



IQWiG-Berichte – Nr. 1030

Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis

Bewertung gemäß § 137h SGB V

Auftrag: H20-03
Version: 1.1
Stand: 12.02.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Irreversible Elektroporation bei chronischer Bronchitis

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

16.12.2020

Interne Auftragsnummer

H20-03

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Thomas O. F. Wagner

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur §-137h-Bewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der §-137h-Bewertung eingebunden. Für die Inhalte der §-137h-Bewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der §-137h-Bewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Yvonne Zens
- Wolfram Groß
- Sebastian Grümer
- Charlotte Guddat
- Marco Knellingen
- Nadine Reinhardt
- Stefan Sauerland

Schlagwörter: Bronchiale Rheoplastie, Bronchitis – Chronische, Gerätezulassung, Risikoabschätzung, Nutzenbewertung

Keywords: Bronchial Rheoplasty, Bronchitis – Chronic, Device Approval, Risk Assessment, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Kurzfassung	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Bewertung der übermittelten Unterlagen	3
2.1 Fragestellung	3
2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	3
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	6
2.2 Informationsbeschaffung	9
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken	9
2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	9
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	9
2.2.2 Suche in Studienregistern	9
2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	9
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	9
2.2.3 Studienselektion	9
2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	9
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	10
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	10
2.3 Studien zur angefragten Methode	10
2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	10
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	11
2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien	15
2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen	15
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	15
2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen	16
2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien	16
2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	16

2.6.2	Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	16
3	Bewertung gemäß § 137h SGB V	18
4	Eckpunkte einer Erprobungsstudie	19
4.1	Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie.....	19
4.2	Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie	21
5	Erfolgsaussichten einer Erprobung	23
6	Literatur	24
Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen		27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung.....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aK	anfragendes Krankenhaus
CAT	COPD Assessment Test
CER	Clinical Evaluation Report
COPD	Chronic obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
FEV ₁	Forced expiratory Volume in one Second (forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen)
FVC	Forced vital Capacity (forcierte Vitalkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRE	irreversible Elektroporation
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode der irreversiblen Elektroporation bei chronischer Bronchitis gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertungsunterlagen wurden dem IQWiG am 17.12.2020 übermittelt.

Die irreversible Elektroporation (IRE) dient laut den Angaben im Übermittlungsformular dazu, bei Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD-Schweregrad GOLD 1 bis 3 durch endoskopische Ablation mittels kurzzeitig hochfrequenter elektrischer Signale an das Atemwegsepithel und die submukösen Gewebeschichten, Sekret produzierende Zellen abzutöten und die Regeneration von funktionsfähigen Atemwegszellen zu induzieren. Dies soll zu einer Verringerung von Schleimbildung und Husten sowie einer Verbesserung der Lebensqualität führen und das Fortschreiten der Erkrankung verhindern. Die IRE soll hierbei als zusätzliche Behandlung zur bisherigen Standardtherapie angewendet werden.

Für die Bewertung standen 1 Analyse gepoolter Daten aus 2 Fallserien sowie Zwischenergebnisse aus 2 noch nicht abgeschlossenen Fallserien zur Verfügung. Darüber hinaus wurde auf 2 Studien verwiesen, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen, darunter 1 RCT.

Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der IRE ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf Schädlichkeit der IRE schließen.

Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h auf Basis der eingereichten Unterlagen weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der IRE bei chronischer Bronchitis erkennen.

Eine Studie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der IRE bei chronischer Bronchitis zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich. Da eine solche Studie im Ausland bereits vorbereitet wurde und gute Erfolgsaussichten hat, erscheint es anstelle einer Erprobungsstudie in Deutschland sinnvoller, die Ergebnisse dieser Studie abzuwarten.

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode irreversiblen Elektroporation bei chronischer Bronchitis beauftragt. Es handelt sich um eine Bewertung gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse. Die Bewertung erfolgte auf Basis der Unterlagen, die dem IQWiG am 17.12.2020 übermittelt wurden.

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

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

Aufgrund ergänzender sozialrechtlicher Erwägungen wurde eine Version 1.1 erstellt.

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

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

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die Bewertung gliedert sich in die folgenden Kapitel: Angelehnt an die Struktur des Übermittlungsformulars werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.6 jeweils zunächst die Angaben des aK sowie des Herstellers und anderer Krankenhäuser / Hersteller aus dem Ergänzungsverfahren zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Bewertung dargestellt. Kapitel 3 enthält die Schlussfolgerung zur Bewertung gemäß § 137h. Im Falle einer Erprobungskonzipierung werden in Kapitel 4 die Eckpunkte einer Erprobungsstudie und in Kapitel 5 die Erfolgsaussichten einer Erprobung adressiert.

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

2 Bewertung der übermittelten Unterlagen

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

- Übermittlungsformular [2] einschließlich Anlagen.

Im Rahmen des Informationsergänzungsverfahrens des G-BA wurden keine weiteren Unterlagen eingereicht und übermittelt. Daher stammen sämtliche Unterlagen entweder vom aK oder vom Hersteller. Von wem welche Angaben stammen, wird im Folgenden nicht weiter differenziert.

Die vorliegende Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [3] erstellt.

2.1 Fragestellung

2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Fragestellung sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Indikation / Anwendungsgebiet

Im Übermittlungsformular wird als Indikation beziehungsweise Anwendungsgebiet die chronische Bronchitis mit oder ohne chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD) benannt (Titelblatt, Abschnitt I.4.2a, S.9). In Abschnitt II.2.1a wird spezifiziert „bei Patienten mit mittlerer bis schwerer chronischer Bronchitis mit_oder_ohne COPD (GOLD 1-3)“ (S.19). Leicht abgewandelte Formulierungen zur Charakterisierung der chronischen Bronchitis werden unter anderem in Abschnitt II.2.3 [„mit moderater oder schwerer“, S.23] und Abschnitt III.A.1.4c [„mittelschwerer bis schwerer“, S.37] verwendet.

Das Krankheitsbild der chronischen Bronchitis wird im Übermittlungsformular mit Verweis auf die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert als „Husten und Auswurf an den meisten Tagen des Jahres, jedoch mindestens drei Monate lang in zwei aufeinander folgenden Jahren, falls weitere Erkrankungen, die Husten hervorrufen können, ausgeschlossen worden sind“. Die COPD wird mit Verweis auf die einschlägigen Leitlinien definiert als „persistierende und üblicherweise progrediente Atemwegsobstruktion“. Sie sei „assoziiert mit einer gesteigerten Entzündungsreaktion in den Atemwegen, die durch die langjährige Inhalation von Partikeln und Gasen ausgelöst wird“. Hinsichtlich der Schweregradeinteilung der COPD wird auf die Einteilung nach GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) verwiesen (Abschnitt II.1.1, S.11). Das eingereichte CE-Zertifikat bezieht sich auf „Airway treatment system intended for soft tissue ablation using pulse electric fields“ [4] und in der Gebrauchsanweisung wird als Anwendungsgebiet „treatment of symptoms due to chronic bronchitis in patients with moderate to severe chronic bronchitis“ angegeben [5].

Gemäß Übermittlungsformular ist die Methode unter anderem „für weiter fortgeschrittene Krankheitsstadien (z. B. für Lungenemphysem bzw. GOLD IV)“ nicht indiziert (Abschnitt II.2.1a, S.18). Es wird ausgeführt, dass für solche Patientinnen und Patienten

entweder keine Daten vorliegen (GOLD 4) oder die „bisherigen Daten zeigen, dass Patienten mit einem Emphysem [...] nicht von der Methode profitieren“ (Abschnitt II.2.3, S.23). Darüber hinaus werden weitere Kontraindikationen wie zum Beispiel Herzschrittmacher im Übermittlungsformular aufgeführt (Abschnitt II.2.3). Diese Angaben decken sich mit denen in der Gebrauchsanweisung [5].

