



# Zusammenfassende Dokumentation / Abschlussbericht

**Beratungsverfahren MB**

**Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:**

**High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1**

**Richtlinien zur Erprobung gemäß § 137e SGB V:**

**High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1**

**High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2**

Unterausschuss Methodenbewertung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)

**Inhaltsverzeichnis**

<b>A</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>1</b>
<b>A-1</b>	<b>Änderung der Richtlinie Methoden Vertragsärztliche Versorgung.....</b>	<b>1</b>
A-1.1	Rechtsgrundlage.....	1
A-1.2	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
A-1.2.1	Medizinischer Hintergrund.....	3
A-1.2.2	Beschreibung der Methode .....	4
A-1.2.2.1	Bewertung durch das IQWiG.....	4
A-1.2.2.2	Bewertung durch den G-BA.....	7
A-1.2.3	Gesamtbewertung .....	8
A-1.2.4	Maßgeblichkeit von Medizinprodukten .....	8
A-1.2.5	Würdigung der Stellungnahmen .....	8
A-1.3	Bürokratiekostenermittlung.....	8
A-1.4	Verfahrensablauf.....	9
A-1.5	Fazit.....	10
A-1.6	Beschluss .....	11
A-1.7	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	12
<b>A-2</b>	<b>Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1.....</b>	<b>13</b>
A-2.1	Rechtsgrundlage.....	13
A-2.2	Eckpunkte der Entscheidung.....	14
A-2.2.1	Hintergrund.....	14
A-2.2.2	Zu § 1 Zielsetzung .....	15
A-2.2.3	Zu § 2 Fragestellung.....	15
A-2.2.4	Zu § 3 Population.....	16
A-2.2.5	Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention .....	16
A-2.2.6	Zu § 5 Endpunkte.....	17
A-2.2.7	Zu § 6 Studienplanung und Beobachtungszeitraum .....	19
A-2.2.8	Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung.....	20
A-2.2.9	Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung.....	20
A-2.2.10	Würdigung der Stellungnahmen .....	22
A-2.3	Bürokratiekostenermittlung.....	22
A-2.4	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerFO...22	22

A-2.5	Verfahrensablauf .....	23
A-2.6	Fazit .....	24
A-2.7	Beschluss .....	25
A-2.8	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V .....	29
A-2.9	Abbildung der Beschlussunterlagen einer nicht vom Plenum angenommenen Position oder deren Beschreibung .....	30
<b>A-3</b>	<b>Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2.....</b>	<b>31</b>
A-3.1	Rechtsgrundlage .....	31
A-3.2	Eckpunkte der Entscheidung.....	32
A-3.2.1	Hintergrund.....	32
A-3.2.2	Zu § 1 Zielsetzung .....	33
A-3.2.3	Zu § 2 Fragestellung.....	33
A-3.2.4	Zu § 3 Population.....	33
A-3.2.5	Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention .....	34
A-3.2.6	Zu § 5 Endpunkte.....	35
A-3.2.7	Zu § 6 Studienplanung und Beobachtungszeitraum .....	36
A-3.2.8	Zu § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung.....	37
A-3.2.9	Zu § 8 Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung.....	38
A-3.2.10	Würdigung der Stellungnahmen .....	39
A-3.3	Bürokratiekostenermittlung.....	40
A-3.4	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerfO...40	
A-3.5	Verfahrensablauf .....	41
A-3.6	Fazit .....	42
A-3.7	Beschluss .....	43
A-3.8	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V .....	47
A-3.9	Abbildung der Beschlussunterlagen einer nicht vom Plenum angenommenen Position oder deren Beschreibung .....	47
<b>A-4</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>48</b>
A-4.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens .....	48
A-4.1.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger (BAnz AT 26.06.2020 B5) .....	48
A-4.1.2	Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen .....	49
A-4.1.3	Übersicht der eingegangenen Einschätzungen .....	49
A-4.2	IQWiG-Beauftragung und Konkretisierung .....	49

A-4.3	IQWiG-Abschlussbericht.....	49
<b>B</b>	<b>Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA .....</b>	<b>50</b>
<b>B-1</b>	<b>Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen .....</b>	<b>50</b>
<b>B-2</b>	<b>Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>50</b>
<b>B-3</b>	<b>Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer .....</b>	<b>50</b>
<b>B-4</b>	<b>Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen.....</b>	<b>51</b>
B-4.1	Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde.....	51
<b>B-5</b>	<b>Schriftliche Stellungnahmen .....</b>	<b>53</b>
B-5.1	Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen, der stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen.....	53
B-5.2	Referenzen .....	68
B-5.2.1.1	Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS).....	68
B-5.2.1.2	Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP).....	69
B-5.2.1.3	ResMed Germany Inc. ....	70
B-5.2.1.4	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP).....	72
<b>B-6</b>	<b>Mündliche Stellungnahmen .....</b>	<b>73</b>
B-6.1	Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten.....	73
B-6.2	Wortprotokoll .....	75
B-6.3	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen.....	75
<b>B-7</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen .....</b>	<b>75</b>
B-7.1	Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: High-Flow- Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 .....	75
B-7.2	Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1.....	75
B-7.3	Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2.....	75

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RL	Richtlinie
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## **A Tragende Gründe und Beschluss**

### **A-1 Änderung der Richtlinie Methoden Vertragsärztliche Versorgung**

#### **A-1.1 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.

Das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative kann sich etwa ergeben, wenn sie aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann, vgl. 2. Kapitel § 14 Absatz 3 Satz 1 VerFO.

Gelangt der Gemeinsame Bundesausschuss bei der Prüfung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach § 135 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).

### **A-1.2 Eckpunkte der Entscheidung**

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 Satz 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 bis zum 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.<sup>1</sup> Mit Beschluss vom 11.06.2020 wurde das IQWiG mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes beauftragt.<sup>2</sup> Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der HFT bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichts des Instituts für

---

<sup>1</sup>[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4322/2020-06-04\\_MVV-RL\\_Einleitung.-Bewertungsverfahren\\_High-Flow-Therapie.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4322/2020-06-04_MVV-RL_Einleitung.-Bewertungsverfahren_High-Flow-Therapie.pdf)

<sup>2</sup>[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4820/2020-06-11\\_IQWiG-Beauftragung\\_HFT.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4820/2020-06-11_IQWiG-Beauftragung_HFT.pdf)

Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)<sup>3</sup> sowie die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur.

#### **A-1.2.1 Medizinischer Hintergrund<sup>4</sup>**

##### **Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung**

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine in Deutschland häufige Atemwegserkrankung und mit rund 30 000 Sterbefällen eine häufige Todesursache. Sie ist eine progressive Erkrankung, für die verschiedene Risikofaktoren beschrieben werden, unter denen Rauchen und andere inhalative Noxen den bedeutendsten Stellenwert einnehmen. Entsprechend sind Menschen mit fortgeschrittenem Alter häufiger betroffen.

Schadpartikel oder -gase in der Atemluft können zu Lungenentzündungen führen. Bei Patientinnen und Patienten mit COPD fällt diese Entzündungsreaktion anormal aus. Die Auslöser für diese Überreaktion sind unklar. Es zeigen sich pathologische Veränderungen wie eine chronische Entzündung in verschiedenen Teilen der Lunge und strukturelle Veränderungen auch in den Bronchien. Diese führen zu einer Einengung des Atemflusses und einer Sekretansammlung. Während einer COPD kann sich ein Lungenemphysem bilden. Häufige Symptome sind Dyspnoe, Husten und Auswurf – chronisch oder bei Belastung auch bei Alltagstätigkeiten. Bei der Erkrankung treten Exazerbationen auf, bei denen es zu einer Zunahme der Symptomatik kommt, die bis zu akuter Atemnot reichen kann. In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung kann sich eine chronische respiratorische Insuffizienz entwickeln<sup>5</sup>.

Eingeschränkte Lebensqualität und Komorbiditäten prägen das Krankheitsbild<sup>5</sup>. Zur Bestimmung des Schweregrads der COPD werden gemäß der GOLD-Richtlinie (Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease) das COPD-Stadium (1 bis 4) und die Patientengruppe betrachtet. Die 4 Stadien werden anhand des Schweregrads der Obstruktion gebildet. Dazu werden in einer Lungenfunktionsuntersuchung zwei Werte erhoben: Nach maximaler Einatmung wird zum einen die Menge an Luft gemessen, die in der 1. Sekunde ausgeatmet wird (Einsekundenkapazität; FEV1), und zum anderen die Menge an Luft, die nach einer maximalen Einatmung ausgeatmet werden kann (forcierte Vitalkapazität; FVC). Patientengruppen werden anhand der zwei Kriterien Häufigkeit von Krankheitsschüben (Exazerbationen) in den vergangenen 12 Monaten sowie die Ausprägung der Symptome bestimmt.

Da eine COPD irreversibel ist, erfolgt neben der Empfehlung, inhalative Noxen zu vermeiden, primär eine symptomatische Therapie. Diese ist auch vom Schweregrad der Erkrankung abhängig. Eine Verbesserung der Sekretelimination kann neben physiotherapeutischen Maßnahmen durch mechanische Hilfsmittel wie PEP (positiver expiratorischer Druck)-Maskensysteme unterstützt werden<sup>5</sup>.

---

<sup>3</sup> IQWiG-Abschlussbericht N20-02 Version 1.1 „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](https://www.iqwig.de/download/n20-02_hft-zur-selbstanwendung-bei-fortgeschrittener-copd-oder-cri-typ-1_abschlussbericht_v1-1.pdf?rev=212619)

<sup>4</sup> Der Text für diesen Abschnitt wurde teilweise wörtlich aus dem IQWiG-Abschlussbericht N 20-03 unter Weglassung der Literaturverweise übernommen. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung bei fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1. Abschlussbericht: Auftrag N20-02; Version 1.1 [online]. 06.07.2021. (IQWiG-Berichte; Band 1125). URL: <https://www.iqwig.de/download/>

<sup>5</sup> Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Deutsche Atemwegsliga, Österreichische Gesellschaft für Pneumologie. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) [online]. 2018 [Zugriff am: 15.06.2020]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-006l\\_S2k\\_COPD\\_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung\\_2018-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-006l_S2k_COPD_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf).

## **Chronisch respiratorische Insuffizienz als fortgeschrittenes Stadium der COPD und anderer Erkrankungen**

In fortgeschrittenen Stadien einer COPD kann sich eine chronisch respiratorische Insuffizienz entwickeln. Neben einer COPD können zahlreiche weitere Erkrankungen zu einer chronisch respiratorischen Insuffizienz führen<sup>6</sup>.

Man unterscheidet die respiratorische Insuffizienz Typ 1 (auch pulmonale Insuffizienz) und Typ 2 (auch ventilatorische Insuffizienz). Bei beiden ist der Gasaustausch in der Lunge gestört. Kann vorrangig Sauerstoff (O<sub>2</sub>) nicht ausreichend aufgenommen werden (Hypoxämie), spricht man von respiratorischer Insuffizienz Typ 1. Bei einer respiratorischen Insuffizienz Typ 2 kommt es darüber hinaus zu einer Anreicherung mit Kohlenstoffdioxid (CO<sub>2</sub>) (Hyperkapnie). Beide können akut und chronisch auftreten<sup>5</sup>.

Unabhängig davon, ob eine respiratorische Insuffizienz gemeinsam mit einer COPD oder als Symptom einer anderen Erkrankung auftritt, sind zentrale Behandlungsansätze vergleichbar: Zur Therapie der (chronischen) Hypoxämie wird eine (Langzeit-)Sauerstofftherapie (LTOT) empfohlen. Dafür stehen verschiedene Applikationen zur Verfügung. Zur Behandlung der hyperkapnischen Insuffizienz ist neben der Sauerstoffgabe eine Unterstützung bei der CO<sub>2</sub>-Abgabe erforderlich, sodass eine Beatmungstherapie eingesetzt wird. Diese kann invasiv und nicht invasiv erfolgen<sup>5,6</sup>.

### **A-1.2.2 Beschreibung der Methode**

Die Therapie der respiratorischen Insuffizienz Typ 1 und die Therapie der respiratorischen Insuffizienz Typ 2 können durch eine High-Flow-Therapie (HFT) modifiziert werden. Dabei erhält die Patientin oder der Patient über eine Nasensonde regelmäßig mit hohen Flussraten befeuchtete und erwärmte Raumluft meist über mehrere Stunden. Diese kann durch eine Sauerstoffzufuhr ergänzt werden. Atmung und Sekretelimination sollen durch Anfeuchtung der Atemwege, Reduktion der Totraumventilation (Auswaschen des am Ende der Expiration im nasopharyngealen Raum verbliebenen CO<sub>2</sub>), Erhöhung des Atemwegsdrucks (positiver Atemdruck), Entlastung der Atemmuskelpumpe und hohe Flussraten unterstützt werden.

Hinsichtlich der vordergründigen Symptomatik (Hypoxämie bzw. Hyperkapnie) als auch bezüglich der zur Verfügung stehenden therapeutischen Optionen (LTOT bzw. LTOT und Beatmung) besteht eine bedeutende Heterogenität in den Gruppen von Patientinnen und Patienten mit respiratorischer Insuffizienz Typ 1 bzw. respiratorischer Insuffizienz Typ 2, sodass von wesentlich unterschiedlichen Anwendungsgebieten der High-Flow-Therapie auszugehen ist.

Die HFT kann sowohl im akuten Fall stationär als auch langfristig als Selbstanwendung im häuslichen Umfeld angewendet werden. Die Anwendung im akuten Fall war für die zugrundeliegende Fragestellung nicht relevant.

#### **A-1.2.2.1 Bewertung durch das IQWiG**

Für die Bewertung der Evidenz zu dem gegenständlichen Verfahren hat der G-BA den Abschlussbericht N20-02 Version 1.1 vom 06.07.2021<sup>3</sup> des von ihm beauftragten IQWiG als eine Grundlage der Beratung herangezogen. Das IQWiG hat den Nutzen einer Behandlung mit High-Flow zur Selbstanwendung im Vergleich zu einer Standardbehandlung ohne High-Flow bei Patientinnen und Patienten mit stabiler fortgeschrittener COPD oder bei Patientinnen und Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte untersucht. Die Selbstanwendung konnte

---

<sup>6</sup> Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. S2k-Leitlinie Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz. [online]. 2017 [Zugriff am: 15.06.2020]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-008I\\_S2k\\_NIV\\_Nichtinvasive\\_invasive\\_Beatmung\\_Insuffizienz\\_2017-10-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-008I_S2k_NIV_Nichtinvasive_invasive_Beatmung_Insuffizienz_2017-10-verlaengert.pdf)

beispielsweise im häuslichen Umfeld, in Pflegeeinrichtungen, Rehabilitationskliniken oder Einrichtungen der vertragsärztlichen Versorgung erfolgen.

Der IQWiG-Abschlussbericht basiert auf den Ergebnissen von fünf randomisierten kontrollierten Studien, die als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung eingestuft wurden<sup>7,8,9,10,11</sup>, deren Daten jedoch nur teilweise verwendbar waren. Darüber hinaus wurden eine geplante sowie drei laufende Studien identifiziert. Zusätzlich ergaben sich aus der dem Bericht zugrundeliegenden Recherche zwei Studien mit unklarem Status und eine abgeschlossene Studie ohne berichtete Ergebnisse.

Der Einsatz der HFT in den Studien erfolgte zum einen bei einer chronischen respiratorischen Insuffizienz (chronische Hypoxämie und COPD mit chronischer Hyperkapnie) und zum anderen bei COPD ohne chronische respiratorische Insuffizienz. Meist wurde die HFT als Langzeitanwendung (über mehrere Monate) über mehrere Stunden täglich eingesetzt. Bei chronischer Hypoxämie gab es jedoch auch Studien zur Anwendung unter wiederholter körperlicher Belastung (während eines körperlichen Trainings).

In der Bewertung wurden folgende Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten erzielt<sup>12</sup>:

---

<sup>7</sup> 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>.

<sup>8</sup> Storgaard LH, Hockey HU, Weinreich UM. Development in PaCO<sub>2</sub> over 12 months in patients with COPD with persistent hypercapnic respiratory failure treated with high-flow nasal cannula-post-hoc analysis from a randomised controlled trial. *BMJ Open Respir Res* 2020; 7(1): e000712. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000712. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000712>.

<sup>9</sup> Vitacca M, Paneroni M, Zampogna E et al. High-flow oxygen therapy during exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic hypoxemia: a multicenter randomized controlled trial. *Phys Ther* 2020; 100(8):1249-1259. <https://dx.doi.org/10.1093/ptj/pzaa076>.

<sup>10</sup> Chihara Y. Effectiveness of High-Flow Nasal Cannula on Pulmonary Rehabilitation in Subjects With Chronic Respiratory Failure [online]. 2020 [Zugriff am: 30.08.2020]. URL: <https://www.researchsquare.com/article/rs-55544/v1>.

<sup>11</sup> 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>.

