

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V:
High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver
Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer
Insuffizienz Typ 2

Vom 17. Februar 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Hintergrund.....	3
2.2	Zu § 1 Zielsetzung.....	4
2.3	Zu § 2 Fragestellung.....	4
2.4	Zu § 3 Population.....	5
2.5	Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention.....	5
2.6	Zu § 5 Endpunkte.....	6
2.7	Zu § 6 Studienplanung und Beobachtungszeitraum.....	8
2.8	Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung.....	9
2.9	Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung.....	9
2.10	Würdigung der Stellungnahmen.....	11
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	11
4.	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerfO..	11
5.	Verfahrensablauf.....	12
6.	Fazit.....	13

1. Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 139 Absatz (Abs.) 3 Satz 3 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) i.V.m. 2. Kapitel § 2b Abs. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) holt der Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV), sofern er bei der Prüfung eines Antrags auf Aufnahme eines Hilfsmittels in das Hilfsmittelverzeichnis eine Klärung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für erforderlich hält, ob der Einsatz des Hilfsmittels untrennbarer Bestandteil einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode ist, eine Auskunft des G-BA ein. Hierzu hat er gemäß § 139 Abs. 3 Satz 3 i.V.m. 2. Kapitel § 2b Abs. 2 Satz 2 VerfO dem G-BA mit seinem Auskunftsverlangen sämtliche der ihm vom Hersteller des Hilfsmittels vorliegenden Unterlagen sowie seine eigene begründete Einschätzung einschließlich etwaiger weiterer Grundlagen für diese vorzulegen. Der G-BA hat gemäß § 139 Abs. 3 Satz 4 SGB V i.V.m. 2. Kapitel § 2b Abs. 2 Satz 1 VerfO die Auskunft innerhalb von sechs Monaten nach Eingang des Auskunftsverlangens des GKV-SV zu erteilen.

Kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass das Hilfsmittel untrennbarer Bestandteil einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode ist, beginnt unmittelbar das Verfahren zur Bewertung der Methode nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V, wenn der Hersteller den Antrag auf Eintragung in das Hilfsmittelverzeichnis nicht innerhalb eines Monats zurücknimmt, nachdem ihm der Spitzenverband Bund der Krankenkassen das Ergebnis der Auskunft mitgeteilt hat; das Verfahren zur Bewertung der Methode nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V beginnt unmittelbar ohne Antrag (§ 139 Abs. 3 Satz 5 i.V.m. 2. Kapitel § 2b Abs. 5 Satz 3 VerfO).

Der G-BA überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf.

Gemäß § 7 Absatz 2 Satz 2 der Methodenbewertungsverfahrensverordnung und 2. Kapitel § 13 Absatz 4 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann der G-BA entsprechend dem Ergebnis der abschließenden Gesamtbewertung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nur Folgendes beschließen:

1. die Anerkennung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode und die Regelung der notwendigen Anforderungen nach § 135 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 und 3 SGB V,
2. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist, und die gleichzeitige Beschlussfassung einer Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 und 2 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens,
3. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist.

Gelangt der Gemeinsame Bundesausschuss bei der Prüfung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach § 135 Absatz 1 oder § 137c SGB V zu der Feststellung, dass der

Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, muss der Gemeinsame Bundesausschuss gemäß § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V unter Aussetzung seines Bewertungsverfahrens gleichzeitig eine Richtlinie zur Erprobung nach 2. Kapitel § 22 Verfo beschließen, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen. Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Nach Prüfung des Auskunftersuchens des GKV-SV hat der Unterausschuss Methodenbewertung für den Gemeinsamen Bundesausschuss gemäß Delegation nach § 3 Absatz 1 Satz 2 Geschäftsordnung (GO) i.V.m 2. Kapitel § 2b Absatz 4 Satz 3 Verfahrensordnung am 30. März 2020 beschlossen, dass das im Rahmen eines Verfahrens nach § 139 Abs. 3 SGB V angefragte Medizinprodukt zur Anwendung der High-Flow-Therapie (HFT) durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 untrennbarer Bestandteil einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode ist. Dem GKV-SV wurde im direkten Nachgang hierzu die entsprechende Auskunft übermittelt.

Mit Schreiben vom 28. April 2020 hat der GKV-SV dem G-BA die Information übermittelt, dass der Medizinproduktehersteller mit Schreiben vom 27. April 2020 dem GKV-SV mitgeteilt hat, dass er seinen Antrag auf Aufnahme in das Hilfsmittelverzeichnis für den Einsatz seines Medizinprodukts zur Anwendung der HFT durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 weiterverfolgt.