Hierauf Bezug nehmend wird das Anwendungsgebiet in Abschnitt II.2.3 mit den Codes der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) „J41 Einfache und schleimig-eitrige chronische Bronchitis“ und dazugehörigen Ziffern sowie „J42 Nicht näher bezeichnete chronische Bronchitis“ eingeordnet.

Im Zusammenhang mit der Darstellung der bisher verfügbaren klinischen Ergebnisse zur gegenständlichen Methode wird zudem dargelegt, dass es sich um eine „Behandlungsoption für Patienten mit chronischer Bronchitis [handelt], die trotz leitliniengerechter pharmakologischer Behandlung symptomatisch bleiben“ (Abschnitt II.5, S.29) bzw. für Patientinnen und Patienten mit einer „Erkrankung, die derzeit von den verfügbaren Medikamenten und Therapien nicht ausreichend behandelt“ werden (Abschnitt III.A.5.8, S.71).

Intervention

Als Intervention wird im Übermittlungsformular die „Endoskopische Ablation mittels kurzgepulster, elektrischer Felder von mucosa-produzierenden Atemwegszellen bei chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD“ (Abschnitt I.4.2a, S.9) benannt. Neben einer hierzu leichten Formulierungsvariante wird in Abschnitt I.4.2b als alternative Bezeichnung der Methode „Bronchiale Rheoplastie“ angegeben.

Über einen bronchoskopisch eingebrachten Ablationskatheter soll „die Aussendung hochfrequenter, kurzzeitiger, gepulster nicht-thermischer elektrischer Signale an das Atemwegepithel und die Schleimhaut“ erfolgen und über diese „gezielte Energiezufuhr“ „den Zelltod durch osmotische Schwellungen und Apoptose mit anschließender Regeneration des normalisierten Epithels bewirken“ (Abschnitt II.2.1a, S.19 und Abschnitt II.2.2, S.22).

Zur Erbringung der Methode kommt ein Medizinproduktesystem zum Einsatz. Dieses setzt sich zusammen aus einem Generator, der neben Hardware, Software und Touchscreen-Benutzeroberfläche im Wesentlichen einen Herzmonitor, Netzkabel und einen Fußschalter umfasst (Abschnitt II.2.2, S.21). Hinzu kommt ein steriler Einwegkatheter mit expandierbarer Elektrode, der für den Einsatz in Atemwegdurchmessern von 3 mm bis 18 mm ausgelegt ist (Abschnitt II.2.2, S.21).

Unter anderem in Abschnitt II.2.2 wird der Ablauf der Behandlung wie folgt beschrieben: Zunächst wird die Patientin oder der Patient an den Herzmonitor angeschlossen und in Vollnarkose versetzt. Der Eingriff erfolgt mittels eines Bronchoskops. Zunächst wird der Katheter in einen Segmentbronchus eingeführt. Die Elektrode wird an den vorgesehenen Behandlungsstellen so ausgedehnt, dass sie die Atemwegswand vollständig berührt. Die

Aktivierung des Generators erfolgt mittels Fußschalter. Dies erlaubt eine Abgabe elektrischer Impulse für die Dauer von etwa 5 Sekunden an die Zielregion. Die Energieabgabe erfolgt softwaregesteuert synchron zum Herzzyklus der zu behandelnden Person um das Risiko einer Herzrhythmusstörung zu reduzieren. Die Ablation erfolgt von distal nach proximal und wird wiederholt, bis alle Zielregionen behandelt sind. Gemäß Angaben im Übermittlungsformular liegt die Gesamtzahl der Aktivierungen im Mittel bei 45 Aktivierungen pro Lungenseite. Zuerst wird der rechte Lungenflügel behandelt, einen Monat später der linke.

Über die CE-Zertifizierung hinaus „sind keine anderen Länderzulassungen oder Zulassungen für zusätzliche Indikationen vorhanden“ (Abschnitt IIIA.1.5, S.37).

Hinsichtlich der Einordnung der Methode in die bisherige Versorgung findet sich die Angabe, dass die „derzeitigen Behandlungsoptionen [...] mit nicht medikamentösen und medikamentösen Therapien [...] um eine zusätzliche Methode ergänzt“ werden sollen (Abschnitt II.4.1a, S.26).

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Für die chronische Bronchitis wird im Übermittlungsformular als „Therapie laut Leitlinie“ [6] die „medikamentöse Therapie [...] mit einem protussiven (Expektorantien) oder antitussiven (Prototyp: Kodein)“ Arzneimittel sowie die Atemphysiotherapie mit oder ohne Zuhilfenahme von Geräten genannt (Abschnitt II.1.3, S.14f). Dabei sei die „derzeitige Möglichkeit für die symptomatische Behandlung des Hustens [...] sowohl in Hinblick auf die Evidenzlage als auch auf ihre Wirksamkeit bzw. auf die Nebenwirkungen sehr begrenzt“ (unter anderem ebenda).

Zur Behandlung von COPD Patientinnen und Patienten werden im Übermittlungsformular Bezug nehmend auf „Die deutsche Leitlinie“ [7] neben einer nach Schweregrad und Symptomatik ausgerichteten medikamentösen Therapie, „Präventive Maßnahmen“, „Nicht medikamentöse Behandlungsoptionen wie Schulung, Physiotherapie, körperliches Training, Ernährungsberatung“ genannt (Abschnitt II.1.3, S.16f). In Abschnitt II.5 (S.28f) wird auf „wenige oder gar keine“ Hinweise zur Wirksamkeit verfügbarer (medikamentöser) Therapien abgehoben bzw. deren Nebenwirkungsprofil kritisch hervorgehoben. In Abschnitt III.A.4.2, S.41 findet sich eine vergleichbare Einordnung.

In Abschnitt III.A.5.2 wird im Rahmen der „PICO Definition“ als Vergleichsintervention „Medikamentöse und nicht medikamentöse Verfahren“ dokumentiert.

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Gemäß Abschnitt II.5 ist die chronische Bronchitis „u. a. mit einem beschleunigten Rückgang der Lungenfunktion, einem erhöhten Risiko von Exazerbationen, einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einer erhöhten Gesamtmortalität [...] sowie] mit einer übermäßigen Abnahme der FEV₁ und einem erhöhten Risiko einer COPD-Krankenhauseinweisung verbunden“ (S.28).

Als Vorteile der Methode im Vergleich zu bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode wird im Abschnitt II.5 im Wesentlichen die direkte Behandlung der hypersekretorischen Atemwegszellen benannt (S.28).

Als zu erwartender patientenrelevanter Nutzen wird beschrieben, dass „übermäßige Schleimbildung und Husten beseitigt“ (Abschnitt II.2.1a, S.20 und weitere) beziehungsweise die „Symptome [...] der chronischen Bronchitis verbessert werden“ sollen (Abschnitt II.5, S.29). Gemäß Übermittlungsformular verbessere sich die Lebensqualität und das Fortschreiten der Krankheit werde verhindert (Abschnitte II.2.1a und weitere).

Hinsichtlich potenzieller Risiken wird unter anderem in Abschnitt III.A.4.2 (S.41) beschrieben, dass diese mehrheitlich respiratorisch bedingt seien „und in einer Patientengruppe mit Bronchitis und COPD, die sich mehreren Bronchoskopien unterzieht, zu erwarten“ seien. Weiter unten im Abschnitt wird ausgeführt, dass „verbleibende Risiken und Unsicherheiten [...] akzeptabel [sind], da es keine verfügbaren alternativen Therapien gibt [...]“.

Im Übermittlungsformular wird formuliert, dass es sich bei der IRE um eine „sichere Methode mit positivem Nutzen-Risiko-Profil“ handle und dass weitere Follow-up-Daten „kombiniert mit Nachbeobachtungen und Studien nach Markteintritt“ „den endgültigen Nachweis des Nutzens der Methode erbringen werden“ (Abschnitte IIIA.4.1, S.40 und IIIA.4.2, S.41). Die Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll, befinde sich bereits in der Registrierungsphase (Abschnitt IVA.1).