<sup>12</sup> IQWiG-Abschlussbericht: High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung bei fortgeschrittener COPD 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](https://www.iqwig.de/download/n20-02_hft-zur-selbstanwendung-bei-fortgeschrittener-copd-oder-cri-typ-1_abschlussbericht_v1-1.pdf)

Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Indikation	Mortalität	Morbidität								Lebensqualität
	Gesamtmortalität	Exazerbationen	Dyspnoe	COPD-Symptomatik	Körperliche Belastbarkeit	Aktivitäten des täglichen Lebens	Krankenhausaufenthalte	SUE	Abbruch wegen UE	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
<b>HFT bei chronischer respiratorischer Insuffizienz</b>										
<b>COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1<sup>a</sup></b>	-	-	-	-	⇕	⇕	-	-	-	-
<b>chronische respiratorische Insuffizienz Typ 1 im Rahmen weiterer Erkrankungen</b>	<i>entfällt, da Daten aus der Studie nicht verwertbar</i>									
<b>COPD mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 2</b>	-	⇕	⇕	-	⇕	-	-	⇕	-	⇕
<b>HFT bei COPD ohne chronische respiratorische Insuffizienz</b>	<i>entfällt, da Daten aus der Studie nicht verwertbar</i>									
⇕: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis a. HFT unter wiederholter Belastung -: keine Daten berichtet bzw. verwertbar COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; HFT: High-Flow-Therapie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis										

Demnach ist weder ein Anhaltspunkt, ein Hinweis oder ein Beleg des Nutzens für eine Anwendung der HFT im Rahmen der Bewertung durch das IQWiG erkennbar.

Indikationsübergreifend lassen die Daten keinen Schaden der HFT erwarten. Gleichzeitig gibt es jedoch keine oder keine ausreichenden Daten für eine Nutzen-Schaden-Abwägung.

Nach Bewertung des IQWiG lassen auch die identifizierten laufenden Studien nicht erwarten, dass zukünftig ausreichende Daten für eine Nutzen-Schaden-Abwägung zur Verfügung stehen. Dies begründet sich vor allem aufgrund unklarer Patientenkollektive sowie aus unklarer Darstellung der gewählten Vergleichsinterventionen.

Somit konnten sowohl abgeschlossene als auch laufende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) zur Bewertung der HFT identifiziert werden, die jedoch als nicht geeignet angesehen wurden, den Nutzen der Methode zu belegen. Aus den beschriebenen Ergebnissen aller eingeschlossenen Studien – also bei zusätzlicher Betrachtung auch der für die Nutzenbewertung nicht verwertbaren Studien – ergab sich jedoch, dass die zu bewertende Methode HFT das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative hat.

#### **A-1.2.2.2 Bewertung durch den G-BA**

Der G-BA teilt die Bewertung des IQWiG und schlussfolgert, dass ein Nutzen der gegenständlichen Methode gegenwärtig nicht hinreichend belegt ist, wobei die vorliegenden Daten auch keinen Schaden der Methode erkennen lassen. Der G-BA teilt ebenfalls die Einschätzung des IQWiG (S. 19), dass laufende Studien nicht erwarten lassen, dass zukünftig ausreichende Daten zur Verfügung stehen wie auch die Bewertung des IQWiG, dass die gegenständliche Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist.

Das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative beruht hierbei auf den Ergebnissen der Studien Storgaard 2018<sup>7</sup> und Vitacca 2020<sup>9</sup>, da diese Hinweise auf eine geringere Exazerbationsrate unter zusätzlicher HFT im Vergleich zur alleinigen Langzeit-Sauerstofftherapie ergaben sowie auf den Ergebnissen der Studie Bränlich 2019<sup>11</sup>, in der im Blut der mit HFT Behandelten eine Senkung des Kohlendioxidpartialdrucks gesehen wurde, was einen plausiblen Surrogatendpunkt für eine verbesserte Abatmung und eine reduzierte Krankheitslast bei Nutzung der HFT darstellt.

Daher beabsichtigt der G-BA, in gesonderten Beschlüssen zwei Richtlinien zur Erprobung der Methode zu beschließen, um die zur Nutzenbewertung noch notwendigen Erkenntnisse zu generieren.

Aufgrund der Heterogenität der dem Einsatz zugrundeliegenden Pathologie der respiratorischen Insuffizienz (chronische Hypoxämie entsprechend einer respiratorischen Insuffizienz Typ 1, chronische Hyperkapnie entsprechend einer respiratorischen Insuffizienz Typ 2) sind zwei Erprobungs-Richtlinien und entsprechend zwei Studien gemäß dieser Richtlinien erforderlich. Dies gilt insbesondere auch schon deshalb, weil in den Anwendungsgebieten von unterschiedlichen Standardtherapien und entsprechend unterschiedlichen Vergleichsinterventionen im Rahmen der gemäß den Erprobungs-Richtlinien durchzuführenden, randomisierten Interventionsstudien auszugehen ist. Daraus ergeben sich letztlich zwei Fragestellungen, die sich in Bezug auf die Eckpunkte der durchzuführenden Studie unterscheiden und zwei separate Studien erforderlich machen.

Eine Berücksichtigung von klinischen Situationen, in denen keine chronisch respiratorische Insuffizienz vorliegt und somit insbesondere auch keine Langzeit-Sauerstofftherapie (LTOT) oder nicht-invasive Beatmung (NIV) indiziert ist, ist nicht erforderlich, da es sich um eine reine Inhalationstherapie handelt, die nicht von der gegenständlichen Methode umfasst ist.

Die gemäß den geplanten Erprobungs-Richtlinien durchzuführenden Studien, insbesondere die geplante Studie zu COPD mit chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1, sollen auf Patientinnen und Patienten mit COPD beschränkt bleiben. Aus medizinisch-fachlicher Sicht kann nachvollziehbar dargestellt werden (s. Anhörung zum Vorbericht des IQWiG<sup>13</sup>), dass eine Studie mit gemischten Kollektiven voraussichtlich nicht durchführbar sein würde, zumal es sich bei anderen Grunderkrankungen als COPD um eine große und heterogene Gruppe von Erkrankungen handelt, weshalb folgerichtig vom IQWiG Studien ausschließlich mit COPD-Patientinnen und -Patienten vorgeschlagen wurden. Der G-BA macht sich dies zu eigen, um insbesondere die erfolgreiche Durchführung der Erprobung zu ermöglichen. Es kann davon ausgegangen werden, wie auch in der o. g. Anhörung formuliert worden ist, dass bei der Behandlung der anderen Grunderkrankungen auf Studienergebnisse, die in Bezug auf obstruktive Lungenerkrankungen, insbesondere COPD, erzielt wurden, zurückgegriffen wird. Der G-BA geht somit davon aus, dass sich die notwendigen Erkenntnisse für die abschließende Bewertung des Nutzens der HFT mit respiratorischer Insuffizienz Typ 1 bei anderen Grunderkrankungen als COPD mit den Ergebnissen der entsprechenden Erprobungsstudie gewinnen lassen. Zudem können ggf. Ergebnisse laufender oder zwischenzeitlich neu

---

<sup>13</sup>IQWiG-Vorbericht: High-Flow-Therapie bei COPD oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1.  
URL:[https://www.iqwig.de/download/n20-02\\_hft-zur-selbstanwendung-bei-fortgeschrittener-copd-oder-cri-typ-1\\_da-vorbericht\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/n20-02_hft-zur-selbstanwendung-bei-fortgeschrittener-copd-oder-cri-typ-1_da-vorbericht_v1-0.pdf)

publizierter Studien bei der abschließenden Entscheidung zum Nutzen der HFT in diesen Patientinnen- und Patientengruppen berücksichtigt werden.

### **A-1.2.3 Gesamtbewertung**

Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Einschätzung, dass der Nutzen einer Behandlung mit High-Flow zur Selbstanwendung im Vergleich zu einer Standardbehandlung ohne High-Flow bei Patientinnen und Patienten mit stabiler fortgeschrittener COPD oder bei Patientinnen und Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 noch nicht hinreichend belegt ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzt. Es wird nicht erwartet, dass mit Ergebnissen laufender Studien die Erkenntnislücke geschlossen werden kann. Der G-BA beschließt unter Aussetzung des Beratungsverfahrens zwei Erprobungs-Richtlinien nach § 137e SGB V (Richtlinie zur Erprobung: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1; Richtlinie zur Erprobung: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2), um notwendige Erkenntnisse für eine abschließende Bewertung des Nutzens generieren zu können.

### **A-1.2.4 Maßgeblichkeit von Medizinprodukten**

Die gegenständliche Methode beruht maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinproduktes. Gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 3 VerfO beruht die technische Anwendung einer Methode maßgeblich auf einem Medizinprodukt, wenn ohne dessen Einbeziehung die Methode bei der jeweiligen Indikation ihr, sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes, theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren würde. Dies trifft auf die gegenständliche Methode zu. Bei dem für die HFT zum Einsatz kommenden Medizinprodukt handelt es sich um ein netzstrombetriebenes Gerät, welches angesaugte Raumluft befeuchtet und erwärmt. Durch einen integrierten Flowgenerator können erhöhte Flussraten erreicht werden. Bei Bedarf lässt sich auch eine Sauerstoffzufuhr ergänzen.

### **A-1.2.5 Würdigung der Stellungnahmen**

Die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen nehmen Bezug auf die geplanten Erprobungs-Richtlinien „High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1“ und „High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2“. Änderungen, die sich für die Beschlussunterlagen zu den Erprobung-Richtlinien ergeben, werden in den jeweiligen Beschlussunterlagen erläutert.

Für den gegenständlichen Beschlussentwurf ergibt sich keine Notwendigkeit zu Änderungen.

### **A-1.3 Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO.

## A-1.4 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"> <li>• Feststellung: das angefragte Medizinprodukt ist untrennbarer Bestandteil einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode</li> <li>• Übermittlung der Auskunft an den GKV-SV</li> </ul>
28.04.2020		Mitteilung seitens des GKV-SV, dass der Medizinprodukte-Hersteller 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
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 Medizinprodukte-Hersteller
28.10.2021	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
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"> <li>• Aussetzung der Bewertungsverfahrens</li> </ul> sowie zu zwei Erprobungs-Richtlinien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erp-RL: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1</li> <li>• Erp-RL: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2</li> </ul>

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
14.04.2022		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
19.05.2022		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
20.05.2022		Inkrafttreten

#### A-1.5 Fazit

Das Bewertungsverfahren zur High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 wird gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 1 Verfahrensordnung bis zum 30. April 2027 ausgesetzt und zwei Erprobungsstudien auf der Grundlage jeweils einer Richtlinie nach § 137e SGB V zur Erprobung durchgeführt. Die Befristung der Aussetzung orientiert sich an der zu erwartenden Dauer der Erprobung.

**A-1.6            Beschluss**

Veröffentlicht im BAnz am 19. Mai 2022, BAnz AT 19.05.2022 B1

**Beschluss**

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1**

Vom 17. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 beschlossen, die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVB-RL) in der Fassung vom 17. Januar 2006 (BAnz. S. 1523), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Juli 2021 (BAnz AT 04.10.2021 B 5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.        In Anlage III (Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt ist) wird folgende Nummer angefügt:

„16. High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1

Beschluss gültig bis 30. April 2027“

II.       Die technische Anwendung der in Abschnitt I genannten Methode beruht maßgeblich auf einem Medizinprodukt.

III.      Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-1.7 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin



Dr. Josephine Tautz  
Ministerialrätin  
Leiterin des Referates 213  
"Gemeinsamer Bundesausschuss,  
Strukturierte Behandlungsprogramme  
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in  
der GKV"

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 191, 10117 Berlin  
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin  
TEL +49 (0)30 18 441-4514  
FAX +49 (0)30 18 441-3788  
E-MAIL 213@bmg.bund.de  
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

vorab per Fax: 030 - 275838105

Berlin, 14. April 2022  
AZ 213 - 21432 - 33

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 17. Februar 2022  
hier: Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung:  
High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung bei Patientinnen und Patienten mit  
fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch  
respiratorischer Insuffizienz Typ 1**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 17. Februar 2022 über eine  
Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

## **A-2 Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1**

### **A-2.1 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).

## **A-2.2 Eckpunkte der Entscheidung**

### **A-2.2.1 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.<sup>14</sup> Mit Beschluss vom 11.06.2020 wurde das IQWiG mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes beauftragt.<sup>15</sup>

Der IQWiG-Abschlussbericht N20-02 (Version 1.1)<sup>16</sup> 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) 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 Indikationsgebiete im Rahmen der genannten Methode formuliert, u. a. zur High-Flow-Therapie bei COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (CRI

---

<sup>14</sup>[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4322/2020-06-04\\_MVV-RL\\_Einleitung\\_-Bewertungsverfahren\\_High-Flow-Therapie.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4322/2020-06-04_MVV-RL_Einleitung_-Bewertungsverfahren_High-Flow-Therapie.pdf) [Zugriff am: 21.07.2021]

<sup>15</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4820/2020-06-11\\_IQWiG-Beauftragung\\_HFT.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4820/2020-06-11_IQWiG-Beauftragung_HFT.pdf) [Zugriff am: 21.07.2021]

<sup>16</sup> IQWiG-Abschlussbericht „High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung bei fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1“. Online: [https://www.iqwig.de/download/n20-02\\_hft-zur-selbstanwendung-bei-fortgeschrittener-copd-oder-cri-typ-1\\_abschlussbericht\\_v1-1.pdf?rev=212619](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]

1) (S. 17 f.). Diese basiert auf den Ergebnissen der Studien Storgaard et al. 2018<sup>17</sup> und Vitacca et al. 2020<sup>18</sup>. Auch diese Einschätzung im Sinne des Vorliegens eines Potenzials einer erforderlichen Behandlungsalternative für dieses Indikationsgebiet wird durch den G-BA geteilt, da sich aus den vorgenannten Studien Hinweise auf eine geringere Exazerbationsrate unter zusätzlicher High-Flow-Therapie im Vergleich zur alleinigen Langzeit-Sauerstofftherapie ergeben. Somit wird eine Erprobungs-Richtlinie 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.

#### **A-2.2.2 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.

#### **A-2.2.3 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 chronisch obstruktiver Lungenerkrankung mit chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 hat das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative i.S.v. 2. Kapitel § 14 Absatz 3 VerFO. Diese Studie soll den Nachweis ermöglichen, dass bei diesen Patientinnen und Patienten eine HFT zusätzlich zur LTOT im Vergleich zu einer ausschließlichen LTOT hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (primärer Endpunkt gemäß § 5) überlegen ist.

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

---

<sup>17</sup> 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>

<sup>18</sup> Vitacca M, Paneroni M, Zampogna E et al. High-flow oxygen therapy during exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic hypoxemia: a multicenter randomized controlled trial. *Phys Ther* 2020; 100(8):1249-1259. <https://dx.doi.org/10.1093/ptj/pzaa076>.

#### **A-2.2.4 Zu § 3 Population**

In die Erprobungsstudie sollen Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 eingeschlossen werden. Entsprechend ist bei diesen Patientinnen und Patienten das Vorliegen einer fortgeschrittenen COPD anzunehmen. Die Kriterien zur Indikationsstellung einer LTOT 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 ausschließlich 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 (LTOT) behandelt wurden, können hingegen ebenso wie bezüglich der LTOT therapienaive Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden. Mit diesen Regelungen soll erreicht werden, dass eine versorgungsrelevante Population in Bezug auf die Standardtherapie LTOT eingeschlossen wird. Zudem stellt dies auch eine Erleichterung bei der Rekrutierung dar und es kann zumindest für nicht bezüglich der LTOT therapienaive Patientinnen und Patienten auch ggf. ein Einstellungsaufwand in Bezug auf die Therapie reduziert oder vermieden werden. Der Ausschluss von Patientinnen und Patienten, die ggf. bereits außerhalb der GKV-Regelversorgung mit der Prüfintervention (HFT) behandelt wurden oder werden, stellt dagegen kein Hindernis für die Studiendurchführung dar, insofern hier noch nicht von einer breiten Anwendung ausgegangen werden kann. Es werden dadurch Verzerrungsrisiken vermieden, die darauf beruhen könnten, dass es sich bei bereits mit der HFT behandelten Patientinnen und Patienten um eine Population mit ggf. besonderen Merkmalen handelt. Die Erkenntnisgewinnung der Erprobungsstudie soll dagegen für eine repräsentative Population in der GKV-Regelversorgung erfolgen, die bisher nicht mit der Prüfintervention behandelt wurde.

Bei der Studienplanung können weitere Ein- und Ausschlusskriterien, wie z. B. Begleiterkrankungen oder Medikation festgelegt werden. Insbesondere ist sicherzustellen, dass in die Erprobungsstudie eingeschlossene Patientinnen und Patienten nicht aufgrund einer gleichzeitig bestehenden chronisch respiratorischen Insuffizienz Typ II für eine nichtinvasive Beatmung gemäß Indikationskriterien der NVL COPD in Frage kommen. Dabei ist darauf zu achten, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation (gemäß § 3 Satz 1) nicht gefährdet wird.

