener als bei chirurgischer Lungenvolumenreduktion. Auch die die STEP-UP<sup>2,3</sup> Studie, ein multinationaler RCT zur bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Vaporablation wurden die primären Endpunkte bezüglich Lungenfunktion und Lebensqualität erreicht und in jedem Punkt eine MCID gezeigt. Eine dritte Studie ist RENEW<sup>3</sup>, eine multinationale Studie zur Coil-Implantation. Diese Studie erreichte die Endpunkte zum 6MWD nicht und zeigte keine MCID bezüglich 6MWD und Lungenfunktion gezeigt.

Die meisten RCTs zur BLVR wurden in Anlehnung an die chirurgische Studie (Nett Trial) entwickelt. Das Ziel dieser Studien war es, eine den chirurgischen Resultaten vergleichbare Wirksamkeit der BLVR bei verbessertem Sicherheitsprofil zu zeigen. Einige dieser Studien zeigten eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion und der Lebensqualität vergleichbar mit der Chirurgie, aber mit einem besseren Sicherheitsprofil über 12 Monate. Wegen des nachgewiesenen geringeren Risikos wird den bronchoskopischen Methoden, wenn sinnvoll, der Vorzug gegeben. Es ist richtig, dass es noch keine belastbaren Langzeitdaten zur Mortalität für die BLVR Technologien gibt. Jedoch wurde zumindest bei erfolgreicher Ventilimplantation ein eindrucksvoller Überlebensvorteil gezeigt<sup>5</sup>.

Im Ergebnis der verbesserten wissenschaftlichen Datenlage gelingt es mittels BLVR bei einer kleinen Gruppe von Patienten mit schwerer COPD, zusätzlich zur Guideline-gerechten medikamentösen Therapie und Rehabilitation, die Lebensqualität und Lungenfunktion (FEV1) zu verbessern und damit ihre Mobilität und gesellschaftliche Teilhabe zu steigern. Die individuelle Auswahl des erfolgversprechendsten Verfahrens (Ventile, Coils, Vaporablation oder Emphysemchirurgie) bzw. Bestätigung von Kontraindikationen sollte in erfahrenen Zentren im Rahmen eines interdisziplinären Emphysem-Boards erfolgen. Die einzelnen Verfahren der BLVR sind nicht kompetitiv, sondern für unterschiedliche Phänotypen des Lungenemphysems besonders oder eben weniger geeignet. So ist z.B. die Vaporisation für die Behandlung des oberlappenbetonten Emphysems mit segmentalem Strukturverlust besonders effektiv, während Coils für die Behandlung des Unterlappens indiziert sind. Gerade die Abwägung der unterschiedlichen Wirkmechanismen und Risiken der einzelnen Verfahren ermöglicht einen individuellen und präzisen Therapieansatz für diese schwer kranken und meist komorbiden Patienten.

Ich bitte daher die hohe Kommission höflichst, die aktuellen Publikationen in Ihre Beurteilung mit einzubeziehen und die Verfahren getrennt zu betrachten.

Mit freundlichen Grüßen



Berlin, den 04.08.2016

Dr. Uta Liebers

- 1 Klooster K, Ten Hacken NHT, Hartmann JE, Kerstjens HAM, Van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Eng J Med* 2015; 373:2325-2335.
- 2 Herth FJF, Valipour A, Shah PL, *et al.* Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4:185-93.
- 3 Shah PL, Gompelmann D, Valipour A, *et al.* Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month results. *Lancet Respir Med* 2016; Published Online July 20,2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S2113-2600\(16\)30199-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2113-2600(16)30199-0) .
- 4 Sciruba FC, Criner GJ, Strange C, *et al.* Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: the RENEW randomized clinical trial. *Jama* 2016; 315:175-84.
5. Agzarian J<sup>1</sup>, Miller JD, Kosa SD, Malthaner R, Tan L; Canadian Volume Reduction Surgery Study Group. *Ann Thorac Surg*. Long-term survival analysis of the Canadian Lung Volume Reduction Surgery trial. 2013 Oct;96(4):1217-22.