In den Tabellen zu bisherigen Ergebnissen der Studien in Abschnitt III.A.5.6.4 (S.56ff) werden folgende Endpunkte genannt: die „Sicherheit“, der „Goblet cell hyperplasia score“, die „Lebensqualität“, die „Hospitalisierung“ und die „Lung function“.

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Indikation / Anwendungsgebiet

Den Angaben im Übermittlungsformular zum Anwendungsgebiet wird im Wesentlichen gefolgt.

Die produktive Hustensymptomatik der chronischen Bronchitis, wie sie von der WHO definiert wurde, ist die Folge pathologischer Prozesse in der Bronchialschleimhaut und einer übermäßigen Sekretproduktion der Schleimdrüsen der Bronchialschleimhaut [6]. Diese Symptomatik kann allein, aber auch in Zusammenhang mit einer Atemwegsobstruktion auftreten. Somit erscheint es plausibel, dass die angefragte Population sowohl Patientinnen und Patienten mit alleiniger chronischer Bronchitis als auch Patientinnen und Patienten mit chronischer Bronchitis und einer daneben bestehenden Atemwegsobstruktion umfasst. Die im Übermittlungsformular dokumentierten ICD-10-Codes stehen dem nicht entgegen, da die Systematik der ICD-10-Codes eine Kombination von Codes nebeneinander ermöglicht [8] und somit die COPD über einen geeigneten Code aus J44 mit abgedeckt werden kann.

Gemäß Übermittlungsformular soll das Anwendungsgebiet hinsichtlich des Schweregrades der chronischen Bronchitis auf die moderate bis schwere Form beschränkt werden. Nach den Verfassern einer Ergebnispublikation [9] zur Anwendung der gegenständlichen Methode wurde eine Mindestsymptomschwere der chronischen Bronchitis jeweils über die ersten beiden Fragen des COPD Assessment Test (CAT) sichergestellt. Gleichzeitig halten sie fest, dass für die chronische Bronchitis keine einheitliche Methode zur Klassifikation nach Schweregraden existiere. Eine solche konnte auch nicht der im Zuge dieser Bewertung gesichteten Literatur, inklusive Leitlinien, entnommen werden. Es erscheint aber plausibel und sinnvoll möglich, dass solche Patientinnen und Patienten im Rahmen der Regelversorgung dennoch identifiziert werden können. Auch vor dem Hintergrund der Invasivität der angefragten Methode erscheint es plausibel, dass diese lediglich bei Vorliegen einer gewissen Mindest-Symptomschwere angeboten wird.

In diesem Zusammenhang werden die Angaben im Übermittlungsformular zudem dahin gehend interpretiert, dass es sich bei der Zielpopulation um solche Personen handelt, die trotz leitliniengerechter Therapie weiterhin symptomatisch bleiben (siehe beispielsweise getroffene Auswahl in Abschnitt II.5 S.28 [„Anwendung bei bestimmten Patienten, bei denen bereits verfügbare Verfahren nicht erfolgreich waren“] und dazugehörige folgende Ausführungen (S.29) oder Abschnitt III.A.5.8, S.71 für Patientinnen und Patienten mit einer „Erkrankung, die derzeit von den verfügbaren Medikamenten und Therapien nicht ausreichend behandelt“ werden).

Der Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit sehr schwerer COPD (GOLD 4) beziehungsweise signifikantem Emphysem erscheint ebenfalls nachvollziehbar, da hier die Symptomatik nicht primär durch die chronische Bronchitis bedingt wird. Die aufgeführten Kontraindikationen erscheinen vor dem Hintergrund der Funktionsweise sowie Beschaffenheit des Medizinproduktesystems zur Erbringung der gegenständlichen Methode bzw. dessen Wirkprinzip ebenfalls plausibel.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich somit auf Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD Schweregrad GOLD 1 bis 3, deren Symptomatik trotz leitliniengerechter Therapie weiterbesteht.

Intervention

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Intervention selbst sind weitestgehend klar und nachvollziehbar.

Gemäß Beauftragung durch den G-BA wird die angefragte Behandlungsmethode nachfolgend kurz als irreversible Elektroporation (IRE) bezeichnet.

Dem eingereichten Clinical Evaluation Report [10] ist zu entnehmen, dass in den übermittelten Studien mit Ergebnissen eine Vorgängerversion des in Verkehr gebrachten Medizinproduktesystems zum Einsatz kam. Es wird dargelegt, dass die Änderungen keinen Einfluss auf die

Energieabgabe oder -dosierung, die Energiedeposition im Gewebe, die Elektrodenmerkmale oder die Sicherheitsmerkmale des Geräts hatten. Vor diesem Hintergrund seien auch keine zusätzlichen klinischen Daten für die Inverkehrbringung der aktuellen Version erforderlich gewesen. Es wird deshalb von einer hinreichenden Übertragbarkeit der vorgelegten Daten, die auf der Vorgängerversion des Medizinproduktesystems basieren, auf die vorliegende Fragestellung ausgegangen.

Den Angaben im Übermittlungsformular folgend, besteht das Wirkprinzip der IRE in der angefragten Indikation darin, durch eine gezielte nicht thermische Energiezufuhr an das Atemwegsepithel und die submukösen Gewebeschichten, Sekret produzierende Zellen abzutöten und die Regeneration von funktionsfähigen Atemwegszellen zu induzieren.

Hinsichtlich der Einordnung der IRE in die bisherige Versorgung können die Angaben im Übermittlungsformular dahin gehend interpretiert werden, dass die IRE als zusätzliche Behandlung zur bisherigen Standardtherapie angewendet werden soll. Dies ergibt sich auch daraus, dass in den vorgelegten Studien mit Ergebnissen eine Fortführung und allenfalls im ärztlichen Ermessen liegende Anpassung der vor Studienbeginn verabreichten leitliniengerechte Medikation intendiert war.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Vergleichsintervention beziehungsweise zur bisherigen Versorgung entsprechen der derzeitigen Versorgungssituation. Dem oben beschriebenen Einsatzgebiet der IRE (zusätzliche Behandlung zur bisherigen Standardtherapie) folgend, ist als Vergleichsintervention keine zusätzliche Therapie zu betrachten. Dabei ist sowohl in der Interventions- als auch der Vergleichsgruppe in der weiteren Behandlung eine leitliniengerechte Therapie fortzuführen.

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Als zentrale Behandlungsziele der IRE bei chronischer Bronchitis sind aus den Angaben im Übermittlungsformular die Symptomlinderung, die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Verhindern eines Fortschreitens der Erkrankung abzuleiten. Dem wird weitgehend gefolgt.

Als bewertungsrelevant zu betrachten sind insbesondere die Endpunkte Symptome der chronischen Bronchitis und COPD, Exazerbationen, Krankenhausaufenthalte und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die im Übermittlungsformular genannten Parameter einer Veränderung der Becherzellhyperplasie wie auch der FEV₁ (forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen) als Messparameter in der Lungenfunktionsdiagnostik erfassen in den vorliegenden Operationalisierungen jeweils keine Änderungen in der Symptomatik und sind daher nicht unmittelbar patientenrelevant.

Neben den im Übermittlungsformular genannten Komplikationen durch die IRE-Behandlung sind (schwerwiegende) unerwünschten Ereignisse allgemein, d. h. unabhängig von der Ursache, als patientenrelevanter Endpunkt zu berücksichtigen.

2.2 Informationsbeschaffung

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie zur Studienselektion (Abschnitt IIIA.5, S.42ff) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken

2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Suche in der bibliografischen Datenbank MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials gefordert. Diese wurde gemäß den Angaben im Übermittlungsformular durchgeführt.

2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die im Übermittlungsformular dargestellte Recherche ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die bibliografische Recherche sicherzustellen.

2.2.2 Suche in Studienregistern

2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Recherche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov sowie ICTRP Search Portal gefordert. Diese wurde gemäß den Angaben im Übermittlungsformular durchgeführt.

2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die im Übermittlungsformular dargestellte Suche ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Suche in Studienregistern sicherzustellen.