Damit wurde nach Ablauf der Frist der Antrag auf Aufnahme in das Hilfsmittelverzeichnis seitens des Medizinprodukteherstellers nicht zurückgenommen, weswegen gemäß § 139 Absatz 3 Satz 5 SGB V unmittelbar das Verfahren zur Bewertung der Methode nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V begonnen hat. Mit Beschluss vom 4. Juni 2020 wurde ein Beratungsverfahren für eine Bewertung gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V zur High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 eingeleitet.¹ Mit Beschluss vom 11.06.2020 wurde das IQWiG mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes beauftragt.²

Der IQWiG-Abschlussbericht N20-02 (Version 1.1)³ kam zu dem Schluss, dass Nutzen oder Schaden der Methode „High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung bei fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1“ nicht belegt sind. Diese Bewertung wird durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)

¹https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4322/2020-06-04_MVV-RL_Einleitung.-Bewertungsverfahren_High-Flow-Therapie.pdf [Zugriff am: 21.07.2021]

² https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4820/2020-06-11_IQWiG-Beauftragung_HFT.pdf [Abruf: 21.07.2021]

³ IQWiG-Abschlussbericht „High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung bei fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1“. URL: https://www.iqwig.de/download/n20-02_hft-zur-selbstanwendung-bei-fortgeschrittener-copd-oder-cri-typ-1_abschlussbericht_v1-1.pdf?rev=212619 [Zugriff am: 21.07.2021]

geteilt. Der G-BA teilt ebenfalls die Einschätzung des IQWiG (S. 19), dass laufende Studien nicht erwarten lassen, dass zukünftig ausreichende Daten zur Verfügung stehen. Das IQWiG hat zudem Einschätzungen zum Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für verschiedene Patientinnen- und Patientengruppen bzw. Indikationen formuliert, u. a. zur High-Flow-Therapie bei fortgeschrittener COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 (CRI 2) (S. 18). Diese Einschätzung basiert auf den Ergebnissen der Studie Bräunlich et al. 2019⁴. Auch diese Einschätzung im Sinne des Vorliegens eines Potenzials wird durch den G-BA geteilt. Somit wird eine Erprobungsrichtlinie vorgelegt, um durch die Durchführung einer klinischen Studie im Rahmen der Erprobung gemäß § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die für die abschließende Bewertung des Nutzens der Methode notwendigen Erkenntnisse zu gewinnen.

2.2 Zu § 1 Zielsetzung

Die in Satz 1 formulierte Zielsetzung dieser Erp-RL verdeutlicht, dass die entsprechend der Vorgaben dieser Erp-RL zu konzipierende Erprobungsstudie geeignet sein soll, die in § 2 konkretisierte Fragestellung beantworten zu können. Damit wird dem G-BA eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Mit Satz 2 wird vorgeschrieben, dass eine unabhängige wissenschaftliche Institution mit der Planung, Durchführung und Auswertung einer Studie beauftragt werden soll, die den Vorgaben dieser Erp-RL entspricht.

Die unabhängige wissenschaftliche Institution wird mit Satz 3 verpflichtet, aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach § 1 Satz 1 erreicht werden kann.

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß § 1 Satz 4 bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvisiten und der Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 3 VerfO neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution.

2.3 Zu § 2 Fragestellung

Mit der hier definierten Fragestellung wird die im Bewertungsverfahren nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V aufgezeigte Erkenntnislücke adressiert. Die Methode der High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung bei fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung mit chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 hat das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative i.S.v. 2. Kapitel § 14 Absatz 3 VerfO. Diese Studie soll den Nachweis ermöglichen, dass bei Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 eine HFT im Vergleich zu NIV hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (primärer Endpunkt gemäß § 5) überlegen ist.

⁴ Bräunlich J, Dellweg D, Bastian A et al. Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2019; 14: 1411-1421. <https://dx.doi.org/10.2147/COPD.S206111>

Mit der geplanten Erprobungsstudie soll die benötigte Erkenntnissicherheit i. S. der Zielsetzung von § 1 erreicht werden.