#### **A-2.2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention**

##### **Zu Absatz 1**

Die Studienintervention ist die mit Sauerstoff angereicherte 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 HFT muss obligat einen Sauerstoffzusatz während der gesamten Anwendungsdauer umfassen, da dies den Anwendungsbedingungen der High-Flow-Therapie in den potenzialbegründenden Studien entspricht (Storgaard 2018<sup>17</sup>, Vitacca 2020<sup>18</sup>). Aufgrund der Ergebnisse der potenzialbegründenden Studien ist davon auszugehen, dass insbesondere eine Langzeitanwendung und nicht lediglich einer Anwendung unter Belastung als Modalität der Intervention in Frage kommt. Das Ausmaß der Sauerstoffzufuhr ist von der UWI festzulegen und kann gegebenenfalls auch patientenindividuell festgelegt werden.

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) Langzeitsauerstofftherapie gemäß Leitlinienempfehlung<sup>19</sup> in Selbstanwendung. Entsprechend der Empfehlungen der NVL COPD und der darin dargelegten Evidenz ist die LTOT als Standardtherapie im zugrunde gelegten Patientenkollektiv anzusehen. Gemäß der NVL COPD soll Patientinnen und Patienten mit stabiler COPD und einer chronischen hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz eine Langzeit-Sauerstofftherapie empfohlen werden bei

- einem wiederholt gemessenem  $pO_2 \leq 55$  mmHg in Ruhe unter adäquater medikamentöser Therapie, oder
- einem  $pO_2 > 55$  und  $\leq 60$  mmHg, wenn zusätzlich eine sekundäre Polyglobulie (Hämatokrit  $\geq 55\%$ ) und/oder ein Cor pulmonale mit und ohne Rechtsherzinsuffizienz.

Die Gesamtanwendungsdauer der Vergleichsintervention (LTOT) soll entsprechend der S2k-LL Langzeit-Sauerstofftherapie (Haidl 2020<sup>19</sup>) mindestens 15 Stunden täglich betragen.

### **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 LTOT und der HFT, die über lange Zeiträume in Selbstanwendung durchgeführt werden, sodass Informationen über die stattgehabten Anwendungsmodalitäten bei der Bewertung der Studienergebnisse relevant sind. Daher ist deren Erfassung notwendig, z. B. der Dauer der täglichen Sauerstoffgabe. Solche Erfassungen sind in klinischen Studien in dieser Population bzw. Indikation üblich und Ergebnisse hierzu wurden u. a. in einer wesentlich das Potenzial begründenden Studie (Storgaard 2018<sup>17</sup>) auch erhoben und berichtet. 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. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group 2016) 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 LTOT, 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. Da auch die Prüfindervention eine LTOT vorsieht, bezieht sich dies sowohl auf die Prüf- als auch auf die Vergleichsintervention.

## **A-2.2.6 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

---

<sup>19</sup> Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Leitlinie zur Langzeit-Sauerstofftherapie; AWMF-Registernummer 020-002 [online]. 2020 [Zugriff am: 04.01.2021]. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-002l\\_S2k\\_Langzeit\\_Sauerstofftherapie\\_2020-08.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-002l_S2k_Langzeit_Sauerstofftherapie_2020-08.pdf).

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. Patientengruppe, 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. Die Wahl eines symptomorientierten primären Endpunktes ist auch nach publizierten Empfehlungen (EMA 2012<sup>20</sup>) 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 (SGRQ)*.

Eine Beobachtungsdauer von mindestens 12 Monaten entspricht ebenfalls publizierten Empfehlungen (EMA 2012<sup>20</sup>). Zudem war zu berücksichtigen, dass sowohl eine wesentliche, das Potenzial begründende Studie (Storgaard 2018<sup>17</sup>) eine 12-monatige Nachbeobachtung realisiert hatte als auch, dass Studien, die die wesentliche Evidenzbasis für die Vergleichsintervention (und den dieser entsprechenden Anteil der Prüfindervention) LTOT bilden, 12-monatige oder längere Beobachtungszeiträume realisierten (Cranston 2005<sup>21</sup>). 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 Erhebungsinstrumentes gesehen (IQWiG-Methodenpapier<sup>22</sup>). 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 16.12.2021<sup>23</sup> 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

---

<sup>20</sup> 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>

<sup>21</sup> Cranston JM, Crockett A, Moss J, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 4. Art. No.: CD001744. DOI: 10.1002/14651858.CD001744.pub2

<sup>22</sup> gemäß IQWiG Methodenpapier Version 6.0 (Abschnitt 9.3.3, S. 177 ff.), URL: <https://www.iqwig.de/uebersicht/methoden/methodenpapier/>

<sup>23</sup> <https://www.g-ba.de/beschluesse/5217/> Zugriff am: 03.01.2022

Verfügung, um unterschiedliche Aspekte zu erfassen, sodass die Nutzung einer Reihe von Endpunkten notwendig ist (siehe z. B. Glab 2010<sup>24</sup>, van Haarst 2019<sup>25</sup>)

### **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.

### **A-2.2.7 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 ambulante und stationäre Zentren oder lokal kooperierende Kliniken erfolgen, die beide Behandlungsmethoden anbieten.

#### **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 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.

---

<sup>24</sup> 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

<sup>25</sup> 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

#### **A-2.2.8 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.

#### **A-2.2.9 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 vorlegenden Unternehmen oder Hersteller mitgeteilt, das beziehungsweise der daraufhin die verbesserten Unterlagen erneut zur Prüfung einreichen kann.

### A-2.2.10 Würdigung der Stellungnahmen

Auf Grundlage der Stellungnahmen wird die *Entwicklung einer chronisch respiratorischen Insuffizienz Typ 2* in die sekundären Endpunkte aufgenommen. Der Beschlussentwurf wurde entsprechend angepasst. Um die Abgrenzung des in der Erprobungsstudie adressierten Patientenkollektivs von dem der Erprobungsstudie „*High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2*“ zu berücksichtigen, wurde ein Hinweis in den Tragenden Gründen zu §3 Population aufgenommen. 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.

### A-2.3 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.

### A-2.4 Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerFO

Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlabeschätzung 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 2018<sup>17</sup>), 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.

## A-2.5 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"> <li>• Feststellung: das angefragte Medizinprodukt ist untrennbarer Bestandteil einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode</li> <li>• Übermittlung der Auskunft an den GKV-SV</li> </ul>
28.04.2020		Mitteilung seitens des GKV-SV, dass der Medizinprodukte-Hersteller 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
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 Medizinprodukte-Hersteller
28.10.2021	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
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"> <li>• Aussetzung der Bewertungsverfahrens</li> </ul> sowie zu zwei Erprobungs-Richtlinien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erp-RL: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1</li> <li>• Erp-RL: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2</li> </ul>

<b>Datum</b>	<b>Gremium</b>	<b>Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt</b>
14.04.2022		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
19.05.2022		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
20.05.2022		Inkrafttreten

#### **A-2.6 Fazit**

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung der High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1.

## A-2.7 Beschluss

Veröffentlicht im BAnz am 19. Mai 2022, BAnz AT 19.05.2022 B2

### **Beschluss**

#### **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches Sozialgesetzbuch:**

#### **High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1**

Vom 17. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss

hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 folgende Richtlinie zur Erprobung der High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 beschlossen:

I. Die Richtlinie wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1

##### § 1 Zielsetzung

<sup>1</sup>Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der High-Flow-Therapie (HFT) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach § 135 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. <sup>2</sup>Die hierfür notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. <sup>3</sup>Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. <sup>4</sup>Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

##### § 2 Fragestellung

<sup>1</sup>Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 eine HFT zusätzlich zu einer Langzeit-Sauerstofftherapie (LTOT) im Vergleich zu einer alleinigen LTOT zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt. <sup>2</sup>Es handelt sich um eine Überlegenheitsfragestellung.

##### § 3 Population

<sup>1</sup>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1,

- die noch nicht mit der High-Flow-Therapie behandelt wurden,
- bei denen nach aktueller Leitlinienempfehlung der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD die Indikation zu einer LTOT besteht.

<sup>2</sup>Bei der Studienplanung soll geprüft werden, ob die Festlegung weiterer Ein- oder Ausschlusskriterien geeignet ist zur Förderung der in § 1 gesetzten Ziele. <sup>3</sup>Weitere Ein- und

Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Komorbiditäten) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Satz 1 ermöglicht wird.

#### § 4 Intervention und Vergleichsintervention

(1) <sup>1</sup>Die Prüfindervention ist die mit Sauerstoff angereicherte High-Flow-Therapie in Selbstanwendung zusätzlich zu einer LTOT über eine Dauer von zwölf Monaten. <sup>2</sup>Eine weitere Konkretisierung der Anwendungsempfehlungen (z. B. HFT-Mindestanwendungsdauer in Stunden, Tageszeit, Ausmaß der Sauerstoffzufuhr) ist durch die UWI vorzunehmen.

(2) Die Vergleichsintervention ist die LTOT in Selbstanwendung gemäß Leitlinienempfehlung.

(3) <sup>1</sup>Maßnahmen zum Monitoring der Durchführung der Intervention und Vergleichsintervention gemäß den Anwendungsempfehlungen und Maßnahmen zur Steigerung der Therapieadhärenz bei erheblichen Abweichungen von den Anwendungsempfehlungen sollen vorgesehen werden. <sup>2</sup>Die Abbruchkriterien in Bezug auf die Indikation zur LTOT sollen sowohl für die Prüf- als auch für die Vergleichsintervention gemäß Leitlinienempfehlungen berücksichtigt werden.

#### § 5 Endpunkte

(1) <sup>1</sup>Der primäre Endpunkt ist gesundheitsbezogene Lebensqualität nach zwölf Monaten gemessen mittels eines spezifischen validierten Instruments für Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz. <sup>2</sup>Es ist eine Responderanalyse durchzuführen, die den Anteil der Studienteilnehmenden mit einem klinisch relevant angesehenen Effekt in Bezug auf den primären Endpunkt aufzeigt. <sup>3</sup>Als klinisch relevanter Effekt gilt eine Differenz mindestens in der Höhe von 15 % der Spannweite des zugrundeliegenden Erhebungsinstruments.

(2) <sup>1</sup>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:

- Gesamtmortalität,
- Auftreten und Schwere von Exazerbationen,
- Schwere der Dyspnoe,
- körperliche Belastbarkeit,
- Entwicklung einer chronisch respiratorischen Insuffizienz Typ 2,
- Krankenhausverweildauer und
- unerwünschte Ereignisse.

<sup>2</sup>Die Operationalisierung der Endpunkte sowie die Erhebung und die Operationalisierung weiterer Endpunkte sind jeweils zu begründen.

(3) Sofern vorhanden, sind für alle Endpunkte validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.

#### § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

(1) <sup>1</sup>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. <sup>2</sup>Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.

(2) Die Personen, die die Endpunkte erheben und die Personen, die die Endpunkte auswerten, sollen gegen die Intervention verblindet sein.

(3) <sup>1</sup>Der Beobachtungszeitraum ist so zu bestimmen, dass die Gewinnung hinreichender Informationen zu Langzeiteffekten der Intervention sichergestellt ist und soll mindestens zwölf Monate umfassen. <sup>2</sup>Eine darüberhinausgehende Nachbeobachtungszeit kann von der UWI festgelegt werden.

(4) Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollen dokumentiert werden.

#### § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung

Es ist in jedem Studienzentrum sicherzustellen, dass die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen, anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.

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

(1) Im Auftrag an die UWI ist diese – unabhängig davon, ob die Erprobung durch den G-BA oder Hersteller oder Unternehmen durchgeführt wird – insbesondere zu verpflichten,

- a) ein Studienprotokoll zu erstellen und dieses sowie gegebenenfalls die Amendments unverzüglich nach Fertigstellung an den G-BA zur weitergehenden Information zu übersenden,
- b) die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie und bei Abweichungen gegenüber diesen Vorgaben eine Begründung bei Übersendung des Studienprotokolls darzulegen,
- c) die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und den Eintrag regelmäßig zu aktualisieren und den G-BA hierüber zu informieren,
- d) zur Durchführung der Erprobung nach den Anforderungen der Richtlinie und nach Maßgabe des Auftrags, einschließlich der datenschutzkonformen Erhebung, Speicherung und Nutzung der Daten und der Einholung von erforderlichen Genehmigungen,
- e) Bericht zu erstatten an den G-BA bei Abweichungen von den Vorgaben in der Erprobungs-Richtlinie,
- f) zur Auswahl der Leistungserbringer, Festsetzung und Auszahlung der angemessenen Aufwandsentschädigung an diese,
- g) zur Auswertung der Studie,
- h) unverzüglich nach Abschluss der Studie den Studienbericht, der entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist, zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den G-BA zu übermitteln,
- i) dem G-BA das Recht einzuräumen, ihm auf seine Kosten eine nachträgliche Datenauswertung zur Verfügung zu stellen und
- j) dem G-BA das Recht zur Veröffentlichung zumindest der Synopse des Studienberichts sowie weitergehender für seine Entscheidung relevanter Informationen aus dem Studienbericht und aus den nachträglichen Datenauswertungen einzuräumen.

(2) <sup>1</sup>Wird die Studie vom G-BA durchgeführt, ist die UWI in diesem Fall zu verpflichten, an den G-BA zu festgelegten Meilensteinen Bericht zu erstatten. <sup>2</sup>Außerdem ist die UWI in Ergänzung der Verpflichtung nach Absatz 1 Buchstabe j zu beauftragen, dass sie die Studienergebnisse spätestens drei Monate nach Abnahme des Studienberichts durch den G-BA zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht und dem G-BA das Recht einräumt, im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse den Studienbericht zu veröffentlichen. <sup>3</sup>Die UWI arbeitet vertrauensvoll mit

der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammen und hat dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen.

(3) <sup>1</sup>Wird die Studie durch Medizinproduktehersteller oder Unternehmen durchgeführt, sind diese verpflichtet, die Anforderungen dieser Richtlinie an die Durchführung und Auswertung der Erprobung zu beachten. <sup>2</sup>Um sicherzustellen, dass eine durchgeführte Studie den Anforderungen dieser Richtlinie entspricht und geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, haben die durchführenden Medizinproduktehersteller und Unternehmen dem G-BA das Studienkonzept zur Prüfung vorzulegen und zu erklären, 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. <sup>3</sup>Bei positivem Ergebnis der Überprüfung bescheinigt der G-BA die Konformität des vorgelegten Studienkonzepts mit den Anforderungen dieser Richtlinie und dass damit die im Rahmen der Erprobung erbrachten Leistungen von der Gesetzlichen Krankenversicherung übernommen werden; andernfalls teilt er die bestehenden Defizite mit.“

II. Die Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-2.8 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

vorab per Fax: 030 - 275838105



57 GERMANY  
2022

Dr. Josephine Tautz  
Ministerialrätin  
Leiterin des Referates 213  
"Gemeinsamer Bundesausschuss,  
Strukturierte Behandlungsprogramme  
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in  
der GKV"

HAUSANSCHRIFT	Friedrichstraße 191, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT	11055 Berlin
TEL	+49 (0)30 18 441-4514
FAX	+49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL	213@bmg.bund.de
INTERNET	www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 14. April 2022

AZ 213 - 21432 - 103  
213 - 21432 - 104

**Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 17. Februar 2022**

**hier: Beschluss über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V:**

- High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1
- High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o. g. Beschlüsse vom 17. Februar 2022 über zwei Richtlinien zur Erprobung gemäß § 137e SGB V werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

**A-2.9 Abbildung der Beschlussunterlagen einer nicht vom Plenum angenommenen Position oder deren Beschreibung**

Die Position der DKG wurde nicht vom Plenum angenommen. Die Beschlussunterlagen sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

### **A-3 Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2**

#### **A-3.1 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).

### **A-3.2 Eckpunkte der Entscheidung**

#### **A-3.2.1 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.<sup>26</sup> Mit Beschluss vom 11.06.2020 wurde das IQWiG mit der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes beauftragt.<sup>27</sup>

Der IQWiG-Abschlussbericht N20-02 (Version 1.1)<sup>28</sup> 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) 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

---

<sup>26</sup>[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4322/2020-06-04\\_MVV-RL\\_Einleitung.-Bewertungsverfahren\\_High-Flow-Therapie.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4322/2020-06-04_MVV-RL_Einleitung.-Bewertungsverfahren_High-Flow-Therapie.pdf) [Zugriff am: 21.07.2021]

<sup>27</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4820/2020-06-11\\_IQWiG-Beauftragung\\_HFT.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4820/2020-06-11_IQWiG-Beauftragung_HFT.pdf) [Abruf: 21.07.2021]

<sup>28</sup> 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](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]

respiratorischer Insuffizienz Typ 2 (CRI 2) (S. 18). Diese Einschätzung basiert auf den Ergebnissen der Studie Bräunlich et al. 2019<sup>29</sup>. 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.

#### **A-3.2.2 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.

#### **A-3.2.3 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.

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

#### **A-3.2.4 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

---

<sup>29</sup>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>

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.