2.2.3 Studienselektion

2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Im Abschnitt IIIA.5.1 des Übermittlungsformulars werden keine Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiauswahl angegeben. Die Abschnitte IIIA.5.2 und IIIA.5.3 bieten aber insgesamt ausreichend Informationen, um den Auswahlprozess nachvollziehen zu können. So wurde z. B. der Prozess der Auswahl von relevanten Studienpublikationen aus den Gesamttreffern der bibliografischen Recherche mithilfe eines Flussdiagramms dargelegt.

2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die vorgenommene Selektion ist nachvollziehbar. Es ist davon auszugehen, dass aus dem Ergebnis von bibliografischer und Studienregisterrecherche die relevanten Studien vollständig selektiert wurden.

2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung

Die Recherche ist geeignet, die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung sicherzustellen.

2.3 Studien zur angefragten Methode

2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zu den als relevant eingestuften Studien in Abschnitt IIIA sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studienpool

Im Übermittlungsformular wird eine Analyse gepoolter Daten aus 2 Studien (**CS001** und **CS002**) benannt, die im Rahmen der Informationsbeschaffung identifiziert wurde und zu der bereits publizierte Ergebnisse vorliegen (**Valipour 2020** [9]) sowie 2 Studien (**CS003** und **CS004**), die in Studienregistern identifiziert wurden, deren Ergebnisse noch nicht publiziert sind, für die jedoch sogenannte Study Update Reports zur Verfügung gestellt werden.

Darüber hinaus wird 1 laufende Studie (**CS005**) benannt, für die noch keine Ergebnisse vorliegen sowie 1 Studie (**The RheSolve Study**), die sich „aktuell in der Registrierungsphase und kurz vor dem Start“ befindet (Abschnitt IIIA.5.5, Tabelle 2) und daher nicht über die Informationsbeschaffung identifiziert wurde (Abschnitt IIIA.5.4, Tabelle 1).

Studiencharakteristika

Bei der abgeschlossenen Studie **Valipour 2020** ([9], ACTRN12617000330347 [11], NCT03107494 [12]) handelt es sich gemäß Übermittlungsformular um eine „Gepoolte Analyse von zwei prospektiven, multizentrischen, 1-armigen klinischen Studien“, die in Australien, Österreich und Chile die angefragte Methode bei 30 Patientinnen und Patienten hinsichtlich der Endpunkte „Safety“, „Goblet cell hyperplasia score“ und „Quality of Life“ untersuchte (Abschnitt IIIA.5.6.1, Tabelle 3, S.51). Die beiden zugrundeliegenden Studien sind abgeschlossen (vergleiche Clinical Study Report [13]).

Bei den Studien **CS003** (NCT03631472 [14]) und **CS004** (NCT03385616 [15]) handelt es sich laut Angaben in Tabelle 3 jeweils um „prospective, single arm feasibility stud(ies)“, die in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) bzw. in Kanada laufen und für die jeweils „Zwischenergebnisse“ zur Anwendung der angefragten Methode für 21 bzw. 10 Patientinnen und Patienten verfügbar seien (Abschnitt IIIA.5.6.1, S.52).

Bei der in Abschnitt IIIA.5.8 als „Post-Market-Register“ bezeichneten Studie **CS005** (NCT04182841 [16]) handelt es sich laut Angaben in Abschnitt IIIA.5.6.2, Tabelle 4, um eine

„prospective, observational, multi-center, open-label, single arm registry“ Studie unter Anwendung der angefragten Methode, zu der noch keine Ergebnisse vorliegen. Die Studie „**The RheSolve Study**“ wird in den einschlägigen Tabellen (Tabelle 2 bis Tabelle 4 in Abschnitt IIIA.5.5 und Abschnitt IIIA.5.6) nicht charakterisiert.

2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Studienpool

Tabelle 1 liefert einen zusammenfassenden Überblick über die in Abschnitt IIIA genannten Studien bzw. Dokumente und deren Relevanz für die vorliegende Bewertung. Die Angaben zur Evidenzstufe wurden jeweils ergänzt.

Bei den eingereichten Studien, zu denen bereits Ergebnisse vorliegen, handelt es sich jeweils um Fallserien zur angefragten Methode. Daten aus Fallserien oder anderen nicht vergleichenden Studien zur Intervention können nur dann den Nutzen einer Methode im Vergleich zur Standardtherapie belegen, wenn i) ein Vergleich mit Daten zur Standardbehandlung vorgelegt wird und ii) dieser Vergleich einen Unterschied zeigt, der so groß ist, dass bei Berücksichtigung von Zufall und Störgrößeneinfluss ein Effekt anzunehmen ist, der einem mindestens vergleichbaren Nutzen entspricht [3,17]. Grundsätzlich sind auch für die Bewertung von Unwirksamkeit oder Schädlichkeit vergleichende Daten erforderlich. Auf Basis von Fallserien kann nur in Einzelfällen die Schädlichkeit als belegt angesehen werden, beispielsweise aufgrund der beobachteten Häufigkeit und Schwere von Komplikationen, die sich eindeutig der Intervention zuordnen lassen. Die Verwendbarkeit von Fallserien ist daher eingeschränkt.

Über die Quellen hinaus, die in den einschlägigen Tabellen benannt wurden, wurden im Rahmen der Informationsübermittlung weitere Unterlagen zur Verfügung gestellt. Diese Unterlagen wurden unabhängig von ihrer Relevanz für die vorliegende Bewertung den im Übermittlungsformular genannten Studien ebenfalls in Tabelle 1 zugeordnet, sofern sie Informationen zu der betreffenden Studie lieferten.

Die in Abschnitt IIIA genannten Studien werden im Folgenden kurz dargestellt.

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung

Studie bzw. Dokumente (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / nein / eingeschränkt)	Kommentar
Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen		
4 nicht vergleichende Studien (Evidenzstufe IV)		
Valipour 2020 (CS001/CS002) Publikation Valipour 2020 [9] Studienprotokoll CS001 [18] Studienregistereintrag [11] Studienprotokoll CS002 [19] Studienregistereintrag [12] CSR [13] CER [10] ^a Kongressabstract Valipour 2019 [20] ^a	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
CS003 Studienprotokoll [21] Studienregistereintrag [14] Study Update Report [22] CER [10] ^a	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
CS004 Studienprotokoll [23] Studienregistereintrag [15] Study Update Report [24] CER [10] ^a	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
Studien, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen		
1 RCT (Evidenzstufe Ib)		
The RheSolve Study ^b Studienprotokoll [25] Studienregistereintrag [26] ^b	nein	im Kapitel 4 (Eckpunkte einer Erprobungsstudie) ausführlich dargestellt
1 nicht vergleichende Studie (Evidenzstufe IV)		
CS005 Studienprotokoll [27] Studienregistereintrag [16]	nein	Fallserie
<p>a. Dieses Dokument wurde im Rahmen der Informationsübermittlung vorgelegt, aber nicht in der Tabelle 2 (Studienpool) des Übermittlungsformulars aufgelistet.</p> <p>b. Gemäß Angaben im Übermittlungsformular befindet sich die Studie „aktuell in der Registrierungsphase und kurz vor dem Start“ (Abschnitt IIIA.5.5, Tabelle 2, S.50); ein Studienregistereintrag ist inzwischen verfügbar.</p> <p>CER: Clinical Evaluation Report; CSR: Clinical Study Report; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, VerFO: Verfahrensordnung</p>		

Studiencharakteristika

Studien mit Ergebnissen

Valipour 2020 (CS001 / CS002)

Wie korrekt im Übermittlungsformular dargestellt, handelt es sich bei CS001 und CS002 um 2 prospektive, nicht vergleichende Studien zur Behandlung der Symptomatik der chronischen Bronchitis mittels IRE. In der Zeit von Februar 2017 bis Oktober 2018 wurden insgesamt 30 Patientinnen und Patienten an 5 Studienzentren in Australien (CS001; N = 12), Österreich und Chile (CS002; N = 18) rekrutiert, behandelt und für 1 Jahr nachbeobachtet. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ab 40 Jahren, die an einer chronischen Bronchitis gemäß WHO-Definition (siehe Abschnitt 2.1.2) erkrankt waren. Zum Einschluss in die Studie war ein CAT-Score von wenigstens 7 von möglichen 10 Punkten bei alleiniger Beantwortung der ersten beiden (Husten- bzw. Schleimsymptomatik) von insgesamt 8 Fragen erforderlich. In der Ergebnispublikation wird dargelegt, dass hierüber der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einer Mindestsymptomschwere sichergestellt wurde.