2.4 Zu § 3 Population

In die Erprobungsstudie sollen Patientinnen und Patienten mit stabiler COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 eingeschlossen werden. Entsprechend ist bei diesen Patientinnen und Patienten das Vorliegen einer fortgeschrittenen COPD anzunehmen. Die Kriterien zur Indikationsstellung einer NIV sind durch die unabhängige wissenschaftliche Institution im Studienprotokoll festzulegen und sollen sich dabei an der in der NVL COPD empfohlenen Kriterien orientieren (insbesondere bezogen auf die Einordnung und Einschätzung der vorliegenden Blutgaswerte – vgl. Ausführungen zu § 4 Absatz 2 unten – und betreffend der Bewertung der Krankheitsstabilität). Es sind Patientinnen und Patienten in die Studie einzuschließen, die bisher noch nicht mit der Prüfintervention (HFT) behandelt wurden. Patientinnen und Patienten, die bereits mit der Vergleichsintervention (NIV) behandelt wurden, können hingegen ebenso wie bezüglich der NIV therapienaive Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden. Es ist mit Blick auf die notwendige Therapieadhärenz bei Anwendung einer NIV darauf hinzuweisen, dass insbesondere Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden sollten, die bereits mit einer NIV behandelt werden bzw. wurden. Bei Patientinnen und Patienten, die noch keine NIV genutzt haben, ist im Rahmen der Studie sicherzustellen, dass diese zur Nutzung einer NIV bereit wären. Es sind gegebenenfalls Maßnahmen im Rahmen der Studienplanung vorzusehen, die zur Sicherung und Steigerung der Therapieadhärenz bei der NIV-Anwendung und Anwendung der High-Flow-Therapie beitragen und Maßnahmen für den Fall fehlender Therapieadhärenz festzulegen (vgl. § 4).

Bei der Studienplanung können weitere Ein- und Ausschlusskriterien, wie z. B. Begleiterkrankungen oder Medikation festgelegt werden. Dabei ist darauf zu achten, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation (gemäß § 3 Satz 1) nicht gefährdet wird.

2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention

Zu Absatz 1

Die Studienintervention ist die High-Flow-Therapie. Die Selbstanwendung kann beispielsweise im häuslichen Umfeld erfolgen. Der G-BA geht aufgrund der bewerteten Daten davon aus, dass nach dem genannten Anwendungszeitraum von 12 Monaten aussagekräftige Ergebnisse für eine abschließende Nutzenbewertung vorliegen. Die Vorgaben hinsichtlich der Konkretisierung der HFT-Anwendungsempfehlungen sind von der UWI zu treffen.

Für das für die Prüfintervention eingesetzte Medizinprodukt muss Verkehrsfähigkeit vorliegen und die Studienpopulation von der Zweckbestimmung umfasst sein.

Zu Absatz 2

Die Vergleichsintervention ist die (gegebenenfalls bereits bestehende) nicht invasive Beatmung (NIV) gemäß Leitlinienempfehlung⁵ in Selbstanwendung. Entsprechend der Empfehlungen der NVL COPD ist die NIV als Standardtherapie im zugrunde gelegten Patientenkollektiv anzusehen. Gemäß der NVL COPD soll Patientinnen und Patienten mit

⁵ Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. S2k-Leitlinie Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz: [online]. 2017 [Zugriff: 15.06.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-008l_S2k_NIV_Nichtinvasive_invasive_Beatmung_Insuffizienz_2017-10.pdf.

stabiler COPD und symptomatischer chronischer ventilatorischer Insuffizienz eine außerklinische nichtinvasive Beatmung (NIV) in folgenden Situationen empfohlen werden:

- chronische Tages-Hyperkapnie mit $\text{PaCO}_2 \geq 50$ mmHg, und/oder
- nächtliche Hyperkapnie mit $\text{PaCO}_2 \geq 55$ mmHg, und/oder
- milde Tages-Hyperkapnie mit 46-50 mmHg und Anstieg des PtcCO_2 um ≥ 10 mmHg während des Schlafs.

Zu Absatz 3 Satz 1

Die Effekte der Therapie können sowohl vom zeitlichen Ausmaß als auch von den weiteren Modalitäten der Anwendung abhängen, insbesondere bei Therapien wie der NIV und der HFT, die über lange Zeiträume in Selbstanwendung durchgeführt werden, sodass Informationen hierzu bei der Bewertung der Studienergebnisse relevant sind. Daher ist deren Erfassung notwendig, z. B. der Dauer der täglichen Nutzung. Es liegen auch Hinweise darauf vor, dass die Therapieadhärenz einen Einfluss auf die Ergebnisse haben kann (z. B. Satici 2018⁶). Zugleich ist damit auch die Möglichkeit gegeben, zu prüfen ob die Anwendungsempfehlungen in Bezug auf die Selbstanwendung eingehalten werden. Maßnahmen zum Monitoring der Durchführung der Intervention und Vergleichsintervention sind deshalb als Voraussetzung für entsprechende Maßnahmen bzw. Unterstützungsangebote im Rahmen der Studie zu verstehen. Solche Angebote bzw. Vorkehrungen zur Sicherung der Therapieadhärenz wurden auch in anderen klinischen Studien des Indikationsgebietes (z. B. Köhnlein 2014⁷) vorgehalten bzw. getroffen, sodass sie auch im Rahmen der Erprobungsstudie als realisierbar und sinnvoll eingeschätzt werden.

