

Gezielte Lungendeneravierung durch Katheterablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung



RAPID REPORT

Projekt: N25-09

Version: 1.0

Stand: 15.05.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2244

DOI: 10.60584/N25-09

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Gezielte Lungendenergieung durch Katheterablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.01.2026

Interne Projektnummer

N25-09

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/N25-09>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Gezielte Lungendenergieung durch Katheterablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung; Rapid Report [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/N25-09>.

Schlagwörter

Denervation, Lungenkrankheiten – Chronisch Obstruktive, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords

Denervation, Pulmonary Disease – Chronic Obstructive, Benefit Assessment, Systematic Review

Dieser Rapid Report wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Revierinnen und Reviewer zur Offenlegung von Beziehungen sind in Anhang C dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Matthias Hecker, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Gießen

Das IQWiG dankt dem externen Beteiligten für seine Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Simone Ohlwein
- Daniel Fleer
- Charlotte Guddat
- Katharina Hirsch
- Tatjana Hermanns
- Ulrike Paschen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
Kernaussage	xi
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	2
3 Projektverlauf.....	3
4 Methoden	4
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung.....	4
4.1.1 Population	4
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	4
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	4
4.1.4 Studientypen	4
4.1.5 Studiendauer	4
4.1.6 Publikationssprache	4
4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	5
4.2 Informationsbeschaffung.....	5
4.2.1 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien.....	5
4.2.2 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene	6
4.2.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung.....	6
4.3 Informationsbewertung und -synthese	7
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	7
4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	8
4.3.3 Metaanalysen	8
4.3.4 Sensitivitätsanalysen	10
4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	10
4.3.6 Aussagen zur Beleglage	10
5 Ergebnisse	12
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	12
5.1.1 Bibliografische Datenbanken	12
5.1.2 Studienregister	13
5.1.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken	14

5.1.3.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente.....	14
5.1.3.2	Anwendung weiterer Suchtechniken	14
5.1.4	Resultierender Studienpool.....	14
5.1.5	Studien ohne berichtete Ergebnisse	15
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	15
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	15
5.2.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials	26
5.3	Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte.....	26
5.3.1	Mortalität	27
5.3.2	Exazerbationen	29
5.3.3	Atemnot.....	34
5.3.4	COPD-Symptomatik.....	36
5.3.5	Körperliche Belastbarkeit	38
5.3.6	Gesundheitszustand	39
5.3.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	41
5.3.8	Nebenwirkungen	45
5.4	Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse.....	48
6	Einordnung des Arbeitsergebnisses.....	51
6.1	Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext	51
6.2	Bewertung der Relevanz der laufenden Studien, insbesondere AIRFLOW-4, für die Bewertung der auftragsgegenständlichen Methode	53
7	Fazit	58
8	Literatur	59
9	Studienlisten	65
9.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	65
9.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen....	65
Anhang A	Suchstrategien	66
A.1	Bibliografische Datenbanken	66
A.2	Studienregister.....	68
Anhang B	Ergänzende Informationen	70
B.1	Ergänzend berichtete Ergebnisse zu Nebenwirkungen in AIRFLOW-3 und AIRFLOW-2	70
B.2	Ergänzend berichtete wesentliche Einschlusskriterien der Studien AIRFLOW-2 und AIRFLOW-3, AIRFLOW-4 und NCT05799664	73
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	75

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	5
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	11
Tabelle 3: Ergebnis der Relevanzprüfung der Studien aus vorangegangenen Bewertungen..	12
Tabelle 4: Studienpool der Nutzenbewertung.....	15
Tabelle 5: In der Informationsbeschaffung identifizierte randomisierte kontrollierte Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	20
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	22
Tabelle 8: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	23
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen inklusive Studien- und Therapieabbruch.....	25
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	26
Tabelle 11: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	27
Tabelle 12: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Mortalität	28
Tabelle 13: Ergebnisse zur Gesamtmortalität	29
Tabelle 14: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Exazerbationen.....	29
Tabelle 15: Ergebnisse – Exazerbationen.....	31
Tabelle 16: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Atemnot	34
Tabelle 17: Ergebnisse zur Atemnot – Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt im mMRC.....	35
Tabelle 18: Ergebnisse zur Atemnot – stetige Analysen	35
Tabelle 19: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: COPD-Symptomatik.....	36
Tabelle 20: Ergebnisse zur COPD-Symptomatik.....	37
Tabelle 21: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Körperliche Belastbarkeit.....	38
Tabelle 22: Ergebnisse zum Endpunkt körperliche Belastbarkeit.....	39
Tabelle 23: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesundheitszustand.....	40
Tabelle 24: Ergebnisse – Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....	40
Tabelle 25: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesundheitsbezogene Lebensqualität	41
Tabelle 26: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	43
Tabelle 27: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Nebenwirkungen.....	45

Tabelle 28: Ergebnisse zum Endpunkt Nebenwirkungen.....	47
Tabelle 29: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	48
Tabelle 30: Häufige SUEs ^a (AIRFLOW-3).....	70
Tabelle 31: Häufige SUEs (AIRFLOW-2)	72
Tabelle 32: Vergleich wesentlicher Einschlusskriterien der AIRFLOW-2, AIRFLOW-3, AIRFLOW-2 und NCT05799664.....	73

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion	13
Abbildung 2: Forest Plot zum Endpunkt schwere Exazerbationen	33
Abbildung 3: Forest Plot zum Endpunkt mittelschwere und schwere Exazerbationen.....	33
Abbildung 4: Forest Plot zum Endpunkt Atemnot erhoben mittels mMRC.....	36
Abbildung 5: Forest Plot zum Endpunkt COPD-Symptomatik erhoben mittels CAT	38
Abbildung 6: Forest Plot zum Endpunkt COPD-spezifische Lebensqualität erhoben mittels SGRQ-C.....	44
Abbildung 7: Forest Plot zum Endpunkt respiratorische, thorakale und mediastinale SUEs (SOC)	47
Abbildung 8: Forest Plot zum Endpunkt gastrointestinale SUEs (SOC).....	48

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AECOPD	Acute Exacerbation of COPD (akute Exazerbation der COPD)
CAT	COPD Assessment Test
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CWRE	Constant Work rate Cycle Ergometry (Ergometrie mit konstanter Arbeitsbelastung)
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensionen
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in 1 Second (forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen)
FVC	Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GOLD	Global Initiative for chronic obstructive Lung Disease
HR	Hazard Ratio
ICS	inhalative Kortikosteroide
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LABA	Long-acting Beta-2-Agonist (lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
LAMA	Long-acting muscarinic Antagonist (lang wirksames Anticholinergikum)
MCS	Mental Component Summary (psychischer Summenscore) des SF-36
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten
mMRC	modified Medical Research Council (Atemnot-Fragebogen)
MWD	Mittelwertdifferenz
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OR	Odds Ratio
PCS	Physical Component Summary (psychischer Summenscore) des SF-36
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
RV	Residualvolumen

Abkürzung	Bedeutung
SABA	Short-acting Beta-2-Agonist (kurz wirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
SAMA	Short-acting muscarinic Antagonist (kurz wirksames Anticholinergikum)
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form 36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SGRQ-C	St. George's Respiratory Questionnaire COPD
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TDI	Transitional Dyspnoe Index
TLC	Total Lung Capacity (Gesamtlungenkapazität)
TLD	Targeted Lung Denervation (gezielte Lungendenerverung)
uLABA	Ultra long-acting Beta-2-Agonist (sehr lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum)
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

Kernaussage

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit gezielter Lungendenergieung durch Katheterablation zusätzlich zu einer leitliniengerechten Therapie im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten Behandlung

bei Patientinnen und Patienten mit medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbarer mäßiger bis schwerer COPD.

Fazit

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 2 relevante randomisierte kontrollierte Studien identifiziert (AIRFLOW-2 und -3), die bereits aus den vorangegangenen Bewertungen bekannt waren. In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich für die gezielte Lungendenergieung durch Katheterablation zusätzlich zu einer leitliniengerechten Therapie im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbarer mäßiger bis schwerer COPD kein Anhaltspunkt für einen Nutzen. Es ist anzunehmen, dass dieses Ergebnis hinsichtlich der leitliniengerechten Versorgung mittels lang wirksamer Anticholinergika, lang wirksamer Beta-2-Sympathomimetika und inhalativer Kortikosteroide (und Roflumilast) weitgehend auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist, wohingegen dies für weitere Therapieeskalationen nur eingeschränkt der Fall war.

Es ist als unwahrscheinlich einzuschätzen, dass die laufende Studie AIRFLOW-4 aussagekräftige Erkenntnisse zum Nutzen der Methode liefern kann. Die Population der AIRFLOW-4 bildet nur einen Teil der Population der Fragestellung ab, nämlich diejenigen mit einem Residualvolumen $\geq 175\%$ des Solls und einem Emphysem-Anteil $\leq 20\%$. Der erwartbare Anteil dieser Teilpopulation an allen Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD beträgt gemäß der AIRFLOW-3 etwa 25 %. Um mit der geplanten Fallzahl von 200 Patientinnen und Patienten einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied bei Endpunkten zu Exazerbationen nachzuweisen, dürften nur etwa halb so viele Personen in der TLD-Gruppe ein Ereignis haben im Vergleich zu Personen der Vergleichsgruppe. Ein geringerer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen kann bei dieser Fallzahl nicht nachgewiesen werden. Zusätzlich ist die Ergebnissicherheit durch das unverblindete Studiendesign eingeschränkt.

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 19.12.2016 das IQWiG mit der §-137h-Bewertung H16-01 [1] zur gezielten Lungendenergieung (TLD) durch Katheterablation bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) beauftragt. Die Informationen, die hierfür vom IQWiG bewertet wurden, basierten auf der Übermittlung durch ein anfragendes Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V. Aufgrund einer unvollständigen und möglicherweise selektiven Auswahl der übermittelten Studienergebnisse war eine Bewertung der TLD nicht möglich, sodass sich für die Methode bei Patientinnen und Patienten mit mittelgradiger bis schwer COPD weder ein Nutzen noch ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten ließ.

Mit G-BA-Beschluss vom 16.03.2017 [2] wurde ein Beratungsverfahren gemäß § 137c SGB V zur TLD durch Katheterablation bei COPD eingeleitet. Am 22.03.2018 wurde das IQWiG hierzu vom G-BA mit einem Addendum beauftragt. Bewertungsgrundlage waren zusätzliche Studienergebnisse, die der G-BA vom Hersteller des Medizinprodukts erhalten und an das IQWiG weitergeleitet hatte. Das Addendum H18-02 [3] ergab einen Vorteil der ergänzenden TLD (TLD zusätzlich zur Gabe von einem lang wirksamen Anticholinergikum [LAMA]) bei COPD im Vergleich zur alleinigen LAMA-Therapie.

In seinem Beschluss vom 04.10.2018 [4] stellte der G-BA fest, dass die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Aufgrund der zu diesem Zeitpunkt noch laufenden Studie AIRFLOW-3 wurde die Bewertung gemäß § 137c SGB V jedoch vom G-BA zunächst bis zum 31.12.2023 ausgesetzt. Da bis zu diesem Datum die aussetzungsbegründende Studie jedoch nicht abgeschlossen war, verlängerte der G-BA die Aussetzung der Bewertung nach § 137c SGB V um weitere 2 Jahre bis zum 31.12.2025 [5]. Am 16.10.2025 beschloss der G-BA ein weiteres Mal eine Verlängerung der Aussetzung der Methodenbewertung, diesmal bis zum 31.03.2029 [6], da unklar war, ob mit der zu AIRFLOW-3 ermittelten Ergebnispublikation [7] bereits sämtliche bewertungsrelevante Daten vorlagen und weitere potenziell relevante laufende Studien identifiziert wurden [8].

Am 15.01.2026 hat der G-BA das IQWiG mit der Erstellung eines Rapid Reports zur Bewertung der TLD durch Katheterablation bei Patientinnen und Patienten mit medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbarer mäßiger bis schwerer COPD beauftragt. Gegenstand der Beauftragung ist es, neben ggf. vorhandener Evidenz aus einer aktuellen Literaturrecherche insbesondere die aussetzungsbegründende Studie AIRFLOW-3 zu berücksichtigen und die Ergebnisse in den deutschen Versorgungskontext einzuordnen. Darüber hinaus soll die Relevanz der laufenden Studie AIRFLOW-4 (NCT07051707) für die Bewertung der auftragsgegenständlichen Methode beurteilt werden.

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit gezielter Lungendenergieung durch Katheterablation zusätzlich zu einer leitliniengerechten Therapie im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten Behandlung

bei Patientinnen und Patienten mit medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbarer mäßiger bis schwerer COPD.

3 Projektverlauf

Der G-BA hat am 15.01.2026 das IQWiG mit der Bewertung der Methode der gezielten Lungendenergie bei Patienten mit mittelgradiger bis schwerer COPD beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurde 1 externer Sachverständiger eingebunden.

Auf Basis einer internen Projektskizze wurde ein Rapid Report erstellt. Dieser Bericht wurde an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Methoden

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden [9] erstellt.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Patientinnen und Patienten mit medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbarer mäßiger bis schwerer COPD aufgenommen.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention ist eine Behandlung mit gezielter Lungendenergie durch Katheterablation mittels Hochfrequenzenergie zusätzlich zu einer leitliniengerechten Therapie. Als Vergleichsintervention gilt eine alleinige leitliniengerechte Behandlung.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität, insbesondere COPD-Symptome, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

4.1.4 Studientypen

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

Für alle in Abschnitt 4.1.2 genannten Interventionen und alle in Abschnitt 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

4.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindestdauer der Nachbeobachtung von 6 Monaten.

4.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 1 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Patientinnen und Patienten mit medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbarer mäßiger bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung
E2	Prüfintervention: Behandlung mit gezielter Lungendenergie durch Katheterablation mittels Hochfrequenzenergie zusätzlich zu einer leitliniengerechten Therapie
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit leitliniengerechter Therapie
E4	patientenrelevante Endpunkte zu: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität, insbesondere COPD-Symptome, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit ▪ Gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen
E5	randomisierte kontrollierte Studie
E6	Studiendauer: ≥ 6 Monate
E7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E8	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [10] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- Statements genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch ostruktive Lungenerkrankung); ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</p>	

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt.

Für die in den vorangegangenen Berichten, der §-137h-Bewertung H16-01 [1] und dem Addendum H18-02 [3], genannten (potenziell) relevanten Studien wird geprüft, ob diese unter Anwendung der für die vorliegende Nutzenbewertung geltenden Einschlusskriterien weiterhin relevant sind.

Darüber hinaus werden folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
- Aufgrund der separaten Suche in ClinicalTrials.gov, werden aus dem Suchergebnis des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Einträge dieses Registers entfernt.

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- durch den G-BA übermittelte Dokumente
- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

4.2.2 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Es ist keine zeitliche Einschränkung vorgesehen.

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [11], sowie Conference Abstract und Conference Review (Embase). Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase-Suche werden MEDLINE-Datensätze und in der Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

4.2.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken

Duplikate werden mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogrammes EndNote entfernt. Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der

Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Dokumente.

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

4.3 Informationsbewertung und -synthese

4.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht beschrieben.

Je Endpunkt wird vorzugsweise der späteste Auswertungszeitpunkt dargestellt.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten 4.3.3 bis 4.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Für Ergebnisse, die nicht in Metaanalysen einfließen, werden nur dann eigene Berechnungen durchgeführt, wenn dies zur Einschätzung der statistischen Signifikanz notwendig ist.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

Im Falle subjektiv erhobener Endpunkte ergibt sich aus einer fehlenden Patientenverblindung bereits ein endpunktspezifisch hohes Verzerrungspotenzial.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien wird aufgrund der fehlenden Randomisierung zusammenfassend grundsätzlich als hoch bewertet.

4.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien wird mithilfe des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [12] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren

(siehe Abschnitt 4.3.5). Falls vorhandene Heterogenität durch solche Faktoren zumindest zum Teil erklärt werden kann, so wird der Studienpool nach diesen Faktoren aufgespaltet und die weiteren Berechnungen erfolgen in den getrennten Studienpools. Bei statistisch nachgewiesener (unerklärter) Heterogenität ist eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll und es erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

In Abhängigkeit von der Anzahl der Studien wird zur Durchführung von Metaanalysen folgendes Standardvorgehen gewählt sofern keine klaren Gründe dagegensprechen:

- 2 Studien: Anwendung des Modells mit festem Effekt, und zwar mithilfe der inversen Varianzmethode bei stetigen Daten bzw. der Mantel-Haenszel-Methode bei binären Daten [13]. Ist die Anwendung des Modells mit festem Effekt nicht vertretbar, sollte eingeschätzt werden, ob eine bayessche Metaanalyse sinnvoll ist oder anderenfalls eine qualitative Zusammenfassung erfolgen sollte [14,15].
- 3 bis 4 Studien: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar – für die Effektmaße standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD), Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und Hazard Ratio (HR) – mithilfe einer bayesschen Metaanalyse mit nicht informativen A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter τ gemäß Lilienthal et al. [16]. Zudem erfolgt ein Abgleich mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse. Für sonstige Effektmaße ist projektspezifisch zu entscheiden, ob die Methode nach Knapp-Hartung, eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse oder ein anderes Verfahren anzuwenden ist.
- 5 Studien und mehr: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar mithilfe der Knapp-Hartung-Methode. Zunächst werden gepoolte Effekte nach der Methode von Knapp-Hartung – mit und ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur – sowie der Paule-Mandel-Methode zur Schätzung des Heterogenitätsparameters τ [17] und gepoolte Effekte nach der Methode von DerSimonian-Laird berechnet. Es wird geprüft, ob das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung (ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur) schmäler ist als das nach DerSimonian-Laird. In diesem Fall wird die Effektschätzung nach Knapp-Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur, ansonsten ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur weiterverwendet. Im Anschluss wird geprüft, ob diese Effektschätzung informativ ist. Als informativ wird die Schätzung dann bezeichnet, falls das Konfidenzintervall (des gemeinsamen Effekts) in der Vereinigung der Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. In diesem Fall wird diese Effektschätzung (nach Knapp-Hartung) zur finalen Bewertung herangezogen. Ansonsten wird eine gemeinsame Effektschätzung als nicht sinnvoll erachtet und es erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

Bei 4 oder mehr Studien wird das Prädiktionsintervall im Forest Plot mit dargestellt.