### **A-3.2.5 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 Leitlinienempfehlung<sup>30</sup> 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 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  $\text{PtcCO}_2$  um  $\geq 10$  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

---

<sup>30</sup> 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/020-008I\\_S2k\\_NIV\\_Nichtinvasive\\_invasive\\_Beatmung\\_Insuffizienz\\_2017-10.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-008I_S2k_NIV_Nichtinvasive_invasive_Beatmung_Insuffizienz_2017-10.pdf).

Nutzung. Es liegen auch Hinweise darauf vor, dass die Therapieadhärenz einen Einfluss auf die Ergebnisse haben kann (z. B. Satici 2018<sup>31</sup>). 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 2014<sup>32</sup>) 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.

### **A-3.2.6 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. Die Wahl eines symptomorientierten primären Endpunktes ist auch nach publizierten Empfehlungen (EMA 2012<sup>33</sup>) bei der symptomatisch ausgerichteten Behandlung der COPD im Rahmen confirmatorischer, 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 2012<sup>33</sup>). 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 2013<sup>34</sup>). Darüber hinaus ist von jahreszeitlichen Einflüssen auf die Symptomatik die

---

<sup>31</sup> 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.

<sup>32</sup> 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.

<sup>33</sup> 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>

<sup>34</sup> 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

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 Erhebungsinstrumentes gesehen (IQWiG-Methodenpapier<sup>35</sup>). 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 16.12.2021<sup>36</sup> 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. Glab 2010<sup>37</sup>, van Haarst 2019<sup>38</sup>).

Ein Mortalitätsvorteil der nicht-invasiven Beatmung (NIV) ist zwar nicht vollständig gesichert, vorliegende Studienergebnisse deuten jedoch auf einen solchen Vorteil hin (Wilson 2020<sup>39</sup>). 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.

## **A-3.2.7 Zu § 6 Studienplanung und Beobachtungszeitraum**

### **Zu Absatz 1**

---

<sup>35</sup> gemäß IQWiG Methodenpapier Version 6.0 (Abschnitt 9.3.3, S. 177 ff.), URL: <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/>

<sup>36</sup> <https://www.g-ba.de/beschluesse/5217/> Zugriff am: 03.01.2022

<sup>37</sup> 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

<sup>38</sup> van Haarst A, McGarvey L, Paglialonga 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

<sup>39</sup> 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

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 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.

### **A-3.2.8 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.

### **A-3.2.9 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.

### **A-3.2.10 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.

### A-3.3 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.

### A-3.4 Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerfO

Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlabeschätzung 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 2018<sup>40</sup>), 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.

<sup>40</sup> 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>

## A-3.5 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"> <li>• Feststellung: das angefragte Medizinprodukt ist untrennbarer Bestandteil einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode</li> <li>• Übermittlung der Auskunft an den GKV-SV</li> </ul>
28.04.2020		Mitteilung seitens des GKV-SV, dass der Medizinprodukte-Hersteller 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
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 Medizinprodukte-Hersteller
28.10.2021	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
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"> <li>• Aussetzung der Bewertungsverfahrens</li> </ul> sowie zu zwei Erprobungs-Richtlinien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erp-RL: High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (CRI Typ 1)</li> <li>• Erp-RL: High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 (CRI Typ 2)</li> </ul>

<b>Datum</b>	<b>Gremium</b>	<b>Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt</b>
14.04.2022		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
19.05.2022		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
20.05.2022		Inkrafttreten

### **A-3.6 Fazit**

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

**A-3.7 Beschluss**

Veröffentlicht im BAnz am 19. Mai 2022, BAnz AT 19.05.2022 B3

**Beschluss**

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches Sozialgesetzbuch:**

**High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2**

Vom 17. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Februar 2022 folgende Richtlinie zur Erprobung der High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 beschlossen:

I. Die Richtlinie wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobung der High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2

**§ 1 Zielsetzung**

<sup>1</sup>Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der High-Flow-Therapie (HFT) zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach § 135 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. <sup>2</sup>Die hierfür notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution (UWI) nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. <sup>3</sup>Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der UWI auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. <sup>4</sup>Bei der Erstellung des Studienprotokolls ist das Wirtschaftlichkeitsprinzip zu beachten.

**§ 2 Fragestellung**

<sup>1</sup>Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 eine HFT im Vergleich zu einer nicht-invasiven Beatmung (NIV) zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt. <sup>2</sup>Es handelt sich um eine Überlegenheitsfragestellung.

**§ 3 Population**

<sup>1</sup>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2,

- die noch nicht mit der High-Flow-Therapie behandelt wurden,
- bei denen nach aktueller Leitlinienempfehlung der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD die Indikation zu einer NIV besteht.

<sup>2</sup>Bei der Studienplanung soll geprüft werden, ob die Festlegung weiterer Ein- oder Ausschlusskriterien geeignet ist zur Förderung der in § 1 gesetzten Ziele. <sup>3</sup>Weitere Ein- und

Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Komorbiditäten) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Satz 1 ermöglicht wird.

#### § 4 Intervention und Vergleichsintervention

(1) <sup>1</sup>Die Prüfindervention ist die High-Flow-Therapie in Selbstanwendung über eine Dauer von zwölf Monaten. <sup>2</sup>Eine weitere Konkretisierung der Anwendungsempfehlungen (z. B. HFT-Mindestanwendungsdauer in Stunden, Tageszeit, Ausmaß der Sauerstoffzufuhr) ist durch die UWI vorzunehmen.

(2) Die Vergleichsintervention ist die nicht invasive Beatmung (NIV) in Selbstanwendung gemäß Leitlinienempfehlung.

(3) <sup>1</sup>Maßnahmen zum Monitoring der Durchführung der Intervention und Vergleichsintervention gemäß den Anwendungsempfehlungen und Maßnahmen zur Steigerung der Therapieadhärenz bei erheblichen Abweichungen von den Anwendungsempfehlungen sollen vorgesehen werden. <sup>2</sup>Die Abbruchkriterien in Bezug auf die Indikation zur NIV sollen im Rahmen der Anwendung der Vergleichsintervention gemäß Leitlinienempfehlungen berücksichtigt werden.

#### § 5 Endpunkte

(1) <sup>1</sup>Der primäre Endpunkt ist gesundheitsbezogene Lebensqualität nach zwölf Monaten gemessen mittels eines spezifischen validierten Instruments für Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz. <sup>2</sup>Es ist eine Responderanalyse durchzuführen, die den Anteil der Studienteilnehmenden mit einem klinisch relevant angesehenen Effekt in Bezug auf den primären Endpunkt aufzeigt. <sup>3</sup>Als klinisch relevanter Effekt gilt eine Differenz mindestens in der Höhe von 15 % der Spannweite des zugrundeliegenden Erhebungsinstruments.

(2) <sup>1</sup>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:

- Gesamtmortalität,
- Auftreten und Schwere von Exazerbationen,
- Schwere der Dyspnoe,
- körperliche Belastbarkeit,
- Krankenhausverweildauer und
- unerwünschte Ereignisse.

<sup>2</sup>Die Operationalisierung der Endpunkte sowie die Erhebung und die Operationalisierung weiterer Endpunkte sind jeweils zu begründen.

(3) Sofern vorhanden, sind für alle Endpunkte validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.

#### § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

(1) <sup>1</sup>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. <sup>2</sup>Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.

(2) Die Personen, die die Endpunkte erheben und die Personen, die die Endpunkte auswerten, sollen gegen die Intervention verblindet sein.

(3) <sup>1</sup>Der Beobachtungszeitraum ist so zu bestimmen, dass die Gewinnung hinreichender Informationen zu Langzeiteffekten der Intervention sichergestellt ist und soll mindestens zwölf Monate umfassen. <sup>2</sup>Eine darüberhinausgehende Nachbeobachtungszeit kann von der UWI festgelegt werden.

(4) Die Art und Anzahl weiterer therapeutischer Interventionen mit Bezug zur Grunderkrankung oder mit möglichem Einfluss auf die zu erfassenden Endpunkte sollen dokumentiert werden.

#### § 7 Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer im Rahmen der Erprobung

Es ist in jedem Studienzentrum sicherzustellen, dass die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen, anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.

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

(1) Im Auftrag an die UWI ist diese – unabhängig davon, ob die Erprobung durch den G-BA oder Hersteller oder Unternehmen durchgeführt wird – insbesondere zu verpflichten,

- a) ein Studienprotokoll zu erstellen und dieses sowie gegebenenfalls die Amendments unverzüglich nach Fertigstellung an den G-BA zur weitergehenden Information zu übersenden,
- b) die Konformität des Studienprotokolls mit den Vorgaben der Erprobungs-Richtlinie und bei Abweichungen gegenüber diesen Vorgaben eine Begründung bei Übersendung des Studienprotokolls darzulegen,
- c) die Studie in einem einschlägigen, von der World Health Organization akkreditierten Register klinischer Studien zu registrieren und den Eintrag regelmäßig zu aktualisieren und den G-BA hierüber zu informieren,
- d) zur Durchführung der Erprobung nach den Anforderungen der Richtlinie und nach Maßgabe des Auftrags, einschließlich der datenschutzkonformen Erhebung, Speicherung und Nutzung der Daten und der Einholung von erforderlichen Genehmigungen,
- e) Bericht zu erstatten an den G-BA bei Abweichungen von den Vorgaben in der Erprobungs-Richtlinie,
- f) zur Auswahl der Leistungserbringer, Festsetzung und Auszahlung der angemessenen Aufwandsentschädigung an diese,
- g) zur Auswertung der Studie,
- h) unverzüglich nach Abschluss der Studie den Studienbericht, der entsprechend der International Council for Harmonisation (ICH)-E3-Richtlinie zu erstellen ist, zusammen mit dem statistischen Analyseplan an den G-BA zu übermitteln,
- i) dem G-BA das Recht einzuräumen, ihm auf seine Kosten eine nachträgliche Datenauswertung zur Verfügung zu stellen und
- j) dem G-BA das Recht zur Veröffentlichung zumindest der Synopse des Studienberichts sowie weitergehender für seine Entscheidung relevanter Informationen aus dem Studienbericht und aus den nachträglichen Datenauswertungen einzuräumen.

(2) <sup>1</sup>Wird die Studie vom G-BA durchgeführt, ist die UWI in diesem Fall zu verpflichten, an den G-BA zu festgelegten Meilensteinen Bericht zu erstatten. <sup>2</sup>Außerdem ist die UWI in Ergänzung der Verpflichtung nach Absatz 1 Buchstabe j zu beauftragen, dass sie die Studienergebnisse spätestens drei Monate nach Abnahme des Studienberichts durch den G-BA zur Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift mit wissenschaftlichem Begutachtungsprozess einreicht und dem G-BA das Recht einräumt, im Anschluss an deren Veröffentlichung oder nach Ablauf eines Jahres nach Einreichung der Studienergebnisse den Studienbericht zu veröffentlichen. <sup>3</sup>Die UWI arbeitet vertrauensvoll mit

der mit dem Projektmanagement beauftragten Stelle zusammen und hat dieser die zur Ausübung ihrer Aufgabe erforderlichen Informationen und Unterlagen zur Verfügung zu stellen.

(3) <sup>1</sup>Wird die Studie durch Medizinproduktehersteller oder Unternehmen durchgeführt, sind diese verpflichtet, die Anforderungen dieser Richtlinie an die Durchführung und Auswertung der Erprobung zu beachten. <sup>2</sup>Um sicherzustellen, dass eine durchgeführte Studie den Anforderungen dieser Richtlinie entspricht und geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse des Nutzens der Methode zu gewinnen, haben die durchführenden Medizinproduktehersteller und Unternehmen dem G-BA das Studienkonzept zur Prüfung vorzulegen und zu erklären, 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. <sup>3</sup>Bei positivem Ergebnis der Überprüfung bescheinigt der G-BA die Konformität des vorgelegten Studienkonzepts mit den Anforderungen dieser Richtlinie und dass damit die im Rahmen der Erprobung erbrachten Leistungen von der Gesetzlichen Krankenversicherung übernommen werden; andernfalls teilt er die bestehenden Defizite mit.“

II. Die Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 17. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Hecken

**A-3.8 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V**

Siehe Kapitel A-2.8

**A-3.9 Abbildung der Beschlussunterlagen einer nicht vom Plenum angenommenen Position oder deren Beschreibung**

Die Position der DKG wurde nicht vom Plenum angenommen. Die Beschlussunterlagen sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

**A-4 Anhang**

**A-4.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens**

**A-4.1.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger (BANz AT 26.06.2020 B5)**



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Freitag, 26. Juni 2020  
BANz AT 26.06.2020 B5  
Seite 1 von 1

---

**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung  
gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch:  
High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten  
mit fortgeschrittener chronischer obstruktiver Lungenerkrankung  
oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1**

**Vom 11. Juni 2020**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch neue ärztliche Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht bzw. verordnet werden darf.

Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend des Beschlusses des G-BA vom 4. Juni 2020 wird das folgende Thema beraten:

„High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronischer obstruktiver Lungenerkrankung oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens eine erste Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind in deutscher Sprache anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von **einem Monat** nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger (**bis zum 24. Juli 2020**) möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

[highflowtherapie@g-ba.de](mailto:highflowtherapie@g-ba.de)

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter:

<https://www.g-ba.de/beschluesse/4324/>

Berlin, den 11. Juni 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Methodenbewertung

Die Vorsitzende  
Dr. Leigemann

#### **A-4.1.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen**

Der Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

#### **A-4.1.3 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen**

Die Übersicht der eingegangenen Einschätzungen ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

#### **A-4.2 IQWiG-Beauftragung und Konkretisierung**

Der Beschluss zur Beauftragung des IQWiG mit der Konkretisierung ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

#### **A-4.3 IQWiG-Abschlussbericht**

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung der High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (Auftrag N20-02, Version 1.1, Stand: 6. Juli 2021) ist abrufbar unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de).

Der Abschlussbericht des IQWiG wurde am 13. Juli 2021 veröffentlicht. Er wird vom G-BA als eine Grundlage für die weiteren Beratungen unter Anwendung der Vorgaben der VerFO genutzt.

## **B Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA**

### **B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen**

Folgenden Organisationen ist Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu geben:

- Bundesärztekammer gemäß §91 Absatz 5 SGB V,
- Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V.

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 28. Oktober 2021 folgende weitere Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Einschlägigkeit der in Kapitel B-4.1 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V;
- Betroffenheit der in Kapitel B-4.1 genannten Medizinproduktehersteller.

### **B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens**

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 28. Oktober 2021 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 28. Oktober 2021 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von vier Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

### **B-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer**

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist.

## B-4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen

### B-4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme
Bundesärztekammer (BÄK)	Verzicht
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)	Verzicht
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	
Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)	
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)	
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	25.11.2021
Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) [German Sleep Society] (DGSM)	22.11.2021
Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)	
Deutschsprachige Medizinische Gesellschaft für Paraplegie e.V. (DMGP)	
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V.	25.11.2021
Keine	
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland (BIO Deutschland) e.V.	
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)	
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.	