Zu Absatz 3 Satz 2

Empfehlungen in Leitlinien zur NIV, insbesondere der NVL COPD, beziehen sich nicht lediglich auf die Indikationsstellung zur Therapie, sondern ebenso auf die Frage wann die Therapie ggf. unterbrochen oder beendet werden sollte. Hierzu sind im Rahmen der Erprobungsstudie ebenfalls Festlegungen gestützt auf Leitlinienempfehlungen erforderlich, um die leitlinienadäquate Therapie im Rahmen der Erprobung sicherzustellen, was wiederum die Grundlage für die Eignung der Studienergebnisse zur Nutzenbewertung bildet.

2.6 Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz 1 Satz 1

Als primärer Endpunkt wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels eines spezifischen validierten Instruments für Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz bestimmt. Die Wahl dieses Instrumentes ist von der UWI zu treffen. Die Bestimmung zur Wahl des primären Endpunktes ist darin begründet, dass erwartet wird, mit Hilfe der krankheitsspezifischen Lebensqualität sowohl wesentliche Aspekte des Nutzens der Intervention gegenüber der Vergleichsintervention in der gegebenen klinischen Situation und Patientinnen- bzw. Patienten-gruppe, als auch mögliche ggf. unspezifische Vorteile der Intervention erfassen zu können und zugleich keine anderen Zielgrößen benannt werden können, mit denen dies ebenso gut oder besser gelingen könnte.

⁶ Satici C, Arpinar Yigitbas B, Seker B et al. Does Adherence to Domiciliary NIMV Decrease the Subsequent Hospitalizations Rates and Cost for Patients Diagnosed with COPD? COPD. 2018 Jun;15(3):303-309. doi: 10.1080/15412555.2018.1500532. Epub 2018 Sep 6.

⁷ Köhnlein T, Windisch W, Köhler D et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. Lancet Respir Med. 2014 Sep;2(9):698-705. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70153-5. Epub 2014 Jul 24.

Die Wahl eines symptomorientierten primären Endpunktes ist auch nach publizierten Empfehlungen (EMA 2012⁸) bei der symptomatisch ausgerichteten Behandlung der COPD im Rahmen konfirmatorischer, klinischer Studien sinnvoll.

Es stehen entsprechend geeignete, validierte Instrumente zur Verfügung, insbesondere z. B. der *St. Georges Respiratory Questionnaire* oder der *Severe Respiratory Insufficiency (SRI) Questionnaire*, der für Patientinnen und Patienten mit häuslicher Beatmung entwickelt wurde. Eine Beobachtungsdauer von mindestens 12 Monaten entspricht ebenfalls publizierten Empfehlungen (EMA 2012⁸). Zudem war zu berücksichtigen, dass Studien, die die wesentliche Evidenzbasis für die Vergleichsintervention NIV bilden, 12-monatige oder längere Beobachtungszeiträume für die gesundheitsbezogene Lebensqualität realisierten (Struik 2013⁹). Darüber hinaus ist von jahreszeitlichen Einflüssen auf die Symptomatik die COPD auszugehen, sodass Teilbereiche der auch von umfassenderen Lebensqualitätsinstrumenten erfassten Aspekte und die Erhebung von weiteren Zielgrößen (z. B. Exazerbationen) ggf. einer Verzerrung bei der Erfassung in kürzeren Zeiträumen unterliegen können.

Zu Absatz 1 Satz 2 und Satz 3

Es sind Responderanalysen vorzusehen, bei denen insbesondere die klinische Patientenrelevanz der Ergebnisse beurteilt werden kann, da diese auf einer Aggregation von Ergebnissen der Studienteilnehmenden beruhen, die jeweils für sich genommen sicher im Hinblick auf ihre klinische Relevanz beurteilt werden können. Als hinreichend sicher messbare Veränderung wird eine Steigerung der Lebensqualität mindestens in der Höhe von 15 % der Spannweite des zugrundeliegenden Erhebungsinstruments gesehen (IQWiG-Methodenpapier¹⁰). Der Grund, wieso der G-BA die Forderung einer Responseschwelle von mindestens 15% der Skalenspannweite bei patientenberichteten Endpunkten für gerechtfertigt erachtet, ist den Tragenden Gründen zu einem Beschluss vom 16.12.2021¹¹ zu entnehmen, mit dem der G-BA die Anlage II zum 5. Kapitel VerFO entsprechend geändert hat. Eine minimal klinisch relevante Differenz (MID), die das Kriterium der mindestens 15% Spannweite nicht erfüllt, kann damit nicht für die Analyse zugrunde gelegt werden.