4.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftter Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.3.6).

4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter.

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.3.6).

4.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte

Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 2 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 2: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
			Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte ^a		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden 8.0 [9]).						

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publication Bias oder Outcome Reporting Bias einbezogen.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die in der vorangegangenen §-137h-Bewertung H16-01 [1] und dem Addendum H18-02 [3] als (potenziell) relevant eingestufte Studien wurden hinsichtlich ihrer Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung geprüft (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ergebnis der Relevanzprüfung der Studien aus vorangegangenen Bewertungen

Studie	Relevanz für die Bewertung	Kommentar
IPS-I [18-23]	Ausschluss mit E5: Studientyp	-
IPS-II [19,21,24]	Ausschluss mit E5: Studientyp	-
AIRFLOW-1 [19,21,25]	Ausschluss mit E5: Studientyp	-
AIRFLOW-1 Extension [19,25]	Ausschluss mit E5: Studientyp	-
AIRFLOW-2 [25-27]	Einschluss	Potenzialbegründende Studie, zum Zeitpunkt des Addendums H18-02 lag nur 1 Dokument mit Daten zu den Zeitpunkten 6 und 6,5 Monaten vor, die der Hersteller dem G-BA übermittelt hatte.
AIRFLOW-3 [28]	Einschluss	aussetzungsbelegende Studie
COPD EU Registry	Ausschluss mit E5: Studientyp	Laut Angaben der Informationsübermittlung in H16-01 als „Post-Market Registerstudie“ gekennzeichnet, ohne weitere Quellenangaben Aufgrund der Bezeichnung ist davon auszugehen, dass es sich nicht um eine RCT handelt.

5.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A.1 Die Suche fand am 17.12.2025 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 9.2.

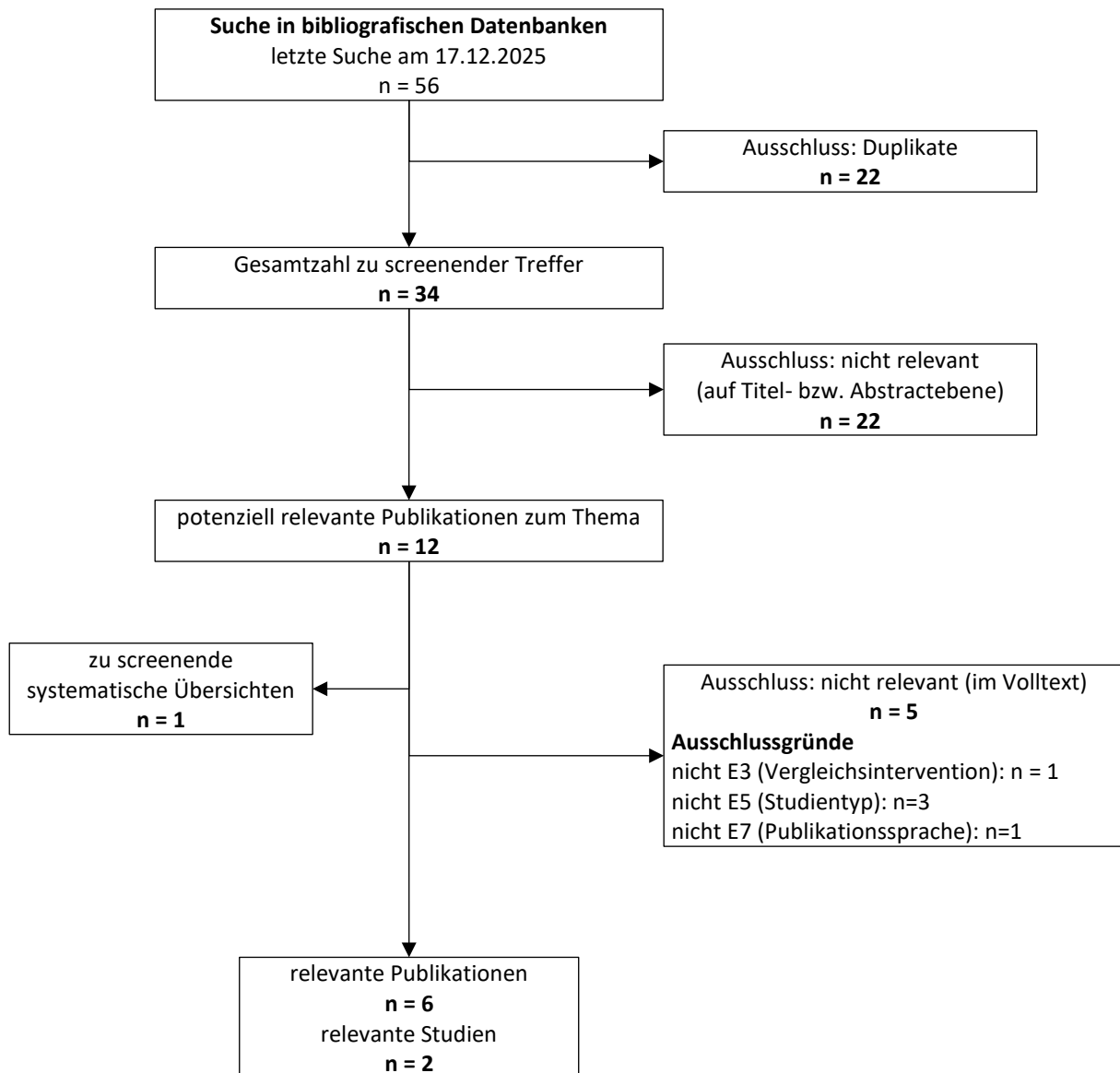


Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion

5.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden abgesehen von den durch die vorangegangenen Bewertungen bekannten Studien AIRFLOW-3 und AIRFLOW-2 (siehe Abschnitt 5.1) keine zusätzlich relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert.

In den Studienregistern wurden darüber hinaus Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt 5.1.5).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Anhang A.2 Die letzte Suche in Studienregistern fand am 17.12.2025 statt.

5.1.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

5.1.3.1 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft.

Für die vorliegende Bewertung wurden die im Rahmen der vorangegangenen §-137h-Bewertung H16-01 [1] und dem Addendum H18-02 [3] zur Verfügung gestellten (nicht öffentlichen) Dokumente verwendet. Ein vom G-BA beim Hersteller angefragter Studienbericht zur AIRFLOW-3 wurde vom Hersteller nicht zur Verfügung gestellt und lag daher nicht vor.

5.1.3.2 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich im Abschnitt 9.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

5.1.4 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 2 relevante Studien identifiziert (siehe Tabelle 4), die bereits aus den vorangegangenen Bewertungen bekannt waren (siehe Abschnitt 5.1).

Tabelle 4: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente ^a
AIRFLOW-3	ja [7,29]	ja [28] / nein	nein ^b	nein
AIRFLOW-2	ja [30-33] ^c	ja [27] / nein	nein	▪ Daten zum Zeitpunkt 6 und 6,5-Monate [26]
<p>a. vom G-BA zur Verfügung gestellte Dokumente (nicht öffentlich zugänglich) aus vorherigen Bewertungen, der §-137h-Bewertung H16-01 [1] und dem Addendum H18-02 [3]</p> <p>b. Der Studienbericht wurde vom G-BA Ende 2025 beim Hersteller angefragt, vom Hersteller jedoch nicht übermittelt.</p> <p>c. Im Supplement der Ergebnispublikation [30] sind das aktualisierte Studienprotokoll und der statistische Analyseplan enthalten.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; TLD: Targeted Lung Denervation (gezielte Lungendenergie)</p>				

5.1.5 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 5 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt. Beide Studien werden in Abschnitt 6.2 beschrieben und eingeordnet.

Tabelle 5: In der Informationsbeschaffung identifizierte randomisierte kontrollierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister-ID	Geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
AIRFLOW-4	Studienregistereintrag, NCT07051707 [34]	200	laufend (31.10.2029)
NCT05799664	Studienregistereinträge, NCT05799664 [35], ChiCTR2300069761 [36]	200	laufend (01.08.2026)

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In die vorliegende Bewertung wurde sowohl die aussetzungsbezügliche Studie AIRFLOW-3, als auch die aus den vorangegangenen Bewertungen, der §-137h-Bewertung H16-01 [1] und dem Addendum H18-02 [3] bekannte Studie AIRFLOW-2 eingeschlossen.

Bei der Studie **AIRFLOW-3** [7,28] handelt es sich um eine doppelt verblindete RCT mit 32 Studienzentren in Europa und den USA. In der Studie wird die TLD zusätzlich zur leitliniengerechten Behandlung verglichen mit einer alleinigen leitliniengerechten Behandlung

(siehe Tabelle 6 und Tabelle 7). Eingeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis sehr schwerer COPD (Forced Expiratory Volume in 1 Second [FEV₁]: 25 bis 80 % des Solls sowie FEV₁/forcierte Vitalkapazität [FVC] < 70 %, nach Bronchodilatation), die im Jahr vor Studieneinschluss trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie gemäß der Global-Initiative-for-chronic-obstructive-Lung-Disease(GOLD)-Leitlinie 2019 [37] mindestens 2 mittelschwere Exazerbationen oder mindestens 1 schwere Exazerbation mit Krankenhausaufenthalt hatten und eine relevante COPD-Symptomatik berichteten (COPD Assessment Test [CAT] ≥ 10; siehe Tabelle 8). Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter von mindestens 40 Jahren, ein (ehemaliger) Zigarettenkonsum von mindestens 10 Packungsjahren sowie eine Rauchabstinenz seit mindestens 2 Monaten vor Studieneinschluss. Ausgeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit einem schweren Emphysem, definiert als Emphysem-Anteil ≥ 50 %.

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach Studienzentrum, vorheriger Teilnahme an einem Lungenrehabilitationsprogramm und Einnahme eines inhalativen Kortikosteroids (ICS) zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Insgesamt wurden 388 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und zufällig einer Behandlung mit TLD mittels Katheterablation durch Radiofrequenzenergie (N = 198) oder einer Scheinbehandlung (N = 190) zugeteilt. Darüber hinaus erhielten beide Gruppen eine leitliniengerechte Therapie entsprechend der GOLD-Leitlinie 2019 [37]. Diese ist beschrieben als duale Bronchodilatation mittels eines lang wirksamen Anticholinergikums (LAMA) plus eines lang wirksamen Beta-2-Sympathomimetikums (LABA), bei Bedarf ergänzt um ICS und ggf. weitere respiratorische Medikation. In die AIRFLOW-3 wurden Patientinnen und Patienten mit dem Leitsymptom Exazerbationen (GOLD-Gruppe D gemäß GOLD-Leitlinie 2019 [37]) eingeschlossen, für die eine duale Bronchodilatation (LAMA + LABA) oder – bei Fortbestehen der Symptome – eine Eskalation mittels einer Triple-Therapie (LAMA + LABA + ICS) indiziert ist. In der Studie erhielten nahezu alle Patientinnen und Patienten eine Triple-Therapie (TLD-Gruppe und Vergleichsgruppe: 92 % und 93 %). Daher ist davon auszugehen, dass alle Patientinnen und Patienten eine adäquate medikamentöse COPD-Therapie erhielten. Änderungen der medikamentösen Therapie im Studienverlauf waren nur erlaubt, wenn berechtigte medizinische Gründe zum Schutze der Person vorlagen.

Primärer Endpunkt war das Auftreten mittelschwerer oder schwerer Exazerbationen, operationalisiert als Zeit bis zum Ereignis ab Randomisierung bis zum Ende des 12-monatigen Untersuchungszeitraums. Als sekundäre (patientenrelevante) Endpunkte wurden u. a. die COPD-Symptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die weiterbehandelnden Ärztinnen und Ärzte waren verblindet. Nach der Entblindung im Anschluss an die Erhebungen zum Zeitpunkt 12

Monate erhielten die Patientinnen und Patienten der Vergleichsinterventionsgruppe die Möglichkeit, sich einer TLD zu unterziehen.

Für die Studie AIRFLOW-3 existieren **Post-hoc-Analysen**, deren Ergebnisse vom Hersteller herangezogen wurden, um die derzeit laufende Studie AIRFLOW-4 (siehe Abschnitt 5.1.5) zu planen. Die Relevanz der AIRFLOW-4 wird gemäß Auftrag im vorliegenden Bericht beurteilt (vergleiche Kapitel 1; Relevanzbewertung siehe Abschnitt 6.2).

Bei der Studie **AIRFLOW-2** [27,30] handelt es sich um eine doppelt verblindete RCT mit 16 Studienzentren in Europa (Österreich, Frankreich, Deutschland, Belgien, den Niederlanden und Großbritannien; siehe Tabelle 6). In der Studie wird die TLD zusätzlich zur leitliniengerechten Behandlung verglichen mit einer alleinigen leitliniengerechten Behandlung. Eingeschlossen waren Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD (FEV_1 : 30 bis 60 % des Solls sowie $FEV_1/FVC < 70$ %, nach Bronchodilatation), die trotz leitliniengerechter medikamentöser Therapie gemäß GOLD-Leitlinie 2018 [38], beschrieben als duale Bronchodilatation (LAMA + LABA) oder Triple-Therapie (LAMA + LABA + ICS), eine relevante COPD-Symptomatik berichteten ($CAT \geq 10$ oder modified Medical Research Council [mMRC] ≥ 2) (siehe Tabelle 8). Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter von 40 bis 75 Jahren, ein (ehemaliger) Zigarettenkonsum von mindestens 10 Packungsjahren sowie eine Rauchabstinenz seit mindestens 2 Monaten vor Studieneinschluss. Ausgeschlossen waren dagegen Personen mit > 2 Krankenaufenthalten im Jahr vor Studieneinschluss aufgrund von Atemwegsinfekten und / oder Exazerbationen sowie Patientinnen und Patienten mit einem schweren Emphysem (keine Angaben zur Definition).

Von den 82 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden je 41 in die Interventionsgruppe mit TLD und die Kontrollgruppe mit Scheinintervention randomisiert. Darüber hinaus sollten alle Patientinnen und Patienten möglichst bis zum Erhebungszeitpunkt 12 Monate neben einer weiteren möglichen patientenindividuellen COPD-Therapie das LAMA-Präparat Tiotropium in einer standardisierten Dosis von 18 μ g pro Tag einnehmen (siehe Tabelle 7). In die Studie wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit dem Leitsymptom Atemnot (GOLD-Gruppe B) eingeschlossen, als auch solche mit dem Leitsymptom Exazerbationen (GOLD-Gruppe D, gemäß GOLD-Leitlinie 2018 [38]). Es erhielten etwa 62 % (56 % und 68 %) der Patientinnen und Patienten eine Triple-Therapie (die gemäß der Nationalen VersorgungsLeitlinie [NVL] zur COPD beim Leitsymptom Exazerbationen indiziert ist) und etwa 32 % (39 % und 24 %) eine Therapie mittels dualer Bronchodilatation (die gemäß aktueller Leitlinien bei GOLD-Gruppe B indiziert ist) [39]. Da Angaben zu den jeweiligen Anteilen der Patientinnen und Patienten mit den beiden Leitsymptomen fehlen, bleibt unklar, ob alle Patientinnen und Patienten eine adäquate medikamentöse COPD-Therapie erhielten. Aufgrund der relativ hohen Anteile an Patientinnen und Patienten mit einer dualen Bronchodilatation bzw. Triple-Therapie erscheint dies jedoch wahrscheinlich.

Vor der Baseline-Untersuchung, sowie den Erhebungen zu den Zeitpunkten 6,5 und 12,5 Monaten fand ein sogenanntes „Wash-out“ statt, bei dem in beiden Studienarmen die COPD-Medikation ausgesetzt wurde: Das LAMA-Präparat Tiotropium für mindestens 7 Tage, LABA für mindestens 24 Stunden, das sehr lang wirksame Beta-2-Sympathomimetikum (uLABA) für mindestens 72 Stunden und das kurz wirksame Beta-2-Sympathomimetikum (SABA) für mindestens 12 Stunden. Eine Änderung der Medikation im Studienverlauf war nur im Falle eines respiratorischen Ereignisses erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie war das Auftreten respiratorisch bedingter unerwünschter Ereignisse. Sekundäre (patientenrelevante) Endpunkte umfassten u. a. die COPD-Symptomatik, Exazerbationen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die weiterbehandelnden Ärztinnen und Ärzte waren verblindet. Nach der Entblindung im Anschluss an die Erhebungen zum Zeitpunkt 12,5 Monate erhielten die Patientinnen und Patienten der Vergleichsinterventionsgruppe die Möglichkeit, sich einer TLD zu unterziehen.

Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der AIRFLOW-3 und AIRFLOW-2

Die Studienpopulationen unterscheiden sich vor allem hinsichtlich vorangegangener Exazerbationen: Während in AIRFLOW-3 Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 schweren Exazerbation oder mindestens 2 mittelschweren Exazerbationen im Jahr vor Studieneinschluss eingeschlossen wurden, wurden in AIRFLOW-2 Patientinnen und Patienten mit mehr als 2 Hospitalisierungen aufgrund von Exazerbationen oder Atemwegsinfekten im Vorjahr ausgeschlossen. Der Anteil an Personen mit Hospitalisierung im Vorjahr aufgrund von Exazerbationen bzw. respiratorischen Ereignissen war entsprechend in AIRFLOW-3 etwas höher als in der AIRFLOW-2 mit 42 % versus 24 %.

Die Charakteristika der Studienpopulationen zu Studienbeginn zeigen ähnliche Werte bezogen auf die Altersstruktur, Geschlechterverteilung und Packungsjahre (siehe Tabelle 9). Auch die Lungenfunktionsparameter (z. B. FEV₁ % des Solls, FEV₁/FVC) sind vergleichbar. Der mittlere Emphysem-Anteil ist in der AIRFLOW-3 etwas niedriger als in der AIRFLOW-2 (siehe Tabelle 9). Die COPD-Medikation zwischen den Studienpopulationen ähnelt sich dahin gehend, dass in beiden Studien mehr als 90 % der Patientinnen und Patienten eine medikamentöse COPD-Therapie erhielten, die mindestens ein LAMA und ein LABA umfasste. Die COPD-Medikation unterschied sich jedoch dahin gehend, dass in AIRFLOW-3 der Anteil einer Triple-Therapie, bestehend aus LAMA, LABA plus inhalative Kortikosteroide (ICS) höher war (92 % und 93 %) im Vergleich zu AIRFLOW-2 (56 % und 68 %). Der Unterschied ist dadurch begründbar, dass eine Triple-Therapie gemäß sowohl aktueller als auch im Zeitraum der Studiendurchführung geltender Leitlinien nur bei Personen mit dem Leitsymptom Exazerbationen) indiziert ist [39]: Denn in die AIRFLOW-3 wurden explizit Personen mit Exazerbationshistorie eingeschlossen. In

die AIRFLOW-2 wurden dagegen sowohl Patientinnen und Patienten mit dem Leitsymptom Exazerbationen, als auch mit dem Leitsymptom Atemnot eingeschlossen (GOLD-Gruppen B und E, ehemals D). Je nach Leitsymptom waren für die AIRFLOW-2-Population also entweder eine Therapie mittels dualer Bronchodilatation oder eine Triple-Therapie adäquat. Die Unterschiede der Studien hinsichtlich der COPD-Medikation sind damit vermutlich auf die Unterschiede bezüglich der Leitsymptome zurückzuführen.