Ursprünglich war eine Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten vorgesehen, die zudem eine moderate bis schwere COPD entsprechend einem Obstruktionsgrad GOLD 2 oder 3 ($FEV_1 / FVC < 70\%$ und FEV_1 : 30 % bis 80 %) aufwiesen. Nach Rekrutierungsbeginn wurde die Population jedoch dahin gehend erweitert, dass auch Patientinnen und Patienten mit weitestgehend normaler Lungenfunktion ($FEV_1 / FVC \geq 70\%$ oder $FEV_1 > 80\%$ [9]) eingeschlossen werden konnten, wenn zugleich ein CAT-Gesamtscore von ≥ 10 erreicht wurde. Als Begründung für diese Erweiterung der Einschlusskriterien findet sich in der Publikation die Aussage, dass es eine relevante Anzahl von Patientinnen und Patienten mit signifikanten chronischen Bronchitis-Symptomen bei relativ normaler Lungenfunktion gegeben habe, die gute Kandidaten für eine Behandlung mit der IRE zu sein schienen [9]. Des Weiteren mussten Patientinnen und Patienten eine Raucheranamnese von mindestens 10 Packungsjahren und eine mindestens 6-monatige Raucherabstinenz vor Studieneinschluss aufweisen. Eine fortbestehende Symptomatik trotz leitliniengerechter Therapie wurde als Einschlusskriterium nicht explizit gefordert, jedoch sollten Patientinnen und Patienten vor der Aufnahme in die Studie gemäß den entsprechenden Leitlinien medikamentös eingestellt sein. Eine gegebenenfalls notwendige Anpassung der Medikation im Studienverlauf war nach Ermessen der behandelnden Ärztin bzw. des behandelnden Arztes möglich.

Die in den Studien durchgeführte Intervention entsprach der IRE wie im Übermittlungsformular beschrieben. Während dieser Eingriffe sowie im Rahmen einer dritten Bronchoskopie 3 Monate später, wurden zudem endobronchiale Kryobiopsieproben der Atemwegsschleimhaut entnommen.

Primärer Endpunkt waren mit dem Medizinproduktesystem verbundene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten. Zusätzlich wurden Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten krankheitsbezogene Symptomatik, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse erhoben [13].

CS003

Auch bei der noch laufenden Studie CS003 handelt es sich, wie im Übermittlungsformular dargestellt, um eine prospektive, multizentrische, 1-armige Fallserie zur Sicherheit und allgemeinen Machbarkeit der Methode. In der Zeit von November 2018 bis November 2019 wurden insgesamt 21 Patientinnen und Patienten an 6 Studienzentren in den USA rekrutiert und mit IRE behandelt.

Im Unterschied zu Valipour 2020 wurden in diese Studie ausschließlich Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Bronchitis mit COPD und vergleichsweise schwerer COPD-Symptomatik eingeschlossen: Alle Patientinnen und Patienten mussten eine COPD mit einem mittelgradigen oder schweren Obstruktionsgrad (GOLD 2 oder 3) aufweisen und zugleich mindestens 1 behandlungsbedürftige COPD Exazerbation innerhalb von 12 Monaten vor Studieneinschluss erlebt haben. Der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Bronchitis ohne COPD war für CS003 somit nicht vorgesehen. Damit ist die bewertungsgegenständliche Population nur anteilig in dieser Studienpopulation abgebildet. Weitere Unterschiede zu Valipour 2020 bestanden beispielsweise darin, dass der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)-Score wenigstens 25 % und der CAT-Score insgesamt wenigstens 10 Punkte betragen musste. Ein Unterschied im Studienablauf bestand darin, dass jeweils keine Probenentnahmen im Rahmen der Bronchoskopien zur Behandlung der jeweiligen Lungenflügel erfolgte und auch keine 3. Bronchoskopie für diesen Zweck vorgenommen wurde.

Primärer Endpunkt der Studie ist „Sicherheit“ im Sinne der Inzidenz präspezifizierter SUEs innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 12 Monaten [21]. Weitere geplante patientenrelevante Endpunkte sind unter anderen: krankheitsbezogene Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Re-Hospitalisierungen.

Eine 1-jährige Nachbeobachtung ist mit Datenstand September 2020 für 15 Patientinnen und Patienten abgeschlossen [22]. Gemäß Studienregistereintrag wird die Studie bis August 2024 mit einer dann 5-jährigen Nachbeobachtungszeit laufen [14].

CS004

Bei der noch laufenden Studie CS004 handelt es sich ebenfalls um eine prospektive, multizentrische, 1-armige Fallserie zur Sicherheit und allgemeinen Machbarkeit der Methode. In der Zeit von Oktober 2018 bis Dezember 2019 wurden insgesamt 10 Patientinnen und Patienten an 3 Studienzentren in Kanada rekrutiert und mit IRE behandelt. Die Ein- und Ausschlusskriterien inklusive den Studienabläufen (beispielsweise 3 Bronchoskopien) entsprechen denen von Valipour 2020. Die 1-jährige Nachbeobachtung ist mit Datenstand September 2020 für 7 Patientinnen und Patienten abgeschlossen [24].

Als primärer Endpunkt werden mit dem Medizinproduktesystem verbundene SUEs über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten definiert (siehe beispielsweise [15,23]). Darüber hinaus sollen unter anderem Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten krankheitsbezogene

Symptomatik, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben werden.

Studien ohne Ergebnisse

CS005

Im Übermittlungsformular ist diese Studie korrekt beschrieben als 1-armige, prospektive, multizentrische (derzeit in Deutschland und Österreich), registerbasierte Beobachtungsstudie, die gemäß Studienregistereintrag [16] im Januar 2020 begonnen hat und bis Dezember 2025 laufen soll. Als einziges Einschlusskriterium für die geplanten N = 100 Patientinnen und Patienten ist angegeben, dass eine moderate oder schwere chronische Bronchitis vorliegen soll. Darüber hinaus wird lediglich mit Verweis auf die Gebrauchsanweisung zum Medizinproduktesystem auf zu berücksichtigende Kontraindikationen hingewiesen [27]. Daten zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten sollen erhoben werden: (S)UEs, krankheitsbezogene Symptomatik, Exazerbationen sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das Follow-up soll 2 Jahre betragen.

The RheSolve Study

Gemäß Studienprotokoll [25] handelt es sich um eine RCT, in der die IRE im Vergleich zu einer Sham-Behandlung bei 270 Patientinnen und Patienten ≥ 35 Jahre mit COPD Schweregrad GOLD 1 bis 3 und moderater bis schwerer chronischer Bronchitis untersucht werden soll. Gemäß Übermittlungsformular befindet sich diese Studie in der Registrierungsphase. Ein Studienregistereintrag ist inzwischen verfügbar [26]. Da im Übermittlungsformular diese Studie als geeignet genannt wird, den Nutzenbeleg zu erbringen, wird sie in Kapitel 4 kommentiert.

2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien

2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen

Im Übermittlungsformular wurden Ergebnisse für folgende Endpunkte bzw. Instrumente berichtet: mit der Prozedur und mit dem Medizinproduktesystem verbundene SUEs beziehungsweise SUEs und UEs, Becherzellhyperplasie-Score, SGRQ, CAT, Krankenhausaufenthalte und Lungenfunktion.

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der IRE ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf die Schädlichkeit der IRE schließen. Zwar ist, wie im Übermittlungsformular dargelegt, zu erwarten, dass Patientinnen und Patienten, die sich der IRE im Rahmen einer Bronchoskopie unterziehen, (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse wie Exazerbationen und Bluthusten entwickeln können. Ob solche Ereignisse einen möglichen Nutzen der Methode überwiegen, lässt sich auf Basis der vorgelegten (nicht vergleichenden) Daten jedoch nicht untersuchen.

2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen

Im Übermittlungsformular in Abschnitt IIIA.5.7 wurden keine anderen aussagekräftigen Unterlagen für die Bewertung dargestellt.

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

2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Im Übermittlungsformular wird in Abschnitt IIIA.5.8 ausgeführt, dass „die in den bisherigen Studien erhobenen klinischen Daten [die] Sicherheit und Wirksamkeit“ der IRE bestätigen. Mit Verweis auf die vorliegenden Studienergebnisse wird dargelegt, dass „eine signifikante Mehrheit der behandelten Patienten im allgemeinen eine klinisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität“ erfahre. Darüber hinaus sei „der Wirkmechanismus der Therapie [...] bestätigt“. Die Daten würden „auch die Hypothese [unterstützen], dass die Behandlung zu einer Verringerung der Schleimansammlung führt und dadurch die Symptome der chronischen Bronchitis lindert“. Unerwünschte Ereignisse seien „akzeptabel und entsprechen den Erwartungen für diese Patientenpopulation, die sich mehreren bronchoskopischen Eingriffen unterzieht“. Zudem sei wichtig, dass die IRE „keine Atemwegsstenose oder andere strukturelle Schäden auslöst, die zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion führen könnten“. Zusammenfassend biete die IRE „einen signifikanten klinischen Nutzen“.

2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Für die Bewertung standen 1 Analyse gepoolter Daten aus 2 Fallserien sowie Zwischenergebnisse aus 2 noch nicht abgeschlossenen Fallserien zur Verfügung. Zu 1 weiteren laufenden Fallserie und 1 RCT lagen noch keine Ergebnisse vor. Die Ergebnissicherheit der Fallserien ist jeweils als minimal einzustufen (Evidenzstufe IV gemäß Verfahrensordnung des G-BA [1]), während für die RCT eine mindestens mäßige Ergebnissicherheit erwartet wird.

Wie bereits in Abschnitt 2.3.2 ausgeführt, können Daten aus Fallserien oder anderen nicht vergleichenden Studien zur Intervention nur dann den Nutzen einer Methode im Vergleich zur Standardbehandlung belegen, wenn i) ein Vergleich mit Daten zur Standardbehandlung vorgelegt wird und ii) dieser Vergleich einen Unterschied zeigt, der so groß ist, dass bei Berücksichtigung von Zufall und Störgrößeneinfluss ein Effekt anzunehmen ist, der einem mindestens vergleichbaren Nutzen entspricht [3,17]. Grundsätzlich sind auch für die Bewertung von Unwirksamkeit oder Schädlichkeit vergleichende Daten erforderlich. Auf Basis von Fallserien kann nur in Einzelfällen die Schädlichkeit als belegt angesehen werden, beispielsweise aufgrund der beobachteten Häufigkeit und Schwere von Komplikationen, die sich eindeutig der Intervention zuordnen lassen.

Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der IRE ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf Schädlichkeit der

IRE schließen. Zwar ist, wie im Übermittlungsformular dargelegt, zu erwarten, dass Patientinnen und Patienten, die sich der IRE im Rahmen einer Bronchoskopie unterziehen, (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse wie Exazerbationen und Bluthusten entwickeln können. Ob solche Ereignisse einen möglichen Nutzen der Methode überwiegen, lässt sich auf Basis der vorgelegten (nicht vergleichenden) Daten jedoch nicht untersuchen.

Damit können in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h SGB V die eingereichten Fallserien weder den Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode erkennen lassen.

3 Bewertung gemäß § 137h SGB V

Die vorliegenden Bewertungsunterlagen beziehen sich auf eine Bewertung gemäß § 137h SGB V für die Methode der irreversiblen Elektroporation (IRE) bei Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD Schweregrad GOLD 1 bis 3, deren Symptomatik trotz leitliniengerechter Therapie weiterbesteht. Die IRE soll hierbei als zusätzliche Behandlung zur bisherigen Standardtherapie angewendet werden.

Für die Bewertung standen 1 Analyse gepoolter Daten aus 2 Fallserien sowie Zwischenergebnisse aus 2 noch nicht abgeschlossenen Fallserien zur Verfügung. Darüber hinaus wurde auf 2 Studien verwiesen, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen, darunter 1 RCT.

Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der IRE ließen sich aus den übermittelten Daten nicht ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf Schädlichkeit der IRE schließen.

Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h auf Basis der eingereichten Unterlagen weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der IRE bei chronischer Bronchitis erkennen.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie

Auf Ausführungen hinsichtlich möglicher Eckpunkte einer Erprobungsstudie wird im Übermittlungsformular verzichtet und es wird stattdessen in Abschnitt IV auf das mit den Unterlagen eingereichte Studienprotokoll der Studie RheSolve [25] verwiesen. Entgegen der zum Zeitpunkt der Informationsübermittlung aktuellen Angaben im Übermittlungsformular (Abschnitte III.A.5.4, S.48, III.A.5.5, S.50) ist die Studie inzwischen registriert [26]. Die „Eckpunkte der Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll“ (Abschnitt IV.A.1, S.77) sind daher beiden Referenzen zu RheSolve entnommen und im Folgenden zusammenfassend dargestellt. Die aufgeführten Quellen- und Seitenangaben beziehen sich jeweils auf die Abschnitte im Studienprotokoll (sofern nicht anders angegeben).

Studientyp

Gemäß den Angaben im Studienprotokoll ist die Studie RheSolve als prospektive, multizentrische RCT mit Verblindung von Patientin bzw. Patient und den Endpunkterhebenden konzipiert [25, S.13 sowie S.16].

Studienpopulation

Eingeschlossen werden sollen Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Bronchitis und einer COPD mit dem Schweregrad GOLD 1 bis 3 (im Studienprotokoll definiert als „ $FEV_1/FVC < 0,7$ “ und „pre-procedure post-bronchodilator FEV_1 percent predicted of $\geq 30\%$ “ [25, S.9]). Zudem ist ein Mindestalter von 35 Jahren gefordert und die Patientinnen und Patienten sollen ehemalige Rauchende sein, welche seit mindestens 6 Monaten rauchfrei sind. Außerdem sollen sie, obwohl sie sich seit mindestens 8 Wochen in einer leitlinienentsprechenden medikamentösen Behandlung befinden, weiterhin symptomatisch sein, was über eine geforderte Mindestsumme der ersten beiden Fragen des CAT (Husten- und Schleimsymptomatik) abgebildet werden soll [25, S.8f]. An einer anderen Stelle des Studienprotokolls werden weitere Einschlusskriterien genannt [25, S.17f]. Als Ausschlusskriterien werden unter anderem Personen mit Asthma, mit schwererem Lungenemphysem oder mit Lungenimplantaten bzw. -prothesen genannt [25, S.18f].

Intervention und Vergleichsintervention

In den Abschnitten 5 und 7 des Studienprotokolls wird als Prüfindervention die IRE gemäß Gebrauchsanweisung genannt [25, S.13 sowie S.22]. Die Intervention umfasst dabei 2 bronchoskopische Behandlungen, zuerst die Behandlung des rechten, ca. 4 Wochen später die des linken Lungenflügels. Als Vergleichsintervention wird eine Scheinbehandlung vorgeschlagen [25, S.14]. Die Anwendung der Methode und Anzahl der Behandlungen erfolgen dabei wie im Interventionsarm, das Gerät erzeugt jedoch keine elektrischen Felder. Die leitlinienkonforme medikamentöse Behandlung wird in beiden Studienarmen auch nach Studieneinschluss fortgeführt [25, S.28].

Studienziel und Endpunkte

Als Ziel der Studie ist in Kapitel 4 des Studienprotokolls die Erfassung des Nutzens und des Schadens der Behandlung von Symptomen chronischer Bronchitis mittels der IRE bei erwachsenen COPD-Patientinnen und -Patienten mit moderater bis schwerer chronischer Bronchitis genannt [25, S.13]. Aus den weiteren Angaben des Protokolls (beispielsweise Abschnitt 10.2 des Studienprotokolls) ist die Hypothese zu entnehmen, dass der Einsatz der angefragten Methode zu einer niedrigeren Symptomatik als der Nichteinsatz führt (operationalisiert über die mittlere Veränderung des CAT-Gesamtscores [25, S.35]). Weitere Endpunkte der Studie, wie unter anderem COPD-Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse sind im Studienprotokoll in den Abschnitten 8 [25, S.29ff] und 10 [25, S.38] aufgeführt. Als Nacherhebungszeitpunkte sind unter anderem 6, 9, 12, 18 und 24 Monate genannt [25, S.27].

Fallzahl- und Studienplanung

Dem Studienprotokoll in Abschnitt 10.2 folgend soll die Auswertung des primären Endpunkts Symptomatik, erhoben über den CAT-Gesamtscore, über die mittlere Veränderung seit Studienbeginn zu den Monaten 6, 9 und 12 mittels Kovarianzanalyse unter Berücksichtigung des Wertes zu Studienbeginn sowie der FEV₁-Kategorie erfolgen [25, S.35]. Die Fallzahlplanung wurde gemäß Studienprotokoll vereinfacht für die Durchführung eines t-Tests unter den folgenden Annahmen durchgeführt: Der erwartete Unterschied zwischen Intervention und Kontrolle soll in der zweifachen Höhe der verwendeten Minimal important Difference (MID) des CAT-Gesamtscores liegen (4 Skalenpunkte Unterschied bei einer Standardabweichung von 8 in beiden Studienarmen [25, S.36]). Bei einem Signifikanzniveau von 5 % und einer Power von 95 % sowie unter Berücksichtigung möglicher fehlender Werte von 12 % ergibt sich bei einer Randomisierung im Verhältnis 2:1 auf den Interventions- bzw. Kontrollarm gemäß Studienprotokoll eine geschätzte Fallzahl von insgesamt 270 Personen [25, S.36].

Gemäß den Ausführungen im Studienprotokoll ist eine internationale Probandenrekrutierung in bis zu 40 Studienzentren in den USA, Kanada und Europa vorgesehen [25, S.14]. Im Registereintrag ist August 2023 als Abschluss der primären Hypothesentestung sowie Januar 2024 als Studienabschluss angegeben [26]. Angaben zu den Gesamtkosten werden nicht gemacht. Im Abschnitt 10.2 des Studienprotokolls wird lediglich eine geplante Interimsanalyse für den Zeitpunkt angeführt, zu dem für 120 der eingeschlossenen Personen eine CAT-Erhebung nach 12 Monaten vorliegt [25, S.36f]. Ungeachtet von deren Ergebnis soll die Studienrekrutierung und Datenerhebung wie geplant fortgesetzt und abgeschlossen werden [25, S.37]. Ausweislich den Angaben im Studienprotokoll in Abschnitt 7.7 erhalten Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe die Möglichkeit, nach einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten in den Interventionsarm zu wechseln und sich einer IRE zu unterziehen [25, S.25f].

Entsprechend den Angaben in Abschnitt 11.1 des Studienprotokolls soll die Studie gemäß den US-amerikanischen IDE-Vorgaben (Investigational Device Exemptions) unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice (GCP) durchgeführt werden [25, S.42].

4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Im Folgenden wird die im beigefügten Studienprotokoll dargelegte Studie in ihren Eckpunkten kommentiert, gefolgt von einer zusammenfassenden Darstellung der Konsequenzen.

Studientyp

Das gewählte Studiendesign einer randomisierten kontrollierten und doppelt verblindeten Studie ist nachvollziehbar und sinnvoll.

Zielpopulation

Zu der im Studienprotokoll aufgeführten Studienpopulation ist Folgendes zu kommentieren: Zwar werden den Angaben im Übermittlungsformular zufolge als Zielpopulation der IRE auch Personen mit chronischer Bronchitis ohne COPD gesehen (siehe beispielsweise Abschnitt II.1.1). Bei Patientinnen und Patienten mit einer moderaten bis schweren Bronchitis liegt jedoch auch häufig eine Lungenobstruktion vor [28], sodass ein Großteil der angefragten Zielpopulation mit der geplanten Studienpopulation abgedeckt scheint. Da im Fokus der IRE die Ablation von mucosa-produzierenden Atemwegszellen liegt, welche für die Husten- und Schleimsymptomatik der chronischen Bronchitis unabhängig von einer Atemwegsobstruktion verantwortlich sind, erscheint es plausibel, von ähnlichen Effekten der IRE auf Patientinnen und Patienten mit chronischer Bronchitis unabhängig von einer möglichen daneben bestehenden Obstruktion auszugehen. Vor diesem Hintergrund scheint eine ausreichend hohe Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie RheSolve auf die angefragte Zielpopulation gegeben zu sein.

Auch mit Blick auf die Fokussierung der Studie „RheSolve“ auf ehemalige aktive Raucherinnen und Raucher liegen keine Anhaltspunkte vor, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Niemals-Rauchende sprechen. Die neben dem Tabakkonsum existierenden weiteren Risikofaktoren für eine chronische Bronchitis mit oder ohne COPD (wie berufliche Expositionen mit Dämpfen, Chemikalien oder Staub) führen zu einem Krankheitsbild, das dem einer durch Tabakkonsum induzierten Erkrankung sehr ähnlich scheint und gleichartig behandelt wird [6,7].

Intervention und Vergleichsintervention

Auch den Angaben im Studienprotokoll zur Intervention und Vergleichsintervention kann weitestgehend gefolgt werden. An dieser Stelle sollte jedoch darauf geachtet werden, die Vergleichsintervention in Form einer Scheinbehandlung insbesondere mit Blick auf die Bronchoskopie so zu gestalten, dass möglichst wenig UEs verursacht werden, ohne dabei die Verblindung der Patientin bzw. des Patienten zu gefährden. Die Vermeidung von

Bronchoskopie-vermittelten UEs im Kontrollarm ist auch wichtig, um eine möglichst unverzerrte Effektschätzung für diesen Endpunkt zu ermöglichen.

Studienziel und Endpunkte

Dem im Studienprotokoll genannten Studienziel der Erfassung des Nutzens bzw. Schadens der IRE im Vergleich zu einer Scheinbehandlung bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Bronchitis kann gefolgt werden. Der im Studienprotokoll benannte primäre Endpunkt, die Symptomatik gemessen über den CAT, ist grundsätzlich plausibel. Das Instrument scheint valide, da sowohl Aspekte der chronischen Bronchitis als auch der COPD erfasst werden.

Fallzahl- und Studienplanung

Die Größenordnung der geplanten Fallzahl ist geeignet, um beim primären Endpunkt den erwarteten Effekt nachweisen zu können. Die im Studienprotokoll erwartete Effektgröße würde zudem unter den angenommenen Standardabweichungen auf Basis der standardisierten Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g als klinisch relevant eingeordnet werden. Dass für den primären Endpunkt Daten nach 6, 9 und 12 Monaten erfasst werden sollen, ist sinnvoll; auch der darüber hinaus andauernden Nachbeobachtung von 24 Monaten kann gefolgt werden, um trotz des möglichen Wechsels von der Kontrollbehandlung auf die Intervention die Dauerhaftigkeit der Veränderungen abschätzen zu können. Ein randomisierter Vergleich der Studiengruppen wird nach dem Behandlungswechsel jedoch voraussichtlich nicht mehr gegeben sein.

Zusammenfassung

Die Studie RheSolve wird als grundsätzlich geeignet angesehen, einen Nutznachweis der angefragten Methode in der im Übermittlungsformular definierten Patientenpopulation zu erbringen. Unter der Prämisse, dass die Studie RheSolve wie geplant durchgeführt und abgeschlossen wird, wird eine separate Erprobungsstudie derzeit nicht als erforderlich angesehen.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Die Erfolgsaussichten der grundsätzlich für einen Nutznachweis geeigneten Studie RheSolve sind insgesamt als gut einzuschätzen. Bei einer Prävalenz der chronischen Bronchitis in der Bevölkerung von ca. 10 % (siehe beispielsweise [28,29]) ist prinzipiell zu erwarten, dass eine genügend große Zahl von Patientinnen und Patienten mit dem entsprechenden Krankheitsbild zu rekrutieren ist. Zudem ist anzunehmen, dass Personen mit moderater bis schwerer chronischer Bronchitis, die trotz leitliniengerechter pharmakologischer Behandlung symptomatisch bleiben, einen hohen Leidensdruck und somit ein hohes Interesse an einer Studienteilnahme haben könnten, auch wenn die Scheinbehandlung im Kontrollarm nicht völlig nebenwirkungsfrei sein wird.

Einschränkend muss jedoch berücksichtigt werden, dass die zu rekrutierenden Patientinnen und Patienten mit der Zielerkrankung häufig bereits älter sind und typische Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen [7], die insbesondere deren Eignung für eine Vollnarkose einschränken können. Möglichen Rekrutierungsschwierigkeiten scheint mit der geplanten großen Anzahl von bis zu 40 Studienzentren in den USA, Kanada und Europa begegnet zu werden. Diese geplante Vielzahl an Studienzentren macht es notwendig darauf zu achten, dass das Patientenmanagement durch geeignete Empfehlungen möglichst konkret standardisiert wird.

Eine Erprobungsstudie im deutschen Versorgungskontext, die sich an Eckpunkten der Studie RheSolve orientiert, ist im Grundsatz möglich. Dies erscheint aber insbesondere vor dem Hintergrund einer deutlich geringeren Verfügbarkeit an Studienzentren weniger sinnvoll. Die IRE scheint in Deutschland noch nicht sehr verbreitet zu sein, sodass deutlich weniger nationale Studienzentren als bei der internationalen Studie RheSolve teilnehmen würden. Bei einer angenommenen Anzahl von 5 Studienzentren in Deutschland und ähnlichen Rekrutierungszahlen pro Zentrum, wie sie für die Studie RheSolve geschätzt werden, würde ein Abschluss der Erprobungsstudie erst nach frühestens 10 Jahren erwartet werden können (im Vergleich zu den angegebenen 3 Jahren der Studie RheSolve).

Des Weiteren wären etwa folgende Kosten zu bedenken: Für eine Erprobungsstudie in Anlehnung an die Studie RheSolve (hier: 270 Studienteilnehmer als Kalkulationsgrundlage) und mittlerem Aufwand ließe sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5500 € je Teilnehmerin und Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen ließen sich geschätzte Studienkosten von ca. 1,5 Millionen € berechnen.

Primär aufgrund des deutlich höheren Zeitaufwands einer Erprobungsstudie in Deutschland erscheint es insgesamt sinnvoller, stattdessen die Ergebnisse der Studie RheSolve abzuwarten.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Thoraxklinik-Heidelberg gGmbH der Universitätsklinik Heidelberg. Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Bezeichnung der Methode: Endoskopische Ablation mittels gepulster, elektrischer Felder bei chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD [unveröffentlicht]. 2020.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
4. GMED. EC Certificate N° 35782 rev. 0; Approval of full Quality Assurance System; Annex II excluding section 4 Directive 93/42/EEC concerning medical devices; Airway treatment system intended for soft tissue ablation using pulse electric fields; Manufacturer: Gala Therapeutics [unveröffentlicht]. 2019.
5. Gala Therapeutics. RheOx Catheter Models GTI005-01 and GTI005-02; Instructions for Use (IFU) [unveröffentlicht].
6. Kardos P, Dinh QT, Fuchs KH et al. [Guidelines of the German Respiratory Society for Diagnosis and Treatment of Adults Suffering from Acute, Subacute and Chronic Cough]. *Pneumologie* 2019; 73(3): 143-180. <https://dx.doi.org/10.1055/a-0808-7409>.
7. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O et al. [Guideline for the Diagnosis and Treatment of COPD Patients - Issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Austrian Society of Pneumology]. *Pneumologie* 2018; 72(4): 253-308. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0043-125031>.
8. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Dürfen Codes, die im 'Exkl.' eines Kodes genannt werden, gleichzeitig mit diesem verwendet werden? (ICD-10-GM Nr. 1008) [online]. [Zugriff: 11.12.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/kodierfrage/Duerfen-Kodes-die-im-Exkl.-eines-Kodes-genannt-werden-gleichzeitig-mit-diesem-verwendet-werden-ICD-10-GMnbspNr.nbsp1008/>.
9. Valipour A, Fernandez-Bussy S, Ing AJ et al. Bronchial Rheoplasty for Treatment of Chronic Bronchitis. Twelve-Month Results from a Multicenter Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(5): 681-689. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.201908-1546OC>.
10. Gala Therapeutics. Clinical Evaluation Report, RheOx with the RheOx Catheter, G3.5; CER-00001 [unveröffentlicht]. 2020.

11. Gala Therapeutics. A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the Gala Airway Treatment System on Patients with Chronic Bronchitis in Australia [online]. 2018 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=372426>.
12. Gala Therapeutics. Gala FIH Feasibility Study for the Treatment of Chronic Bronchitis [online]. 2020 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03107494>.
13. Gala Therapeutics. Clinical Study Report; Gala OUS Feasibility Clinical Studies CS001 and CS002 [unveröffentlicht]. 2020.
14. Gala Therapeutics. Gala Early Feasibility Study of RheOx (Gala_EFS) [online]. 2019 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03631472>.
15. Gala Therapeutics. Gala Treatment for Chronic Bronchitis in Canada [online]. 2020 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03385616>.
16. Gala Therapeutics. RheOx Registry Study in Europe [online]. 2020 [Zugriff: 15.12.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04182841>.
17. Glasziou P, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
18. Gala Therapeutics. A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the Gala Airway Treatment System on Patients with Chronic Bronchitis in Australia; study CS001; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2017.
19. Gala Therapeutics. A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the Gala Airway Treatment System on Patients with Chronic Bronchitis; study CS002; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2017.
20. Valipour A, Ing A, Williamson J et al. Bronchial Rheoplasty For Treatment of Chronic Bronchitis: 6 Month Results from a Prospective Multi-Center Study. *Eur Respir J* 2019; 54(Suppl 63): RCT448. <https://dx.doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.RCT448>
21. Gala Therapeutics. A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the RheOx on Patients with Chronic Bronchitis in the United States; study CS003; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2019.
22. Gala Therapeutics. A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the RheOx on Patients with Chronic Bronchitis in the United States; study CS003; Study Update Report [unveröffentlicht]. 2020.
23. Gala Therapeutics. A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the Gala Airway Treatment System on Patients with Chronic Bronchitis in Canada; study CS004; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2017.

24. Gala Therapeutics. A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the Gala Airway Treatment System on Patients with Chronic Bronchitis in Canada; study CS004; Study Update Report [unveröffentlicht]. 2020.
25. Gala Therapeutics. The RheSolve Study; A Clinical Evaluation of Bronchial Rheoplasty for the Treatment of the Symptoms of Chronic Bronchitis in Adult Patients with COPD; study CS006; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2020.
26. Gala Therapeutics. Clinical Study of the RheOx Bronchial Rheoplasty System in Treating the Symptoms of Chronic Bronchitis (RheSolve) [online]. 2021 [Zugriff: 11.01.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04677465>.
27. Gala Therapeutics. CS005 RheOx European Post-Market Clinical Study [unveröffentlicht]. 2019.
28. Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(3): 228-237. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.201210-1843CI>.
29. Robert Koch-Institut. Chronische Bronchitis. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012" [online]. 2014 [Zugriff: 21.12.2020]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsF/Geda2012/Chronische_Bronchitis.pdf;jsessionid=203FC6C045799AE5D9F35694B24E689B.internet051?_blob=publicationFile.

Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Diese Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020 erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

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

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich 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 für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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