Zu Absatz 2 Satz 1

Die gewählten sekundären Endpunkte ergänzen den primären Endpunkt um weitere patientenrelevante Endpunkte und dienen zur weiteren Beurteilung möglicher Effekte. Insbesondere bei der Erfassung von Therapieeffekten der COPD stehen eine Reihe unterschiedlicher Endpunkte zur Verfügung, um unterschiedliche Aspekte zu erfassen, sodass die Nutzung einer Reihe von Endpunkten notwendig ist (siehe z. B. Glaab 2010¹², van Haarst 2019¹³).

⁸ European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 21 June 2012 EMA/CHMP/483572/2012 –corr. Respiratory Drafting Group. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-chronic-obstructive-pulmonary-disease-copd>

⁹ Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R et al. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD002878. DOI: 10.1002/14651858.CD002878.pub2

¹⁰ gemäß IQWiG Methodenpapier Version 6.0 (Abschnitt 9.3.3, S. 177 ff.), URL: <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/>

¹¹ <https://www.g-ba.de/beschluesse/5217/> Zugriff am: 03.01.2022

¹² Glaab T, Vogelmeier C, Buhl R. Outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): strengths and limitations. *Respir Res.* 2010 Jun 17;11(1):79. doi: 10.1186/1465-9921-11-79

¹³ van Haarst A, McGarvey L, Paglialunga S. Review of Drug Development Guidance to Treat Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US and EU Perspectives. *Clin Pharmacol Ther.* 2019 Dec;106(6):1222-1235. doi: 10.1002/cpt.1540. Epub 2019 Jul 23

Ein Mortalitätsvorteil der nicht-invasiven Beatmung (NIV) ist zwar nicht vollständig gesichert, vorliegende Studienergebnisse deuten jedoch auf einen solchen Vorteil hin (Wilson 2020¹⁴). Daher ist die Wahl der Gesamtmortalität als sekundärer Endpunkt von besonderer Bedeutung, um hinreichend sicherzustellen, dass es bei Verzicht auf eine NIV in der Interventionsgruppe nicht zu einer erhöhten Mortalität kommt.

Zu Absatz 2 Satz 2 und Absatz 3

Die Operationalisierung (und ggf. in Bezug auf weitere Endpunkte nach Absatz 3 auch die Auswahl) der einzelnen Endpunkte obliegt der unabhängigen wissenschaftlichen Institution, die diese jeweils zu begründen hat. Wo immer vorhanden, sind validierte Instrumente zur Erhebung der Endpunkte einzusetzen. Von besonderer Bedeutung ist dies bei subjektiven Endpunkten, d. h. solchen, die auf Befragung von Studienteilnehmenden, an der Behandlung beteiligten Personen oder Dritten beruhen. Darstellungen und Erwägungen zu Responderanalysen können auch für die Nutzung von Instrumenten bei der Erhebung sekundärer Endpunkte von Bedeutung sein.

2.7 Zu § 6 Studienplanung und Beobachtungszeitraum

Zu Absatz 1

In Satz 1 ist geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist, da dieser Studientyp ein ausreichend sicheres Erkenntnisniveau für eine spätere Nutzenbewertung bietet. In Satz 2 wird festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll. Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei monozentrischen Studien. Das liegt vornehmlich daran, dass der Einfluss lokaler Besonderheiten auf das Ergebnis reduziert wird. Zudem können schneller höhere Patientenzahlen rekrutiert werden. Weitere Konkretisierungen des Designs sollen von der UWI vorgenommen werden. Der Studieneinschluss sollte idealerweise durch Zentren oder lokal kooperierende Kliniken erfolgen, die beide Behandlungsmethoden anbieten. Es ist davon auszugehen, dass sich für die Studie insbesondere ein Parallelgruppendesign eignet. Die Durchführung einer Cross-Over-Studie erscheint wenig geeignet, da Periodeneffekte zu bedenken wären, da Patientinnen und Patienten je nach der Sequenz zu der sie randomisiert wurden, zu unterschiedlichen Jahreszeiten behandelt werden könnten. Da typische saisonale Einflüsse auf den Verlauf respiratorischer Erkrankungen erwartet werden müssen, führte dies ggf. zu Problemen in der Durchführung der Studie oder andernfalls zu Verzerrungen der Ergebnisse. Ein Cross-Over-Design ist auch dann schlecht geeignet, wenn andere als symptomatische und reversible Zielgrößen untersucht werden sollen. Dies ist hier der Fall, da insbesondere der sekundäre Endpunkt „Gesamtmortalität“ von erheblicher Bedeutung ist. Die Durchführung einer randomisierten Cross-Over-Studie erscheint daher nicht naheliegend und bedürfte einer spezifischen Begründung.