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)	
Deutscher Bundesverband der Epithetiker e.V. (dbve)	
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)	23.11.2021
Verband CPM Therapie e.V.	
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)	
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)	
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)	
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)	
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)	
ResMed Pty Ltd., Bella Vista, Australien	25.11.2021
Hoffrichter GmbH	
Air Liquide Medical Systems, EOVE (laut CE) (Frankreich)	
Fisher & Paykel Healthcare Ltd, Auckland (Neuseeland)	22.11.2021
TNI Medical GmbH	25.11.2021

## B-5 Schriftliche Stellungnahmen

Folgende Unterlagen wurden an die Stellungnahmeberechtigten versandt:

1. Beschlussentwurf und Tragende Gründe über eine Änderung der Richtlinie Methoden: Vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1
2. Beschlussentwurf und Tragende Gründe über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1
3. Beschlussentwurf und Tragende Gründe über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2

Die Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

### B-5.1 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen, der stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen

Im Folgenden finden Sie die Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen, der stellungnahmeberechtigten Organisationen / Institutionen. Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
<b>Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL) (Aussetzung): High Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1</b>				
1.	<b>Deutscher Industrieverb and für optische, medizinische und mechatronische</b>	Wir empfehlen, Medizinprodukteherstellern und Homecare Providern als Geräteversorger und Vertragspartner der gesetzlichen Krankenkassen bei Studien zu ermöglichen, auf die Möglichkeit der Datenübertragbarkeit mittels Telemonitoring hinzuweisen und diese als Bestandteil der Studiendurchführung vorzuschlagen. <b>Begründung</b> Eine allgemeingültige Definition des Begriffs Telemonitoring existiert bisher nicht. Im weitesten Sinne wird laut KBV darunter die Überwindung zeitlicher und/oder räumlicher Distanzen im Rahmen von medizinischen Sachverhalten verstanden. Das beinhaltet hauptsächlich die Messung, Erfassung und Übermittlung von Informationen	Kenntnisnahme. Eine Hinweisgebung auf Möglichkeiten der Datenübertragbarkeit mittels Telemonitoring sind nicht Gegenstand der Regelungen der gegenständlichen Beschlüsse.	Keine Änderung

	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlusentwurf
	<b>Technologien e.V. (SPECTARIS)</b>	oder die Anwendung medizinischer Verfahren mit Hilfe der Informations- und Kommunikationstechnik zwischen Ärzten, bzw. zwischen Ärzten und Patienten ggf. unter Einbindung von nichtärztlichem Fachpersonal. Im Falle eines chronisch kranken Patienten, der auf ein Hilfsmittel, wie zum Beispiel ein Beatmungsgerät angewiesen ist, können so die objektiven Therapiedaten aus dem Gerät die Bewertung des Patientenzustandes und die Therapieempfehlungen maßgeblich unterstützen. Des Weiteren kann Telemonitoring der chronisch kranken Patienten durch die Hilfsmittelleistungserbringer (Homecare Provider) die Therapietreue (Compliance) erhöhen. Es gibt Studien, die belegen, dass Patienten mit chronischen Erkrankungen, die telemonitorisch oder telemedizinisch begleitet werden, seltener die Therapie abbrechen beziehungsweise diese effektiver nutzen (s. Pkt. 4:Literatur)		
2.	<b>SPECTARIS</b>	Wir möchten explizit darauf hinweisen, dass die HFT eine zentrale Bedeutung bei der Therapie der chronischer COPD einnimmt. Durch die sektorenübergreifende Zusammenarbeit, insbesondere unter Einbeziehung der Homecare- Provider kann eine gute Versorgung der Patienten und Patientinnen sichergestellt werden. <b>Begründung</b> In der sektorenübergreifenden Versorgung der Patientinnen und Patienten nehmen die Homecare Provider neben Pflege, Ärzten und Therapeuten im interdisziplinären Team noch eine untergeordnete Rolle ein. Obwohl sie eine wichtige Rolle in der Versorgungskette wahrnehmen, finden sie bislang jedoch nicht explizit Erwähnung. Dabei übernehmen die Homecare-Unternehmen mit ihrem qualifizierten Personal die eigentliche Geräteversorgung, die Einweisung in die Handhabung, die Wartung und Reparatur sowie die Schulung der Patientinnen und Patienten, der Angehörigen und des Pflegepersonals und koordinieren oftmals die Zusammenarbeit aller Beteiligten. Zudem kümmern sie sich um alle benötigten Medizinprodukte und –technik. Insofern ist die Einbindung dieser Leistungserbringer neben dem Versorgungsalltag ebenso bei der Durchführung von (multizentrischen) Studien zu berücksichtigen, um zu einem validen Studienergebnis zu kommen.	Kenntnisnahme	Keine Änderung
3.	<b>Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)</b>	Diese Stellungnahme bezieht sich auf die Änderung der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung: High-Flow-Therapie (HFT) zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1“ Die HFT als nicht-invasive Atemunterstützung ist in vielen Bereichen der Kinderheilkunde die einzige Option, mit der Kinder in einem ambulanten Setting behandelt werden können. Daher muss die HFT als Alternative zur NIV weiter zur Verfügung stehen. Sollte die HFT nicht mehr zur Verfügung stehen, ist mit einer Unterversorgung einer signifikanten Zahl von Kindern insbesondere mit chronisch respiratorischen	<b>KBV, GKV-SV, DKG</b> Das Methodenbewertungsverfahren bezieht sich auf die Bewertung der Selbstanwendung der High-Flow-Therapie bei fortgeschrittener COPD oder chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1. Daher sind Erkrankungen, die eine Notfallbehandlung im Krankenhaus erforderlich machen (wie z.B. die bronchopulmonale Dysplasie bei Frühgeborenen) nicht Gegenstand dieses Bewertungsverfahrens. Die im Rahmen der Methodenbewertung identifizierten Studien, aus denen sich das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten ließ, untersuchten	Keine Änderung

	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlusentwurf
		<p>Insuffizienz (CRI) Typ II zu rechnen. Für die systematische Bewertung der HFT im Kindesalter müssen Studien in einer pädiatrischen Kohorte durchgeführt werden, eine Ableitung von Daten aus Erwachsenenstudien ist nicht tragbar, da sich die Erkrankungen signifikant unterscheiden.</p> <p><b>Begründung</b></p> <p>Die angefügte Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung „High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1“ bezieht sich vorwiegend auf erwachsene Patienten, die angeführte Diagnose COPD existiert im Kindesalter praktisch nicht.</p> <p>Die High-Flow-Therapie (HFT) wird aber zunehmend auch im (frühen) Kindesalter eingesetzt, da die HFT bei vergleichbarer Effektivität besser toleriert wird, weniger Hautirritationen auslöst und einfacher anzubringen ist als andere nicht-invasive Verfahren zur Atemunterstützung, wie die nicht-invasive Beatmung (NIV) über eine Beatmungsmaske. Neben dem Einsatz in Akutsituationen wie Bronchiolitis [1], Asthma bronchiale [2] wird die HFT im Kindesalter in verschiedenen Indikationen mit chronisch respiratorischer Insuffizienz (Palliation [3], komplexe obstruktive Schlafapnoe (OSA) [4, 5] und bronchopulmonale Dysplasie (BPD) [6]) genutzt. Die BPD als chronisch obstruktive Lungenerkrankungen des Frühgeborenen ist häufig mit einer chronisch respiratorischen Insuffizienz (CRI) Typ I und II assoziiert. Hier hat der Einsatz der HFT in den letzten Jahren dramatisch zugenommen [6], da die HFT auch von kleinen ehemaligen Frühgeborenen gut toleriert wird [4, 6, 7] und zu einer der deutlich aufwendigeren nasalen continuous positive airway pressure (nCPAP) Therapie vergleichbaren Reduktion der Atemarbeit führt [8]. Die HFT kann invasive Beatmung verhindern [9]. Im ambulanten Setting kann die HFT auch durch Eltern und/oder einen Pflegedienst eingesetzt oder fortgeführt werden [5]. Eine signifikante Zahl von Kindern mit BPD benötigt eine Atemunterstützung über viele Monate [10, 11]. Mit der HFT besteht insbesondere für die Gruppe der ehemaligen Frühgeborenen eine Therapieoption zur Verfügung, die es überhaupt erst erlaubt diese Kinder in ein ambulantes Setting zu überführen.</p> <p>Insgesamt steht mit der HFT eine technische Option zur Verfügung, die als Alternative zur NIV gesehen werden kann. Gerade bei sehr kleinen Kindern oder Kindern mit fehlender Kooperationsfähigkeit wird die HFT viel besser toleriert als eine NIV und kann auch bei NIV-Versagen noch erfolgreich eingesetzt werden [4]. Die HFT ist häufig die einzige Option eine dauerhafte Atemunterstützung ambulant fortzuführen und damit für die Entlassung aus dem stationären Setting.</p>	<p>erwachsene Patientinnen und Patienten mit COPD und chronischer respiratorischer Insuffizienz Typ 1 und 2. Abgeleitet aus diesen Studien ist das Patientenkollektiv der Erprobungen auf Erwachsene beschränkt.</p> <p><b>KBV, GKV-SV, DKG, PatV</b></p> <p>Die Versorgungssituation von Kindern und Jugendlichen wird durch das Methodenbewertungsverfahren des G-BA und die geplanten Erprobungen nicht beeinflusst.</p>	

	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlusssentwurf
		In der Begründung von G-BA und IQWiG werden ausschließlich Studien vorgelegt, die die HFT im Erwachsenenalter bei COPD untersucht haben. Kinder sind keine kleinen Erwachsenen, die COPD existiert im Kindesalter praktisch nicht.		
<b>Erprobungs-Richtlinie: High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (CRI Typ 1)</b>				
4.	<b>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)</b>	<p>In dieser Gruppe wurden die Daten aus den Studien von Storgaard 2018 und Vitacca 2020 herangezogen. Es handelt sich hierbei teils um gemischte Patientenkollektive (hyperkapnisch und normokapnisch in der Studie von Storgaard). In der Studie von Vitacca et al. waren Unterschiede in der Belastbarkeit zu erkennen (6-Minuten-Gehtest). Allerdings wurde als Vergleichsintervention eine Venturi-Maske verwendet, welches die Aussage zur Selbstanwendung bei diesen Patienten limitiert. Insgesamt klären somit diese Studien die Fragestellung nicht zufriedenstellend.</p> <p><b>Begründung</b> Hinsichtlich des Studiendesigns ist sicher eine Überlegenheitsstudie zu fordern. Beschrieben wird als primärer Endpunkt eine 15%ige Verbesserung der Lebensqualität. Als Alternative wird die minimale klinisch wichtige Differenz des jeweiligen Tests angegeben. Wir empfehlen generell die Verwendung dieser Differenz als primären Endpunkt, da eine 15%ige Hürde bei unterschiedlichen Tests sicher keinen einheitlichen Bewertungsmaßstab abbildet. Es sollte auch der primäre Outcomeparameter der Exazerbationsvermeidung möglich sein.</p>	<p>Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde verdeutlicht, dass Exazerbationen als sekundärer Endpunkt in die Studie zu integrieren seien, nicht jedoch als primärer Endpunkt. Der sekundäre EP „Auftreten und Schwere von Exazerbationen“ (vgl. §5 Abs. 2) ist bereits im Beschlusssentwurf enthalten.</p> <p><b>GKV-SV, KBV, PatV</b> Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0, veröffentlicht am 5. November 2020) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden.</p> <p>Diese neue methodische Vorgehensweise hat der G-BA in seinem Unterausschuss Arzneimittel ausführlich erörtert und in einem Stellungnahmeverfahren auf transparente Weise wissenschaftlich diskutiert. Im Ergebnis dieser Erörterung hat der G-BA am 16.12.2021 die Anlage II zum 5. Kapitel seiner Verfahrensordnung an die IQWiG-Vorgehensweise angepasst und diese Methodik damit faktisch anerkannt. Die Gründe, wieso der G-BA die Forderung einer Responseschwelle von mindestens 15% der Skalenspannweite bei patientenberichteten Endpunkten für gerechtfertigt erachtet, ist den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 16.12.2021<sup>41</sup> zu entnehmen.</p> <p><b>DKG</b> Der G-BA hat sich im Kontext der Verfahrensordnung zu Arzneimittelbewertung (5. Kapitel) mit der Größe der Responseschwelle und deren Festlegung befasst und dabei mit Beschluss vom 16.12.2021 eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes als Maßstab festgelegt. Die entsprechende nähere Begründung kann den Tragenden Gründen zum</p>	<p><b>GKV-SV, KBV, PatV:</b> Keine Änderungen im BE. Die Tragenden Gründe wurden ergänzt (s. TrGr §5 Zu Absatz 1 Satz 2 und 3).</p> <p><b>DKG:</b> Anpassung in § 5 Absatz 1 Satz 4 (neu)<sup>42</sup></p>

41 <https://www.g-ba.de/beschluesse/5217/>

42 Diese Position wurde mit Beschlussfassung vom 17.02.2022 abgelehnt

	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlusentwurf
			<p>Beschluss der Verfahrensordnungsänderung entnommen werden. Das Anlegen dieses Schwellenwertes bedürfte in der hier vorgesehenen Erprobung insofern keiner weiteren Begründung. Um in begründeten Fällen jedoch auch eine Abweichung einer Responseschwelle von mindestens 15 % Skalenspannweite zu ermöglichen und damit den Anmerkungen der Stellungnehmer (s. a. Zeile 28) Rechnung zu tragen, wurde der Beschlusentwurf und die Tragenden Gründe angepasst. Damit soll vermieden werden, dass bei der Erstellung des Studienprotokolls ein „einheitlicher Bewertungsmaßstab“ angelegt wird, ohne die konkret vorliegende Erprobungssituation beispielsweise hinsichtlich Population oder Erkrankung und die dazugehörige Datenlage entsprechend einzubeziehen. Ein Abweichen von dieser Responseschwelle ist demnach im Rahmen der hier vorgesehenen Erprobung möglich, sofern diese Grenze wissenschaftlich begründet und prospektiv im Studienprotokoll festgelegt wird.</p>	
5.	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)</b></p>	<p><b>Derzeitige Version:</b> In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1, - die noch nicht mit der High-Flow-Therapie behandelt wurden, - bei denen nach aktueller Leitlinienempfehlung der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD die Indikation zu einer LTOT besteht</p> <p><b>Ergänzungsvorschlag:</b> In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit COPD GOLD III-IV und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 (der pCO<sub>2</sub>-Wert soll vor Einschluss, bestimmt durch eine kapilläre oder arterielle Blutgasanalyse am Tag &lt; 50mmHg liegen), - die noch nicht mit der High-Flow-Therapie behandelt wurden, - bei denen nach aktueller Leitlinienempfehlung der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD die Indikation zu einer LTOT besteht</p> <p><b>Begründung</b> Die Indikation der zusätzlich zur LTOT applizierten High-Flow-Therapie ist bei Patienten mit fortgeschrittener COPD (GOLD III und IV) im Vergleich zu leichten Stadien (GOLD I und II) vermehrt gegeben. Um eine exakte Abgrenzung von Patienten mit einer respiratorischen Insuffizienz Typ 1 zu erzielen ist es wichtig den oberen Grenzwert des pCO<sub>2</sub>-wertes zu definieren. Erklärung: der Grenzwert von &lt; 50mmHg als Obergrenze für pCO<sub>2</sub> liegt zwar leicht oberhalb der Normgrenzwerte, aber Patienten mit grenzwertigen pCO<sub>2</sub>-Werten würden ansonsten in keiner der beiden Studien untersucht werden, obwohl es sich hier um ein interessantes Kollektiv für die HFT handelt.</p>	<p>Der Beschlusentwurf sieht mit § 3 vor, dass in die Erprobungsstudie Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 einzuschließen sind, die noch nicht mit der High-Flow-Therapie behandelt wurden und bei denen nach aktueller Leitlinienempfehlung der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD die Indikation zu einer LTOT besteht. Bei der Studienplanung soll geprüft werden, ob die Festlegung weiterer Ein- oder Ausschlusskriterien geeignet ist zur Förderung der in § 1 gesetzten Ziele. Der G-BA weist darauf hin, dass die Indikationskriterien zur LTOT in der NVL COPD nicht auf die GOLD-Stadien abstellt. Es ist daneben davon auszugehen, dass in der beschriebenen Population häufig bereits eine COPD im Stadium GOLD III-IV vorliegt.</p> <p>Um die Abgrenzung der in den Erprobungsstudien adressierten Patientenkollektiven zu berücksichtigen, wurde ein Hinweis in den Tragenden Gründen der Erprobungsrichtlinie zu §3 Population aufgenommen.</p>	<p>Keine Änderung im BE. Die Tragenden Gründe wurden ergänzt (zu §3 Population).</p>

	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
6.	DGSM	<p>Eine weitere Konkretisierung der Anwendungsempfehlungen (z.B. HFT-Mindestanwendungs-dauer in Stunden, Tageszeit, Ausmaß der Sauerstoffzufuhr) ist durch die UWI vorzunehmen.</p> <p>Wir schlagen die nächtliche Anwendung der Highflowtherapie vor.</p> <p><b>Begründung</b> Die Erhaltung der Mobilität der COPD-Patienten ist ein wichtiges Ziel. Aufgrund der derzeitigen technischen Gegebenheiten der High-flow-Geräte ist unter Anwendung der HFT keine ausreichende Mobilität gegeben, sodass die nächtliche Anwendung zu empfehlen ist.</p>	<p>Der Beschlussentwurf sieht mit § 4 Absatz 1 vor, dass die Prüfintervention die mit Sauerstoff angereicherte High-Flow-Therapie in Selbstanwendung zusätzlich zu einer LTOT über eine Dauer von 12 Monaten ist und eine weitere Konkretisierung der Anwendungsempfehlungen ist durch die UWI vorzunehmen ist. Die Empfehlung zur nächtlichen Anwendung kann durch die UWI ausgesprochen werden.</p>	Keine Änderung
7.	DGSM	<p>Eine koexistente obstruktive Schlafapnoe (OSA) mit Indikation zur CPAP-Therapie sollte dann ein Ausschlusskriterium sein, wenn die HFT zur Unterbrechung der CPAP-Therapie führen würde.</p> <p><b>Begründung</b> In diesen Fällen könnte man alternativ die Durchführung der HFT am Tag diskutieren.</p>	<p>Der Beschlussentwurf sieht mit § 3 vor, dass in die Erprobungsstudie Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 einzuschließen sind, die noch nicht mit der High-Flow-Therapie behandelt wurden, bei denen nach aktueller Leitlinienempfehlung der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD die Indikation zu einer LTOT besteht. Bei der Studienplanung soll geprüft werden, ob die Festlegung weiterer Ein- oder Ausschlusskriterien geeignet ist zur Förderung der in § 1 gesetzten Ziele.</p> <p>Siehe auch Auswertung zu Zeile 6, DGSM</p>	Keine Änderung
8.	DGSM	<p>Eine koexistente zentrale Schlafapnoe sollte dann als Kontraindikation formuliert werden, wenn die Indikation zur Positivdrucktherapie (adaptive Servoventilation) besteht und diese durch die HFT unterbrochen werden müsste.</p> <p><b>Begründung</b> In diesen Fällen könnte man alternativ die Durchführung der HFT am Tag diskutieren.</p>	<p>siehe Auswertung zu Zeile 6 und 7, DGSM</p>	Keine Änderung
9.	DGSM	<p>Der primäre Endpunkt ist gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 12 Monaten gemessen mittels eines spezifischen validierten Instruments für Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz.</p> <p>Wir schlagen als validiertes Messinstrument den COPD Assessment Test (CAT) vor.</p> <p><b>Begründung</b> Der COPD Assessment Test (CAT) ist ein in der klinischen Routine etablierter Test, der mit geringem Aufwand für den Patienten die COPD-Patienten betreffenden Symptome bzgl. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität allumfänglich erfasst.</p>	<p>Der G-BA macht keine Vorgaben zu Erhebungsinstrumenten. Die Operationalisierung der Endpunkte sowie die Erhebung und die Operationalisierung weiterer Endpunkte sind durch die UWI jeweils zu begründen. Sofern vorhanden, sind für alle Endpunkte validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden. In den Tragenden Gründen wird als geeignetes validiertes Instrument der <i>St. Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ)</i> aufgeführt.</p> <p>Der COPD Assessment Test (CAT) wird hier explizit nicht aufgeführt, da dieser kein vollständiges Bild der HRQL abgebildet. Es werden lediglich 8 Fragen zur COPD-Symptomatik gestellt, bei denen für jede Frage auf einer Skala von 0 bis 5 das Ausmaß der Beschwerden eingeschätzt wird.</p>	Keine Änderung