Hinsichtlich der Charakteristika zur Morbidität (siehe Tabelle 18 und Tabelle 20) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (siehe Tabelle 26), die mit patientenberichteten Instrumenten erhoben wurden, unterscheiden sich die Studienpopulationen wenig. Die Werte zu Studienbeginn zeigen, dass die Population der AIRFLOW-3 eine geringfügig höhere COPD-Symptomatik aufweist.

Zusammenfassend zeigt sich, dass der Schweregrad der COPD – gemessen mittels FEV_1 – in den Populationen beider Studien vergleichbar war (siehe Tabelle 9). Unterschiede zeigten sich hinsichtlich der COPD-Medikation, was auf die in den Populationen inkongruenten Leitsymptomatiken zurückzuführen ist. Denn in die AIRFLOW-2 waren im Gegensatz zur AIRFLOW-3 auch Patientinnen und Patienten mit dem Leitsymptom Atemnot eingeschlossen, für die eine Therapieeskalation mittels ICS nicht indiziert ist. Daher ist davon auszugehen, dass in beiden Studien Patientinnen und Patienten das gesamte Spektrum indizierter COPD-Medikamente zur Verfügung stand. Somit ergibt sich daraus kein Hinweis, dass die Populationen nicht der Fragestellung entsprachen (medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbar). Die Symptomlast der Patientinnen und Patienten – erhoben mit Instrumenten zur COPD-Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität – ist in der AIRFLOW-3 etwas höher, was dafür spricht, dass die Patientinnen und Patienten der AIRFLOW-3 etwas schwerer erkrankt waren als die der AIRFLOW-2.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Patientenzahl N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Rekrutierung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
AIRFLOW-3	RCT multizentrisch (32 Zentren)	388	TLD + leitliniengerechte Therapie ^b	Scheinbehandlung + leitliniengerechte Therapie ^b	Deutschland, Frank- reich, Österreich, Niederlande, USA, Vereinigtes König- reich 09/2019–08/2023	12 Monate ^c	primär: mittelschwere oder schwere Exazerbationen ^d sekundär: Mortalität, schwere Exazer- bationen, COPD-Symptome (z. B. Atemnot), gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen
AIRFLOW-2	RCT multizentrisch (16 Zentren)	82	TLD + leitliniengerechte Therapie ^b	Scheinbehandlung + leitliniengerechte Therapie ^b	Deutschland, Belgien, Frankreich, Österreich, Niederlande, Vereinigtes König- reich 07/2016–05/2017	12,5 Monate ^e	primär: respiratorische UEs sekundär: Exazerbationen ^f , COPD- Symptome (z. B. Atemnot), körperliche Belastbarkeit, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Patientenzahl N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Rekrutierung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. mindestens langwirksame inhalative Therapie mit dualer Bronchodilatation, mit oder ohne inhalatives Kortikosteroid</p> <p>c. Die randomisierte Phase betrug 12 Monate. Nach der Entblindung im Anschluss an die Erhebungen zum Zeitpunkt 12,5 Monate erhielten die Patientinnen und Patienten der Vergleichsinterventionsgruppe die Möglichkeit, sich einer TLD zu unterziehen. Es ist ein Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren vorgesehen.</p> <p>d. Eine mittelschwere Exazerbation wurde definiert als Verstärkung oder Neuauftreten mindestens zwei der folgenden Symptome: Husten, Auswurf, Giemen, Atemnot oder Engegefühl in der Brust, wobei mind. 1 Symptom mind. 3 Tage andauert und eine Behandlung mit Antibiotika und / oder Kortikosteroiden erforderte. Eine schwere Exazerbation lag vor, wenn die neu aufgetretenen oder verstärkten Symptome eine Hospitalisierung oder Notfall- / Akutversorgung von > 24 h Dauer erforderten.</p> <p>e. Die randomisierte Phase betrug 12,5 Monate. Nach der Entblindung im Anschluss an die Erhebungen zum Zeitpunkt 12,5 Monate erhielten die Patientinnen und Patienten der Vergleichsinterventionsgruppe die Möglichkeit, sich einer TLD zu unterziehen. Es war ein Nachbeobachtungszeitraum von 3 Jahren vorgesehen.</p> <p>f. Eine mittelschwere Exazerbation wurde definiert als eine Exazerbation, die eine Behandlung mit Antibiotika und / oder Kortikosteroiden erforderte. Eine schwere Exazerbation lag vor, wenn eine Hospitalisierung erforderlich war oder die Patientin oder der Patient verstarb.</p> <p>COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch ostruktive Lungenerkrankung); N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); TLD: Targeted Lung Denervation (gezielte Lungendenerverung); UE: unerwünschtes Ereignis</p>							

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
AIRFLOW-3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TLD mittels Katheterablation <ul style="list-style-type: none"> ▫ Einbringung eines kontrastmittelgefüllten Ösophagusballonkatheters in den Ösophagus ▫ flexible Bronchoskopie unter Vollnarkose ohne fluoroskopische Kontrolle mit Einbringung des Nuvaïra-Katheters ▫ Kontrolle der Position des Nuvaïra-Katheters im jeweiligen Hauptbronchus sowie des Abstands zum Ösophagus mithilfe des Ösophagusballonkatheters ▫ zirkumferentielle Radiofrequenzablation der Außenwand der Hauptbronchien 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Scheinbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▫ Einbringung eines Ösophagusballonkatheters in den Ösophagus ▫ flexible Bronchoskopie unter Vollnarkose ohne fluoroskopische Kontrolle mit Einbringung des Nuvaïra-Katheters ▫ ohne Radiofrequenzablation ▪ Maßnahmen zur Verblindung der Patientinnen und Patienten wurden ergriffen (keine weiteren Angaben) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ COPD-Medikation <ul style="list-style-type: none"> ▫ gemäß GOLD-Leitlinie 2019 [37] ▫ Änderung bis zu 1 Jahr nach Randomisierung nur bei medizinischer Notwendigkeit erlaubt ▪ periprozedurale Medikation <ul style="list-style-type: none"> ▫ Steroide und Antibiotika (am Tag des Eingriffs sowie an den 2 anschließenden Tagen) ▫ krankenhausspezifisch ggf. zusätzliche Standard-Behandlung (z. B. Inhalation mit Vernebler, Atropin)
AIRFLOW-2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TLD mittels Katheterablation <ul style="list-style-type: none"> ▫ entspricht der Intervention in AIRFLOW-3 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Scheinbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▫ entspricht der Vergleichsintervention in AIRFLOW-3 ▪ Maßnahmen zur Verblindung der Patientinnen und Patienten <ul style="list-style-type: none"> ▫ Wiedergabe von Geräuschen, die während einer TLD aufgenommen wurden 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ COPD-Medikation <ul style="list-style-type: none"> ▫ inhalatives Tiotropium 18 µg pro Tag und ggf. weitere Inhalativa (z. B. LABA, SAMA, SABA und ICS) nach Ermessen des Behandelnden ▫ Änderung bis zu 1 Jahr nach Randomisierung nur bei medizinischer Notwendigkeit erlaubt ▫ Aussetzen der medikamentösen Therapie über jeweils maximal 7 Tage vor den Erhebungszeitpunkten 6,5 und 12,5 Monaten nach Randomisierung („Wash-out“^a) ▪ periprozedurale Medikation <ul style="list-style-type: none"> ▫ Steroide und Antibiotika (am Tag des Eingriffs sowie an den 2 anschließenden Tagen)

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
<p>a. Das „Wash-out“ umfasste die Aussetzung von LAMAs für ≥ 7 Tage, uLABA für ≥ 72 h, LABA für ≥ 24 h, SABA und SAMAs für ≥ 12 h.</p> <p>COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); GOLD: Global Initiative for chronic obstructive Lung Disease; ICS: inhalative Kortikosteroide; LAMA: Long-acting muscarinic Antagonist (lang wirksames Anticholinergikum); LABA: Long-acting Beta-2-Agonist (lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum); SABA: Short-acting Beta-2-Agonist (kurz wirksames Beta-2-Sympathomimetikum); SAMA: Short-acting muscarinic Antagonist (kurz wirksames Anticholinergikum); TLD: Targeted Lung Denervation (gezielte Lungendenerverung); uLABA: Ultralong-acting Beta-2-Agonist (sehr lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum)</p>			

Tabelle 8: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien ^a
AIRFLOW-3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnose einer mittel- bis schwergradigen COPD mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ FEV₁ ≥ 25 % und ≤ 80 % Soll (nach Bronchodilatation) und ▫ PaCO₂ < 50 (wenn FEV₁ < 30 %) und ▫ FEV₁/FVC < 70 % (nach Bronchodilatation) ▪ medikamentöse Therapie gemäß GOLD-Leitlinie 2019 [37] <ul style="list-style-type: none"> ▫ mindestens LAMA und ein LABA mit und ohne ICS innerhalb des letzten Jahres ▪ COPD-Symptomatik: <ul style="list-style-type: none"> ▫ CAT ≥ 10 und ▫ Exazerbationen: <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 2 mittelschwere Exazerbationen oder - ≥ 1 schwere Exazerbation jeweils innerhalb des letzten Jahres ▪ Zigarettenkonsum ≥ 10 Packungsjahre ▪ Rauchabstinenz ≥ 2 Monate vor Studieneinschluss und Einwilligung, während der Studienlaufzeit nicht zu rauchen ▪ Alter ≥ 40 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Thorax-CT: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Emphysem-Anteil ≥ 50 % oder ▫ schwere bullöse Erkrankung (> 1/3 Hemithorax) ▪ GCSI ≥ 18,0

Tabelle 8: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien ^a
AIRFLOW-2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnose einer mittel- bis schwergradigen COPD mit: <ul style="list-style-type: none"> ▫ FEV₁ ≥ 30 % und ≤ 60 % Soll (nach Bronchodilatation) und ▫ FEV₁/FVC < 70 % (nach Bronchodilatation) ▪ COPD-Symptomatik: <ul style="list-style-type: none"> ▫ CAT ≥ 10 oder mMRC ≥ 2 ▪ Zigarettenkonsum ≥ 10 Packungsjahre ▪ Rauchabstinenz ≥ 2 Monate vor Studieneinschluss und Einwilligung, während der Studienlaufzeit nicht zu rauchen ▪ Alter ≥ 40 und ≤ 75 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ COPD-Symptomatik: <ul style="list-style-type: none"> ▫ > 2 Hospitalisierungen aufgrund von Atemwegsinfektionen und / oder Exazerbationen innerhalb der letzten 12 Monate ▫ < 6 Wochen nach Beendigung einer Atemwegsinfektion oder Exazerbation ▪ Thorax-CT: <ul style="list-style-type: none"> ▫ schweres Emphysem oder ▫ schwere bullöse Erkrankung (> 1/3 Hemithorax) ▪ GCSI ≥ 18,0
<p>a. über die üblichen Ausschlusskriterien beziehungsweise Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Lungenkarzinom und anderweitige Lungenerkrankungen, frühere Lungenchirurgie, Erkrankungen, die die erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden</p> <p>CAT: COPD Assessment-Test; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); CT: Computertomografie; FEV₁: Forced Expiratory Volume in 1 Second (forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); GCSI: Gastroparesis Cardinal Symptom Index (Fragebogen zur Bewertung der Schwere von Magenentleerungsstörungen); GOLD: Global Initiative for chronic obstructive Lung Disease; ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: Long-acting Beta-2-Agonist (lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum); LAMA: Long-acting muscarinic Antagonist (lang wirksames Anticholinergikum); mMRC: Modified Medical Research Council (Atemnot-Fragebogen); PaCO₂: arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck</p>		

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen inklusive Studien- und Therapieabbruch

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Packungsjahre MW (SD)	FEV ₁ % vom Soll MW (SD)	FEV ₁ /FVC MW (SD)	Emphysemanteil ^a (%) MW (SD)	≥ 1 respiratorisch bedingte Hospitalisierung im Vorjahr Anzahl (%)	COPD-Medikation [Triple-Therapie ^b] %	Studien- / Therapieabbruch n (%)
AIRFLOW-3										
Intervention	198	68 (7)	56 / 44 ^c	47,6 (21,5)	41,6 (11,9)	0,4 (0,1)	22,1 (12,1)	k. A. (42 ^d)	92 ^e	9 ^f (4,5)
Vergleich	190	68 (7)	54 / 46 ^c	45,8 (22,5)	40,5 (11,8)	0,4 (0,1)	21,5 (11,1)		93 ^e	8 ^f (4,2)
AIRFLOW-2										
Intervention	41	64 (7)	46 ^c / 54	43,5 (22,6)	41,9 (7,6)	0,4 (0,1)	27,9 (12,9)	10 (24)	56 ^g	3 (7,3)
Vergleich	41	64 (7)	54 ^c / 46	48,6 (30,7)	41,4 (7,2)	0,4 (0,1)	25,3 (10,7)	10 (24)	68 ^g	4 (9,7)
<p>a. Angabe ermittelt mittels Thorax-CT; Lungenareale mit Hounsfield-Werten < 950 wurden als emphysematös verändert interpretiert</p> <p>b. bestehend aus LAMA + LABA + ICS</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Anzahl Hospitalisierungen aufgrund Exazerbationen</p> <p>e. Anteil Patientinnen und Patienten mit LAMA + LABA, TLD-Gruppe: 7 %, Vergleichsgruppe 6 %</p> <p>f. inklusive Verstorbener</p> <p>g. Anteil Patientinnen und Patienten mit LAMA + LABA, TLD-Gruppe: 39 %, Vergleichsgruppe 24 %</p> <p>COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); FEV₁: Forced Expiratory Volume in 1 second (forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen); FVC: Forced vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); ICS: inhalative Kortikosteroide; k. A.: keine Angabe; LABA: Long-acting Beta-2-Agonist (lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum); LAMA: Long-acting muscarinic Antagonist (lang wirksames Anticholinergikum); m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in Kategorie; SD: Standardabweichung; TLD: Targeted Lung Denervation (gezielte Lungendenerverung); w: weiblich</p>										

5.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend für die Studien AIRFLOW-3 und AIRFLOW-2 als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuweisung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin oder Patient	Behandelnde Personen			
AIRFLOW-3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
AIRFLOW-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

5.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus 2 Studien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert. Tabelle 11 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien.

Neben den unten dargestellten Daten lagen außerdem verwertbare Daten zum kombinierten Endpunkt unerwünschte respiratorische Ereignisse aus AIRFLOW-2 vor. Da ein relevanter Anteil der Teilkomponenten jedoch bereits durch weitere Endpunkte zur respiratorischen Morbidität abgebildet ist (Exazerbationen, Atemnot, respiratorische schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs]), wird dieser Endpunkt im Folgenden nicht dargestellt. Dementsprechend wurden die Teilkomponenten hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz nicht im Detail geprüft. Eine ähnliche Situation lag vor für die SOC respiratorische, thorakale und mediastinale SUEs. Diese wird trotz der Überlappung mit dem Endpunkt schwere Exazerbationen zusätzlich dargestellt, weil sie zusammen mit der SOC gastrointestinale SUEs verdeutlicht, durch welche Ereignisse die SUE-Gesamtrate maßgeblich bestimmt wird. Die Ergebnisse nicht betrachteter Endpunkte wurden daraufhin geprüft, ob sich durch die Berücksichtigung des Endpunkts eine Konsequenz bez. der Beleglage ergeben hätte, was nicht der Fall war.

Zum Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurden keine Daten berichtet.

Tabelle 11: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte										
	Mortalität	Morbidität					LQ		Nebenwirkungen		
	Gesamtmortalität	Exazerbationen	Atemnot (mMRC)	COPD-Symptomatik (CAT) ^a	Körperliche Belastbarkeit (CWRE)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	COPD-spezifisch (SGRQ-C)	Generisch (SF-36)	Gesamtrate SUEs	Respiratorische, thorakale und mediastinale SUEs	Gastrointestinale SUEs
AIRFLOW-3	● ^b	●	●	●	–	–	●	●	●	●	●
AIRFLOW-2	● ^c	●	●	●	●	●	●	–	● ^c	●	●

●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. x: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet.
–: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben). / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.
a. Der CAT umfasst folgende Items: Husten, Auswurf, Engegefühl in der Brust, Atemnot bei Belastung, Einschränkungen bei Aktivitäten zu Hause, Sicherheit / Zuversicht beim Verlassen des Hauses, Schlafqualität, Energielevel.
b. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
c. Es lagen keine Daten für den geplanten Auswertungszeitpunkt 12,5 Monate vor, sondern ausschließlich Daten zum Zeitraum 6,5 Monate aus Herstellerunterlagen des vorangegangenen Addendums H18-02 [26].

CAT: COPD Assessment Test; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); CWRE: Constant Work Rate Cycle Ergometry (Ergometrie mit konstanter Arbeitsbelastung); LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; EQ-5D VAS: European Quality of Life – 5 Dimensions auf visueller Analogskala; mMRC: Modified Medical Research Council (Atemnot-Fragebogen); SGRQ-C Score: St. Georges Respiratory Questionnaire –COPD; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Wie in Abschnitt 5.2.1 beschrieben, bestehen Unterschiede in der Patientenpopulation beider Studien. Diese Unterschiede führen dazu, dass nicht von einem Modell mit festem Effekt ausgegangen wird, daher wird auf eine bayesianische Metaanalyse zurückgegriffen (Modell mit zufälligen Effekten); siehe Abschnitt 4.3.3.