Zu Absatz 2

Die Studie ist mit angemessenen Maßnahmen zur Verblindung zu konzipieren und durchzuführen. Eine Verblindung der behandelten Patientinnen und Patienten scheint aufgrund der Anwendungsvoraussetzungen der Intervention als auch der Vergleichsintervention schwer zu realisieren. Die Personen, die die Endpunkte erheben, sollen nicht über die Gruppenzugehörigkeit informiert sein. Auch bei denjenigen Personen, die die Endpunkte auswerten, soll eine vollständige Verblindung gewährleistet werden, um mögliche

¹⁴ Wilson ME, Dobler CC, Morrow AS et al. Association of Home Noninvasive Positive Pressure Ventilation With Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2020 Feb 4;323(5):455-465. doi: 10.1001/jama.2019.22343

Verzerrungen des Studienergebnisses, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit entstehen können, zu vermeiden.

Zu Absatz 3

Dieser Absatz regelt, dass eine ausreichend lange Beobachtungszeit für die Studie eingeplant werden soll, um hinreichende Informationen zu den Effekten der Intervention zu erhalten. Zu diesem Zweck erachtet der G-BA einen Beobachtungszeitraum von mindestens 12 Monate bis zur Erhebung des primären Endpunkts als angemessen. Bei der Festlegung des Beobachtungszeitraums sollte auch die Dauer der Eingewöhnungszeit sowie ggf. Auswaschphasen berücksichtigt werden.

Zu Absatz 4

Um eine mögliche Verzerrung bzw. das Ausmaß der Verzerrung auf den Effekt in beiden Gruppen abschätzen zu können, sollen die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte dokumentiert werden.

2.8 Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung

Bei der Durchführung von Erprobungsstudien des G-BA mit Medizinprodukten soll die Gute Klinische Praxis gemäß ISO 14155 (Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen - Gute Klinische Praxis) angewendet werden.

Die Gute Klinische Praxis ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Studien am Menschen. Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubhaft sind.

2.9 Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung

Zu Absatz 1

Absatz 1 beschreibt die notwendigen Inhalte des Auftrags an die UWI. Die in Absatz 1 aufgeführten Auftragsinhalte gelten sowohl für die durch Hersteller oder Unternehmen als auch durch den Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragte wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung. Nur bei Vorliegen eines den Anforderungen dieses Absatzes genügenden Vertrages mit der UWI ist die Erprobung als konform mit der Erprobungs-Richtlinie anzusehen und kann damit als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert werden.

Nach Buchstabe a) soll die Übersendung des Studienprotokolls und der Amendements die rasche Abklärung von Zweifelsfragen ermöglichen; eine Gesamtprüfung auf Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie wird vom Gemeinsamen Bundesausschuss nicht von Amts wegen vorgenommen.

In Buchstabe b) wird die UWI verpflichtet, die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie gegenüber dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur weitergehenden Information mit Übersendung des Studienprotokolls darzulegen. Zeitgleich

hat die UWI Abweichungen von den Vorgaben zu begründen. Dies eröffnet nicht die Möglichkeit, von der Erprobungs-Richtlinie abzuweichen.

Nach Buchstabe c) ist die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization (WHO) akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und der Eintrag regelmäßig zu aktualisieren. Der Gemeinsame Bundesausschuss ist hierüber zu informieren. Zu den akkreditierten Registern zählen derzeit insbesondere das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) und das [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov); eine vollständige Übersicht findet sich auf der Homepage der WHO (<https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/network/data-providers>) Durch die Registrierung wird der weltweite Überblick über laufende Studien unterstützt, der für die Transparenz der Studiendurchführung und auch für den Gemeinsamen Bundesausschuss insbesondere bei Methodenbewertungen wichtig ist.