	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
10.	GPP	<p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf die Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V:                      High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1.                      Der Stellenwert der HFT bei CRI Typ 1 ist im Kindesalter unklar, aber eher gering einzuschätzen. Trotzdem muss natürlich eine Studie zur Erprobung auch in einer pädiatrischen Kohorte durchgeführt werden, da die COPD im Kindesalter praktisch nicht existiert, aber andere Lungenerkrankungen wie die BPD eine Indikation sein können.</p> <p><b>Begründung</b>                      Die COPD ist eine Erkrankung des Erwachsenenalters, da sie ganz wesentlich durch Noxen und Umwelteinflüsse bedingt wird. Im Kindesalter findet sich mit der chronischen Lungenerkrankung des Frühgeborenen (bronchopulmonale Dysplasie (BPD)) eine ähnliche Erkrankung, die bei schwerer Verlaufsform häufig eine atemerunterstützende Therapie benötigt. Wenn die BPD in einer CRI Typ 1 resultiert, kann die Therapie häufig als Sauerstofflangzeittherapie durchgeführt werden. Im Einzelfall profitieren Kinder aber vor allem bei klinisch signifikant erhöhter Atemarbeit, die eine Gedeihstörung (mit-)bedingt, von einer Reduktion der Atemarbeit durch HFT.</p>	siehe Auswertung zu Zeile 3, Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)	Keine Änderung
11.	Fisher & Paykel Healthcare GmbH	<p>§ 4 (1)                      Es muss eine Mindestanforderung der Befeuchtungsleistung für die verwendeten High-Flow-Therapie-Geräte aufgenommen werden. High-Flow-Therapie-Geräte, die im Rahmen der Studie eingesetzt werden, müssen in der Lage sein, eine Befeuchtung von &gt; 33 mg/L für Flüsse von 10 bis 60 l/min. bei einer Umgebungstemperatur von bis zu 18°C bis 28 °C zu erzielen</p> <p><b>Begründung</b>                      Die Feuchtigkeit/Befeuchtungsleistung ist als wichtiger Erfolgsfaktor in der High-Flow-Therapie anzusehen, da sie die mukoziliäre Clearance von Schleimsekreten fördert, die Entfernung von Krankheitserregern und Schadstoffpartikeln verbessert und gleichzeitig den Komfort und die Compliance für den Patienten erhöht.                      Die minimale Luftfeuchtigkeit von &gt; 33mg/l ist über den gesamten Flow-Bereich von 10 bis 60 l/min erforderlich. Bedauerlicherweise wurden bislang keine Anforderungen für den Flow-Raten festgehalten.</p>	Eine Vorgabe zu Mindestanforderungen der Befeuchtungsleistung ist im Beschlussentwurf nicht vorgesehen. Es besteht jedoch die Möglichkeit derartiger Konkretisierungen durch die UWI.	keine Änderung
12.	Fisher & Paykel Healthcare GmbH	<p>§ 5 Endpunkte                      Absenkung /Verringerung des Umfangs der Verbesserung, wie er mit dem zugrunde liegenden Erhebungsinstrument gemessen wird, da der hier geforderte Wert von mindestens 15% ungewöhnlich hoch erscheint.</p> <p><b>Begründung</b></p>	siehe Auswertung zu Zeile 4, DGP	<p>GKV-SV, KBV, PatV:                      Keine Änderungen im BE. Die Tragenden</p>

	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		<p>Nach unserer Einschätzung ist die Quote von mindestens 15% eine zu große Veränderung. So wird beispielsweise im ST. Georges Resp. Questionnaire (SGRQ) eine Änderung von                      4% als leicht wirksame Behandlung,                      8% als mäßig wirksame Behandlung und                      12% als eine sehr wirksame Behandlung ausgewiesen.                      Insofern scheint hier die Bewertung von 15% als „wirksam zu sein“, zu hoch gegriffen.</p>		<p>Gründe wurden ergänzt (s. TrGr §5 Zu Absatz 1 Satz 2 und 3).  <b>DKG:</b> Anpassung in § 5 Absatz 1 Satz 4 (neu)<sup>42</sup></p>
13.	Fisher & Paykel Healthcare GmbH	<p>§ 4(1)                      Hier ist eine Spezifikation der Parameter vorzunehmen. Insbesondere sind die verwendete Flow Rate und der angestrebte FiO<sub>2</sub> zu benennen.  <b>Begründung</b>                      Bei der hier geplanten Studie, die den Vergleich von NHT mit Sauerstoffzufuhr gegen die alleinige O<sub>2</sub>-Therapie vergleichen soll, gibt es nur wenig grundlegende Zielparameter, während in der geplanten Studie, die die NHT im Vergleich zur NIV-Therapie bewerten soll, medizinische Leitlinien die Grundlage bilden.</p>	Siehe Auswertung zu Zeile 6, DGSIM	Keine Änderung
14.	ResMed Germany Inc.	<p>Wir schlagen vor, die Entwicklung einer NIV-pflichtigen, chronisch respiratorischen Insuffizienz Typ 2 sowie die Veränderung des PaCO<sub>2</sub> als sekundäre (exploratorische) Endpunkte in das Studienprotokoll aufzunehmen  <b>Begründung</b>                      Faktoren, die eine Progredienz der COPD mit Entwicklung einer CRI Typ 2 bedingen und/oder begünstigen, sind vielfältig. Die im Beschlussentwurf und den tragenden Gründen aufgeführten Exazerbationen tragen substantiell zum Rückgang der Lungenfunktion bei und sind eine wichtige Determinante für das Fortschreiten einer COPD. [1] Insbesondere ist die Nutzung von Langzeit-Sauerstofftherapie (und damit eine CRI Typ 1) ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Hyperkapnie und einer NIV-pflichtigen CRI Typ 2, also der Progredienz der COPD. [2] In einer post-hoc Analyse der Aalborg Studie wurde gezeigt, dass Patienten, die mit High-Flow behandelt wurden, statistisch signifikant bessere PaCO<sub>2</sub> Werte aufwiesen (p=0,003 im Vergleich zur Langzeit-Sauerstofftherapie). [3] Die PaCO<sub>2</sub> Werte in der Kontrollgruppe verschlechterten sich kontinuierlich über die Studiendauer, was nach unserer Auffassung ein starker Hinweis auf eine Progredienz hin zu einer CRI Typ 2 auch im Patientenkollektiv mit CRI Typ 1 ist. Patienten der Kontrollgruppe wurden bei der letzten Studienvisite mit 30 Minuten High-Flow Therapie behandelt und zeigten eine signifikante Reduktion des PaCO<sub>2</sub> (p&lt;0,001). Dies bestätigt frühere Studien zur Auswaschung des Totraums und zur Verbesserung der CO<sub>2</sub> Clearance unter HFT. [4-20] Inwieweit diese Effekte über den primären Endpunkt Lebensqualität und die weiteren sekundären Endpunkte abgebildet werden bzw. auf diese Endpunkte durchschlagen, ist unklar. Die Entwicklung einer NIV-pflichtigen, CRI Typ 2 ist zwar kein etablierter</p>	<p>Um die Entwicklung einer chronisch respiratorischen Insuffizienz Typ II zu erfassen, wurde der sekundäre Endpunkt „<b>Entwicklung einer chronisch respiratorischen Insuffizienz Typ II</b>“ in § 5 Abs. 2 des Beschlussentwurfes aufgenommen. Die Operationalisierung des Endpunktes erfolgt durch die uwl (vgl. TrGr zu §5 Zu Absatz 2 Satz 2 und Absatz 3).                      Durch die Aufnahme dieses Endpunktes soll sichergestellt werden, dass eine mögliche, sich innerhalb des Studienzeitraumes entwickelnde Krankheitsprogredienz erfasst wird und diese bei der Bewertung der Studienergebnisse berücksichtigt werden kann.</p>	Aufnahme eines sekundären Endpunktes in §5 Abs. 2 des Beschlussentwurfes.

	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlusentwurf
		<p>Studienendpunkt und die Veränderung des PaCO<sub>2</sub> über die Studiendauer ist kein patientenrelevanter Endpunkt. Insofern gehen wir nicht davon aus, dass diese Parameter eine Nutzenbewertung maßgeblich beeinflussen würden. Allerdings sind die Faktoren, die zur Progredienz einer fortgeschrittenen COPD mit CRI Typ 1 beitragen vielfältig und die Entwicklung einer CRI Typ 2 patientenrelevant.</p> <p>Es wäre daher im Sinne der wissenschaftlichen Erkenntnis wünschenswert diese Parameter zu erheben, um ein klareres Bild über den Krankheitsverlauf einer fortgeschrittenen COPD mit CRI Typ 1 zu erhalten. Der zusätzliche Aufwand für die Erhebung scheint gering und gerechtfertigt, da die maßgeblichen Studien zum Nutzen einer LTOT bei CRI Typ 1 in den 1970er Jahren durchgeführt wurden. [21,22]</p> <p>Schließlich sind Drop-Out Raten aufgrund der Entwicklung einer CRI Typ 2 während der Studie schwer kalkulierbar. Wir verweisen auf die Heterogenität des vorgeschlagenen Patientenkollektivs, dass sowohl therapienaive als auch stabile (fortgeschrittene) Patienten unter LTOT umfasst (Beschlusentwurf und tragende Gründe).</p> <p>Es wäre insofern wünschenswert die Entwicklung einer CRI Typ 2 innerhalb der Studie zu erfassen.</p>		
15.	ResMed Germany Inc.	<p>Einschlusskriterien und Berechnung der Größe der Studienpopulation</p> <p><b>Begründung</b></p> <p>Wir begrüßen grundsätzlich die vorgeschlagenen, breiten Einschlusskriterien. Bezogen auf die Studienpopulation schlagen wir vor, Patienten und Patientinnen mit einer eingeschränkten LQ (z.B. CAT &gt;12) zu nehmen, um die Verbesserung der Lebensqualität nachweisen zu können.</p> <p>Eine Indikation zur LTOT wird häufig nach akuter (schwerer) Exazerbation gestellt (Expertenmeinung). Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf die hohe 90-Tage Sterblichkeit von 6,1% bei COPD Patienten nach schwerer Exazerbation [23], die im Patientenkollektiv mit CRI Typ 1 durchaus signifikant höher sein kann. Bei der vorgeschlagenen Studienpopulation sehen wir ein gewisses Risiko, dass der Drop-Out größer als 30% sein könnte (vgl. z.B. mit der Aalborg Studie von Storgaard et al. [24]).</p> <p>Wir regen daher an, Patienten frühestens 90 Tage nach Krankenhausentlassung einzuschließen und/oder eine Mindestdauer der LTOT von 90 Tagen bei Studieneinschluss zu fordern (in Anlehnung an die Aalborg Studie von Storgaard et al. [24]).</p> <p>Alternativ schlagen wir vor, die erhöhte Sterblichkeit nach schwerer Exazerbation sowie den potenziellen Drop-Out aufgrund von Progredienz zu einer CRI Typ 2 in die Berechnung der Größe der Studienpopulation einzubeziehen.</p>	<p>Kenntnisnahme.</p> <p>Der Beschlusentwurf sieht mit § 3 vor, dass in die Erprobungsstudie Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1 einzuschließen sind, die noch nicht mit der High-Flow-Therapie behandelt wurden und bei denen nach aktueller Leitlinienempfehlung der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD die Indikation zu einer LTOT besteht. Bei der Studienplanung soll geprüft werden, ob die Festlegung weiterer Ein- oder Ausschlusskriterien geeignet ist zur Förderung der in § 1 gesetzten Ziele.</p>	Keine Änderung
16.	TNI medical	Vermeidung Exazerbationen	siehe Auswertung zu Zeile 4, DGP	Keine Änderung.

	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlusse Entwurf
	AG	<b>Begründung</b> Eine Überlegenheit einer Therapie im Bezug auf die gesamte ökonomische Sicht sollte die Exazerbationen mit einschließen.		
17.	TNI medical AG	Überlegenheitsstudie <b>Begründung</b> Dies macht für diese Studie sicher Sinn, fraglich ist ob die 15%ige Verbesserung der Lebensqualität als primärer Endpunkt oder eine klinische Differenz verwendet werden sollte	In Bezug auf die Nutzung eines Überlegenheitsdesigns wird dem Stellungnehmenden zugestimmt. In Bezug auf den folgenden Hinweis s. Auswertung zu Zeile 4, DGP	<b>GKV-SV, KBV, PatV:</b> Keine Änderungen im BE. Die Tragenden Gründe wurden ergänzt (s. TrGr §5 Zu Absatz 1 Satz 2 und 3). <b>DKG:</b> Anpassung in § 5 Absatz 1 Satz 4 (neu) <sup>42</sup>
<b>Erprobungs-Richtlinie: High-Flow-Therapie (HFT) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 (CRI Typ 2)</b>				
18.	DGP	Die DGP sieht auch hier die Notwendigkeit der Evidenzverbesserung und begrüßt die Durchführung der Erprobungsstudie. Hinsichtlich der Studiendurchführung sollten folgende Erwägungen Berücksichtigung finden: Das vorgeschlagene Studiendesign in dieser Gruppe weist die Notwendigkeit einer Überlegenheitsstudie aus. Die NIV-Studien zeigen eine Reduktion der Mortalität und Exazerbationsrate (Köhnlein 2014/Murphy 2017). In der Versorgungsrealität können jedoch bis zu 30 % der Patienten nicht auf eine NIV eingestellt werden. Gründe hierfür sind sowohl die Compliance der Patienten als auch die Expertise bei der Adaptation der Patienten an die NIV-Therapie. Dies bedeutet, dass ein Teil der Patienten die Therapie nicht erhält. Vergleicht man dies mit einem Medikament, so würden 1/3 der Patienten eine indizierte prognoseverändernde Therapie nicht erhalten. Dies wäre sicher inakzeptabel. Deshalb sollte das Ziel sein, eine Alternative für die etablierte NIV-Behandlung zu finden. Aus diesem Grund ist eine Überlegenheitsstudie nicht zwingend notwendig. Vor dem Hintergrund der fehlenden Akzeptanz einer NIV einiger Patienten sollte eine Erprobungsstudie als Gleichwertigkeits-/ Nicht-Unterlegenheitsstudie durchgeführt werden. Würde sich der NHF als nicht überlegen in der durchzuführenden Studie darstellen (bei sehr wahrscheinlicher Gleichwertigkeit), würde weiterhin ein großer Teil der Patienten eine wirksame Therapie nicht erhalten. Dieses Vorgehen deckt sich mit der Feststellung des G-BA und des IQWiG, dass der NHF das Potential einer Behandlungsalternative hat. Um diese Fragestellung zu beantworten, wäre eine erneute Gleichwertigkeits-/Nicht-Unterlegenheitsstudie zu fordern. Eine	<b>GKV-SV, KBV, PatV:</b> Der G-BA sieht die Überlegenheitsfragestellung für den gewählten primären Endpunkt weiterhin als sachgerecht an aufgrund der hier vorliegenden Potenzialkenntnis. Patientinnen und Patienten, die eine NIV grundsätzlich nicht tolerieren, können an der Studie, unabhängig vom Design, nicht teilnehmen. Eine mangelnde Therapieadhärenz bezogen auf die NIV, kann im Rahmen der Auswertung der Studie ggf. berücksichtigt werden. Käme der G-BA im Ergebnis der Erprobungsstudie zu einer Nutzenfeststellung, könnte geprüft werden, inwiefern diese auch Patientinnen und Patienten umfasst, die eine NIV nicht tolerieren. <b>DKG:</b> Der G-BA geht davon aus, dass die Anwendungsbedingungen der NIV, die zu den von der Stellungnehmerin beschriebenen Problemen bei der Therapieadhärenz führen, den Endpunkt Lebensqualität entsprechend beeinflussen können. Daher sieht der G-BA die Überlegenheitsfragestellung für den gewählten primären Endpunkt weiterhin als sachgerecht an. Käme der G-BA im Ergebnis der Erprobungsstudie zu einer Nutzenfeststellung, würde diese auch	<b>GKV-SV, KBV, PatV:</b> Keine Änderungen im BE. Die Tragenden Gründe wurden in Bezug auf die Frage der Bewertung der Lebensqualität ergänzt (s. TrGr §5 Zu Absatz 1 Satz 2 und 3). <b>DKG:</b> Anpassung in § 5 Absatz 1 Satz 4 (neu) <sup>42</sup>