5.3.1 Mortalität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Mortalität

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zur Gesamtmortalität wurde als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Mortalität

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
AIRFLOW-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zur Mortalität

Zum Endpunkt Gesamtmortalität, erhoben als Anteil der tödlich verlaufenden UEs, lagen Daten aus der AIRFLOW-3 vor. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (siehe Tabelle 13). Für die Studie AIRFLOW-2 standen ausschließlich Ergebnisse für den Auswertungszeitraum 6,5 Monate nach Randomisierung aus Herstellerunterlagen des vorangegangenen Addendums H18-02 zur Verfügung [26]. In diesem Zeitraum traten keine Todesfälle auf. Für die aktuelle Bewertung hat der Hersteller trotz Nachfrage des G-BA keinen Studienbericht übermittelt.

Damit ergibt sich für den Endpunkt Mortalität kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der TLD.

Tabelle 13: Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Studie Auswertungs- zeitraum	TLD		Vergleich		TLD vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		OR ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
		n	%		n	%			
AIRFLOW-3									
bis zu 12 Monate	198	9	4,5	190	8	4,2	1,08	[0,41; 2,87]	0,891
AIRFLOW-2									
bis zu 12,5 Monate					k. A. ^b				

a. eigene Berechnung von OR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [40])
b. Zum Auswertungszeitraum 12,5 Monate lagen keine Ergebnisse vor. Aus Herstellerunterlagen des vorangegangenen Addendums H18-02 [26] geht hervor, dass im Auswertungszeitraum 6,5 Monate nach Randomisierung keine Todesfälle auftraten.

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; TLD: Targeted Lung Denervation (gezielte Lungendenerverung)

5.3.2 Exazerbationen

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Exazerbationen

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten schwere Exazerbationen sowie mittelschwere und schwere Exazerbationen wurde sowohl für AIRFLOW-3 als auch für AIRFLOW-2 als niedrig bewertet (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Exazerbationen

Endpunkt Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Schwere Exazerbationen						
AIRFLOW-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AIRFLOW-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Mittelschwere und schwere Exazerbationen						
AIRFLOW-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AIRFLOW-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zu Exazerbationen

Zum Endpunkt schwere Exazerbationen, ausgewertet über die Zeit bis zum 1. Ereignis, lagen Daten aus der AIRFLOW-3 (Zeitraum 12 Monate) und der AIRFLOW-2 (Zeitraum 12,5 Monate) vor. Die metaanalytische Betrachtung der Ergebnisse zeigte eine heterogene Datenlage ($p = 0,008$), sodass eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich war (siehe Abbildung 2). Die Ergebnisse der AIRFLOW-3 zeigten einen nicht statistisch signifikanten Gruppenunterschied, der numerisch deutlich zuungunsten der TLD war (HR 1,62; 95 %-KI [0,98; 2,69]; $p = 0,061$), wohingegen in AIRFLOW-2 ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zugunsten der TLD beobachtet wurde (HR 0,35 [95 %-KI: 0,13; 0,99]; $p = 0,039$; siehe Tabelle 15).

Weiterhin lagen für die Studie AIRFLOW-3 Ergebnisse zu einer anderen Operationalisierung, nämlich der jährlichen Exazerbationsraten (Anzahl der schweren Exazerbationen [pro Person] im Zeitraum 12 Monate) vor. Hierbei wurden jedoch ausschließlich grafische Abbildungen und keine Effektschätzung berichtet. Weiterhin gaben die Autoren an, dass sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt schwere Exazerbationen kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der TLD.

Zum Endpunkt mittelschwere und schwere Exazerbationen, ausgewertet über die Zeit bis zum 1. Ereignis, lagen Daten aus der AIRFLOW-3 (Zeitraum 12 Monate) und der AIRFLOW-2 (Zeitraum 12,5 Monate) vor. Die metaanalytische Betrachtung der Ergebnisse zeigte eine heterogene Datenlage ($p = 0,036$; siehe Abbildung 3), sodass eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich war. Weder für die AIRFLOW-3 noch für die AIRFLOW-2 zeigten sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 15).

Weiterhin lagen für die AIRFLOW-3 Ergebnisse zu einer anderen Operationalisierung, nämlich der jährlichen Exazerbationsrate (Anzahl der mittelschweren und schweren Exazerbationen [pro Person] zum Zeitpunkt 12 Monate) vor. Hierbei wurden jedoch ausschließlich grafische Abbildungen und keine Effektschätzung berichtet. Weiterhin gaben die Autoren an, dass sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten.

Für den Endpunkt mittelschwere und schwere Exazerbationen ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der TLD.

Tabelle 15: Ergebnisse – Exazerbationen (mehrsseitige Tabelle)

Operationalisierung Endpunkt Studie	Auswertungs- zeitraum (Monate)	TLD		Vergleich		TLD vs. Vergleich				
		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		HR	[95 %-KI]	p-Wert
			n	%		n	%			
Zeit bis zum 1. Ereignis										
schwere Exazerbationen										
AIRFLOW-3 ^a	bis zu 12	198	k. A.	k. A.	190	k. A.	k. A.	1,62 ^b	[0,98; 2,69] ^b	0,061 ^c
AIRFLOW-2 ^d	bis zu 12,5	41	5	12	41	13	32	0,35 ^e	[0,13; 0,99] ^e	0,039 ^f
mittelschwere und schwere Exazerbationen										
AIRFLOW-3 ^g	bis zu 12	198	k. A.	k. A.	190	k. A.	k. A.	1,27 ^b	[0,99; 1,63] ^b	0,061 ^c
AIRFLOW-2 ^h	bis zu 12,5	41	21 ⁱ	51 ^j	41	28 ⁱ	68 ^j	0,66 ^e	[0,38; 1,16] ^e	0,150 ^f
		N	Jährliche Exazerbationsrate [95 %-KI]		N	Jährliche Exazerbationsrate [95 %-KI]		Raten- verhältnis	[95 %-KI]	p-Wert
Jährliche Exazerbationsraten (12 Monate)										
schwere Exazerbationen										
AIRFLOW-3	12	Es liegen keine numerischen Angaben vor. ^k								
mittelschwere und schwere Exazerbationen										
AIRFLOW-3	12	Es liegen keine numerischen Angaben vor. ^k								

Tabelle 15: Ergebnisse – Exazerbationen (mehreseitige Tabelle)

Operationalisierung Endpunkt Studie	Auswertungs- zeitraum (Monate)	TLD		Vergleich		TLD vs. Vergleich		
		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	HR	[95 %-KI]	p-Wert
			n %		n %			
<p>a. Der Endpunkt war definiert als Verschlimmerung oder Neuauftreten von mindestens 2 Symptomen (Husten, Auswurf, Keuchen, Atemnot oder Engegefühl in der Brust), wobei mindestens ein Symptom mindestens drei Tage andauert und eine Hospitalisierung oder Notfall- / Akutversorgung von > 24 h Dauer erforderten.</p> <p>b. HR und 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach Studienzentrum, vorheriger Teilnahme an einem Lungenrehabilitationsprogramm und ICS-Einnahme</p> <p>c. eigene Berechnung basierend auf HR und 95 %-KI</p> <p>d. Der Endpunkt war definiert als Exazerbation, die eine Krankenhauseinweisung oder Tod zur Folge hatte.</p> <p>e. Es liegen keine Angaben zur Modellierung vor.</p> <p>f. Log-Rank-Test</p> <p>g. Der Endpunkt war definiert als Verschlimmerung oder Neuauftreten von mindestens zwei Symptomen (Husten, Auswurf, Keuchen, Atemnot oder Engegefühl in der Brust), wobei mindestens ein Symptom mindestens drei Tage andauert und Behandlung mit Antibiotika und / oder Kortikosteroiden (<i>mittelschwere Exazerbation</i>) oder eine Hospitalisierung oder Notfall- / Akutversorgung von > 24 h Dauer (<i>schwere Exazerbation</i>) erforderten.</p> <p>h. Der Endpunkt war definiert als Exazerbation, die eine Behandlung mit Kortikosteroiden (<i>mittelschwere Exazerbation</i>) oder eine Krankenhauseinweisung oder Tod (<i>schwere Exazerbation</i>) zur Folge hatte.</p> <p>i. eigene Bestimmung aus Abbildung 2 in [30]</p> <p>j. eigene Berechnung</p> <p>k. Angaben lagen ausschließlich in grafischer Form vor [7]. Zusätzlich gaben die Autoren an, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt.</p> <p>HR: Hazard Ratio; ICS: inhalative Kortikosteroide; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; TLD: Targeted Lung Denervation (gezielte Lungendenerverung)</p>								

TLD vs. leitliniengerechte Therapie
schwere Exazerbationen

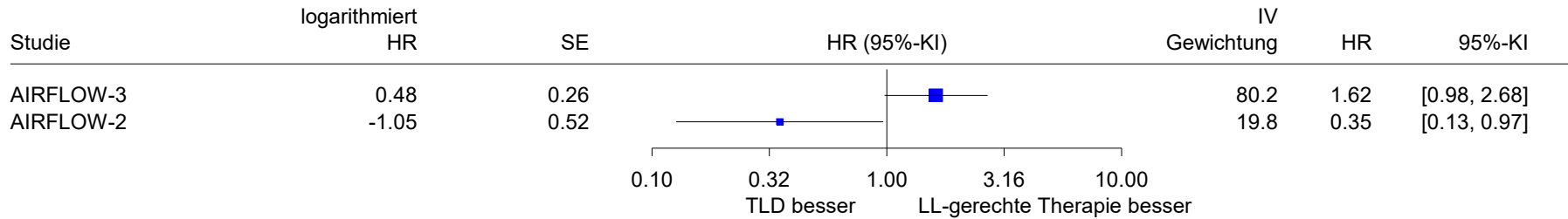


Abbildung 2: Forest Plot zum Endpunkt schwere Exazerbationen

TLD vs. leitliniengerechte Therapie
mittelschwere und schwere Exazerbationen

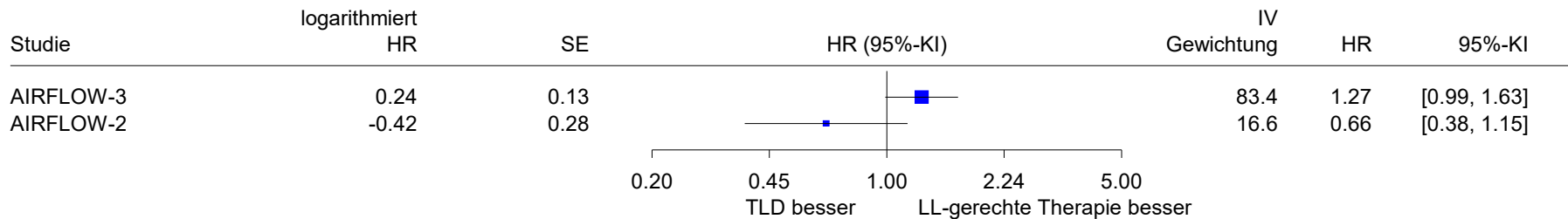


Abbildung 3: Forest Plot zum Endpunkt mittelschwere und schwere Exazerbationen

5.3.3 Atemnot

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Atemnot

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Atemnot erhoben mittels mMRC wurde sowohl für AIRFLOW-3 als auch für AIRFLOW-2 als niedrig bewertet (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Atemnot

Instrument Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Atemnot (mMRC)						
AIRFLOW-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AIRFLOW-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; mMRC: Modified Medical Research Council (Atemnot-Fragebogen)						

Ergebnisse zur Atemnot

Zum Endpunkt Atemnot, erhoben mittels des patientenberichteten Instruments mMRC, lagen Ergebnisse aus der AIRFLOW-3 und der AIRFLOW-2 vor.

Ergebnisse aus Responderanalysen zum Zeitpunkt 12 Monate lagen ausschließlich aus der AIRFLOW-3 vor. Das Responsekriterium Verbesserung um mindestens 1 Punkt bezogen auf den Wertebereich des mMRC von 0 bis 4 Punkten wurde als geeignet bewertet, um eine klinisch relevante Veränderung zu zeigen. Die Auswertung ergab keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied (siehe Tabelle 17). Ergebnisse zu Mittelwertdifferenzen (MWD) lagen sowohl in AIRFLOW-3 als auch in AIRFLOW-2 vor (siehe Tabelle 18). In der metaanalytischen Zusammenfassung der SMD beider Studien zeigte sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (gepoolte SMD $-0,24$, 95 %-KI: $-0,65$; $0,16$], siehe Abbildung 4).

Darüber hinaus lagen zum Endpunkt Atemnot für beide Studien Ergebnisse zum Instrument Transition Dyspnoe Index (TDI) vor, welchen den Ergebnissen zum mMRC nicht widersprachen (nicht dargestellt).

Somit ergibt sich für den Endpunkt Atemnot kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der TLD.

Tabelle 17: Ergebnisse zur Atemnot – Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 1 Punkt im mMRC^a

Instrument Zeitpunkt Studie	TLD		Vergleich				TLD vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		OR ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
		n	%		n	%			
12 Monate									
AIRFLOW-3	181	64	35,4	178	46	25,8	1,57	[1,00; 2,47]	0,052

a. Eine Abnahme des mMRC-Scores um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 4).
b. eigene Berechnung von OR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [40])

KI: Konfidenzintervall; mMRC: Modified Medical Research Council (Atemnot-Fragebogen); n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; TLD: Targeted Lung Denervation (gezielte Lungendenerverung)

Tabelle 18: Ergebnisse zur Atemnot – stetige Analysen

Instrument Studie Gruppe	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte 12 Monate		Änderung verglichen zu Studienbeginn		TLD vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MWD ^b	[95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
mMRC^c										
AIRFLOW-3										
TLD	181	2,6	0,8	2,3	0,9	-0,3	1,0	-0,23	[-0,43; -0,03]	0,006
Vergleich	178	2,6	1,0	2,6	1,0	0,0	0,9			
AIRFLOW-2										
TLD	36	2,3	0,8	k. A.	k. A.	-0,4	0,8	-0,23	[-0,65; 0,19]	0,279
Vergleich	38	2,1	0,6	k. A.	k. A.	-0,2	1,0			

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b. Differenz und 95 %-KI (asymptotisch): eigene Berechnung; p-Wert aus [7] für AIRFLOW-3, basierend auf individuellen Patientendaten (mMRC: aus linearem Modell mit Adjustierung für den Ausgangswert) bzw. [30] für AIRFLOW-2 (t-Test oder „nichtparametrischer Test“)
c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 4).

ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mMRC: Modified Medical Research Council (Atemnot-Fragebogen); N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; TLD: Targeted Lung Denervation (gezielte Lungendenerverung)

TLD vs. leitliniengerechte Therapie
Atemnot (mMRC)
Bayesianisch HN(0.3)

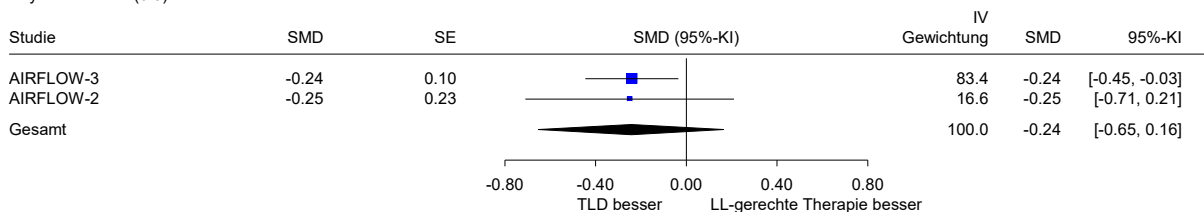


Abbildung 4: Forest Plot zum Endpunkt Atemnot erhoben mittels mMRC

5.3.4 COPD-Symptomatik

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur COPD-Symptomatik

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt COPD-Symptomatik erhoben mittels CAT wurde sowohl für AIRFLOW-3 als auch für AIRFLOW-2 als niedrig bewertet (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: COPD-Symptomatik

Instrument Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
COPD-Symptomatik (CAT)						
AIRFLOW-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AIRFLOW-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

CAT: COPD Assessment Test; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); ITT: Intention to treat

Ergebnisse zur COPD-Symptomatik

Der Endpunkt COPD-Symptomatik wurde mittels des patientenberichteten Instruments CAT erhoben, welches 8 Items umfasst (Husten, Auswurf, Engegefühl in der Brust, Atemnot bei Belastung, Einschränkungen bei Aktivitäten zu Hause, Sicherheit / Zuversicht beim Verlassen des Hauses, Schlafqualität, Energielevel).

Ergebnisse zur mittleren Änderungen nach 12 Monaten gegenüber den Werten zu Studienbeginn sowie der daraus resultierenden MWD lagen sowohl in AIRFLOW-3 als auch in AIRFLOW-2 vor (siehe Tabelle 20). In der metaanalytischen Zusammenfassung der SMD beider

Studien zeigte sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (SMD: -0,00 [95 %-KI: -0,44; 0,56]; siehe Abbildung 5).

Die Ergebnisse zur COPD-Symptomatik in AIRFLOW-3, operationalisiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verringerung des CAT um mindestens 2 Punkte waren nicht verwertbar, da das gewählte Responsekriterium weniger als 15 % der Skalenspannweite des CAT (Wertebereich: 0 bis 40 Punkte) betrug und damit eine für Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung nicht hinreichend sicher abbildet.

Für den Endpunkt COPD-Symptomatik ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der TLD.