Nach Buchstabe e) ist vorgesehen, dass Abweichungen von den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie im Laufe der Erprobung durch die UWI dem Gemeinsamen Bundesausschuss mitzuteilen sind.

Nach den Buchstaben f) und g) ist die UWI verpflichtet, die Leistungserbringer auszuwählen, die angemessene Aufwandsentschädigung festzusetzen und an diese auszuzahlen sowie die Studie auszuwerten.

Nach Buchstabe h) ist nach Abschluss der Studie der Studienbericht zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den Gemeinsamen Bundesausschuss ohne schuldhaftes Zögern zu übermitteln. Es wird zwingend vorgegeben, dass dieser entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist.

Gemäß Buchstabe i) ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss die Möglichkeit einzuräumen, auf eigene Kosten Datenauswertungen bei der UWI durchführen zu lassen. Die Datenhoheit verbleibt bei den durch Unternehmen und Hersteller durchgeführten Erprobungen grundsätzlich bei diesen Sponsoren. Da jedoch gesichert sein muss, dass die Bewertung der Studie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss dadurch nicht beeinträchtigt wird, muss er die durch den Studienbericht nicht eindeutig beantworteten relevanten Fragen aufklären können.

Synopse im Sinne des Buchstaben j) meint eine der ICH-E3-Leitlinie Annex I entsprechende Übersicht zu den wesentlichen Eckdaten und Ergebnissen der Studie. Durch die in Buchstabe j) vorgesehene Regelung sichert der Gemeinsame Bundesausschuss die Verwertbarkeit der Erprobungsstudie, weil die Qualität der Studie sowie Einzelfragen unter Umständen nur mit den angeforderten Daten oder deren spezifischer Auswertung geprüft werden können. Der Gemeinsame Bundesausschuss geht davon aus, dass die Studienergebnisse zeitnah nach der Übermittlung des Studienberichts an den Gemeinsamen Bundesausschuss zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift eingereicht werden.

Zu Absatz 2

Absatz 2 legt erweiterte Verpflichtungen für die UWI fest, die gelten, wenn die Beauftragung der UWI durch den G-BA erfolgt:

Die UWI hat über die vereinbarten Meilensteine dem Gemeinsamen Bundesausschuss gegenüber Bericht zu erstatten. Über Absatz 1 Buchstabe j) hinausgehend, hat der Gemeinsame Bundesausschuss im Auftrag mit der UWI festzulegen, dass diese die Studienergebnisse spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichts zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht. Sie hat dem Gemeinsamen Bundesausschuss im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse das Recht zur Veröffentlichung des Studienberichts einzuräumen. Satz 3 legt fest, dass die UWI vertrauensvoll mit der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammenzuarbeiten

und dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen hat. Die Verpflichtung ist ebenso im Vertrag mit der UWI zu regeln.

Zu Absatz 3

Absatz 3 stellt klar, dass die beteiligten Hersteller und Unternehmen sämtliche Anforderungen der Erprobungs-Richtlinie zu beachten haben, damit ihre Studie als Erprobung im Sinne des § 137e SGB V gewertet und im Leistungsanteil von der GKV finanziert wird.

Die Regelungen sehen vor, dass Medizinproduktehersteller und Unternehmen gehalten sind, in Abstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss sicherzustellen, dass die Vorgaben nach § 137e Absatz 2 Satz 2 SGB V beachtet werden. Dem Gemeinsamen Bundesausschuss ist daher nach Absatz 3 Satz 2 das Studienkonzept und eine Erklärung, dass der Vertrag mit der UWI den Anforderungen nach Absatz 1 entspricht und eine Einflussnahme durch den Sponsor auf das Ergebnis der Studie vertraglich ausgeschlossen ist, vor Beauftragung einer UWI in deutscher Sprache vorzulegen. Damit erfolgt nicht erst nach Studienabschluss eine Prüfung der Konformität von Inhalt der Erprobungs-Richtlinie und Studiendurchführung und die Finanzierung im Leistungsanteil von der GKV wird bestätigt. Der Gemeinsame Bundesausschuss bescheinigt nach positivem Prüfergebnis die Konformität. Weisen die vorgelegten Unterlagen hingegen noch Defizite auf, weil die Studie ausweislich der vorgelegten Unterlagen den Anforderungen der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V nicht entspricht oder nicht geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, wird dies dem vorliegenden Unternehmen oder Hersteller mitgeteilt, das beziehungsweise der daraufhin die verbesserten Unterlagen erneut zur Prüfung einreichen kann.