	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlusentwurf
		<p>Überlegenheitsstudie ist nicht notwendig. Hinsichtlich der 15%igen Verbesserung der Lebensqualität empfehlen wir ebenso die primäre Nutzung der minimalen klinischen Differenz. Ebenso sollte in den Endpunkten die Compliance mit aufgenommen werden. Für heutige Vergleichsstudien muss gefordert werden, dass eine maximale PaCO<sub>2</sub>-Absenkung erzielt wird und auch gezeigt wird, dass dies so versucht worden ist. Auch die Task Force der European Respiratory Society (ERS) empfiehlt die maximale PaCO<sub>2</sub>-Absenkung bei COPD. Es existieren unterschiedliche Indikationen für die Einleitung einer Langzeit-NIV. Hierzu zählen die stabile Hyperkapnie und die persistierende Hyperkapnie nach Exazerbation. Es ist empfehlenswert, die Outcomes der zu planenden Studien an diese Indikationen anzupassen.</p>	<p>Patientinnen und Patienten umfassen, die eine NIV nicht tolerieren.  <b>KBV, GKV-SV, DKG, PatV:</b>                      In Bezug auf die Frage der Bewertung der Lebensqualitätsverbesserungen s. Auswertung zu Zeile 4, DGP</p> <p>Aus Sicht des G-BA handelt es sich bei der Zielsetzung einer maximal erreichbaren PaCO<sub>2</sub>-Absenkung um ein Charakteristikum der Intervention bzw. der Studie. Die genaue diesbezügliche Ausgestaltung, sowie die Ausgestaltung in Bezug auf weitere Zielgrößen, sowie ggf. die Berücksichtigung von Subgruppen von Patientinnen und Patienten, insofern diese sich im Rahmen des Beschlusses bewegt, kann durch die zu beauftragende, unabhängige wissenschaftliche Institution festgelegt werden.</p>	
19.	DGSM	<p>In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2...                      Ergänzungsvorschlag:                      In die Erprobungsstudie einzuschließen sind Patientinnen und Patienten mit COPD GOLD III-IV und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2.  <b>Begründung</b>                      Die Indikation der High-Flow-Therapie ist bei Patienten mit fortgeschrittener COPD (GOLD III und IV) im Vergleich zu leichten Stadien (GOLD I und II) vermehrt gegeben.</p>	<p>Der Beschlusentwurf sieht mit § 3 vor, dass in die Erprobungsstudie Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 einzuschließen sind, die noch nicht mit der High-Flow-Therapie behandelt wurden und bei denen nach aktueller Leitlinienempfehlung der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD die Indikation zu einer NIV besteht. Bei der Studienplanung soll geprüft werden, ob die Festlegung weiterer Ein- oder Ausschlusskriterien geeignet ist zur Förderung der in § 1 gesetzten Ziele. Der G-BA weist darauf hin, dass die Indikationskriterien zur NIV in der NVL COPD nicht auf die GOLD-Stadien abstellt. Es ist daneben davon auszugehen, dass in der beschriebenen Population häufig bereits eine COPD im Stadium GOLD III-IV vorliegt.</p>	Keine Änderung
20.	DGSM	<p>Bei der Studienplanung soll geprüft werden, ob die Festlegung weiterer Ein- oder Ausschlusskriterien geeignet ist zur Förderung der in § 1 gesetzten Ziele.                      Die Grenzwerte des vor Einschluss per kapillärer oder arterieller Blutgasanalyse am Tag bestimmten pCO<sub>2</sub>-Wertes sollten definiert werden auf 50-60mmHg, bzw. 45-60, wenn ein nächtlicher Anstieg des pCO<sub>2</sub> um mindestens 10mmHg im Vergleich zum am Tag gemessenen Wert erfolgt. Die nächtlich gemessenen pCO<sub>2</sub>-Grenzwerte sollten bei 55-65mmHg liegen.  <b>Begründung</b></p>	<p>Der Beschlusentwurf sieht mit § 3 vor, dass in die Erprobungsstudie Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 einzuschließen sind, die noch nicht mit der High-Flow-Therapie behandelt wurden, bei denen nach aktueller Leitlinienempfehlung der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD die Indikation zu einer NIV besteht. Bei der Studienplanung soll geprüft werden, ob die Festlegung weiterer Ein- oder Ausschlusskriterien geeignet ist zur Förderung der in § 1 gesetzten Ziele.</p>	Keine Änderung.

	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlusse Entwurf
		Die Grenzwerte für den Einschluss in die Studie müssen gemäß der vorgegebenen Fragestellung zur Vergleichbarkeit den Indikationen zur nichtinvasiven Beatmung entsprechen. Wir empfehlen die Definition einer Obergrenze der pCO <sub>2</sub> -Werte, da aus den bisher vorliegenden Studiendaten davon auszugehen ist, dass die HFT bei COPD bei leicht- bis mittelgradiger Hyperkapnie, nicht jedoch bei schwergradiger Hyperkapnie einen der NIV vergleichbaren Profit erzielen kann.	Bezüglich des Vorschlages zur Festlegung eines oberen pCO <sub>2</sub> -Wertes als Einschlusskriterium konnten im Ergebnis der Überprüfung durch den G-BA keine Studiendaten zu dem Sachverhalt identifiziert werden, die Anlass zu einer Einschränkung der Patientengruppe in Bezug auf die Ein- und Ausschlusskriterien geben.	
21.	DGSM	Eine weitere Konkretisierung der Anwendungsempfehlungen (z.B. HFT-Mindestanwendungsdauer in Stunden, Tageszeit, Ausmaß der Sauerstoffzufuhr) ist durch die UWI vorzunehmen. Wir schlagen die nächtliche Anwendung der Highflowtherapie vor. <b>Begründung</b> Die Erhaltung der Mobilität der COPD-Patienten ist ein wichtiges Ziel. Aufgrund der derzeitigen technischen Gegebenheiten der High-flow-Geräte ist unter Anwendung der HFT keine ausreichende Mobilität gegeben, sodass die nächtliche Anwendung zu empfehlen ist.	Siehe Auswertung zu Zeile 6, DGSM	Keine Änderung
22.	DGSM	Eine koexistente obstruktive Schlafapnoe (OSA) mit Indikation zur CPAP-Therapie sollte dann ein Ausschlusskriterium sein, wenn die HFT zur Unterbrechung der CPAP-Therapie führen würde. <b>Begründung</b> In diesen Fällen könnte man alternativ die Durchführung der HFT am Tag diskutieren.	Siehe Auswertung zu Zeile 7, DGSM	Keine Änderung
23.	DGSM	Eine koexistente zentrale Schlafapnoe sollte dann als Kontraindikation formuliert werden, wenn die Indikation zur Positivdrucktherapie (adaptive Servoventilation) besteht und diese durch die HFT unterbrochen werden müsste. <b>Begründung</b> In diesen Fällen könnte man alternativ die Durchführung der HFT am Tag diskutieren.	Siehe Auswertung zu Zeile 7, DGSM	Keine Änderung
24.	DGSM	Der primäre Endpunkt ist gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 12 Monaten gemessen mittels eines spezifischen validierten Instruments für Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz. Wir schlagen als validiertes Instrument den Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (SRI) vor. <b>Begründung</b> Der Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (SRI) ermittelt gut die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit COPD und respiratorischer Insuffizienz und ist ein im klinischen Alltag gebräuchlicher Fragebogen.	Der G-BA macht keine Vorgaben zu Erhebungsinstrumenten. Die Operationalisierung der Endpunkte sowie die Erhebung und die Operationalisierung weiterer Endpunkte sind durch die UWI jeweils zu begründen. Sofern vorhanden, sind für alle Endpunkte validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden. In den Tragenden Gründen wird als geeignetes validiertes Instrument der in der Stellungnahme vorgeschlagene <i>Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (SRI)</i> aufgeführt.	Keine Änderung
25.	DGSM	Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. 2 Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.	Ein randomisiertes Cross-Over-Design ist durch den Beschlusstext nicht ausgeschlossen. Nach Einschätzung des G-BA ist die Durchführung einer	Keine Änderungen im BE. Die

	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlusentwurf
		<p>Wir sprechen uns für ein Crossover-Design aus.</p> <p><b>Begründung</b> Aufgrund der Einschlusskriterien ist von einer schwierigen Rekrutierung auszugehen. Ein Crossover-Design senkt die Anzahl der benötigten Studienteilnehmer und somit die Rekrutierungszeit.</p>	<p>Cross-Over-Studie im vorliegenden Fall jedoch wenig geeignet. Ein Hinweis mit entsprechender Begründung wurde in den Tragenden Gründen zu §6 Absatz 1 aufgenommen.</p>	<p>Tragenden Gründe wurden ergänzt (s. TrGr zu §6 Zu Absatz 1).</p>
26.	GPP	<p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf die Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2.</p> <p>Eine prospektive Studie zur Erprobung von HFT zur Therapie der CRI Typ 2 fehlt. Hier ist zwingend eine pädiatrische Studie notwendig, da die häufigste Indikation BPD nicht mit der COPD gleichgesetzt werden kann. Die HFT ist aufgrund von klinisch eindrucksvoller Wirksamkeit in kurzer Zeit so tief im Management von Kindern mit schwerer BPD verwurzelt, dass es schwierig sein kann für eine prospektive Studie zu rekrutieren.</p> <p><b>Begründung</b> Die COPD ist eine Erkrankung des Erwachsenenalters, da sie ganz wesentlich durch Noxen und Umwelteinflüsse bedingt wird. Im Kindesalter findet sich mit der chronischen Lungenerkrankung des Frühgeborenen (bronchopulmonale Dysplasie (BPD)) eine ähnliche Erkrankung, die bei schwerer Verlaufsform häufig eine atemunterstützende Therapie benötigt. Bei schwerer BPD kommt es regelmäßig zu Kohlendioxidretention [12] im Sinne einer CRI Typ 2. Die CRI Typ 2 wird bei schwerer BPD als Indikation zur kontinuierlichen Atemunterstützung gesehen. Bei den nicht-invasiven Verfahren wird die HFT aufgrund der besseren Toleranz und des einfachen Handlings zunehmend der NIV vorgezogen [6]. Erfreulicherweise sind Systeme verfügbar, die eine ambulante Fortführung der HFT ermöglichen, so dass Kinder mit BPD und CRI Typ 2 früher entlassen und zunehmend auch im häuslichen Umfeld versorgt werden können.</p>	<p>siehe Auswertung zu Zeile 3, GPP</p>	<p>Keine Änderung</p>
27.	Fisher & Paykel Healthcare GmbH	<p>§ 4 (1) Es muss eine Mindestanforderung der Befeuchtungsleistung für die verwendeten High-Flow-Therapie-Geräte aufgenommen werden. High-Flow-Therapie-Geräte, die im Rahmen der Studie eingesetzt werden, müssen in der Lage sein, eine Befeuchtung von &gt; 33 mg/L für Flüsse von 10 bis 60 l/min. bei einer Umgebungstemperatur von bis zu 18°C bis 28 °C zu erzielen</p> <p><b>Begründung</b> Die Feuchtigkeit/Befeuchtungsleistung ist als wichtiger Erfolgsfaktor in der High-Flow-Therapie anzusehen, da sie die mukoziliäre Clearance von Schleimsekreten fördert, die Entfernung von Krankheitserregern und Schadstoffpartikeln verbessert und gleichzeitig den Komfort und die Compliance für den Patienten erhöht. Die minimale Luftfeuchtigkeit von &gt; 33mg/l ist über den gesamten Flow-Bereich von 10 bis 60 l/min</p>	<p>Siehe Auswertung zu Zeile 11, Fisher &amp; Paykel Healthcare GmbH</p>	<p>Keine Änderung.</p>

	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussewurf
		erforderlich. Bedauerlicherweise wurden bislang keine Anforderungen für den Flow-Raten festgehalten.		
28.	Fisher & Paykel Healthcare GmbH	<p>§ 5 Endpunkte Absenkung /Verringerung des Umfangs der Verbesserung, wie er mit dem zugrunde liegenden Erhebungsinstrument gemessen wird, da der hier geforderte Wert von mindestens 15% ungewöhnlich hoch erscheint.</p> <p><b>Begründung</b> Nach unserer Einschätzung ist die Quote von mindestens 15% eine zu große Veränderung. So wird beispielsweise im ST. Georges Resp. Questionnaire (SGRQ) eine Änderung von 4% als leicht wirksame Behandlung, 8% als mäßig wirksame Behandlung und 12% als eine sehr wirksame Behandlung ausgewiesen. Insofern scheint hier die Bewertung von 15% als „wirksam zu sein“, zu hoch gegriffen.</p>	[s. Auswertung zu Zeile 4, DGP	<p><b>GKV-SV, KBV, PatV:</b> Keine Änderungen im BE. Die Tragenden Gründe wurden ergänzt (s. TrGr §5 Zu Absatz 1 Satz 2 und 3). DKG: Anpassung in § 5 Absatz 1 Satz 4 (neu)<sup>42</sup></p>
29.	Fisher & Paykel Healthcare GmbH	<p>§ 4(1) Hier ist eine Spezifikation der Parameter vorzunehmen. Insbesondere sind die verwendete Flow Rate und der angestrebte FiO2 zu benennen.</p> <p><b>Begründung</b> Bei der hier geplanten Studie, die den Vergleich von NHT mit Sauerstoffzufuhr gegen die alleinige O<sup>2</sup>-Therapie vergleichen soll, gibt es nur wenig grundlegende Zielparameter, während in der geplanten Studie, die die NHT im Vergleich zur NIV-Therapie bewerten soll, medizinische Leitlinien die Grundlage bilden.</p>	Der Beschlussewurf sieht mit § 4 Absatz 1 vor, dass die Prüferintervention die High-Flow-Therapie in Selbstanwendung über eine Dauer von 12 Monaten ist und eine weitere Konkretisierung der Anwendungsempfehlungen ist durch die UWI vorzunehmen ist.	Keine Änderung.
30.	ResMed Germany Inc.	<p>Einschlusskriterien und Berechnung der Größe der Studienpopulation</p> <p><b>Begründung</b> Wir begrüßen grundsätzlich die vorgeschlagenen, breiten Einschlusskriterien. Eine Indikation zur NIV wird häufig nach akuter (schwerer) Exazerbation gestellt (Expertenmeinung). Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf die hohe 90-Tage Sterblichkeit von 6,1% bei COPD Patienten nach schwerer Exazerbation [23], die im Patientenkollektiv mit CRI Typ 2 durchaus signifikant höher sein kann. Bei der vorgeschlagenen Studienpopulation sehen wir ein gewisses Risiko, dass der Drop-Out größer als 30% sein könnte (vgl. z.B. Bräunlich et al. und Storgaard et al. [15,24]). Wir regen daher an, Patienten frühestens 30-90 Tage nach Krankenhausentlassung einzuschließen und/oder eine Mindestdauer der NIV von 30-90 Tagen bei Studieneinschluss zu fordern (in Anlehnung an die Studie von Bräunlich et al. [15]). Alternativ schlagen wir vor, die erhöhte Sterblichkeit nach schwerer Exazerbation in die Berechnung der Größe der Studienpopulation einzubeziehen.</p>	<p>Kenntnisnahme.</p> <p>Der Beschlussewurf sieht mit § 3 vor, dass in die Erprobungsstudie Patientinnen und Patienten mit COPD und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 einzuschließen sind, die noch nicht mit der High-Flow-Therapie behandelt wurden und bei denen nach aktueller Leitlinienempfehlung der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) COPD die Indikation zu einer NIV besteht. Bei der Studienplanung soll geprüft werden, ob die Festlegung weiterer Ein- oder Ausschlusskriterien geeignet ist zur Förderung der in § 1 gesetzten Ziele.</p>	Keine Änderung.
31.	TNI medical	Überlegenheitsstudie	siehe. Auswertung zu Zeile 18 und Zeile 33	Keine Änderung.

	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlusse Entwurf
	AG	<b>Begründung</b> Ca. 30% der Patienten, welche eine NIV benötigen, können nicht auf diese eingestellt werden. Für diese Patienten gibt es deshalb keine Alternative. Es sollte das Ziel sein eine alternative Therapie anbieten zu können, welche andere aufwändigere Methoden ergänzen kann. Weiterhin ist natürlich die Patienten Compliance unter High Flow im offenen System ein wichtiger weiterer Punkt für die High Flow Atemunterstützung. Deshalb sollte besser eine Nicht-Unterlegenheitsstudie durchgeführt werden.		
32.	TNI medical AG	Absenkung des pCO <sub>2</sub> <b>Begründung</b> In der TIBICO Studie (Bräunlich 2019) zeigt sich eine Verbesserung der Lebensqualität und eine vergleichbare Absenkung des pCO <sub>2</sub> und somit eine Gleichwertigkeit zur NIV. Allerdings muss man hier beachten, dass diese Studie nur mit 20 L/min durchgeführt worden ist. Betrachtet man aktuelle Fluss-Einstellungen sind diese meist höher. Auch hier ist wieder der konstante Fluss in der Einatmung und Ausatmung entscheidend (Senkung der Atemarbeit, CO <sub>2</sub> Auswaschung). Eine Senkung des Kohlendioxidpartialdruck im Blut ist ein plausibler Surrogatendpunkt für ein verbesserte Atmung und eine reduziert Krankheitslast, welche in der TIBICO Studie nachgewiesen werden konnte.	Die Gestaltung der Zielgrößen, kann durch die zu beauftragende, unabhängige wissenschaftliche Institution festgelegt werden. In diesem Rahmen kann ggf. auch die Absenkung des pCO <sub>2</sub> -Wertes berücksichtigt werden, insofern hiermit indirekt patientenrelevante Effekte erfasst werden könnten, die in unmittelbar patientenrelevanten Zielgrößen möglicherweise nicht berücksichtigt werden können.	Keine Änderung
33.	TNI medical AG	Patienten Compliance <b>Begründung</b> Dies sollte als Endpunkt mit aufgenommen werden	Die Erhebung der Therapieadhärenz als Endpunkt ist in der Studie nicht vorgesehen, da der G-BA aus den Ergebnissen zu diesem Endpunkt keine Aussage für seine Nutzenbewertung ableiten kann. Der G-BA sieht in § 4 Absatz 3 der Erprobungs-Richtlinien jedoch Regelungen vor, um die bestmögliche Therapieadhärenz in den beiden Studienarmen zu erreichen.	Keine Änderung im BE.
34.	TNI medical AG	15% Verbesserung der Lebensqualität <b>Begründung</b> Auch hier ist wieder die Frage ob es die 15% sein müssen oder dies eventuell durch eine klinische Differenz abgedeckt werden kann	siehe Auswertung zu Zeile 4, DGP	<b>GKV-SV, KBV, PatV:</b> Keine Änderungen im BE. Die Tragenden Gründe wurden ergänzt (s. TrGr §5 Zu Absatz 1 Satz 2 und 3). <b>DKG:</b> Anpassung in § 5 Absatz 1 Satz 4(neu) <sup>42</sup>

	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlusse Entwurf
<b>Weitere Aspekte</b>				
35.	DGP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nutzung der minimalen klinischen Differenz in den Lebensqualitätstests statt der Grenze von 15 %</li> <li>Durchführung der Vergleichsstudie NIV/NHF bei chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2 als Nicht-Unterlegenheitsstudie</li> <li>Forderung nach dem Ziel der maximalen PaCO<sub>2</sub>-Absenkung in den durchzuführenden Studien</li> <li>Anpassung der Outcomeparameter an die unterschiedlichen Indikationen für eine Langzeit-NIV</li> </ul>	s. Auswertung zu Zeile 4 und Zeile 18	<b>GKV-SV, KBV, PatV:</b> Keine Änderungen im BE. Die Tragenden Gründe wurden ergänzt (s. TrGr §5 Zu Absatz 1 Satz 2 und 3). <b>DKG:</b> Anpassung in § 5 Absatz 1 Satz 4(neu) <sup>42</sup>

## B-5.2 Referenzen

### B-5.2.1.1 Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)

[1] Barbosa MT, Sousa CS, Morais-Almeida M, Simões MJ, Mendes P (2020): Telemedicine in COPD: An Overview by Topics. COPD. 2020 Oct;17(5):601-617. doi: 10.1080/15412555.2020.1815182. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32892650.

[2] Borel JC, Palot A, Patout M. Technological advances in home non-invasive ventilation monitoring: Reliability of data and effect on patient outcomes. Respirology. 2019 Dec;24(12):1143-1151. doi: 10.1111/resp.13497. Epub 2019 Feb 10. PMID: 30739370.

[3] Cruz J, Brooks D, Marques A. Home telemonitoring effectiveness in COPD (2014a): a systematic review. Int J Clin Pract. 2014 Mar;68(3):369-78. doi: 10.1111/ijcp.12345. Epub 2014 Jan 28. PMID: 24472009.

[4] Cruz J, Brooks D, Marques A. Home telemonitoring in COPD (2014b): a systematic review of methodologies and patients' adherence. Int J Med Inform. 2014 Apr;83(4):249-63. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2014.01.008. Epub 2014 Jan 23. PMID: 24529402.

[5] Jang S, Kim Y, Cho WK. (2021): A Systematic Review and Meta-Analysis of Telemonitoring Interventions on Severe COPD Exacerbations. Int J Environ Res Public Health. 2021 Jun 23;18(13):6757. doi: 10.3390/ijerph18136757. PMID: 34201762; PMCID: PMC8268154. 5

- [6] Koehler U, Greulich T, Gross V, Hildebrandt O, Redhardt F, Sohrabi K, Weissflog A, Koczulla R. (2013): Die akute Exazerbation der COPD [Telemonitoring in patients with COPD and acute exacerbations]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013 Apr;138(16):837-41. German. doi: 10.1055/s-0032-1332982. Epub 2013 Apr 15. PMID: 23589046.
- [7] Mansell SK, Cutts S, Hackney I, Wood MJ, Hawksworth K, Creer DD, Kilbride C, Mandal S. (2017): Using domiciliary non-invasive ventilator data downloads to inform clinical decisionmaking to optimise ventilation delivery and patient compliance. *BMJ Open Respir Res.* 2018 Mar 3;5(1):e000238. doi: 10.1136/bmjresp-2017-000238. PMID: 29531743; PMCID: PMC5844385.
- [8] Segrelles Calvo G, Gómez-Suárez C, Soriano JB, Zamora E, González-Gamarra A, González- Béjar M, Jordán A, Tadeo E, Sebastián A, Fernández G, Ancochea J. (2014): A home telehealth program for patients with severe COPD: the PROMETE study. *Respir Med.* 2014 Mar;108(3):453-62. doi: 10.1016/j.rmed.2013.12.003. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24433744.
- [9] Soriano JB, García-Río F, Vázquez-Espinosa E, Conforto JI, Hernando-Sanz A, López-Yepes L, Galera-Martínez R, Peces-Barba G, Gotera-Rivera CM, Pérez-Warnisher MT, Segrelles-Calvo G, Zamarro C, González-Ponce P, Ramos MI, Jafri S, Ancochea J. (2018): A multicentre, randomized controlled trial of telehealth for the management of COPD. *Respir Med.* 2018 Nov;144:74-81. doi: 10.1016/j.rmed.2018.10.008. Epub 2018 Oct 13. PMID: 30366588.

#### **B-5.2.1.2 Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)**

- 1 Vahlkvist S, Jürgensen L, la Cour A, et al. High flow nasal cannula and continuous positive airway pressure therapy in treatment of viral bronchiolitis: a randomized clinical trial. *Eur J Pediatr* 2020; 179: 513-518.
- 2 Ballesteros Y, De Pedro J, Portillo N, et al. Pilot Clinical Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Children with Asthma in the Emergency Service. *J Pediatr* 2018; 194: 204-210.e203.
- 3 Auld B, Noyes M, Moloney S. Home high-flow therapy: How technology is contributing to palliation in paediatric cardiorespiratory disease. *J Paediatr Child Health* 2017; 53: 202.
- 4 Amadeo A, Khirani S, Frapin A, et al. High-flow nasal cannula for children not compliant with continuous positive airway pressure. *Sleep Med* 2019; 63: 24-28.
- 5 Ignatiuk D, Schaer B, McGinley B. High flow nasal cannula treatment for obstructive sleep apnea in infants and young children. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55: 2791-2798.
- 6 Sand L, Szatkowski L, Kwok TC, et al. Observational cohort study of changing trends in non-invasive ventilation in very preterm infants and associations with clinical outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2021:

- 7 Hawkins S, Huston S, Campbell K, et al. High-Flow, Heated, Humidified Air Via Nasal Cannula Treats CPAP-Intolerant Children With Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 981-989.
- 8 Dudoignon B, Khirani S, Amaddeo A, et al. Effect of the measurement of the work of breathing on the respiratory outcome of preterms. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021: 1-6.
- 9 Chen J, Lin Y, Du L, et al. The Comparison of HHHFNC and NCPAP in Extremely Low-Birth-Weight Preterm Infants After Extubation: A Single-Center Randomized Controlled Trial. *Front Pediatr* 2020; 8: 250.
- 10 Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, et al. Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr* 2017; 181: 12-28.e11.
- 11 Duijts L, van Meel ER, Moschino L, et al. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J* 2020; 55:
- 12 Baker CD. Long-term ventilation for children with chronic lung disease of infancy. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31: 357-366.

#### **B-5.2.1.3 ResMed Germany Inc.**

- [1] Wedzicha JA, Mackay AJ, Singh R. COPD exacerbations: impact and prevention. *Breathe*. 2013;9(6):434-440.
- [2] Dave C, Wharton S, Mukherjee R, Faqih BM, Stockley RA, Turner AM. Development and Relevance of Hypercapnia in COPD. *Can Respir J*. 2021;2021:6623093.
- [3] Hansen M, Christophersen M, Gottlieb V, et al. Hjemme high flow behandling. *Dansk Lungemedicinsk Selskab*. <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/372-high-flow-hjemme-behandling/file.html>. Published 2019. Accessed 20.07.2020.
- [4] Ischaki E, Pantazopoulos I, Zakyntinos S. Nasal high flow therapy: a novel treatment rather than a more expensive oxygen device. *Eur Respir Rev*. 2017;26:170028.
- [5] Lodeserto FJ, Lettich TM, Rezaie SR. High-flow Nasal Cannula: Mechanisms of Action and Adult and Pediatric Indications. *Cureus*. 2018;10(11):e3639.
- [6] Möller W, Celik G, Feng S, et al. Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models. *J Appl Physiol (1985)*. 2015;118(12):1525-1532.
- [7] Lenglet H, Sztrymf B, Leroy C, Brun P, Dreyfuss D, Ricard JD. Humidified high flow nasal oxygen during respiratory failure in the emergency department: feasibility and efficacy. *Respir Care*. 2012;57(11):1873-1878.
- [8] Sztrymf B, Messika J, Mayot T, Lenglet H, Dreyfuss D, Ricard JD. Impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on intensive care unit patients with acute respiratory failure: a prospective observational study. *J Crit Care*. 2012;27(3):324 e329-313.

- [9] Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive Care Med.* 2011;37(11):1780-1786.
- [10] Biselli PJ, Kirkness JP, Grote L, et al. Nasal high-flow therapy reduces work of breathing compared with oxygen during sleep in COPD and smoking controls: a prospective observational study. *J Appl Physiol* (1985). 2017;122(1):82-88.
- [11] Braunlich J, Beyer D, Mai D, Hammerschmidt S, Seyfarth HJ, Wirtz H. Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration.* 2013;85(4):319-325.
- [12] Möller W, Feng S, Domanski U, et al. Nasal high flow reduces dead space. *J Appl Physiol* (1985). 2017;122(1):191-197.
- [13] Gotera C, Diaz Lobato S, Pinto T, Winck JC. Clinical evidence on high flow oxygen therapy and active humidification in adults. *Rev Port Pneumol.* 2013;19(5):217-227.
- [14] Nagata K, Kikuchi T, Horie T, et al. Domiciliary High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Patients with Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Multicenter Randomized Crossover Trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(4):432-439.
- [15] Braunlich 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.
- [16] Pisani L, Fasano L, Corcione N, et al. Change in pulmonary mechanics and the effect on breathing pattern of high flow oxygen therapy in stable hypercapnic COPD. *Thorax.* 2017;72(4):373-375.
- [17] McKinstry S, Pilcher J, Bardsley G, et al. Nasal high flow therapy and PtCO<sub>2</sub> in stable COPD: A randomized controlled cross-over trial. *Respirology.* 2018;23(4):378-384.
- [18] Braunlich J, Mauersberger F, Wirtz H. Effectiveness of nasal highflow in hypercapnic COPD patients is flow and leakage dependent. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):14.
- [19] Braunlich J, Kohler M, Wirtz H. Nasal highflow improves ventilation in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:1077-1085.
- [20] Braunlich J, Wirtz H. Nasal high-flow in acute hypercapnic exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3895-3897.
- [21] Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med.* 1980;93(3):391-398.
- [22] Report of the Medical Research Council Working Party: Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet.* 1981;1(8222):681-686.

[23] Roberts CM, Hartl S, López-Campos JL. European Respiratory Society. An International Comparison of COPD Care in Europe: Results of the First European COPD Audit. In: First edition 2012 ed. Lausanne, Switzerland: ERS; 2012: [www.erscopdaudit.org](http://www.erscopdaudit.org)

[24] Storgaard LH, Hockey HU, Laursen BS, Weinreich UM. 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.

#### **B-5.2.1.4 Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)**

Köhnlein-2014, Ergon-2019, Murphy-2017: siehe beigefügte Literatur im Volltext

## B-6 Mündliche Stellungnahmen

### B-6.1 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 9. Dezember 2021 eingeladen.

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kapitels 5. Abschnitt VerFO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kapitel Anlage I, Formblatt 1 VerFO (abrufbar unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 9. Dezember 2021 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/Titel/Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	Dr. J. Geiseler	nein	Nein	Ja	Nein	Nein	nein
	Prof. W. Windisch	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) [German Sleep Society] (DGSM)	Dr. D. Triché	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP)	Dr. F. Stehling	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
ResMed Pty Ltd. Bella Vista, Australien	D. Ehram-Tosi	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
	S. Fischer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fisher & Paykel Healthcare GmbH	K. Bille	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
	S. Klever	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
TNI Medical GmbH	E. Anger	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

#### Frage 1: Anstellungsverhältnisse

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

#### Frage 2: Beratungsverhältnisse

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein

pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

**Frage 3: Honorare**

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

**Frage 4: Drittmittel**

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

**Frage 5: Sonstige Unterstützung**

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

**Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile**

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

## **B-6.2 Wortprotokoll**

Das Wortprotokoll der mündlichen Anhörung am 9. Dezember 2021 ist in der Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) abgebildet. Die Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Abschlussbericht) ist unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) abrufbar.

## **B-6.3 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen**

In der Anhörung zur Abgabe mündlicher Stellungnahmen wurden erneut die wesentlichen Regelungen der Beschlussentwürfe der Erprobungs-Richtlinien von den Stellungnehmenden thematisiert. Folgende Aspekte waren Schwerpunkt der mündlichen Anhörung:

- Endpunkte: Einordnung des Endpunktes Exazerbationen, Festlegung klinisch relevanter Effekte (15 % der Spannweite des zugrundeliegenden Erhebungsinstruments, minimale klinische Differenz), Patientencompliance bzw. -adhärenz, Veränderungen des pCO<sub>2</sub>-Wertes Erhebungsinstrumente (CAT, SRI)
- Studiendesign: Nicht-Unterlegenheitsdesign oder Überlegenheitsdesign, Cross-Over-Design
- Population: Einteilung der COPD-Patientinnen und Patienten nach GOLD, Festlegung von pCO<sub>2</sub> mmHg-Obergrenzen
- Bedeutung der HFT bei Kindern mit bronchopulmonaler Dysplasie

In der Gesamtschau wurden in der mündlichen Anhörung keine gegenüber den schriftlichen Stellungnahmen neuen Aspekte thematisiert. Daher ist eine gesonderte Auswertung der mündlichen Stellungnahmen nicht erforderlich.

## **B-7 Würdigung der Stellungnahmen**

### **B-7.1 Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: High-Flow-Therapie zur Selbstanwendung durch Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittener chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1**

Die Würdigung der Stellungnahmen ist im Kapitel A-1.2.5 abgebildet.

### **B-7.2 Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 1**

Die Würdigung der Stellungnahmen ist im Kapitel A-2.2.10 abgebildet.

### **B-7.3 Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: High-Flow-Therapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und chronisch respiratorischer Insuffizienz Typ 2**

Die Würdigung der Stellungnahmen ist im Kapitel A-3.2.10 abgebildet.