Tabelle 20: Ergebnisse zur COPD-Symptomatik

Instrument Studie Gruppe	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte 12 Monate		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MWD ^b	[95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
COPD Assessment Test (CAT)^c										
AIRFLOW-3										
TLD	182	23,5	6,2	21,4	7,1	-2,2	6,8	-1,00	[-2,46; 0,46]	0,104
Vergleich	178	23,8	6,5	22,6	7,6	-1,2	7,3			
AIRFLOW-2										
TLD	37	17,9	6,7	k. A.	k. A.	-0,9	6,4	2,35	[-1,07; 5,77]	0,175
Vergleich	38	18,9	6,6	k. A.	k. A.	-3,2	8,3			
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. Differenz und 95 %-KI (asymptotisch): eigene Berechnung; p-Wert aus [7] für AIRFLOW-3, basierend auf individuellen Patientendaten (aus linearem Modell mit Adjustierung für den Ausgangswert) bzw. [30] für AIRFLOW-2 (t-Test oder „nichtparametrischer Test“)</p> <p>c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 40).</p> <p>CAT: COPD Assessment Test; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung; TLD: Targeted Lung Denervation (gezielte Lungendeneravierung)</p>										

TLD vs. leitliniengerechte Therapie
COPD-Symptomatik (CAT)
Bayesianisch HN(0.3)

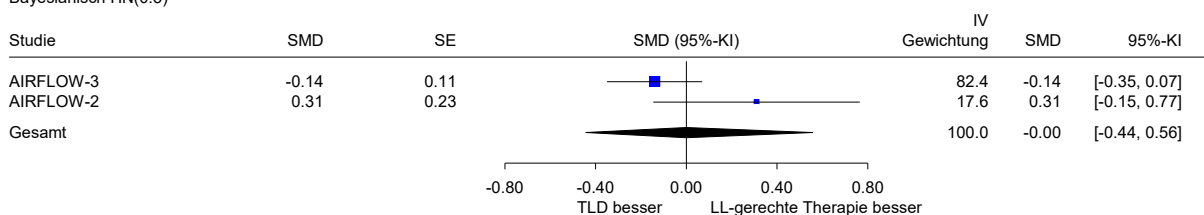


Abbildung 5: Forest Plot zum Endpunkt COPD-Symptomatik erhoben mittels CAT

5.3.5 Körperliche Belastbarkeit

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt körperliche Belastbarkeit aus AIRFLOW-2 wurde als hoch eingestuft (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Körperliche Belastbarkeit

Instrument Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Körperliche Belastbarkeit (CWRE)						
AIRFLOW-2	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch

a. Der Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Patientinnen und Patienten betrug > 10 %.
CWRE: Constant Work Rate Cycle Ergometry (Ergometrie mit konstanter Arbeitsbelastung); ITT: Intention to treat

Ergebnisse zur körperlichen Belastbarkeit

Zum Endpunkt körperliche Belastbarkeit, erhoben als Zeit in Minuten unter Ergometrie mit konstanter Arbeitsbelastung (CWRE), lagen ausschließlich für AIRFLOW-2 Daten vor. Die Erhebung fand direkt im Anschluss an eine Wash-out-Phase der COPD-Medikation statt (u. a. Entzug des LAMA-Präparats für mindestens 7 Tage) in beiden Gruppen. Aus diesem Grund sind die Ergebnisse nur eingeschränkt übertragbar (siehe Abschnitt 6.1). Die Ergebnisse zur mittleren Änderung nach 12,5 Monaten gegenüber den Werten zu Studienbeginn, sowie der daraus resultierenden MWD zeigten keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied (siehe Tabelle 22).

Damit ergibt sich für den Endpunkt körperliche Belastbarkeit kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder Schaden der TLD.

Tabelle 22: Ergebnisse zum Endpunkt körperliche Belastbarkeit

Instrument Studie Gruppe	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte 12,5 Monate		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MWD ^b	[95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
CWRE^c (Minuten)										
AIRFLOW-2										
TLD	35	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,9	7,4			
Schein- behandlung	34	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	0,8	7,6	0,08	[-3,52; 3,68]	0,965
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. Differenz und 95 %-KI (asymptotisch): eigene Berechnung; p-Wert aus [30] für AIRFLOW-2, basierend auf individuellen Patientendaten (t-Test oder „nichtparametrischer Test“)</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Belastungsfähigkeit; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>CWRE: Constant Work Rate Cycle Ergometry (Ergometrie mit konstanter Arbeitsbelastung); ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; TLD: Targeted Lung Denervation (gezielte Lungendenerverung)</p>										

5.3.6 Gesundheitszustand

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesundheitszustand

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels visuellen Analogskala (VAS) des patientenberichteten Instruments European Quality of Life (EQ-5D) aus der AIRFLOW-2 wurde als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesundheitszustand

Instrument Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)						
AIRFLOW-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
EQ-5D VAS: European Quality of Life – 5 Dimensions auf visueller Analogskala; ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zum Gesundheitszustand

Zum Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels EQ-5D VAS, lagen ausschließlich Daten für AIRFLOW-2 vor. Die Ergebnisse zur mittleren Änderung nach 12 Monaten gegenüber den Werten zu Studienbeginn, sowie den daraus resultierenden MWD zeigten keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied (siehe Tabelle 24).

Damit ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder Schaden der TLD.

Tabelle 24: Ergebnisse – Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Instrument Studie Gruppe	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte 12 Monate		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MWD ^b	[95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
EQ-5D VAS^c										
AIRFLOW-2										
TLD	37	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	6,7	20,9	0,65	[-9,50; 10,80]	0,899
Vergleich	38	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	6,0	23,1			
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. Differenz und 95 %-KI (asymptotisch): eigene Berechnung; p-Wert aus [30] für AIRFLOW-2, basierend auf individuellen Patientendaten (t-Test oder „nichtparametrischer Test“)</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>EQ-5D VAS: European Quality of Life – 5 Dimensions auf visueller Analogskala; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; TLD: Targeted Lung Denervation (gezielte Lungendenerverung); VAS: visuelle Analogskala</p>										

5.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in Bezug auf die COPD-spezifische Lebensqualität erhoben mittels SGRQ-C in beiden Studien als niedrig bewertet. Für die Ergebnisse der generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mittels SF-36 in AIRFLOW-3 wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie Gruppe	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
COPD-spezifisch (SGRQ-C)						
AIRFLOW-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AIRFLOW-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Generisch (SF-36)						
AIRFLOW-3	niedrig	ja	nein ^a	ja	ja	hoch

a. Der Anteil nicht in der Auswertung berücksichtigter Personen betrug > 10 %.

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); ITT: Intention to treat; SGRQ-C Score: St. Georges Respiratory Questionnaire – COPD; SF-36: Short Form-36 Health Survey;

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Zum Endpunkt COPD-spezifische Lebensqualität, erhoben mittels des patientenberichteten Instruments St. George’s Respiratory Questionnaire – COPD (SGRQ-C), lagen Daten aus AIRFLOW-3 und AIRFLOW-2 vor (siehe Tabelle 26).

Ergebnisse zur mittleren Änderung nach 12 Monaten gegenüber den Werten zu Studienbeginn sowie der daraus resultierenden MWD lagen sowohl in AIRFLOW-3 als auch in AIRFLOW-2 vor. In der metaanalytischen Zusammenfassung der SMD beider Studien zeigte sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (SMD: -0,10 [95 %-KI: -0,53; 0,30], siehe Abbildung 6).

Die Ergebnisse zum SGRQ-C in AIRFLOW-3, operationalisiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Verminderung um mindestens 4 Punkte waren nicht verwertbar, da das gewählte Responsekriterium weniger als 15 % der Skalenspannweite des SGRQ-C

(Wertebereich 0 bis 100 Punkte) betrug und damit eine für Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung nicht hinreichend sicher abbildet.

Damit ergibt sich für den Endpunkt COPD-spezifische Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder Schaden der TLD.

Zum Endpunkt generische gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels des patientenberichteten Instruments SF-36 lagen Daten aus der AIRFLOW-3 vor (siehe Tabelle 26). Die Ergebnisse für den körperlichen Summenscore (Physical Component Summary [PCS]) und den psychischen Summenscore (Mental Component Summary [MCS]) zeigten jeweils keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied.

Damit ergab sich für den Endpunkt generische gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der TLD.

Insgesamt ergibt sich somit für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der TLD.

Tabelle 26: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mehrseitige Tabelle)

Instrument Studie Gruppe	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte 12 Monate		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MWD ^b	[95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
SGRQ-C^c										
AIRFLOW-3										
TLD	179	59,0	14,6	55,9	16,5	-3,1	14,1	-1,00	[-3;87; 1,87]	0,420
Vergleich	176	59,8	16,0	57,5	18,0	-2,1	13,4			
AIRFLOW-2										
TLD	37	54,9	17,7	k. A.	k. A.	-5,1	14,4	-2,59	[-9,24; 4,06]	0,441
Vergleich	38	51,7	15,5	k. A.	k. A.	-2,5	14,5			
SF-36, körperlicher Summenscore (PCS)^d										
AIRFLOW-3										
TLD	166	35,0	6,6	35,6	8,0	0,6	7,0	0,50	[-1,08; 2,08]	0,629
Vergleich	161	35,3	7,7	35,4	7,3	0,1	7,5			
SF-36, psychischer Summscore (MCS)^d										
AIRFLOW-3										
TLD	166	46,5	12,1	46,6	12,2	0,8	10,7	1,40	[-1,13; 3,93]	0,087
Vergleich	161	45,1	12,8	43,7	13,5	-0,6	12,5			

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.

b. Differenz und 95 %-KI (asymptotisch): eigene Berechnung; p-Wert aus [7] für AIRFLOW-3, basierend auf individuellen Patientendaten aus [7] für AIRFLOW-3 (aus linearem Modell mit Adjustierung für den Ausgangswert) bzw. [30] für AIRFLOW-2 (t-Test oder „nichtparametrischer Test“)

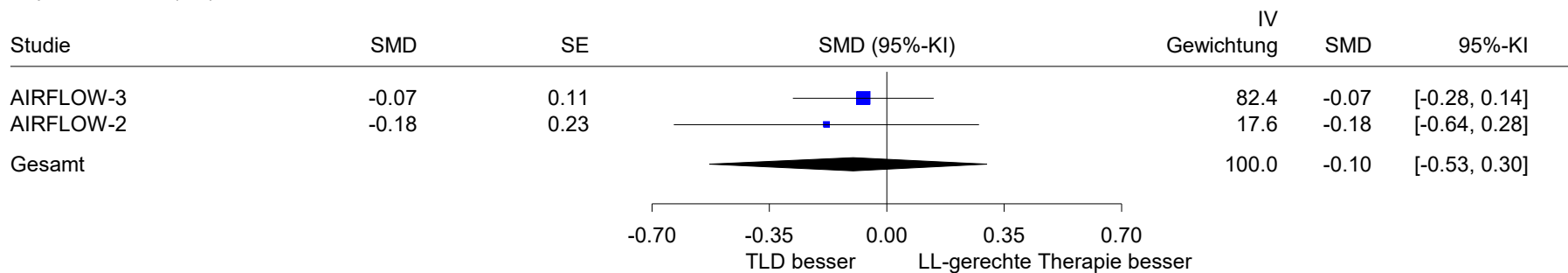
c. Niedrigere Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

d. Höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

Tabelle 26: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mehreseitige Tabelle)

Instrument Studie Gruppe	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte 12 Monate		Änderung verglichen zu Studienbeginn ^b		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MWD ^b	[95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; MCS: Mental Component Summary; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PCS: Physical Component Summary; SD: Standardabweichung; SF-36: Short-Form-36 Health Survey; SGRQ-C: St. George’s Respiratory Questionnaire – COPD; TLD: Targeted Lung Denervation (gezielte Lungendenerverung)										

TLD vs. leitliniengerechte Therapie
 COPD-spezifische Lebensqualität (SGRQ-C)
 Bayesianisch HN(0.3)



Heterogenität: Q=0.19, df=1, p=0.667, I²=0%

Abbildung 6: Forest Plot zum Endpunkt COPD-spezifische Lebensqualität erhoben mittels SGRQ-C

5.3.8 Nebenwirkungen

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu Nebenwirkungen wurde in beiden Studien als niedrig eingestuft (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Nebenwirkungen

Studie Gruppe	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt- erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Gesamtrate SUEs						
AIRFLOW-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Respiratorische, thorakale und mediastinale SUEs (SOC)						
AIRFLOW-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AIRFLOW-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Gastrointestinale SUEs (SOC)						
AIRFLOW-3	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
AIRFLOW-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis						

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Zum Endpunkt Gesamtrate der SUEs für den Zeitraum 12 Monate nach Randomisierung lagen ausschließlich Daten aus AIRFLOW-3 vor (siehe Tabelle 28). Diese waren Teil der Auswertung zu SUEs, erhoben gemäß der Klassifikation des Medizinischen Wörterbuchs für regulatorische Aktivitäten (MedDRA). Für die AIRFLOW-2 standen für diesen Endpunkt ausschließlich Ergebnisse für den Auswertungszeitraum 6,5 Monate nach Randomisierung aus Herstellerunterlagen des vorangegangenen Addendums H18-02 zur Verfügung [26]. Für die aktuelle Bewertung hat der Hersteller trotz Nachfrage des G-BA keinen Studienbericht übermittelt. In AIRFLOW-2 wurden alle SUEs durch ein Clinical Events Committee adjudiziert, für AIRFLOW-3 wurde dies nicht berichtet.

Die Ergebnisse der AIRFLOW-3 zur Gesamtrate der SUEs zum Zeitraum 12 Monate als auch die Ergebnisse der AIRFLOW-2 zur Gesamtrate der SUEs zum Zeitraum 6,5 Monate zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Effekt (siehe Tabelle 28).

Somit ergibt sich für den Endpunkt Gesamtrate der SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der TLD.

Zum Endpunkt respiratorische, thorakale und mediastinale SUEs, erhoben als MedDRA-Systemorganklasse (SOC), lagen aus beiden Studien Daten vor für die Auswertungszeiträume 12 Monate (AIRFLOW-3) und 12,5 Monate (AIRFLOW-2; siehe Tabelle 28). In der metaanalytischen Betrachtung beider Studien zeigte sich eine heterogene Datenlage ($p = 0,012$), sodass eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich war (siehe Abbildung 7). Die Ergebnisse der AIRFLOW-3 zeigte keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied (OR 1,34 [95 %-KI: 0,83; 2,14]; $p = 0,247$), wohingegen in AIRFLOW-2 ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zugunsten der TLD beobachtet wurde (OR 0,30 [95 %-KI: 0,10; 0,87]; $p = 0,024$).

Somit ergibt sich für den Endpunkt respiratorische, thorakale und mediastinale SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der TLD.

Zum Endpunkt gastrointestinale SUEs, erhoben als MedDRA-SOC, lagen aus beiden Studien Daten vor für die Auswertungszeiträume 12 Monate (AIRFLOW-3) und 12,5 Monate (AIRFLOW-2; siehe Tabelle 28). Die metaanalytische Zusammenfassung beider Studien ergab keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied (OR: 2,14 [95 %-KI: 0,90; 5,15], siehe Abbildung 8).

Somit ergibt sich für den Endpunkt gastrointestinale SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der TLD.

Insgesamt ergibt sich damit für die Nebenwirkungen kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der TLD.

Tabelle 28: Ergebnisse zum Endpunkt Nebenwirkungen

Endpunkt ^a Kategorie	Studie	Auswertungszeitraum (Monate)	TLD			Vergleich			TLD vs. Vergleich		
			N	n	%	N	n	%	OR ^b	[95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Gesamtrate SUEs	AF-3	12	198	74	37,4	190	65	34,2	1,15	[0,76; 1,74]	0,551
	AF-2	12,5	k. A. ^c								
respiratorische, thorakale und mediastinale SUEs (SOC) ^d	AF-3	12	198	52	26,3	190	40	21,1	1,34	[0,83; 2,14]	0,247
	AF-2	12,5	41	6	14,6	41	15	36,6	0,30	[0,10; 0,87]	0,024
gastrointestinale SUEs (SOC)	AF-3	12	198	13	6,6	190	7	3,7	1,84	[0,72; 4,71]	0,247
	AF-2	12,5	41	6	14,6	41	2	4,9	3,34	[0,63; 17,65]	0,157

a. AIRFLOW-3: keine Angabe zur MedDRA-Version; AIRFLOW-2: MedDRA-Version 20.0 vom 15. Juni 2018.
b. eigene Berechnung von OR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [40])
c. Zum Auswertungszeitraum 12,5 Monate lagen keine Ergebnisse vor, ausschließlich zum Auswertungszeitraum 6,5 Monate aus Herstellerunterlagen des vorangegangenen Addendums H18-02 [26]: OR 1,38; 95 %-KI [0,56; 3,42].
d. AIRFLOW-2: SOC inklusive Preferred Terms Pneumonie und Influenza; AIRFLOW-3: Infektionen sind in separater SOC erfasst (siehe Tabelle 30 und Tabelle 31 im Anhang).

AF-2: AIRFLOW-2; AF-3: AIRFLOW-3; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TLD: Targeted Lung Denervation (gezielte Lungendenergie)

TLD vs. leitliniengerechte Therapie
respiratorische, thorakale und mediastinale SUEs (SOC)

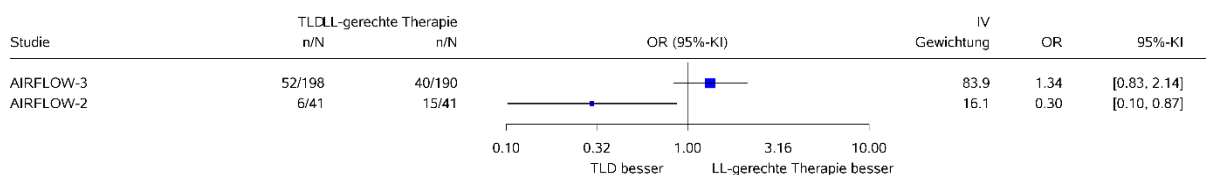
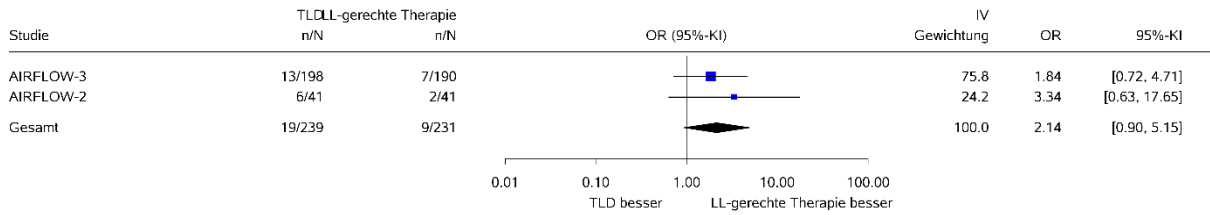


Abbildung 7: Forest Plot zum Endpunkt respiratorische, thorakale und mediastinale SUEs (SOC)

TLD vs. leitliniengerechte Therapie
gastrointestinale SUEs (SOC)
Bayesianisch HN(0.2)



Heterogenität: Q=0.38, df=1, p=0.539, I²=0%

Abbildung 8: Forest Plot zum Endpunkt gastrointestinale SUEs (SOC)

5.4 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 29 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 29: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

	Mortalität	Morbidität					Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Nebenwirkungen		
	Gesamtmortalität	Exazerbationen	Atemnot (mMRC)	COPD-Symptomatik (CAT)	Körperliche Belastbarkeit (CWRE)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	COPD-spezifisch (SGRQ-C)	Generisch (SF-36)	Gesamtrate SUEs	Respiratorische, thorakale und mediastinale SUEs	Gastrointestinale SUEs
TLD vs. Vergleich	(⇔)	↑↓	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	↑↓	⇔
<p>⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis (⇔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis; das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann ↑↓: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, heterogenes Ergebnis</p> <p>CAT: COPD Assessment Test; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); CWRE: Constant Work Rate Cycle Ergometry (Ergometrie mit konstanter Arbeitsbelastung); EQ-5D VAS: European Quality of Life – 5 Dimensionen auf visueller Analogskala; mMRC: Modified Medical Research Council (Atemnot-Fragebogen); SGQR-C Score: St. Georges Respiratory Questionnaire – COPD; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TLD: Targeted Lung Denervation (gezielte Lungendenerverung)</p>											

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Für die vorliegende Bewertung wurde für die AIRFLOW-3 trotz Anfrage durch den G-BA vom Hersteller kein Studienbericht übermittelt, sodass die Bewertung auf die publizierten Daten beschränkt war. Ein Studienprotokoll lag zwar nicht vor, aber eine Publikation zum Design der Studie, die zumindest in Teilen Informationen über die geplante Studienmethodik enthält. Für die AIRFLOW-2 stand ebenfalls kein Studienbericht zur Verfügung, sondern aus einer vorherigen Bewertung lediglich eine Zusammenfassung der 6-Monats- und 6,5-Monats-Daten, die der Hersteller für den G-BA erstellt hat. In diesem Fall lag (zu den 12,5 Monats-Daten) das Studienprotokoll vor, denn es wurde im Supplement der Ergebnispublikation veröffentlicht.

Auf Basis der vorliegenden Daten zeigte sich zwar ohnehin für die zu bewertende Fragestellung kein Nutzen der TLD, trotzdem ist festzuhalten, dass kein Abgleich mit den vollständigen Herstellerunterlagen möglich war. Beispielsweise fehlten dadurch Informationen zur medikamentösen Behandlung in den Studien, mittels derer eine Prüfung der eingesetzten Medikation im Hinblick auf die zugrunde liegende Leitsymptomatik möglich gewesen wäre. Daher wird nachfolgend eine Einschätzung gegeben, ob es vor diesem Hintergrund möglich ist, nicht nur den Nutzen, sondern auch das Risiko eines Schadens der TLD ausreichend bewerten zu können.

AIRFLOW-3

Für die AIRFLOW-3 lagen zu den wichtigsten patientenrelevanten Endpunkten in dieser Indikation Ergebnisse für die komplette Phase des randomisierten Vergleichs von 12 Monaten vor: Gesamtmortalität, Exazerbationen, Atemnot, COPD-Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und SUE-Gesamtrate (vergleiche Tabelle 11). Für alle gemäß Designpublikation präspezifizierten patientenrelevanten Endpunkte (mit Ausnahme des Endpunkts respiratorische Hospitalisierungen) wurden Ergebnisse berichtet. Die Ergebnisse zum Endpunkt respiratorische Hospitalisierungen werden aufgrund der Überlappung mit dem Endpunkt schwere Exazerbationen als nachrangig eingeschätzt. Insgesamt ist davon auszugehen, dass keine fazitrelevanten Ergebnisse zu dieser Studie fehlen.

AIRFLOW-2

In den verfügbaren Unterlagen zur AIRFLOW-2 wurden Ergebnisse zur Gesamtmortalität sowie zur Gesamtrate der SUEs für den Zeitpunkt 6,5 Monate berichtet. Jedoch fehlten die Daten zu diesen Endpunkten für den ebenfalls geplanten Zeitpunkt 12,5 Monate.

Für alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte, die die zentralen Domänen in dieser Indikation abdecken, lagen Ergebnisse für die komplette Phase des randomisierten Vergleichs von 12,5 Monaten vor: Exazerbationen, Atemnot, COPD-Symptomatik, körperliche Belastbarkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Hinsichtlich der **Gesamtmortalität** zeigen die Ergebnisse zu Monat 6,5 (Herstellerunterlagen zum Addendum H18-02), dass in diesem Zeitraum keine Todesfälle auftraten. Zum Vergleich: In der fast 5-mal so großen Studie AIRFLOW-3, deren Teilnehmerinnen und Teilnehmer sich durch einen deutlich höheren Anteil von Personen mit respiratorisch bedingter Hospitalisierung im Vorjahr auszeichnen, traten in beiden Interventionsgruppen bis zu Monat 12 jeweils unter 10 Todesfälle auf (4,2 % im TLD-Arm und 4,5 % im Vergleichsarm). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (siehe Tabelle 12). Daher ist nicht davon auszugehen, dass aufgrund des Fehlens der Daten für den Zeitpunkt 12,5 Monate in der AIRFLOW-2 ein Schaden der TLD verschleiert wird.

Hinsichtlich der **Gesamtrate der SUEs** zeigen die Ergebnisse zu Monat 6,5 (Herstellerunterlagen zum Addendum H18-02) keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied (OR: 1,38 [95 %-KI: 0,56; 3,42]). Zudem liegen aus der AIRFLOW-2 Ergebnisse zu Monat 12,5 für 2 SOCs vor, die leitend für die Gesamtrate der SUEs sind. Dabei handelt es sich um SOC zu respiratorischen, thorakalen und mediastinalen SUEs sowie die SOC zu gastrointestinalen SUEs. Für das SOC zu respiratorischen, thorakalen und mediastinalen SUEs zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der TLD-Gruppe im Vergleich zur Vergleichsintervention (OR: 0,30 [95 %-KI: 0,10; 0,87]; $p = 0,024$). Für die SOC zu gastrointestinalen SUEs zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der TLD und der Vergleichsintervention. Darüber hinaus geht aus den Angaben der einzelnen SOCs zu SUEs zu Monat 6,5 und 12,5 (siehe Tabelle 31) hervor, dass bei einem Großteil der betroffenen Personen bereits in den ersten 6,5 Monaten ein Ereignis auftrat, da nur geringe Unterschiede zwischen den Angaben zu Monat 6,5 und 12,5 vorlagen. Unter Berücksichtigung der dargelegten Datensituation ist nicht davon auszugehen, dass aufgrund des Fehlens der Daten zur SUE-Gesamtrate für den Zeitpunkt 12,5 Monate in der AIRFLOW-2 ein Schaden der TLD verschleiert wird.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass die fehlenden Ergebnisse zur AIRFLOW-2 nicht fazitrelevant sind. Zum einen ist auf Basis der Ergebnisse zu 6,5 Monaten nicht erwartbar, dass die fehlenden Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität und Gesamtraten der SUEs einen Schaden der TLD verschleiern. Und schließlich umfasste die AIRFLOW-2 eine erheblich geringere Teilnehmerzahl als die AIRFLOW-3.

Nutzen-Schaden-Abwägung

Bei der Auswertung der 2 eingeschlossenen RCTs ergibt sich für keinen der Endpunkte zur Mortalität, zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der TLD zusätzlich zur leitliniengerechten Behandlung im Vergleich zur alleinigen leitliniengerechten Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbarer mäßiger bis schwerer COPD. Endpunktübergreifend liegt daher kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden vor.

6 Einordnung des Arbeitsergebnisses

6.1 Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Da die Patientinnen und Patienten beider Studien in relevantem Anteil in Europa (u. a. auch in Deutschland) rekrutiert und behandelt wurden, kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse diesbezüglich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Medikamentenentzug in der AIRFLOW-2

In der AIRFLOW-2 wurde die COPD-Medikation vor der Baseline-Untersuchung sowie vor den Erhebungszeitpunkten 6,5 und 12,5 Monaten für maximal 14 Tage im Sinne einer „Wash-out-Phase“ ausgesetzt (siehe Abschnitt 5.2.1). Durch den Medikamentenentzug war eine leitliniengerechte Therapie in der TLD-Gruppe sowie in der Vergleichsgruppe nicht durchgängig gegeben. Nachfolgend werden die Konsequenzen dieses Vorgehens auf die Bewertung erläutert: Für die Endpunkte Mortalität, Exazerbationen und Nebenwirkungen ist davon auszugehen, dass der kurze Medikamentenentzug keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse hatte. Beim Endpunkt Mortalität traten bis zum maximal berichteten Zeitpunkt (6,5 Monate) keine Ereignisse auf. Der Endpunkt Exazerbationen wurde über die Zeit bis zum 1. Ereignis ausgewertet und in den grafischen Darstellungen sind keine Anstiege von 1. Ereignissen zu den Zeitpunkten des Medikamentenentzugs erkennbar. Die Nebenwirkungen sind ausgewertet als Anteil betroffener Patientinnen und Patienten. Exazerbationen sind als signalgebend für auffällige Änderungen der Gesamtrate der SUEs zu betrachten. Denn der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignissen zu respiratorischen SUEs, insbesondere Exazerbationen, beeinflussen die Gesamtrate der SUEs maßgeblich (siehe Tabelle 30). Daher ist auch hier davon auszugehen, dass der kurze Medikamentenentzug keinen relevanten Einfluss auf die 12,5-Monatsergebnisse hatte. Die mittels patientenberichteten Instrumenten erhobenen Daten zu den Endpunkten Atemnot, COPD-Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden zum Zeitpunkt 12 Monate, d. h. vor dem Medikamentenentzug erhoben. Es ist anzunehmen, dass der Medikamentenentzug in beiden Gruppen vor der Baseline-Erhebung und vor dem Zeitpunkt 6,5 Monate keinen längerfristigen Einfluss auf den Gruppenunterschied zum Zeitpunkt 12-Monate hatte. Lediglich für den Endpunkt körperliche Belastbarkeit, der ausschließlich zu den Zeitpunkten 6,5 und 12,5 Monaten erhoben wurde, ist ein Einfluss des Medikamentenentzugs auf die Ergebnisse nicht auszuschließen. Für diesen Endpunkt wurde kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied nachgewiesen, sodass die möglicherweise eingeschränkte Übertragbarkeit hinsichtlich der leitliniengerechten Therapie letztlich keine Konsequenz für die vorliegende Bewertung hatte.

Medikamentöse Therapie in der AIRFLOW-2 und der AIRFLOW-3 im Vergleich zur aktuellen Versorgungssituation

Im Folgenden wird erläutert, inwieweit davon auszugehen ist, dass die Patientinnen und Patienten in AIRFLOW-3 und AIRFLOW-2 eine den aktuellen Leitlinien entsprechende medikamentöse Therapie erhielten.

Gemäß der NVL zur COPD [39] wie auch gemäß Leitlinien zur Zeit der Studiendurchführung der AIRFLOW-2 und AIRFLOW-3 ist die Schwere der COPD-Symptomatik (erhoben mittels mMRC oder CAT) ein maßgeblicher Aspekt zur Therapiewahl der COPD. Sowohl in AIRFLOW-3 als auch in AIRFLOW-2 wurden Patientinnen und Patienten mit stärkerer COPD-Symptomatik gemäß den empfohlenen Instrumenten und Schwellenwerten eingeschlossen (mMRC ≥ 2 und / oder CAT ≥ 10). Für diese Patientinnen und Patienten ist bei Fortbestehen von Symptomen grundsätzlich eine Therapie mittels dualer Bronchodilatation (LAMA + LABA) indiziert.

Ein weiterer maßgeblicher Faktor zur Therapiewahl ist das die COPD dominierende Leitsymptom, definiert als Leitsymptom Atemnot oder als Leitsymptom Exazerbationen. Für Patientinnen und Patienten mit dem Leitsymptom Exazerbationen ist bei fortbestehender Symptomatik und Bluteosinophilen von mindestens 100 pro μL Blut eine Therapieeskalation mittels zusätzlicher Einnahme von ICS indiziert, also eine Triple-Therapie bestehend aus LAMA, LABA und ICS.

In der AIRFLOW-3 erhielten nahezu alle Patientinnen und Patienten (TLD-Gruppe und Vergleichsgruppe: 92 % und 93 %) eine Triple-Therapie. Da die Patientinnen und Patienten der AIRFLOW-3 eine Exazerbationshistorie aufweisen, erscheint die Therapie adäquat, unter Berücksichtigung potenzieller individueller Indikationen und Kontraindikationen für eine Triple-Therapie. Insgesamt ist daher anzunehmen, dass die Behandlung der Patientinnen und Patienten in der AIRFLOW-3 überwiegend den aktuellen Behandlungsschemata in der NVL zur COPD entsprach.

In der AIRFLOW-2 erhielten etwa 62 % (56 % und 68 %) der Patientinnen und Patienten eine Triple-Therapie und etwa 32 % (39 % und 24 %) eine Therapie mittels dualer Bronchodilatation. In die Studie wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit dem Leitsymptom Exazerbationen, als auch mit dem Leitsymptom Atemnot eingeschlossen. Genauere Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 mittelschweren Exazerbationen, für die nach der NVL zur COPD eine Triple-Therapie indiziert ist, liegen nicht vor. Daher ist unklar, ob die Behandlung aller Patientinnen und Patienten der AIRFLOW-2 den aktuellen Behandlungsschemata der NVL zur COPD entsprach. Aufgrund der relativ hohen Anteile an Patientinnen und Patienten mit einer dualen Bronchodilatation bzw. Triple-Therapie erscheint dies jedoch wahrscheinlich.

Des Weiteren kann gemäß der NVL zur COPD bei persistierenden Exazerbationen trotz optimaler inhalativer Therapie der PDE-4-Inhibitor Roflumilast als Add-on gegeben werden [39]. Roflumilast ist angezeigt bei Patientinnen und Patienten mit schwerer und sehr schwerer COPD ($FEV_1 < 50$) und chronischer Bronchitis. Roflumilast ist bereits seit 2010 in der EU und seit 2011 in den USA zugelassen. Daher ist davon auszugehen, dass diese COPD-Medikation zur Zeit der Durchführung beider Studien als mögliche zusätzliche Therapieoption zur Verfügung stand. Ob und wie viele Patientinnen und Patienten der AIRFLOW-3 und AIRFLOW-2 diese zusätzliche Therapieoption nutzten, ist jeweils nicht angegeben. Für die AIRFLOW-3 wird lediglich berichtet, dass ein großer Anteil der Patientinnen und Patienten (etwa 86 %) weitere COPD-Medikation (jenseits LAMA, LABA und ICS) erhielt. Um welche es sich konkret handelte, ist nicht angegeben. In AIRFLOW-2 fehlen ebenfalls Angaben zu einer weiteren individuellen COPD-Medikation; PDE-4-Inhibitoren werden ausschließlich im Kontext des Medikamentenentzugs erwähnt.

Zudem stehen mittlerweile zusätzlich Antikörpertherapien (Präparate Dupilumab und Mepolizumab) zur Add-on-Erhaltungstherapie bei einem Teil der COPD-Population zur Verfügung [41,42]. Antikörpertherapien waren im Zeitraum der Durchführung der AIRFLOW-3 und AIRFLOW-2 noch nicht zugelassen, sodass diese zusätzlichen Therapieoptionen nicht zur Verfügung standen. Es ist unklar, welcher Anteil der Patientinnen und Patienten der AIRFLOW-2 und AIRFLOW-3 für Antikörpertherapien geeignet gewesen wäre.

Insgesamt ist hinsichtlich der Verwendung der von LAMA, LABA und ICS (und Roflumilast) davon auszugehen, dass die Behandlung der Patientinnen und Patienten der AIRFLOW-3 überwiegend der NVL zur COPD entsprach, für AIRFLOW-2 ist dies dagegen unklar. Kürzlich eingeführte Therapieeskalationen wurden in den Studien dagegen nicht eingesetzt.

6.2 Bewertung der Relevanz der laufenden Studien, insbesondere AIRFLOW-4, für die Bewertung der auftragsgegenständlichen Methode

Über die Recherche in Studienregistern wurden insgesamt 2 laufende RCTs identifiziert: die AIRFLOW-4 und NCT05799664 (siehe Abschnitt 5.1.5).

Bewertung der Relevanz der AIRFLOW-4

Die AIRFLOW-4 wurde auf Basis der Ergebnisse der **Post-hoc-Analysen** der AIRFLOW-3 [7] konzipiert [43]. Daher wird im Folgenden zunächst die Darstellung der Methodik und Ergebnisse der Post-hoc-Analysen beschrieben und bewertet.

Post-hoc-Analysen der AIRFLOW-3

In den Post-hoc-Analysen der AIRFLOW-3 wurden für den nicht patientenrelevanten Endpunkt FEV_1 die Veränderung zum Nachbeobachtungszeitpunkt 1 Jahr nach Randomisierung im Vergleich zu Baseline unter Stratifizierung nach Residualvolumen (RV)-Prozentwert (≥ 155 %,

$\geq 175\%$, $\geq 205\%$) und Emphysem-Anteil ($\leq 20\%$; $\leq 25\%$; $\leq 30\%$; $\leq 35\%$; $\leq 40\%$) jeweils zu Baseline betrachtet. Darüber hinaus wurden Analysen mittels Pearson's Korrelationskoeffizient durchgeführt. Zum patientenrelevanten Endpunkt mittelschwere und schwere Exazerbationen, der für die Bewertung dieser Post-hoc-Analysen zentral ist, wurde lediglich beschrieben „this analysis was also applied to COPD exacerbation rates“.

Die Autoren geben an, dass die Post-hoc-Analysen lediglich der Hypothesengenerierung dienen. In Übereinstimmung mit dieser Einschätzung wurden diese Ergebnisse als nicht geeignet eingestuft, zusätzliche Erkenntnisse zum Nutzen oder Schaden im Rahmen der zu bewertenden Fragestellung zu liefern. Die nachfolgend dargestellten Kritikpunkte dienen daher ausschließlich dazu, auftragsgemäß im nachfolgenden Abschnitt die Relevanz der laufenden Studie AIRFLOW-4 für die Bewertung der auftragsgegenständlichen Methode zu beurteilen.

Die Berichterstattung der Post-hoc-Analysen ist sowohl im Hinblick auf die Darstellung der Methodik als auch der Ergebnisse mangelhaft:

- Für den Endpunkt Exazerbationen fehlt eine eindeutige Operationalisierung sowie Angaben zum verwendeten Effektmaß und der entsprechenden Auswertungsmethodik.
- Die Ergebnisse der Analysen zum Endpunkt Exazerbationen sind lediglich grafisch dargestellt. Es fehlen numerische Angaben zu den Effektschätzungen sowie zur Streuung bzw. Präzision.
- Die Strata sind nicht disjunkt, sondern kumulativ dargestellt: Die den Strata zugrunde liegenden Kategorien zum RV ($\geq 155\%$, $\geq 175\%$ und $\geq 205\%$) überlappen; ebenso die Kategorien zum Emphysem-Anteil ($\leq 20\%$; $\leq 25\%$; $\leq 30\%$; $\leq 35\%$; $\leq 40\%$). Diese Form der Darstellung erschwert die Interpretation der Ergebnisse.
- In der Ergebnisbeschreibung werden Angaben zu Patientinnen und Patienten mit einem RV $\geq 155\%$ und einem Emphysem-Anteil $\leq 40\%$ gemacht. Es fehlen Angaben zu Patientinnen und Patienten mit einem Emphysem-Anteil zwischen 40% und 50% (in der Studie waren Patientinnen und Patienten mit einem Emphysem-Anteil $< 50\%$ eingeschlossen, siehe Abschnitt 5.2.1). Durch die fehlenden Daten kann nicht geprüft werden, ob die Ergebnisse der Strata im Kontext der Gesamtpopulation plausibel sind.
- Die tabellarisch dargestellten Patientenzahlen pro Stratum sind teilweise unplausibel. Zum Beispiel ist nicht nachvollziehbar, warum das Stratum RV $\geq 175\%$ und Emphysem-Anteil $\leq 35\%$ mehr Personen enthält (TLD-Arm, $n = 55$) als das Stratum RV $\geq 175\%$ und Emphysem-Anteil $\leq 40\%$ (TLD-Arm, $n = 40$), da ersteres eine Teilpopulation des zweiten darstellt.

Charakterisierung der AIRFLOW-4

Bei der **AIRFLOW-4** [34] handelt es sich um eine laufende Studie mit 6 US-amerikanischen Studienzentren. In diese unverblindete RCT sollen 200 Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis sehr schwerer COPD sowie einem RV ≥ 175 % des Soll nach Bronchodilatation und einem Emphysem-Anteil < 20 % (einseitig < 26 %) eingeschlossen werden (siehe Tabelle 32). Diese Kriterien entsprechen einem der Strata der Post-hoc-Analysen der AIRFLOW-3, welches lediglich 22 % (85 von 388) der Gesamtpopulation der AIRFLOW-3 umfasst. Ein wichtiges Ausschlusskriterium ist das Vorliegen von 4 oder mehr respiratorisch bedingten Krankenhausaufenthalten im Jahr vor Studieneinschluss. Die Population der AIRFLOW-4 bildet somit nur einen Teil der Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis sehr schwerer COPD ab. Laut Studienregistereintrag wurde die Rekrutierung im Februar 2026 begonnen und die Studie soll Ende 2029 abgeschlossen sein.

Primärer Endpunkt der AIRFLOW-4 ist der Lungenfunktionsparameter FEV₁. Als sekundäre Endpunkte werden die patientenrelevanten Endpunkte Morbidität (Atemnot und mittelschwere und schwere Exazerbationen) und gesundheitsbezogene Lebensqualität genannt. Die Erhebung von Nebenwirkungen ist nicht explizit angegeben. Die Angabe im Studienregister, dass das Sicherheitsprofil der TLD überprüft werden soll, kann so verstanden werden, dass auch Nebenwirkungen erhoben werden sollen.

Bewertung der Aussagekraft der AIRFLOW-4

Zur AIRFLOW-4 gibt es bislang keine Publikation, die Angaben zur Fallzahlplanung enthält. Aus dem Studienregistereintrag geht hervor, dass die Fallzahl mit dem Studienstart von 400 auf 200 Patientinnen und Patienten halbiert wurde (siehe Vergleich der Angaben im Studienregistereintrag zum Zeitpunkt der Erstellung des Eintrags am 26.06.2025 mit denen zum Zeitpunkt des Studienstarts am 26.02.2026). Es wird davon ausgegangen, dass – sofern eine Fallzahlplanung durchgeführt wurde – diese auf dem primären Endpunkt (FEV₁) beruht. Entsprechend wird davon ausgegangen, dass die AIRFLOW-4 nicht für Analysen zu den patientenrelevanten Endpunkten wie zum Beispiel Exazerbationen gepowert ist.

Der Endpunkt Exazerbationen war Bestandteil der hypothesengenerierenden Post-hoc-Analysen der Studie AIRFLOW-3. Um zu prüfen, ob aus der AIRFLOW-4 Studie aussagekräftige Ergebnisse für diesen Endpunkt zu erwarten sind, wird eine Betrachtung von Fallzahlenszenarien vorgenommen. Hierfür werden folgende Annahmen getroffen:

- Zuteilungsverhältnis von 1:1 (basierend auf AIRFLOW-4)
- Stichprobenumfang von 200 (basierend auf AIRFLOW-4)
- Power von 90 %
- Signifikanzniveau ($\alpha = 2,5$ %, 1-seitiger Test)

- Nullhypothese (H_0 : HR bzw. OR ≥ 1).

Die Analysen wurden mittels SAS (Version 9.4) durchgeführt.

Als relevante Endpunkte für die Betrachtung von Fallzahlenszenarien wurden sowohl mittelschwere und schwere Exazerbationen als auch schwere Exazerbationen gewählt, jeweils operationalisiert als Zeit bis zum 1. Ereignis als auch Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignissen innerhalb von 12 Monaten (Effektmaße: HR und OR).

Für die Vergleichsgruppe werden basierend auf den Daten der AIRFLOW-3 Anteile an Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer und schwerer Exazerbation von 65 % bis 85 % innerhalb von 12 Monaten, bzw. für schwere Exazerbationen von 10 % bis 25 %, angenommen. Diese Wertebereiche resultieren aus der Unsicherheit, inwieweit solche oder ähnliche Ereignisanteile auch in der AIRFLOW-4 zu erwarten sind, die lediglich eine Teilpopulation der AIRFLOW-3 abbildet. Daher wurden zusätzlich geringere und höhere Anteile in die Betrachtung aufgenommen.

Für den Endpunkt **mittelschwere und schwere Exazerbationen** zeigt sich unter Verwendung der oben genannten Annahmen, dass Effektgrößen im OR von bis zu 0,4 und bezogen auf das HR von bis zu 0,61 aufdeckbar sind.

Da die Ereignisanteile für den Endpunkt **schwere Exazerbationen** allgemein als deutlich niedriger angenommen werden (10 % bis 25 % in der Vergleichsgruppe), sind die aufdeckbaren Effektgrößen, insbesondere für das HR, deutlich geringer. Aufdeckbar sind für das OR Effektgrößen von bis zu 0,35 und für das HR von bis zu 0,40.

Zur Veranschaulichung: Für beide Endpunkte und Effektmaße bedeutet das, dass nur halb so viele Personen in der TLD-Gruppe ein Ereignis hätten im Vergleich zu Personen der Vergleichsgruppe. Ein geringerer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen kann mit der geplanten Fallzahl von 200 Patientinnen und Patienten nicht nachgewiesen werden.

Ob Effekte in der erforderlichen Größenordnung überhaupt vorliegen können, ist als unwahrscheinlich einzuschätzen. In den Post-hoc-Analysen der AIRFLOW-3 wurden laut Autoren für den Endpunkt mittelschwere und schwere Exazerbationen im Stratum, welches der Population der AIRFLOW-4 entspricht, keine statistisch relevanten Gruppenunterschiede beobachtet. Auch bei Arzneimittelstudien wurden im Anwendungsgebiet COPD entweder keine statistisch signifikanten Effekte oder deutlich kleinere Effekte nachgewiesen [44-49].

Darüber hinaus gibt es einen weiteren kritischen Aspekt hinsichtlich des Studiendesigns der AIRFLOW-4: Im Gegensatz zur AIRFLOW-3 und AIRFLOW-2 handelt es sich bei AIRFLOW-4 um eine unverblindete Studie. Dies schränkt die Ergebnissicherheit insbesondere bezüglich der

geplanten subjektiv erhobenen Endpunkte Atemnot und gesundheitsbezogene Lebensqualität ein.

Insgesamt erscheint es unwahrscheinlich, dass sich vor dem Hintergrund der geringen Teilnehmerzahl in der AIRFLOW-4 ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied in Exazerbations-Endpunkten ergibt.

Bewertung der Relevanz der NCT05799664

Bei der Studie **NCT05799664** [35,36] handelt es sich um eine laufende Studie aus China. Die als multizentrisch geplante (aktuell 1 Studienzentrum), einfach verblindete RCT untersucht die TLD mittels Katheterablation zusätzlich zur leitliniengerechten Therapie im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten Therapie. Es sollen 200 Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis sehr schwerer COPD eingeschlossen werden. Laut Studienregistereintrag wurde die Rekrutierung im Juli 2023 begonnen und die Studie soll im August 2026 abgeschlossen sein.

Der primäre Endpunkt der Studie ist der Lungenfunktionsparameter FEV₁. Als patientenrelevante sekundäre Endpunkte werden u. a. Morbidität (Exazerbationen, Atemnot, COPD-Symptomatik, körperliche Belastbarkeit), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen angegeben.

Zum Design der Studie NCT05799664 ist anzumerken, dass im Vergleich zu AIRFLOW-3 und AIRFLOW-2 nur eine einfache (und nicht doppelte) Verblindung geplant ist. Dabei sollen die Patientinnen und Patienten eine Scheinintervention erhalten. Die fehlende Verblindung der Behandelnden schränkt die endpunktspezifische Ergebnissicherheit der Studie hinsichtlich der geplanten Endpunkte ein. Die resultierende niedrige endpunktspezifische Ergebnissicherheit der Studie NCT05799664 stünde einer hohen endpunktspezifischen Ergebnissicherheit der Studien AIRFLOW-3 und AIRFLOW-2 gegenüber (mit Ausnahme der Endpunkte körperliche Belastbarkeit in AIRFLOW-2 und generische Lebensqualität in AIRFLOW-3). Die Ergebnisse der Studien AIRFLOW-2 und AIRFLOW-3 würden aufgrund der höheren Ergebnissicherheit maßgeblich für die Nutzen-Schaden-Abwägung sein, sodass davon auszugehen ist, dass das Ergebnis der Studie NCT05799664 diese nicht infrage stellen kann.

7 Fazit

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 2 relevante randomisierte kontrollierte Studien identifiziert (AIRFLOW-2 und -3), die bereits aus den vorangegangenen Bewertungen bekannt waren. In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich für die gezielte Lungendenergieung durch Katheterablation zusätzlich zu einer leitliniengerechten Therapie im Vergleich zu einer alleinigen leitliniengerechten Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbarer mäßiger bis schwerer COPD kein Anhaltspunkt für einen Nutzen. Es ist anzunehmen, dass dieses Ergebnis hinsichtlich der leitliniengerechten Versorgung mittels lang wirksamer Anticholinergika, lang wirksamer Beta-2-Sympathomimetika und inhalativer Kortikosteroide (und Roflumilast) weitgehend auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist, wohingegen dies für weitere Therapieeskalationen nur eingeschränkt der Fall war.

Es ist als unwahrscheinlich einzuschätzen, dass die laufende Studie AIRFLOW-4 aussagekräftige Erkenntnisse zum Nutzen der Methode liefern kann. Die Population der AIRFLOW-4 bildet nur einen Teil der Population der Fragestellung ab, nämlich diejenigen mit einem Residualvolumen $\geq 175\%$ des Solls und einem Emphysem-Anteil $\leq 20\%$. Der erwartbare Anteil dieser Teilpopulation an allen Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD beträgt gemäß der AIRFLOW-3 etwa 25 %. Um mit der geplanten Fallzahl von 200 Patientinnen und Patienten einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied bei Endpunkten zu Exazerbationen nachzuweisen, dürften nur etwa halb so viele Personen in der TLD-Gruppe ein Ereignis haben im Vergleich zu Personen der Vergleichsgruppe. Ein geringerer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen kann bei dieser Fallzahl nicht nachgewiesen werden. Zusätzlich ist die Ergebnissicherheit durch das unverblindete Studiendesign eingeschränkt.

8 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Gezielte Lungendenergieung durch Katheterablation bei chronisch ablativer Lungenerkrankung; Bewertung gemäß § 137h SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 18.12.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/H16-01_Gezielte-Lungendenergieung-bei-COPD_Bewertung-137h-SGB-V.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Gezielte Lungendenergieung durch Katheterablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung [online]. 2017 [Zugriff: 18.12.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2888/2017-03-16_137h_BVh-16-003_Lungendenergieung_WZ.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Gezielte Lungendenergieung durch Katheterablation bei chronisch ablativer Lungenerkrankung; Addendum zum Auftrag H16-01 [online]. 2018 [Zugriff: 18.12.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/h18-02_gezielte-lungendenergieung-bei-copd_addendum-zum-auftrag_h16-01_v1-0.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses in einem Verfahren nach § 137c Absatz 1 Satz 2 SGB V zur Methode Gezielte Lungendenergieung durch Katheterablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung [online]. 2018 [Zugriff: 27.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3518/2018-10-04_KHMe-RL_Lungendenergieung-COPD-Aussetzung_BAnz.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung; Gezielte Lungendenergieung durch Katheterablation bei Patientinnen und Patienten mit medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbarer mäßiger bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung [online]. 2023 [Zugriff: 27.03.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6301/2023-11-16_KHMe-RL_Lungendenergieung-COPD_Aussetzung_BAnz.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung; Gezielte Lungendenergieung durch Katheterablation bei Patientinnen und Patienten mit medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbarer mäßiger bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung [online]. 2025 [Zugriff: 08.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7506/2025-10-16_KHMe-RL_Lungendenergieung-COPD.pdf.

7. Shah PL, Slebos DJ, Sue R et al. Randomized Sham-controlled Trial of Targeted Lung Denervation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AIRFLOW-3). *Am J Respir Crit Care Med* 2025; 211(12): 2318–2329. <https://doi.org/10.1164/rccm.202502-0404OC>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Gezielte Lungendenergieung durch Katheterablation bei Patientinnen und Patienten mit medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbarer mäßiger bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung [online]. 2025 [Zugriff: 08.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12009/2025-10-16_KHMe-RL_Lungendenergieung-COPD_TrG.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 8.0 [online]. 2025 [Zugriff: 06.01.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/Allgemeine-Methoden_V8.0.
10. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
11. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
12. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
13. Schulz A, Schürmann C, Skipka G et al. *Performing Meta-analyses with Very Few Studies*. In: Evangelou V, Veroniki AA (Ed). *Meta-Research; Methods and Protocols*. New York: Humana; 2022. S. 91-102.
14. Member State Coordination Group on Health Technology Assessment. *Methodological Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons* [online]. [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://health.ec.europa.eu/publications/methodological-guideline-quantitative-evidence-synthesis-direct-and-indirect-comparisons_en.
15. Member State Coordination Group on Health Technology Assessment. *Practical Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons* [online]. 2024 [Zugriff: 03.12.2024]. URL: https://health.ec.europa.eu/publications/practical-guideline-quantitative-evidence-synthesis-direct-and-indirect-comparisons_en.
16. Lilienthal J, Sturtz S, Schürmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Synth Methods* 2024; 15(2): 275-287. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1685>.

17. Veroniki AA, Jackson D, Bender R et al. Methods to calculate uncertainty in the estimated overall effect size from a random-effects meta-analysis. *Res Synth Methods* 2019; 10(1): 23-43. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1319>.
18. Slebos DJ, Klooster K, Koegelenberg CF et al. Targeted lung denervation for moderate to severe COPD: a pilot study. *Thorax* 2015; 70(5): 411-419. <https://doi.org/10.1136/thoraxinl-2014-206146>.
19. Holaira. Holaira Lung Denervation System/ TLD therapy: clinical evaluation report [unveröffentlicht]. 2015.
20. Koegelenberg CF, Theron J, Slebos DJ et al. Antimuscarinic bronchodilator response retained after bronchoscopic vagal denervation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respiration* 2016; 92(1): 58-60. <https://doi.org/10.1159/000447641>.
21. Valipour A. Targeted Lung Denervation (TLD) in moderate to severe COPD patients: IPS-I/II, AIRFLOW-1, and AIRFLOW-2 trials [unveröffentlicht]. 2016.
22. Holaira. IPS - I study extension [unveröffentlicht]. 2013.
23. Kistemaker LE, Slebos DJ, Meurs H et al. Anti-inflammatory effects of targeted lung denervation in patients with COPD. *Eur Respir J* 2015; 46(5): 1489-1492. <https://doi.org/10.1183/13993003.00413-2015>.
24. Holaira. IPS - II study [unveröffentlicht]. 2013.
25. Holaira. Eine sequenzielle, multizentrische, randomisierte Studie der Phase II zur Optimierung der Dosiswahl und Beurteilung der Sicherheit nach Behandlung mit dem Holaira Lung Denervation System bei Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD: klinischer Prüfplan (CIP); Zusammenfassung [unveröffentlicht].
26. Nuaira. Klinische Studie AIRFLOW-2:- Zusammenfassung der 6-Monats-Daten für den Gemeinsamen Bundesausschuss [unveröffentlicht]. 2018.
27. Nuaira. Targeted Lung Denervation for Patients With Moderate to Severe COPD (AIRFLOW) [online]. 2022 [Zugriff: 13.01.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02058459>.
28. Nuaira. Evaluation of the Safety and Efficacy of TLD in Patients with COPD (AIRFLOW-3) [online]. 2024 [Zugriff: 13.01.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03639051>.
29. Slebos DJ, Degano B, Valipour A et al. Design for a multicenter, randomized, sham-controlled study to evaluate safety and efficacy after treatment with the Nuaira R lung denervation system in subjects with chronic obstructive pulmonary disease (AIRFLOW-3). *BMC Pulm Med* 2020; 20(1): 41. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1058-5>.

30. Slebos DJ, Shah PL, Herth FJF et al. Safety and Adverse Events after Targeted Lung Denervation for Symptomatic Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AIRFLOW). A Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(12): 1477–1486. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0624OC>.
31. Conway F, Tonkin J, Valipour A et al. Crossover Patient Outcomes for Targeted Lung Denervation in Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: AIRFLOW-2. *Respiration* 2022; 101(11): 1069–1074. <https://doi.org/10.1159/000527455>.
32. Hartman JE, Herth FJF, Shah P et al. Computed tomographic airway morphology after targeted lung denervation treatment in COPD. *Respir Med* 2023; 206: 107059. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.107059>.
33. Valipour A, Shah PL, Herth FJ et al. Two-Year Outcomes for the Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Study of Targeted Lung Denervation in Patients with Moderate to Severe COPD: AIRFLOW-2. *International Journal of Copd* 2020; 15: 2807–2816. <https://doi.org/10.2147/copd.S267409>.
34. Nuvaيرا. Evaluating the Safety and Efficacy of TLD in Patients With COPD (AIRFLOW-4) [online]. 2025 [Zugriff: 13.01.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07051707>.
35. Hangzhou Broncus Medical. Evaluation of Safety and Effectiveness of TLD Radiofrequency Ablation in the Treatment of COPD [online]. 2024 [Zugriff: 13.01.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05799664>.
36. West China Hospital of Sichuan University. A multicenter, randomized, single-blind, sham-controlled clinical trial to evaluate the safety and effectiveness of targeted lung denervation radiofrequency ablation devices in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [online]. 2023 [Zugriff: 13.01.2026]. URL: <https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=191984>.
37. Singh D, Agusti A, Anzueto A et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* 2019; 53(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>.
38. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2018 Report) [online]. 2018 [Zugriff: 08.05.2026]. URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf.
39. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie COPD; Teilpublikation der Langfassung [online]. 2021 [Zugriff: 12.05.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-003l_S3_COPD_2026-02.pdf.

40. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
[https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mepolizumab (Neues Anwendungsgebiet: COPD) [online]. 2025 [Zugriff: 11.05.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1323/#zweckmaessige-vergleichstherapie>.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: COPD) [online]. 2025 [Zugriff: 12.05.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7060/2025-02-06_AM-RL-XII_Dupilumab_D-1086_BAnz.pdf.
43. Randomized Sham Controlled Trial of Targeted Lung Denervation in Patients with COPD (AIRFLOW-3) [online]. 2025 [Zugriff: 24.04.2026]. URL: https://nuvaira.com/wp-content/uploads/2025/12/AIRFLOW_3_Clinical-synopsis_FINAL_10Sept2025.pdf.
44. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (COPD); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 27.03.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-15_fluticasonfuroat-umeclidinium-vilanterol_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (COPD); Addendum zum Auftrag A18-15 [online]. 2018 [Zugriff: 27.03.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-46_fluticasonfuroat-umeclidinium-vilanterol_addendum-zum-auftrag-a18-15_v1-0.pdf.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (mit LABA + LAMA vorbehandelte COPD); Addendum zum Auftrag A18-79 [online]. 2018 [Zugriff: 27.03.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-27_fluticasonfuroat-umeclidinium-vilanterol_addendum-zum-auftrag-a18-79_v1-0.pdf.
47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol (mit LABA + LAMA vorbehandelte COPD); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 27.03.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-79_fluticasonfuroat-umeclidinium-vilanterol_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (COPD); Addendum zum Projekt A24-79 (Dossierbewertung) [online]. 2025 [Zugriff: 27.03.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-118>.

49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dupilumab (COPD); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 27.03.2026]. URL: https://doi.org/10.60584/A24-79_V1.1.

50. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.5; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/chapter04-tech-supplonlinepdfv65270924>.

51. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

9 Studienlisten

9.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. National Institute For Health and Care Excellence. Interventional procedure overview of endobronchial nerve ablation for chronic obstructive pulmonary disease [online]. 2021 [Zugriff: 13.01.2026]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg714>.

9.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen

Nicht E3

1. Valipour A, Shah PL, Pison C et al. Safety and Dose Study of Targeted Lung Denervation in Moderate/Severe COPD Patients. *Respiration* 2019; 98(4): 329–339. <https://doi.org/10.1159/000500463>.

Nicht E5

1. Granados L, John M, Edelman JD. New Therapies in Outpatient Pulmonary Medicine. *Med Clin North Am* 2024; 108(5): 843–869. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2024.03.011>.

2. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Gezielte Lungendenergieablation durch Katheterablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung; Addendum zum Auftrag H16-01 [online]. 2018 [Zugriff: 13.01.2026]. URL: https://www.iqwig.de/download/H18-02_Gezielte-Lungendenergieablation-bei-COPD_Addendum-zum-Auftrag_H16-01_V1-0.pdf.

3. Perotin JM, Dewolf M, Launois C et al. Bronchoscopic management of asthma, copd and emphysema. *European Respiratory Review* 2021; 30(159): 1–11. <https://doi.org/10.1183/16000617.0029-2020>.

Nicht E7

1. Egenod T, Deslee G, Degano B. Bronchoscopic COPD treatments. *Rev Mal Respir* 2023; 40(9-10): 820–833. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2023.08.003>.

Anhang A Suchstrategien

A.1 Bibliografische Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to December 16, 2025

Es wurden folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [50] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity -maximizing version (2023 revision)
- Systematische Übersicht: Wong [51] – High specificity strategy (adaptiert)

#	Searches
1	exp Denervation/
2	(denervat* or TLD*).ti,ab.
3	1 or 2
4	exp Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/
5	(chronic adj obstruct* adj (lung* or pulmonary)).ti,ab.
6	COPD.ti,ab.
7	4 or 5 or 6
8	3 and 7
9	exp Randomized controlled Trial/
10	Controlled Clinical Trial.pt.
11	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
12	drug therapy.fs.
13	or/9-12
14	exp animals/ not humans/
15	13 not 14 [CHSS - sensitivity-maximizing version]
16	and/8,15
17	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
18	hi.fs. or case report.mp.
19	or/17-18
20	16 not 19
21	Cochrane database of systematic reviews.jn.
22	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
23	(meta analysis or network meta analysis or systematic review).pt.
24	or/21-23
25	24 not (exp animals/ not humans.sh.)

#	Searches
26	and/8,25
27	or/20,26
28	27 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2025 December 15

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [51] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp Denervation/
2	(denervat* or TLD*).ti,ab,kw.
3	1 or 2
4	chronic obstructive lung disease/
5	(chronic adj obstruct* adj (lung* or pulmonary)).ti,ab.
6	COPD.ti,ab.
7	4 or 5 or 6
8	3 and 7
9	(random* or double-blind*).tw.
10	placebo*.mp.
11	or/9-10
12	and/8,11
13	12 not medline.cr.
14	13 not (exp animal/ not exp human/)
15	14 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
16	15 not NCT*.ui.
17	16 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 11 of 12, November 2025

#	Searches
#1	[mh Denervation]
#2	(denervat* or TLD*):ti,ab
#3	#1 OR #2
#4	[mh "Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"]
#5	(chronic NEXT obstruct* NEXT (lung* OR pulmonary)):ti,ab
#6	COPD:ti,ab
#7	#4 OR #5 OR #6
#8	#3 AND #7
#9	#8 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#10	#9 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#11	#10 in Trials

4. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	"Chronic Obstructive Pulmonary Disease"[mhe]
2	COPD OR "Chronic obstructive pulmonary disease"
3	#1 OR #2
4	denervat* or TLD*
5	#3 AND #4

A.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Chronic Obstructive Pulmonary Disease OR COPD [Condition/disease] AND (Denervation OR TLD) [Other terms]

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(Chronic Obstructive Pulmonary Disease OR COPD) AND (Denervat* OR TLD)

Anhang B Ergänzende Informationen**B.1 Ergänzend berichtete Ergebnisse zu Nebenwirkungen in AIRFLOW-3 und AIRFLOW-2**Tabelle 30: Häufige SUEs^a (AIRFLOW-3) (mehrsseitige Tabelle)

SOC ^b LLT ^b	Auswertungs- zeitraum (Monate)	gezielte Lungendenergie			Vergleichsintervention		
		N	n	%	N	n	%
Gesamtrate SUEs	12	198	74	37,4	190	65	34,2
Respiratorische, thorakale und mediastinale SUEs	12	198	52	26,3	190	40	21,1
COPD-Exazerbation	12	198	43	21,7	190	30	15,8
respiratorische Insuffizienz	12	198	5	2,5	190	6	3,2
Pneumothorax	12	198	1	0,5	190	5	2,6
Gastrointestinale SUEs	12	198	13	6,6	190	7	3,7
gastrointestinale Motilitätsstörungen	12	198	5	2,5	190	0	0
Herzerkrankungen	12	198	11	5,6	190	7	3,7
Dysrhythmie	12	198	5	2,5	190	2	1,1
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12	198	16	8,1	190	18	9,5
Pneumonie	12	198	10	5,1	190	15	7,9
Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen	12	198	5	2,5	190	5	2,6
gutartige, bösartige und nicht näher bezeichnete Neubildungen (einschließlich Zysten, Polypen)	12	198	2	1,0	190	5	2,6

Tabelle 30: Häufige SUEs^a (AIRFLOW-3) (mehreseitige Tabelle)

SOC ^b LLT ^b	Auswertungs- zeitraum (Monate)	gezielte Lungendenergie			Vergleichsintervention		
		N	n	%	N	n	%
<p>a. Ereignisse die bei $\geq 2,5$ % Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.</p> <p>b. MedDRA-Version unbekannt</p> <p>COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); KI: Konfidenzintervall; LLT: Lowest Level Term (Bezeichnung der niedrigsten Ebene); MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>							

Tabelle 31: Häufige SUEs^a (AIRFLOW-2)

SOC ^b PT ^b	Auswertungs- zeitraum (Monate)	gezielte Lungendenergie			Vergleichsintervention		
		N	n	%	N	n	%
Gesamtrate SUEs	12,5 ^c				k. A.		
Respiratorische, thorakale und mediastinale SUEs	6,5	41	5	12,2	41	12	29,3
Respiratorische, thorakale und mediastinale SUEs	12,5	41	6	14,6	41	15	36,6
COPD	12,5	41	5	12,2	41	13	31,7
Dyspnoe	12,5	41	1	2,4	41	5	12,2
Pneumonie	12,5	41	2	4,9	41	3	7,3
Gastrointestinale SUEs	6,5	41	5	12,2	41	2	4,9
Gastrointestinale SUEs	12,5	41	6	14,6	41	2	4,9
gestörte Magenentleerung	12,5	41	3	7,3	41	0	0
Erkrankungen des Bewegungs- apparates und Bindegewebes	12,5	41	2	4,9	41	1	2,4
chirurgische und medizinische Eingriffe	12,5	41	1	2,4	41	3	7,3
Herzerkrankungen	12,5	41	2	4,9	41	1	2,4
Leber-Gallen-Erkrankungen	12,5	41	2	4,9	41	0	0
Cholezystitis	12,5	41	2	4,9	41	2	2,4
<p>a. Ereignisse, die bei $\geq 2,5$ % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.</p> <p>b. MedDRA-Version 20.0 vom 15.06.2018</p> <p>c. Zum Auswertungszeitraum 12,5 Monate lagen keine Ergebnisse vor, ausschließlich zum Auswertungszeitraum 6,5 Monate aus Herstellerunterlagen der vorangegangenen Bewertung H18-02 zur Verfügung [26]: OR: 1,38 (95 %-KI: [0,56; 3,42])</p> <p>COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung); k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term (bevorzugter Begriff); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>							

B.2 Ergänzend berichtete wesentliche Einschlusskriterien der Studien AIRFLOW-2 und AIRFLOW-3, AIRFLOW-4 und NCT05799664

Tabelle 32: Vergleich wesentlicher Einschlusskriterien der AIRFLOW-2, AIRFLOW-3, AIRFLOW-2 und NCT05799664 (mehrsseitige Tabelle)

AIRFLOW-2	AIRFLOW-3	AIRFLOW-4	NCT05799664
Wesentliche Einschlusskriterien			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnose einer mäßigen bis schwergradigen COPD anhand folgender Lungenfunktionsparameter <ul style="list-style-type: none"> ▫ FEV₁ 30–60 % Soll (nach Bronchodilatation) ▫ FEV₁/FVC < 70 % (nach Bronchodilatation) ▪ COPD-Symptomatik: <ul style="list-style-type: none"> ▫ CAT ≥ 10, oder mMRC ≥ 2 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnose einer mäßigen bis schwergradigen COPD anhand folgender Lungenfunktionsparameter: <ul style="list-style-type: none"> ▫ FEV₁ 25–80 % Soll ▫ FEV₁/FVC < 70 % (nach Bronchodilatation) ▫ PaCO₂ < 50 (wenn FEV₁ < 30 % Soll) ▪ COPD-Symptomatik: <ul style="list-style-type: none"> ▫ CAT ≥ 10 ▫ Exazerbationen <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 2 moderate COPD Exazerbationen / - ≥ 1 schwere COPD Exazerbation inkl. Krankenhausaufenthalt jeweils innerhalb des Vorjahres ▪ Medikamentöse Therapie gemäß GOLD-Leitlinie 2019 [37] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnose einer mäßigen bis (sehr) schwergradigen COPD, anhand folgender Lungenfunktionsparameter: <ul style="list-style-type: none"> ▫ FEV₁ 25–60 % Soll ▫ FEV₁/FVC < 70 % (nach Bronchodilatation), ▫ PaCO₂ < 50 (wenn FEV₁ < 30 % Soll) ▪ Diagnose einer Lungenüberblähung <ul style="list-style-type: none"> ▫ RV ≥ 175% Soll und ▫ RV/TLC > 55 % (nach Bronchodilatation) ▪ COPD-Symptomatik: <ul style="list-style-type: none"> ▫ CAT ≥ 10); mMRC ≥ 2 ▪ Medikamentöse Therapie (mind. LABA, LAMA, LABA/ICS oder LAMA/LABA) seit > 2 Jahren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnose einer mäßigen bis (sehr) schwergradigen COPD, anhand folgender Lungenfunktionsparameter: <ul style="list-style-type: none"> ▫ FEV₁ 20–60 % Soll ▫ FEV₁/FVC < 70 % (nach Bronchodilatation), ▫ PaCO₂ < 50 (wenn FEV₁ < 30 % Soll) ▪ COPD-Symptomatik: <ul style="list-style-type: none"> ▫ CAT ≥ 10, oder mMRC ≥ 2 ▪ Medikamentöse Therapie gemäß GOLD-Leitlinie 2022 seit > 1 Jahr

Tabelle 32: Vergleich wesentlicher Einschlusskriterien der AIRFLOW-2, AIRFLOW-3, AIRFLOW-4 und NCT05799664 (mehreseitige Tabelle)

AIRFLOW-2	AIRFLOW-3	AIRFLOW-4	NCT05799664
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zigarettenkonsum ≥ 10 Packungsjahre ▪ Rauchabstinenz ≥ 2 Monate vor Studieneinschluss und Einwilligung, während der Studienlaufzeit nicht zu rauchen ▪ Alter ≥ 40 und ≤ 75 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zigarettenkonsum ≥ 10 Packungsjahre ▪ Rauchabstinenz ≥ 2 Monate vor Studieneinschluss und Einwilligung, während der Studienlaufzeit nicht zu rauchen ▪ Alter ≥ 40 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zigarettenkonsum ≥ 10 Packungsjahre ▪ Rauchabstinenz ≥ 2 Monate vor Studieneinschluss und Einwilligung, während der Studienlaufzeit nicht zu rauchen ▪ Alter ≥ 40 und ≤ 80 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zigarettenkonsum: keine Angabe ▪ Rauchabstinenz ≥ 2 Monate vor Studieneinschluss und Einwilligung, während der Studienlaufzeit nicht zu rauchen ▪ Alter ≥ 40 und ≤ 75 Jahre
Wesentliche Ausschlusskriterien^a			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ COPD-Symptomatik: <ul style="list-style-type: none"> ▫ > 2 Hospitalisierungen aufgrund von Atemwegsinfektionen und / oder Exazerbationen innerhalb der letzten 12 Monate ▫ < 6 Wochen nach Beendigung einer Atemwegsinfektion oder Exazerbation ▪ Thorax-CT: <ul style="list-style-type: none"> ▫ schweres Emphysem oder ▫ schwere bullöse Erkrankung ($> 1/3$ Hemithorax) ▪ GCSI $\geq 18,0$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Thorax-CT: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Emphysem-Anteil $\geq 50\%$ oder ▫ schwere bullöse Erkrankung ($> 1/3$ Hemithorax) ▪ GCSI $\geq 18,0$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ COPD-Symptomatik: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 4 respiratorisch bedingte Krankenhausaufenthalte innerhalb der letzten 12 Monate ▪ Thorax-CT <ul style="list-style-type: none"> ▫ Emphysem-Anteil Gesamtlunge $\geq 20\%$, Einzellunge $> 26\%$ ▫ schwere bullöse Erkrankung ($> 1/3$ Hemithorax) ▪ GCSI $\geq 18,0$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ COPD-Symptomatik: <ul style="list-style-type: none"> ▫ < 6 Wochen nach Beendigung einer Atemwegsinfektion oder Exazerbation ▪ Thorax-CT: <ul style="list-style-type: none"> ▫ schweres Emphysem oder ▫ schwere bullöse Erkrankung ($> 1/3$ Hemithorax) ▪ GCSI $\geq 18,0$
<p>a. über die üblichen Ausschlusskriterien beziehungsweise Kontraindikationen hinausgehend wie z. B. Lungenkarzinom und anderweitige Lungenerkrankungen, frühere Lungenchirurgie, Erkrankungen, die die erfolgreiche Teilnahme an der Studie gefährden</p> <p>CAT: COPD Assessment Test; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung; CT: Computertomografie; FEV₁: Forced Expiratory Volume in 1 Second (forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen); FVC: Forced Vital Capacity (forcierte Vitalkapazität); GCSI: Gastroparesis Cardinal Symptom Index (Fragebogen zur Bewertung der Schwere von Magenentleerungsstörungen); ICS: inhalative Kortikosteroide; LABA: Long-acting Beta-2-Agonist (lang wirksames Beta-2-Sympathomimetikum); LAMA: Long-acting muscarinic Antagonist (lang wirksames Anticholinergikum); mMRC: Modified Medical Research Council (Atemnot-Fragebogen); PaCO₂: arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; RV: Residualvolumen</p>			

Anhang C Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die Beziehungen des externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externer Sachverständiger

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Hecker, Matthias	ja	nein	ja	nein	nein	ja	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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?