2.10 Würdigung der Stellungnahmen

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde die Durchführung der Studie als Cross-Over-Studie vorgeschlagen. Da dieses Studiendesign in der vorliegenden Konstellation jedoch wenig geeignet scheint, wurde eine Begründung hierzu in die Tragenden Gründen aufgenommen. Es erfolgte ein entsprechender Hinweis, dass die Durchführung der Studie als Cross-Over-Studie einer besonderen Begründung bedarf. Es wurde vor dem Hintergrund mehrerer zu dieser Thematik eingegangenen Stellungnahmen in den Tragenden Gründen konkret vermerkt, dass MID-Werte, die das Kriterium von mindestens 15% Spannweite nicht erfüllen, nicht für die Analyse zugrunde gelegt werden können.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 Verfo

Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahlen zu verstehen. Eine verbindliche Fallzahlplanung muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.

Unter der Annahme eines mittleren Effekts für Hedges' g von 0,5 (basierend auf den Ergebnissen von Storgaard 2018¹⁵), eines 2-seitigen Signifikanzniveaus von 5 %, einer Power von 90 % und der Verwendung eines t-Tests ergibt sich eine Fallzahl von 172, d. h. 86 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm. Unter der Annahme, dass die Drop-out-Rate etwa 30 % beträgt, ergibt sich eine Gesamtfallzahl von 246 einzuschließenden Patientinnen und Patienten (123 pro Behandlungsarm).

Im Ergebnis von Informationen der Koordinierungszentren für Klinische Studien, dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen sowie dem DLR Projektträger (Projektmanagement für Erprobungen des G-BA) schätzt der G-BA die Kosten pro Teilnehmer auf Basis der Studiengröße und des studienbezogenen Mehraufwands (s. nachstehende Tabelle).

Studiengröße (n)	studienbezogener Mehraufwand		
	gering	normal	hoch
klein (< 100)	8.000 €	10.000 €	12.000 €
mittel (100 bis < 500)	4.000 €	5.500 €	7.000 €
groß (≥ 500)	2.000 €	3.000 €	4.000 €

Für Studien mit mittlerer Fallzahl und normalem beziehungsweise hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5 500 beziehungsweise 7 000 € je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,35 bis 1,72 Millionen € berechnen.

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
30.03.2020	UA MB	Entscheidung über die Auskunft auf eine Anfrage des GKV-SV gemäß § 139 Absatz 3 Satz 3 SGB V: <ul style="list-style-type: none"> • Feststellung: das angefragte Medizinprodukt ist untrennbarer Bestandteil einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode • Übermittlung der Auskunft an den GKV-SV
28.04.2020		Mitteilung seitens des GKV-SV, dass der Medizinproduktehersteller seinen Antrag auf Aufnahme in das Hilfsmittelverzeichnis weiter verfolgt
28.05.2020	UA MB	Vorbereitende Beratung zur Einleitung des Bewertungsverfahrens
04.06.2020	Plenum	Einleitung des Bewertungsverfahrens gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V i.V.m. einem Verfahren gem. § 139 Abs. 3 SGB V als Auslöser

¹⁵ Storgaard LH, Hockey HU, Laursen BS et al. Long-term effects of oxygen-enriched high-flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic hypoxemic respiratory failure. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018; 13: 1195-1205. <https://dx.doi.org/10.2147/COPD.S159666>

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
11.06.2020	UA MB	Beauftragung des IQWiG mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Anwendung der Methode
06.07.2021		Vorlage des IQWiG-Abschlussberichtes N20-02 Version 1.1
08.07.2021	UA MB	Ermittlung der betroffenen Medizinprodukte-Hersteller
28.10.2021	UA MB	Beschluss über die Bestimmung der nach § 92 Abs. 7d SGB V stellungnahmeberechtigten betroffenen Medizinproduktehersteller
28.10.2021	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungsverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungsverfahrens
09.12.2021	UA MB	Mündliche Anhörung
27.01.2022	UA MB	Auswertung und Würdigung aller vorliegenden SN und Vorbereitung der Beschlussunterlagen
17.02.2022	Plenum	Abschließende Beratungen und Beschluss über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): <ul style="list-style-type: none"> • Aussetzung der Beratungsverfahren sowie zu zwei Erprobungs-Richtlinien: <ul style="list-style-type: none"> • Erp-RL: High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (CRI Typ 1) • Erp-RL: High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 (CRI Typ 2)
TT.MM.JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

6. Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung der High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2.

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken