



# **Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse**

**für die Bewertung einer  
neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode  
mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse  
nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)**

**Thoraxklinik-Heidelberg gGmbH der  
Universitätsklinik Heidelberg**

**Bezeichnung der Methode:  
Endoskopische Ablation mittels gepulster,  
elektrischer Felder bei chronischer Bronchitis mit  
oder ohne COPD**

Stand: 30.10.2020

**Inhaltsverzeichnis**

Abschnitt	Allgemeine Hinweise.....	3
Abschnitt I	Administrative Informationen.....	8
Abschnitt II	Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V .....	11
Abschnitt III A	Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (vom Hersteller auszufüllen).....	35
Abschnitt III B	Erklärung des Einvernehmens des Medizinprodukteherstellers .....	43
Abschnitt IV	Eckpunkte einer möglichen Erprobungsstudie (optional auszufüllen).....	45
Abschnitt V	Unterschrift.....	49

**Abschnitt Allgemeine Hinweise**

Dieses Formular dient Ihnen zur Übermittlung der Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Die Pflicht zur Übermittlung dieser Informationen trifft Krankenhäuser, die eine erstmalige Anfrage zu einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode gestellt haben, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts hoher Risikoklasse im Sinne von § 137h SGB V beruht. Als „erstmalige Anfrage“ gilt hier eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes, die bis zum 31.12.2015 noch nicht beim Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) gestellt wurde und die eine neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethode betrifft, die noch nicht nach § 137h SGB V geprüft wurde oder wird.

Die vollständigen Angaben im Formular und die beizulegenden Unterlagen ermöglichen dem (G-BA),

- a) zu überprüfen, ob die gegenständliche Methode dem Bewertungsverfahren unterfällt und
- b) - falls die Methode dem Verfahren unterfällt - die Bewertung nach § 137h SGB V durchzuführen.

Bitte beachten Sie, dass eine Übermittlung dieser Informationen gemäß 2. Kapitel § 33 Absatz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (VerfO) nur mit diesem Formular zulässig ist.

**Die Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V**

Ungeachtet der vorgenannten weiter reichenden Pflicht zur Übermittlung von Informationen erfolgt eine inhaltliche Bewertung nach § 137h SGB V durch den G-BA nur dann, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- Das Krankenhaus, welches die Informationen mit diesem Formular an den G-BA übermittelt, hat zugleich zu der gegenständlichen Methode eine Anfrage gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage) gestellt.
- Die NUB-Anfrage ist die erstmalige Anfrage eines Krankenhauses zu der Methode.
- Die technische Anwendung der angefragten Methode beruht maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse im Sinne von § 137h SGB V.
- Die Übermittlung der Informationen durch das Krankenhaus erfolgt im Einvernehmen mit den Herstellern der Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse, die in dem Krankenhaus bei der Methode zur Anwendung kommen sollen.
- Die angefragte Methode weist ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept auf.

Die Kriterien „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“ und „neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept“ sind im 2. Kapitel §§ 30 und 31 VerfO konkretisiert. Sie werden vom G-BA auf Grundlage der Angaben überprüft, die vom Krankenhaus in diesem Formular in Abschnitt II Nummer 3 und 4 gemacht werden.

Bitte berücksichtigen Sie in jedem Fall, dass es für die Erfüllung des Kriteriums „erstmalige NUB-Anfrage“ nicht darauf ankommt, ob ausschließlich Ihr Krankenhaus erstmalig eine Anfrage zu der Methode stellt, sondern grundsätzlich darauf, ob bislang insgesamt keine Anfrage zu der Methode an das InEK gerichtet wurde. Konkretisierungen dazu, wann genau eine NUB-Anfrage als erstmalig gilt, können Sie dem 2. Kapitel §§ 32 Absatz 1 und 34 Absatz 6 VerfO entnehmen.

Der G-BA kann bereits im Vorfeld des Bewertungsverfahrens nach § 137h SGB V prüfen und feststellen, ob eine Methode dem Verfahren unterfällt. Hierfür werden insbesondere die Voraussetzungen „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“ und „neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept“ überprüft. Sie sollten vor diesem Hintergrund die Möglichkeit in

Betracht ziehen, dass eine solche Feststellung (in Form eines Beschlusses) auf entsprechende Bitte eines Medizinprodukteherstellers oder Krankenhauses auch im Rahmen des Beratungsangebots nach § 137h Absatz 6 SGB V erfolgen kann (vgl. 2. Kapitel § 38 Absatz 2 VerfO). Falls für die gegenständliche Methode eine solche Feststellung bereits vom G-BA getroffen wurde (vgl. hierzu die Bekanntmachungen auf den Internetseiten: [www.g-ba.de/137h](http://www.g-ba.de/137h)) – sei es auf Ihre Anfrage oder die eines anderen Krankenhauses oder Medizinprodukteherstellers hin –, dann verweisen Sie darauf bitte in Abschnitt I Nummer 5 des Formulars. Dies verringert Ihren Aufwand für die Angaben zur Prüfung der Voraussetzungen in Abschnitt II. Hat der G-BA bereits festgestellt, dass die Methode dem Verfahren nicht unterfällt, ist auch keine Informationsübermittlung erforderlich.

Es ist ebenfalls möglich, dass Krankenhäuser Dritte zur Informationsübermittlung bevollmächtigen. In diesem Fall ist die entsprechende Vollmacht dem Formular beizulegen.

### Ausfüllhinweise zum Formular

Das Formular der Anlage V gliedert sich in folgende Abschnitte:

- I Administrative Informationen
- II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V
- III A Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse  
*(vom Hersteller auszufüllen)*
- III B Erklärung des Einvernehmens zur Informationsübermittlung  
*(vom Hersteller auszufüllen)*
- IV Eckpunkte einer Erprobungsstudie  
*(optional auszufüllen)*
- V Unterschrift

Das Formular wird auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) in Form einer Dokumentvorlage bereitgestellt. Verwenden Sie bitte unbedingt diese Vorlage für Ihre Übermittlung. An den Texten der Vorlage selbst dürfen – soweit es sich nicht um bloße Erläuterungen/Beispiele in Platzhalterfeldern handelt – keine Änderungen vorgenommen werden. Bitte denken Sie auch daran, dass die Dokumente in deutscher Sprache abgefasst sein müssen.

Folgende Elemente sind in den Dokumentvorlagen enthalten:

- Erläuterungen zum jeweiligen Abschnitt und den notwendigen Angaben (kursiv);
- Platzhalter für Informationen, die von Ihnen anzugeben sind (Pflichtfelder, d. h. grau hinterlegte Felder [auch Ankreuzfelder], in den Tabellen und Abbildungen der einzelnen Abschnitte);
- Platzhalter für Informationen, die sie optional angeben können (blau hinterlegte Felder);
- Erläuterungen/Textbeispiele in Platzhalterfeldern, die beim Ausfüllen zu überschreiben sind.

Bei den grau hinterlegten Feldern handelt es sich um **Pflichtfelder**. Sofern ein sinnvoller Eintrag in ein Pflichtfeld nicht möglich ist, tragen Sie dort bitte eine kurze Begründung ein. Die blau hinterlegten Felder sind für **optionale Angaben** vorgesehen. Wenn Sie dort keine Angaben machen möchten, können Sie das Feld einfach leer lassen.

Vergessen Sie bei Ihren Angaben nicht, dass Abkürzungen und nicht standardsprachliche oder medizinische Begriffe bei der erstmaligen Verwendung einzuführen sind.

Die Angaben im Formular sollen mit Quellen belegt werden. Die Quellen führen Sie bitte in dem im jeweils betroffenen Abschnitt dargestellten Literaturverzeichnis auf. Tragen Sie unbedingt Sorge dafür, dass der jeweilige Quellenverweis der zugehörigen Quelle

Literaturverzeichnis eindeutig zugeordnet werden kann. Hierfür können Sie beispielsweise wie folgt vorgehen:

- Verweisen Sie hinter der jeweiligen Angabe im Formular in Klammern auf die zugehörige Quelle, und zwar immer unter Nennung des Erstautors bzw. der Institution sowie der Jahreszahl der Veröffentlichung – z. B. (Mustermann 2014) oder (IQWiG 2015). Geben Sie diese kurze Zitierbezeichnung auch im jeweiligen Literaturverzeichnis bei der entsprechenden vollständigen Quelle an.
- Ergänzen Sie bei mehreren Veröffentlichungen eines Autors bzw. einer Institution aus dem gleichen Jahr die Verweise zur eindeutigen Unterscheidung um einen Buchstaben – z. B. (Mustermann 2013a) und (Mustermann 2013b).

Übermitteln Sie sämtliche im Formular zitierten Quellen als Volltexte (z. B. als PDF-Dateien). Die übermittelten Volltexte werden nicht veröffentlicht, sondern allein für den internen Gebrauch verwendet. Bitte seien Sie sich bewusst, dass eine Berücksichtigung der durch die entsprechende Quelle zu belegenden Angaben durch den G-BA nur gewährleistet werden kann, wenn die Volltexte zuzuordnen sind und diese dem G-BA zu Beginn der Bewertung nach § 137h SGB V vorliegen.

Die Abschnitte III A („Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse“) und III B sind auf der Internetseite des G-BA als **separate Dokumente** verfügbar.

Der **betroffene Medizinproduktehersteller** ist aufgefordert, in Abschnitt III A für den G-BA relevante Angaben und Informationen zu der Methode mit dem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse darzulegen, auf die Sie sich in Ihrer Informationsübermittlung beziehen. Sofern Ihrem Krankenhaus vom Hersteller der ausgefüllte und unterzeichnete Abschnitt III A zusammen mit den zugehörigen Anlagen zur Verfügung gestellt wurde, leiten Sie dies bitte unverändert im Zuge der Informationsübermittlung an den G-BA weiter.

Im Abschnitt III B ist der betroffene Medizinproduktehersteller aufgefordert, das Einvernehmen zur Informationsübermittlung ausdrücklich zu erklären. Das Krankenhaus hat die vom Hersteller jeweils ausgefüllte und unterzeichnete Erklärung des Einvernehmens unverändert im Zuge der Informationsübermittlung an den G-BA weiterzuleiten.

Wenn die technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz verschiedenartiger Medizinprodukte hoher Risikoklasse beruht, hat mindestens einer der betroffenen Hersteller je verschiedenartigem Medizinprodukt die Abschnitte III A und III B auszufüllen.

### **Wie wird mit vertraulichen und hoch vertraulichen Unterlagen umgegangen?**

Nehmen Sie bitte keine vertraulichen Informationen in das Formular auf, da es in seinen wesentlichen Inhalten durch den G-BA veröffentlicht wird.

Alle weiteren Unterlagen, die dem G-BA im Rahmen dieser Informationsübermittlung zugehen, unterliegen dem Verwaltungsgeheimnis. Das heißt, sie werden grundsätzlich vertraulich behandelt (§ 27 der Geschäftsordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [GO]). Einem gegenüber dem allgemeinen Grundsatz der Vertraulichkeit verstärkten Schutz derselben unterliegen sogenannte „hoch vertrauliche Informationen“, also solche, die von Ihnen oder dem betroffenen Medizinproduktehersteller gesondert als Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse gekennzeichnet wurden.

Der Umgang mit hoch vertraulichen Informationen ist in der Vertraulichkeitsschutzordnung des G-BA (Anlage II der GO) geregelt. Insbesondere dürfen gemäß § 2 Satz 2 der Vertraulichkeitsschutzordnung hoch vertrauliche Informationen unter besonderen Sicherungsvorkehrungen nur Personen bekannt gegeben oder zugänglich gemacht werden, die hierzu berechtigt sind und die diese aufgrund ihrer Zuständigkeit und Aufgabe kennen müssen.

Um die Kennzeichnung und Einordnung von hoch vertraulichen Informationen sicherzustellen, legen Sie die entsprechenden Unterlagen unbedingt in einem gesondert gekennzeichneten

Unterordner auf einer Digital Versatile Disc (DVD) ab, unabhängig davon, ob Sie zur elektronischen Einreichung der Unterlagen das Datenportal des G-BA oder als Datenträger eine DVD verwenden (siehe dazu Ordnerstruktur unten). Zusätzlich ist es erforderlich, dass Sie die Dokumente auch im Dateinamen durch den Zusatz „BuG“ und auf dem Deckblatt des Dokuments selbst durch den Zusatz „Dokument enthält Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse“ kennzeichnen. Behalten Sie bei Ihren Angaben stets im Blick, dass entsprechend gekennzeichnete Informationen aufgrund der Anforderungen an die Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Entscheidungen des G-BA ebenso wie unveröffentlichte Studien möglicherweise nicht in die Nutzenbewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V einbezogen werden können (Näheres dazu finden Sie im 2. Kapitel § 19 VerfO).

### Zusammenstellung und Einreichung der Unterlagen











Sie können die Unterlagen – mit Ausnahme des Abschnitts zur Unterschrift – ausschließlich in elektronischer Form einreichen.

Verwenden Sie dafür vorzugsweise das Datenportal des G-BA, sofern dieses online zur Verfügung steht. Für alle einzureichenden Dokumente gilt, dass diese nicht geschützt sein dürfen, d. h., sie müssen ohne Kennworteingabe lesbar, speicherbar und druckbar sein. Für die Unterschrift drucken Sie die entsprechende Seite im Formular aus und laden sie unterschrieben im Portal hoch.

Alternativ können sie als Datenträger eine DVD verwenden, die nicht kopiergeschützt sein darf. Zu den einzureichenden Unterlagen zählen:

- ausgefüllte Fassung dieses Formulars,
- etwaige Vollmachten gemäß Abschnitt I,
- Abschnitt III A und zugehörige Anlagen (sofern vom Hersteller zu Verfügung gestellt),
- Erklärung des betroffenen Herstellers über das Einvernehmen zur Informationsübermittlung nach Abschnitt III B
- ggf. die von einem Literaturverwaltungsprogramm importierbaren Literaturlisten (Abschnitte II, III A und IV)
- sämtliche Volltexte entsprechend den Literaturverzeichnissen aus den Abschnitten II, III A und IV.

Stellen Sie bei der Benennung der Dokumente auf der DVD sicher, dass eine eindeutige Zuordnung zu den im Formular genannten Quellen gewährleistet ist. Eine mögliche Ordnerstruktur könnte wie folgt aussehen:

-  Formular
-  Bevollmächtigungen
  -  Literatur  
(hier sind ggf. auch die von einem Literaturverwaltungsprogramm importierbare Literaturlisten abzuspeichern)
-  Nicht hoch vertrauliche Dokumente
-  Hoch vertrauliche Dokumente
-  Medizinproduktbezogene Unterlagen
  -  Nicht hoch vertrauliche Dokumente
  -  Hoch vertrauliche Dokumente
-  Abschnitt III A
-  Abschnitt III B

Für die Unterschrift drucken Sie das auf der DVD abgelegte Formular aus, dann übermitteln Sie den unterschriebenen Ausdruck gemeinsam mit der DVD. Alternativ können Sie die Unterschrift im Formular in elektronischer Form auf der DVD unter Verwendung einer qualifizierten elektronischen Signatur übermitteln.

### **Formale Prüfung und Veröffentlichung des Formulars**

Nachdem der G-BA das Formular mit den zugehörigen Unterlagen erhalten hat, werden die übermittelten Informationen zunächst auf formale Vollständigkeit überprüft. Zur Feststellung der formalen Vollständigkeit müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Bestätigung in Abschnitt I Nummer 4.1, dass eine entsprechende NUB-Anfrage gestellt wurde,
- Angaben zu der Methode in Abschnitt I Nummer 4.2a und Abschnitt II Nummer 2.3,
- Angaben zum Medizinprodukt und über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in Abschnitt III A nebst zugehöriger Anlagen,
- Erklärung des Einvernehmens des Medizinprodukteherstellers in Abschnitt III B,
- Unterschrift einer für das Krankenhaus vertretungsberechtigten Person oder einer von ihr bevollmächtigten Person in Abschnitt V.

Fehlt es an einer dieser Voraussetzungen, gelten die übermittelten Informationen als nicht eingegangen und Sie werden hierüber informiert.

Bei Erfüllung der formalen Voraussetzungen wird der Eingang der übermittelten Informationen unter Nennung der angefragten Methode und des Medizinprodukts, das bei der Methode in Ihrem Krankenhaus zur Anwendung kommen soll, auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de/137h](http://www.g-ba.de/137h)) bestätigt.

Innerhalb von zwei Wochen nach Zugang wird das Formular im Rahmen des Verfahrens zur Einholung weiterer Informationen gemäß § 137h Absatz 1 Satz 3 SGB V auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht. Daher sind die im Formular eingearbeiteten Angaben so zu machen, dass sie keine Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse umfassen.

Von einer Veröffentlichung ausgenommen sind die Angaben zu Ihrem Krankenhaus in Abschnitt I, sofern Sie der Veröffentlichung dieser Angaben nicht zustimmen, sowie die übermittelten Anlagen.

**Abschnitt I Administrative Informationen**

<b>1. Krankenhaus</b>
1.1 Name
Thoraxklinik-Heidelberg gGmbH
1.2 Anschrift
Röntgenstraße 1, 69126 Heidelberg
<b>ggf. Bevollmächtigte / Bevollmächtigter (natürliche Person / Unternehmen)*</b>
1.3 Name
inspiring-health GmbH
1.4 Anschrift
Waldmeisterstraße 72, 80935 München
1.5 Veröffentlichung der krankenhausesbezogenen Angaben
<input checked="" type="checkbox"/> Das Krankenhaus stimmt der Veröffentlichung der unter Nummer 1 gemachten Angaben zu.
<input type="checkbox"/> Das Krankenhaus stimmt der Veröffentlichung der unter Nummer 1 gemachten Angaben <u>nicht</u> zu.

\* Vollmacht des Krankenhauses erforderlich

<b>2. Ansprechpartnerin / Ansprechpartner</b>
2.1 Name
Herr Markus Rathmayer, inspiring-health GmbH
2.2 Anschrift
Waldmeisterstraße 72, 80935 München
2.3 E-Mail
info@inspiring-health.de
2.4 Telefon- und Telefaxnummer
Telefon: +49 (0)89 18 90 83 76-0, Telefax: +49 (0)89 18 90 83 76-9
2.5 Veröffentlichung der Angaben
<input checked="" type="checkbox"/> Die Kontaktperson und das Krankenhaus stimmen der Veröffentlichung der unter Nummer 2 gemachten Angaben zu.



<input type="checkbox"/> Die Kontaktperson und das Krankenhaus stimmen der Veröffentlichung der unter Nummer 2 gemachten Angaben <u>nicht</u> zu.	
<b>3. Medizinproduktehersteller</b>	
<i>Bitte geben Sie nachfolgend den Hersteller des Medizinproduktes hoher Risikoklasse an, auf dem die technische Anwendung der Methode maßgeblich beruht und das im Krankenhaus zur Anwendung kommt. Bitte beachten Sie, dass der Medizinproduktehersteller das Einvernehmen im Abschnitt III B zu erklären hat. Beruht die technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz verschiedenartiger Medizinprodukte hoher Risikoklasse, ist hier mindestens ein betroffener Hersteller je verschiedenartigem Medizinprodukt anzugeben und von jedem das Einvernehmen in Abschnitt III B zu erklären.</i>	
3.1 Angabe des Herstellers und des Medizinprodukts	
a) Hersteller <sup>1</sup>	b) Produkt <sup>1</sup>
Gala Therapeutics Inc.	RheOx™ Technology

<sup>1</sup> Diese Angaben werden bereits im Rahmen der Bestätigung des Eingangs der Informationen auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

<b>4. Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage)</b>	
4.1 Bestätigung der NUB-Anfrage	
<input checked="" type="checkbox"/> Das unter Nummer 1 genannte Krankenhaus hat am 22.10.2020 eine NUB-Anfrage zu der in Abschnitt II Nummer 2 beschriebenen Methode gestellt.	
4.2 Angaben aus der NUB-Anfrage	
<b>Übertragen Sie nachfolgend die Angaben aus den entsprechenden Feldern Ihrer NUB-Anfrage, wie Sie sie auf dem InEK-Datenportal eingegeben haben. Tragen Sie weitere Angaben aus Ihrer NUB-Anfrage in die entsprechenden Felder in Abschnitt II ein.</b>	
a) Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode*	
Endoskopische Ablation mittels kurz-gepulster, elektrischer Felder von mucosa-produzierenden Atemwegszellen bei chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD	
b) Alternative Bezeichnung(en) der Methode	
Bronchiale Rheoplastie. Endoskopische Ablation mittels gepulster, elektrischer Felder von schleimproduzierenden Atemwegszellen (Epithel und submuköse Gewebeschichten) bei Patienten mit moderater oder schwerer chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD (GOLD 1-3)	

\* Diese Angaben werden bereits im Rahmen der Bestätigung des Eingangs der Informationen auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

**5. Beschluss nach § 137h Absatz 6 SGB V**

Geben Sie nachstehend an, ob nach Ihrem Kenntnisstand (z. B. nach Durchsicht des entsprechenden Bereichs der Internetseiten des G-BA oder aufgrund Ihrer Beteiligung als Beratungsinteressent oder Stellungnehmer) der G-BA zu der Frage, ob die angefragte Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V unterfällt, im Rahmen einer Beratung gemäß § 137h Absatz 6 SGB V einen entsprechenden Beschluss gefasst hat. Falls Sie Kenntnis von einem solchen Beschluss haben, geben Sie *Beschlusstitel und –datum* an.

Zu der Frage, ob die angefragte Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V unterfällt, hat der G-BA im Rahmen einer Beratung von Krankenhäusern und Herstellern von Medizinprodukten gemäß § 137h Absatz 6 SGB V einen entsprechenden Beschluss gefasst.

Trifft zu. \*

Trifft nicht zu.

Falls zutreffend:

Beschlusstitel

**Irreversible Elektroporation (IRE) bei chronischer Bronchitis**

Beschlussdatum

**06.02.2020**

Es liegen mittlerweile Informationen vor, die nicht bereits Grundlage des zuvor genannten Beschlusses waren.

Trifft zu.

Trifft nicht zu (Hinweis des Antragstellers: die Antwort bezieht sich nur auf den Beschluss der Einschlägigkeit; neue wissenschaftliche Erkenntnisse liegen mittlerweile vor, die aber die Beschlussgrundlage nicht verändern!)

\* Falls der G-BA zu der Frage, ob die angefragte Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V unterfällt, einen Beschluss gemäß § 137h Absatz 6 SGB V gefasst hat, sind in Abschnitt II keine Angaben in den Textfeldern unter Nummer 3.2, 4.2 a), 4.2 b), 4.3 a) und 4.3 b) notwendig.

## Abschnitt II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V

### 1. Allgemeine Informationen zum medizinischen Hintergrund

Fassen Sie hier die Informationen zum medizinischen Hintergrund der angefragten Methode prägnant zusammen. Ersatzweise können die Angaben unter Nummer 1.1 bis 1.3 auch durch einen Verweis auf aussagekräftige Quellen wie beispielsweise Übersichtsarbeiten oder Leitlinien erfolgen. Wie bei allen Quellen wären dann auch hier die entsprechenden Volltexte beizufügen.

#### 1.1 Angaben zur Krankheit allgemein (insbesondere Angaben zu Ätiologie, Symptomatik, Spontanverlauf und Klassifikation[en])

Die zu bewertende Methode zielt auf die Behandlung von Patienten mit chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD (GOLD 1-3) ab:

Die S3- und S2K-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit akutem und chronischem Husten (Kardos et al. 2010; Kardos et al. 2019) unterscheidet zwischen chronischer (nicht obstruktiver) Bronchitis und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease = COPD).

#### **Chronische (nicht obstruktive) Bronchitis**

Die chronisch (nicht obstruktive) Bronchitis (im Folgenden chronische Bronchitis genannt) ist dort gemäß der WHO Definition: Husten und Auswurf an den meisten Tagen des Jahres, jedoch mindestens drei Monate lang in zwei aufeinander folgenden Jahren, falls weitere Erkrankungen, die Husten hervorrufen können, ausgeschlossen worden sind. (Kardos et al. 2010; Kardos et al. 2019). Die WHO unterscheidet in einer neueren Definition nicht mehr zwischen der chronischen Bronchitis und der COPD: „Die bekannteren Begriffe "chronische Bronchitis" und "Emphysem" werden nicht mehr verwendet, sondern sind nun in der COPD-Diagnose enthalten.“ (WHO 2019)

Die chronische Bronchitis infolge des Rauchens dürfte die häufigste Ursache des chronischen Hustens sein (Kardos et al. 2019). Das Robert-Koch-Institut beschreibt in seinem Bericht zur Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2012“ (Robert Koch-Institut (RKI) 2012) zur Ätiologie und Risikofaktoren: Rauchen stellt (dabei) einen der wichtigsten modifizierbaren Risikofaktoren der chronischen Bronchitis dar (Forey et al. 2011; Kim und Criner 2013). Das Risiko steigt mit der Menge konsumierten Tabaks bzw. der Zahl gerauchter Zigaretten kumulativ über die Jahre an (sog. »pack years«) (Forey et al. 2011; Meteran et al. 2012). Die chronische Bronchitis kann bei den Betroffenen im höheren Lebensalter vermehrt zu Berufsunfähigkeit und/oder Krankheitstagen bzw. Kuraufenthalten führen (Langen U, Röhmel J, Ellert U et al. 2007). Sie geht zudem mit erhöhter Inanspruchnahme ambulanter und stationärer medizinischer Versorgung sowie mit deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität einher (Langen U, Röhmel J, Ellert U et al. 2007; Kim und Criner 2013).

#### **COPD**

Für die COPD verweist obige Leitlinie auf die GOLD-Leitlinie (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2016, 2017) und die Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der DGP (Vogelmeier et al. 2007; Vogelmeier et al. 2018). Letztere definiert die COPD wie folgt: „Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist charakterisiert durch eine persistierende und üblicherweise progrediente Atemwegsobstruktion. Die COPD ist assoziiert mit einer gesteigerten Entzündungsreaktion in den Atemwegen, die durch die langjährige Inhalation von Partikeln und Gasen ausgelöst wird. Exazerbationen und Komorbiditäten können den Schweregrad der Erkrankung mitbestimmen.“

Risikofaktoren für die Entwicklung einer COPD sind (Vogelmeier et al. 2018):

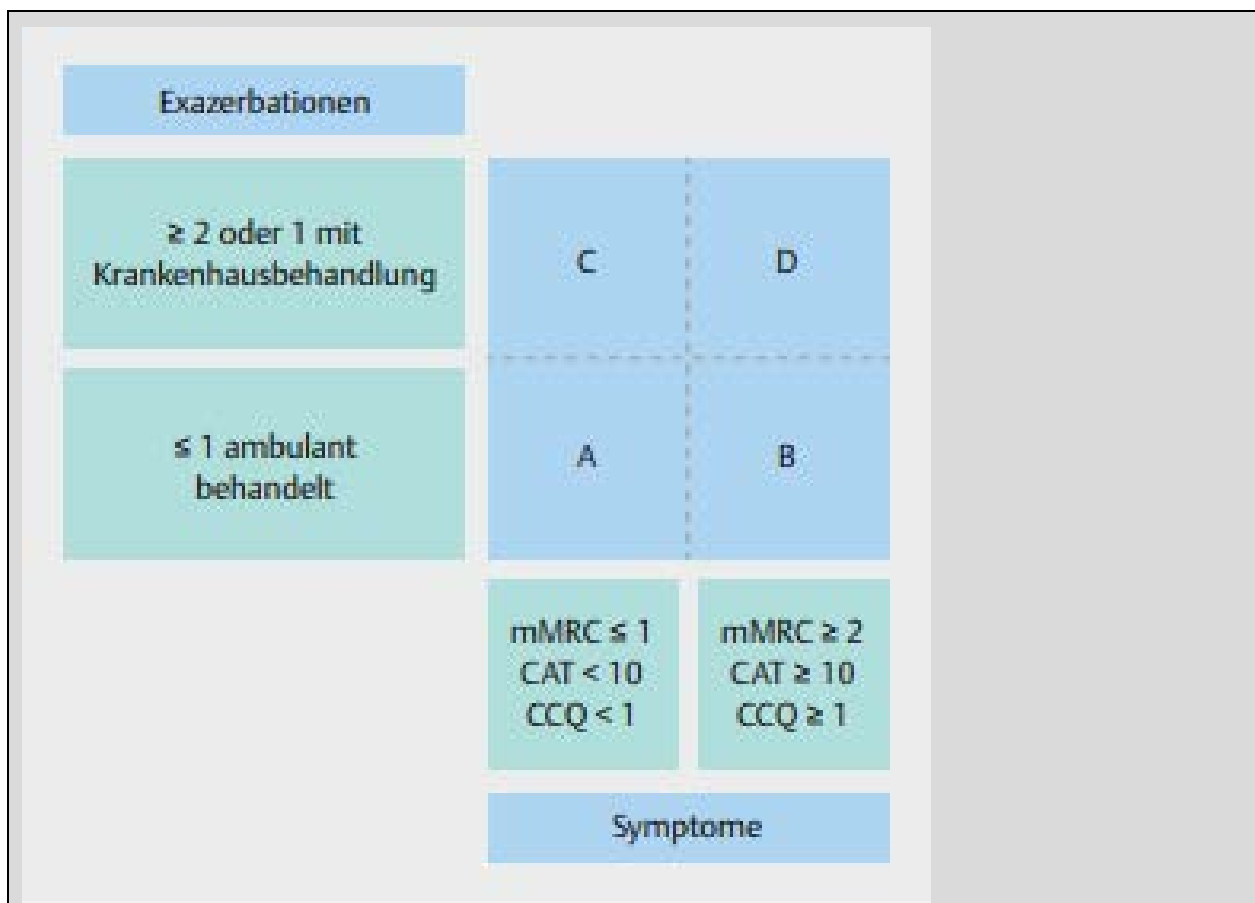
genuine Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ genetische Prädisposition (z.B. Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel)</li> <li>▪ bronchiale Hyperreaktivität (Asthma)</li> <li>▪ Störungen des Lungenwachstums</li> </ul>
exogene Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ inhalativer Tabakkonsum (auch passiv)</li> <li>▪ berufsbedingte inhalative Noxen (Abschnitt 9)</li> <li>▪ Umweltnoxen (Biomassenexposition, Luftverunreinigung)</li> <li>▪ intrauterine und frühkindliche Einwirkungen</li> <li>▪ Atemwegsinfektionen (in der Kindheit)</li> <li>▪ Tuberkulose</li> <li>▪ sozioökonomischer Status</li> </ul>

Die Einteilung der Krankheitsstadien der COPD erfolgt gemäß GOLD nach Schweregraden und Gruppen A, B, C und D (Vogelmeier et al. 2018; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2017):

Schweregrad:

Schweregrad nach FEV1 (nach Bronchodilatation gemessen)	Kriterium für Obstruktion FEV1 /FVC < LLN oder < 70 %
IV (sehr schwer)	FEV1 < 30 % Soll
III (schwer)	30 % – 49 % Soll
II (mittelgradig)	50 % – 79 % Soll
I (leicht)	FEV1 ≥ 80 % Soll

Gruppen:



#### Symptome von COPD Patienten mit Chronischer Bronchitis:

Chronische Bronchitis in Verbindung mit COPD führt zu schlechteren Langzeitergebnissen, geht mit häufigeren Exazerbationen einher und bedeutet eine deutlich schlechtere Lebensqualität für die Patienten. Die Ergebnisse von Kim et al. zeigen, dass COPD Patienten mit chronischer Bronchitis (CB+) im Vergleich zu COPD Patienten ohne chronische Bronchitis (CB-) schwerwiegendere Atemwegsbeschwerden und ein höheres Risiko für Exazerbationen aufweisen. Die Gruppe der CB+ Patienten hatte außerdem eine höhere Wahrscheinlichkeit, nachts aufgrund von Atemnot und Hustenanfällen aufzuwachen.

COPD Patient mit chronischer Bronchitis benötigen eine gezieltere Therapie, die auf die chronische Schleimproduktion und die Raucherentwöhnung abzielt, nicht nur um die Symptome zu lindern, sondern auch um das Risiko zu verringern, die Lebensqualität und die Ergebnisse zu verbessern (Kim et al. 2011).

1.2 Angabe der Prävalenz der Erkrankung pro 10.000 Personen der bundesdeutschen Bevölkerung

#### **Chronische Bronchitis**

Die Lebenszeitprävalenz in Deutschland beträgt knapp 10 % bei den Frauen und gut 7 % bei den Männern. Die Erkrankung entsteht wahrscheinlich auf der Basis von Wechselbeziehungen zwischen genetischen und erworbenen Risikofaktoren (Robert Koch-Institut (RKI) 2012).

#### **COPD**

Auf der Basis der BOLD-Studie waren die Prävalenzen der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland von 5 % bis über 10 % geschätzt worden (Buist et al. 2007; Vogelmeier et al. 2018).

Weitere Angaben zur Prävalenz siehe im beigefügten Clinical Evaluation Report (CER) Kap. 3.1 Seite 30 (Gala Therapeutics 2020a).

1.3 Benennung und Kurzbeschreibung der derzeit zur Therapie bzw. Diagnostik zur Verfügung stehenden Optionen im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung *Bitte beachten Sie, dass eine ausführliche Darstellung der etablierten therapeutischen oder diagnostischen Verfahren im Hinblick auf die konkret angefragte Methode unter Nummer 4.2a) erfolgt.*

### Chronische Bronchitis

Diagnostik laut Leitlinie (Kardos et al. 2019):

Die Diagnostik des chronischen Hustens wird in der deutschen Leitlinie in einem Ablaufdiagramm (siehe Abbildung 1) beschrieben.

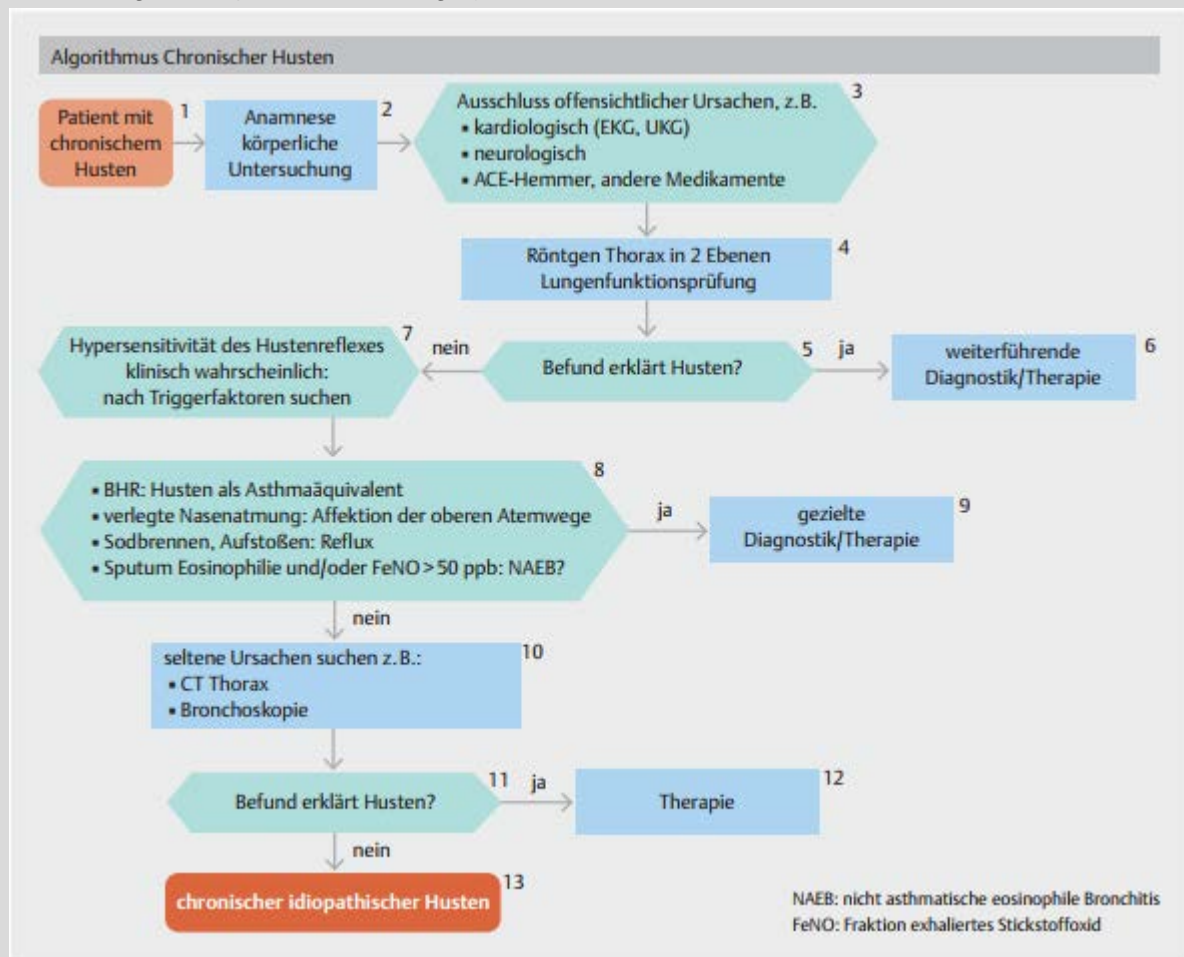


Abbildung 1 Algorithmus Chronischer Husten (Kardos et al. 2019)

Therapie laut Leitlinie (Kardos et al. 2019):

- Eine kausale Therapie des Hustens ist – falls möglich – stets vorzuziehen.
- Die derzeitige Möglichkeit für die symptomatische Behandlung des Hustens ist sowohl in Hinblick auf die Evidenzlage als auch auf ihre Wirksamkeit bzw. auf die Nebenwirkungen sehr begrenzt.
- Die Atemphysiotherapie ist anwendbar bei chronischem produktivem aber ineffektivem Husten und bei trockenem Reizhusten. Häufig werden auch patienteneigene Atemphysiotherapiegeräte eingesetzt. Im ambulanten Bereich können Patienten – oft

unter Anleitung des Atemphysiotherapeuten – geeignete Therapiemaßnahmen erlernen und selbstständig durchführen.

- Die medikamentöse Therapie kann mit einem protussiven (Expektorantien) oder antitussivem (Prototyp: Kodein) Therapieanspruch verwendet werden

### **COPD**

Diagnostik:

Die Empfehlungen zur Diagnostik der COPD wurde in den Leitlinien 2018 aktualisiert (Vogelmeier et al. 2018):

„E1 Die Diagnose COPD soll anhand der Anamnese (einschließlich Expositionsanamnese), charakteristischer Symptome (Belastungsdyspnoe, Husten, Auswurf) und der Lungenfunktionsprüfung vor und nach Bronchodilatation gestellt werden.

E2 Differenzialdiagnostisch sollen sowohl weitere obstruktive Atemwegserkrankungen abgegrenzt, als auch die diagnostische Unschärfe der fixierten Ratio FEV1/FVC < 70 % zur Charakterisierung der Obstruktion berücksichtigt werden (die eine Bronchialobstruktion bei > 50-Jährigen über- und bei < 45-Jährigen unterschätzt).

E3 Die COPD soll durch Ganzkörperplethysmografie (GKP), Blutgasanalyse (BGA), Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO), Bildgebung und standardisierte Belastungstests weiter charakterisiert werden.“

Die Leitlinie beschreibt folgende Untersuchungsmethoden (Vogelmeier et al. 2018):

1. Anamnese und körperliche Untersuchung
2. Röntgenaufnahmen der Thoraxorgane
3. Lungenfunktionsdiagnostik
  - a. Spirometrie
  - b. Reversibilitätstestung
  - c. Bodyplethysmografie
  - d. CO-Diffusionskapazität (DLCO)
  - e. Blutgasanalyse
  - f. Belastungstests
4. Computertomografie des Thorax
5. Laboruntersuchungen
6. Sputumdiagnostik
7. Elektrokardiogramm und Echokardiografie
8. Zusatzuntersuchungen relevanter phänotypischer Merkmale

Siehe dazu auch Abbildung 2.

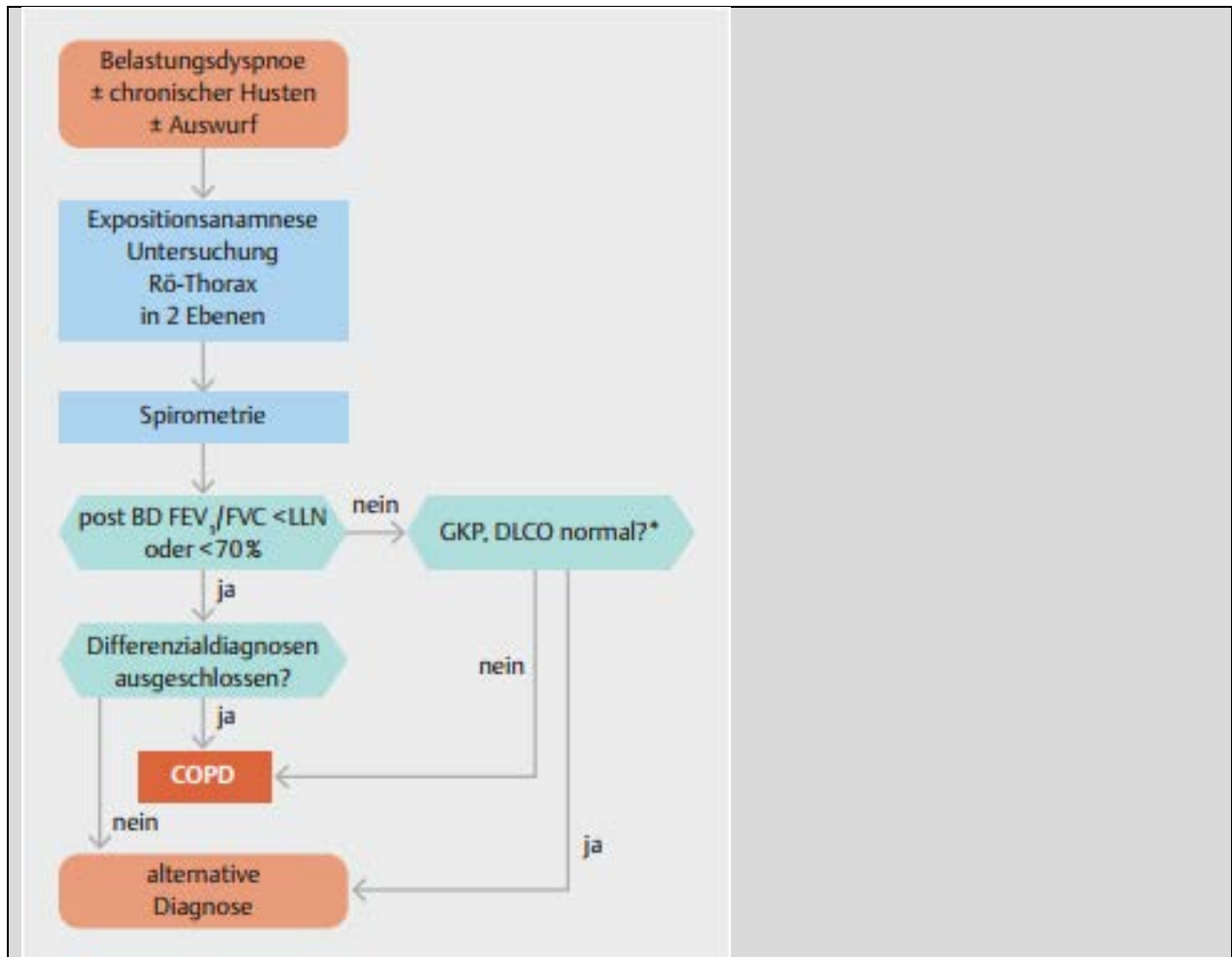


Abbildung 2 Diagnostik der COPD (Vogelmeier et al. 2018)

Therapie:

Die deutsche Leitlinie beschreibt für die Schweregrade GOLD 1-3 folgende Behandlungsoptionen:

- Präventive Maßnahmen
- Medikamentöse Therapien
- Nicht medikamentöse Behandlungsoptionen wie Schulung, Physiotherapie, körperliches Training, Ernährungsberatung

Abbildung 3 zeigt die Medikamentöse Dauertherapie.



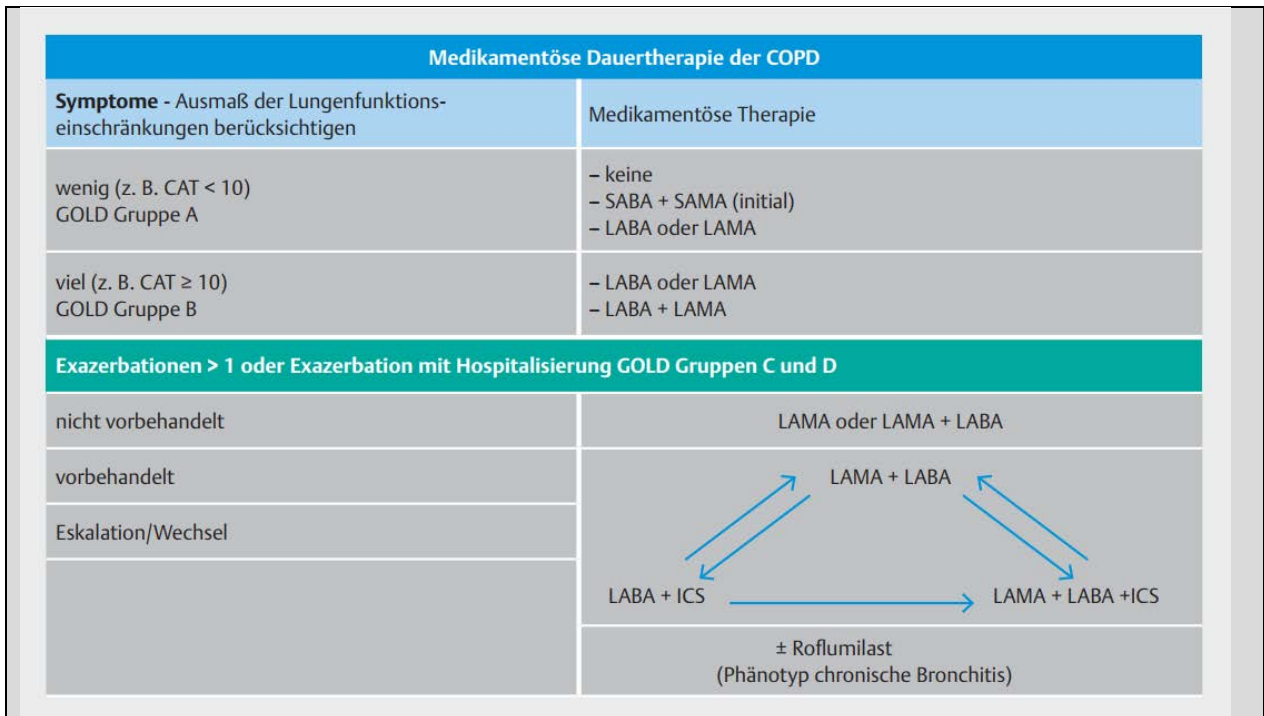


Abbildung 3 Medikamentöse Dauertherapie bei COPD (Vogelmeier et al. 2017)

Abbildung 4 zeigt den Stufenplan entlang von Schweregraden I-III.

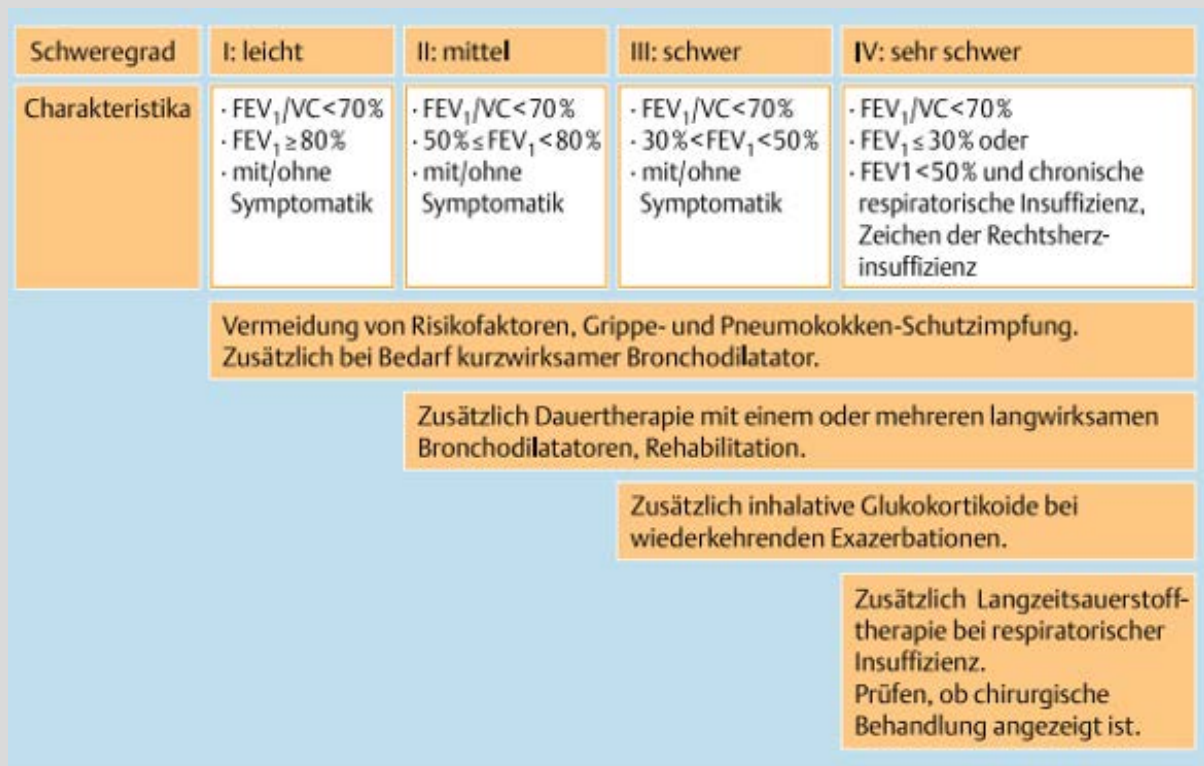


Abbildung 4 Stufenplan für die Prophylaxe und Langzeittherapie der COPD (Vogelmeier et al. 2007)

Die Therapieformen für weiter fortgeschrittene Krankheitsstadien (z.B. für Lungenemphysem bzw. GOLD IV) werden hier nicht weiter ausgeführt, da sie nicht Teil der Indikation der gegenständlichen Methode sind.

Eine Bewertung der bisherigen Therapieformen befindet sich im Clinical Evaluation Report Kap 3.3. „State of the Art in Chronic Bronchitis Treatment“ (Gala Therapeutics 2020a).

## 2. Angaben zur angefragten Methode

Beschreiben Sie hier möglichst konkret die Methode, die Gegenstand Ihrer in Abschnitt I Nummer 4 genannten NUB-Anfrage ist. Erläutern Sie dazu den theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz der angefragten Methode. Bitte beachten Sie: eine Methode im Sinne des § 137h SGB V wird durch zwei Komponenten definiert:

- a) das Wirkprinzip und
- b) das Anwendungsgebiet

2.1 Angaben aus Ihrer NUB-Anfrage zur Beschreibung der Methode

**Übertragen Sie zunächst nachfolgend die Angaben aus den entsprechenden Feldern Ihrer NUB-Anfrage, wie Sie sie auf dem InEK-Datenportal eingegeben haben. Wenn Sie dort eines der im Folgenden abgefragten Felder freigelassen haben, tragen Sie bitte in dem entsprechenden Feld dieses Formulars „keine Angabe in NUB-Anfrage“ ein.**

a) Beschreibung der neuen Methode

RheOx wurde zur Behandlung der chronischen Bronchitis entwickelt - die Erkrankung der Atemwege im Zusammenhang mit der COPD. Die COPD ist eine Lungenerkrankung unter anderem in Folge von chronischem Zigarettenrauchen. Sie stellt ein erhebliches Problem der öffentlichen Gesundheit dar, das weltweit an fünfter Stelle im Bezug auf die Krankheitslast und an dritter Stelle in Hinblick auf die Mortalität steht (Vogelmeier et al. 2017). Die Lebenszeitprävalenz der chronischen Bronchitis in Deutschland beträgt knapp 10 % bei den Frauen und gut 7 % bei den Männern (Robert Koch-Institut (RKI) 2012).

Die zu bewertende Methode, Bronchiale Rheoplastie, zielt auf die Behandlung von Patienten mit chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD (GOLD 1-3) ab: Die Therapieformen für weiter fortgeschrittene Krankheitsstadien (z.B. für Lungenemphysem bzw. GOLD IV) werden hier nicht weiter ausgeführt, da sie NICHT Teil der Indikation der gegenständlichen Methode sind.

Die S3- und S2K-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit akutem und chronischem Husten (Kardos et al. 2010; Kardos et al. 2019) unterscheidet zwischen chronischer (nicht obstruktiver) Bronchitis und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease = COPD).

Die chronisch (nicht obstruktive) Bronchitis (im Folgenden chronische Bronchitis genannt) ist dort gemäß der WHO Definition: Husten und Auswurf an den meisten Tagen des Jahres, jedoch mindestens drei Monate lang in zwei aufeinander folgenden Jahren, falls weitere Erkrankungen, die Husten hervorrufen können, ausgeschlossen worden sind (Kardos et al. 2010; Kardos et al. 2019). Die WHO unterscheidet in einer neueren Definition nicht mehr zwischen der chronischen Bronchitis und der COPD: „Die bekannteren Begriffe "chronische Bronchitis" und "Emphysem" werden nicht mehr verwendet, sondern sind nun in der COPD-Diagnose enthalten.“ (WHO 2019)

Chronische Bronchitis in Verbindung mit COPD führt zu schlechteren Langzeitergebnissen, geht mit häufigeren Exazerbationen einher und bedeutet eine deutlich schlechtere Lebensqualität für die Patienten. Die Ergebnisse von Kim et al. zeigen, dass COPD Patienten mit chronischer Bronchitis (CB+) im Vergleich zu COPD Patienten ohne chronische Bronchitis (CB-) schwerwiegendere Atemwegsbeschwerden und ein höheres Risiko für Exazerbationen aufweisen. Die Gruppe der CB+ Patienten hatte außerdem eine höhere Wahrscheinlichkeit, nachts aufgrund von Atemnot und Hustenanfällen aufzuwachen. Die chronische Bronchitis kann bei den Betroffenen im höheren Lebensalter vermehrt zu Berufsunfähigkeit und/oder Krankheitstagen bzw. Kuraufenthalten führen (Langen U, Röhmel J, Ellert U et al. 2007). Sie geht zudem mit erhöhter Inanspruchnahme ambulanter

und stationärer medizinischer Versorgung sowie mit deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität einher (Langen U, Röhmel J, Ellert U et al. 2007; Kim und Criner 2013).

Die derzeitige Möglichkeit für die symptomatische Behandlung des Hustens ist laut Leitlinie sowohl in Hinblick auf die Evidenzlage als auch auf ihre Wirksamkeit bzw. auf die Nebenwirkungen sehr begrenzt. Die Atemphysiotherapie ist anwendbar sowohl bei produktivem als auch unproduktivem Husten (Kardos et al. 2019). Die medikamentöse Therapie kann mit einem protussivem (Expektorantien) oder antitussivem (Prototyp: Kodein) Therapieanspruch verwendet werden. Für die COPD der Schweregrade GOLD I-III beschreibt die deutsche Leitlinie (Vogelmeier et al. 2017) als Behandlungsoptionen präventive Maßnahmen, medikamentöse Therapien und nicht medikamentöse Behandlungsoptionen wie Schulung, Physiotherapie, körperliches Training, Ernährungsberatung. In der Leitlinie von 2007 wird auch ein Stufenplan für die Schweregrade 1-3 vorgestellt (Vogelmeier et al. 2007).

COPD Patient mit chronischer Bronchitis benötigen eine gezieltere Therapie, die auf die chronische Schleimproduktion und die Raucherentwöhnung abzielt, nicht nur um die Symptome zu lindern, sondern auch um das Risiko zu verringern, die Lebensqualität und die Ergebnisse zu verbessern (Kim et al. 2011).

#### Indikation

Die bronchoskopische Ablation des Bronchialepithels und der Mucosa mittels gepulster, elektrischer Felder kommt bei Patienten mit mittlerer bis schwerer chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD (GOLD 1-3) zum Einsatz.

#### Methodenbeschreibung

Für die bronchoskopische Ablation mittels kurz-gepulster, elektrischer Felder von schleimproduzierenden Atemwegszellen (Epithel und submuköse Gewebeschichten) bei Patienten mit moderater oder schwerer chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD (GOLD 1-3 (Valipour et al. 2019b) (Gala Therapeutics 2019b) kommt das RheOx™-System der Fa. Gala Therapeutics Inc., USA, zum Einsatz. Es besteht aus einem Generator und einem Ablationskatheter. Der Generator verfügt über Kontrollen zum Einleiten und Beenden der Behandlung, sowie über Anzeigen zur Überwachung der Behandlung. Dazu gehört ein handelsübliches Herzüberwachungsgerät, um eine zuverlässige Synchronisation der Energiezufuhr mit dem Herzzyklus des Patienten zu gewährleisten und das Risiko von Herzrhythmusstörungen zu reduzieren. Der Softwarealgorithmus des Generators verfolgt den Herzzyklus und liefert Energie nur während der nicht gefährdenden Zeit eines normalen Herzzyklus.

Der Generator erzeugt hochfrequente, kurz gepulste elektrische Felder mithilfe einer spezifischen Wellenform, um nur die schleimproduzierenden Zellen in der Umgebung zu erfassen, die über den Katheter an die Atemwegswand abgegeben wird.

Der Ablationskatheter ist ein steriler Einwegkatheter mit einer einzigen monopolaren Elektrode an der distalen Spitze. Diese wird ähnlich einem Stent aufgeweitet und kontaktiert die Atemwegswand, um die Energie an die gewünschte Stelle zu bringen. Es können Atemwegsdurchmesser von 3 mm bis 18 mm behandelt werden. Die Dauer der Aktivierung liegt bei ungefähr 5 sec pro zu behandelnde Stelle. Die Anzahl der Aktivierungen hängt von der Anatomie des Patienten ab und liegt im Mittel bei 45 Aktivierungen pro Lunge.

Der Eingriff wird unter Vollnarkose mittels eines Bronchoskops durchgeführt (Valipour et al. 2019b). Nachdem der Katheter im Zielgebiet positioniert und die Elektrode die Atemwegswand zirkumferenziell berührt, wird der Generator aktiviert. Diese Sequenz wird wiederholt, bis alle zugänglichen Atemwegsschleimhäute behandelt sind. Zuerst wird der rechte Lungenflügel behandelt, einen Monat später der linke.

Der Wirkmechanismus des Systems funktioniert über die Aussendung hochfrequenter, kurzzeitiger, gepulster nicht-thermischer elektrischer Signale an das Atemwegepithel und die Schleimhaut. Diese gezielte Energiezufuhr soll den Zelltod durch osmotische Schwellungen und Apoptose mit anschließender Regeneration des normalisierten Epithels bewirken. Durch

diese Rejuvenation wird die übermäßige Schleimbildung und Husten beseitigt, die Lebensqualität der Patienten verbessert und ein Fortschreiten der Krankheit verhindert.

Das RheOx™-Verfahren wurde bisher in 61 Patienten in 3 klinischen Studien untersucht, CS001/CS002 (N=30, publiziert in 2020), CS003 (N=21, Follow-Up läuft noch), CS004 (N=10, Follow-Up läuft noch).

Die vollständigen 12-Monats-Ergebnisse der RheOx Multi-Center-Studie (CS001/CS002) werden von Valipour (Valipour et al. 2020) wie folgt beschrieben:

Die bronchiale Rheoplastie wurde bei allen 30 Patienten durchgeführt [63% männlich, Durchschnittsalter 67 (Standardabweichung 7,4), postbronchodilatorisches forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde 65% (21%)]. Die Patienten, die in die klinischen Studien (CS001 und CS002) aufgenommen wurden, stellen eine hochsymptomatische Studienpopulation mit einem durchschnittlichen SGRQ-Score von 59,6 und einem durchschnittlichen CAT-Score von 25,6 dar, obwohl fast alle Patienten mit einer leitliniengerechten medikamentösen Therapie (LABA, LAMA und/oder ICS) eingestellt sind. Sicherheitsdaten haben gezeigt, dass das Verfahren gut verträglich ist. Es gab keine geräte- und 4 verfahrensbezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Das am häufigsten gemeldete SAE war die Exazerbation der COPD, die bei 13% der Patienten auftrat, was für diese Population, die sich einer Bronchoskopie unterzieht, typisch ist. Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden im Laufe des Follow-Ups gelöst. Es ergaben sich keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich der Lungenfunktion.

Der klinische Nutzen für Patienten nach der RheOx-Behandlung wurde durch die Bewertung der Lebensqualitäts-Scores SGRQ und CAT gemessen. Diese Instrumente sind etablierte und klinisch validierte krankheitsspezifische Fragebögen, welche die Lebensqualität von Patienten mit COPD bewerten.

Die durchschnittlichen Verringerungen von CAT und SGRQ Score gegenüber den Ausgangswerten betragen -7,0 ( $p=0,0008$ ) und -15,2 ( $p=0,0003$ ) Punkte, was den minimalen klinisch relevanten Unterschied (minimally clinically important Difference MCID) übertraf (-4 Punkte für SGRQ, -2 Punkte für CAT). Die Histologie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der Becherzellhyperplasie ( $p<0,001$ ).

Diese Studie liefert Sicherheits- und die ersten Ergebnisse zur Wirksamkeit der Bronchialrheoplastie bei Patienten mit symptomatischer chronischer Bronchitis.

Die Interimsdaten aus CS003 und CS004 stimmen mit den Ergebnissen aus CS001/CS002 überein:

Im Rahmen der CS003 wurden 21 Patienten mit einer bilateralen bronchialen Rheoplastie behandelt. 15 Patienten haben bisher einen 12-monatigen Follow-Up abgeschlossen. Es wurden keine geräte- oder verfahrensbezogenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gemeldet. Es wurden klinisch signifikante Verbesserungen sowohl des CAT als auch des SGRQ Scores gemessen, durchschnittlich  $-7,47\pm 5,3$  bzw.  $-17\pm 13,06$ .

10 Patienten wurden in die CS004 Studie eingeschlossen. 7 Patienten haben den 12-monatigen Follow-Up abgeschlossen. Eine COPD-Exazerbation trat während der Erholungsphase der Behandlung auf, die möglicherweise mit dem Gerät und dem Verfahren zusammenhing. Es wurden klinisch signifikante Verbesserungen sowohl des CAT als auch des SGRQ Scores gemessen, durchschnittlich  $-7,86\pm 8,45$  bzw.  $-15,35\pm 19,94$ .

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die endoskopische Ablation mittels kurzgepulster, elektrischer Felder mit RheOx eine sichere Methode mit positivem Nutzen-Risiko-Profil für die Behandlung von Patienten mit chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD (GOLD 1-3) darstellt und ein hohes Potential hat, die Behandlung der Patienten zu verbessern.

b) Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?
5-320.x
c) Anmerkungen zu den Prozeduren
Neuer OPS 5-320.7 lt. Vorabveröffentlichung OPS für das Systemjahr 2021
<p>2.2 Beschreibung des Wirkprinzips</p> <p><i>Beschreiben Sie aufbauend auf den Angaben in Ihrer NUB-Anfrage hierbei insbesondere die einzelnen Prozessschritte, die im Rahmen der Methode bei der Patientin oder dem Patienten angewendet werden und beschreiben Sie, nach welcher Rationale das durch die Anwendung angestrebte diagnostische oder therapeutische Ziel erreicht werden soll.</i></p>
<p>Beschreibung des Medizinprodukts:</p> <p>Das RheOx System besteht aus:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Generator</li><li>- Ablationskatheter</li></ul> <p>Der Generator ist ein transportables, unsteriles, elektrisches Gerät. Es besteht aus Hardware, Software, einer Touchscreen-Benutzeroberfläche, einem Netzkabel und einem Fußschalter. Es verfügt über Kontrollen zum Einleiten und Beenden der Behandlung sowie über Anzeigen zur Überwachung der Behandlung. Dazu gehört ein handelsübliches Herzüberwachungsgerät, um eine zuverlässige Synchronisation der Energiezufuhr mit dem Herzzyklus des Patienten zu gewährleisten, um so das Risiko von Herzrhythmusstörungen zu reduzieren. Der Softwarealgorithmus des Generators verfolgt den Herzzyklus und liefert Energie nur während der nicht gefährdeten Zeit eines normalen Herzzyklus.</p> <p>Der Ablationskatheter ist ein steriler Einwegkatheter mit einer einzigen monopolaren Elektrode an der distalen Spitze ausgestattet, die, wenn sie über den Griffmechanismus aufgeweitet wird, die Atemwegswand kontaktiert, um die Energie an die gewünschte Stelle zu bringen. Es wurde entwickelt, um Atemwegsdurchmesser von 3 mm bis 18 mm zu behandeln.</p> <p>Die Dauer der Aktivierung liegt bei ungefähr 5 sec pro zu behandelnde Stelle. Die Anzahl der Aktivierungen hängt von der Anatomie des Patienten ab und liegt im Mittel bei 45 pro Lungenseite.</p> <p>Das System funktioniert, indem es über den Katheter hochfrequente, kurzzeitige, gepulste, nicht-thermische elektrische Signale an das respiratorische Epithel und die Schleimhaut abgibt. Diese gezielte Energie soll den Zelltod durch osmotische Schwellung und Apoptose mit nachfolgender Regeneration des normalisierten Epithels bewirken. Diese Regeneration beseitigt übermäßige Schleimbildung und Husten, verbessert die Lebensqualität des Patienten und kann das Fortschreiten der Krankheit verhindern. Für eine genauere Beschreibung der Art und Weise, wie die Energie abgegeben wird, siehe Kapitel 2.3 Systembeschreibung des CER (Gala Therapeutics 2020a).</p>

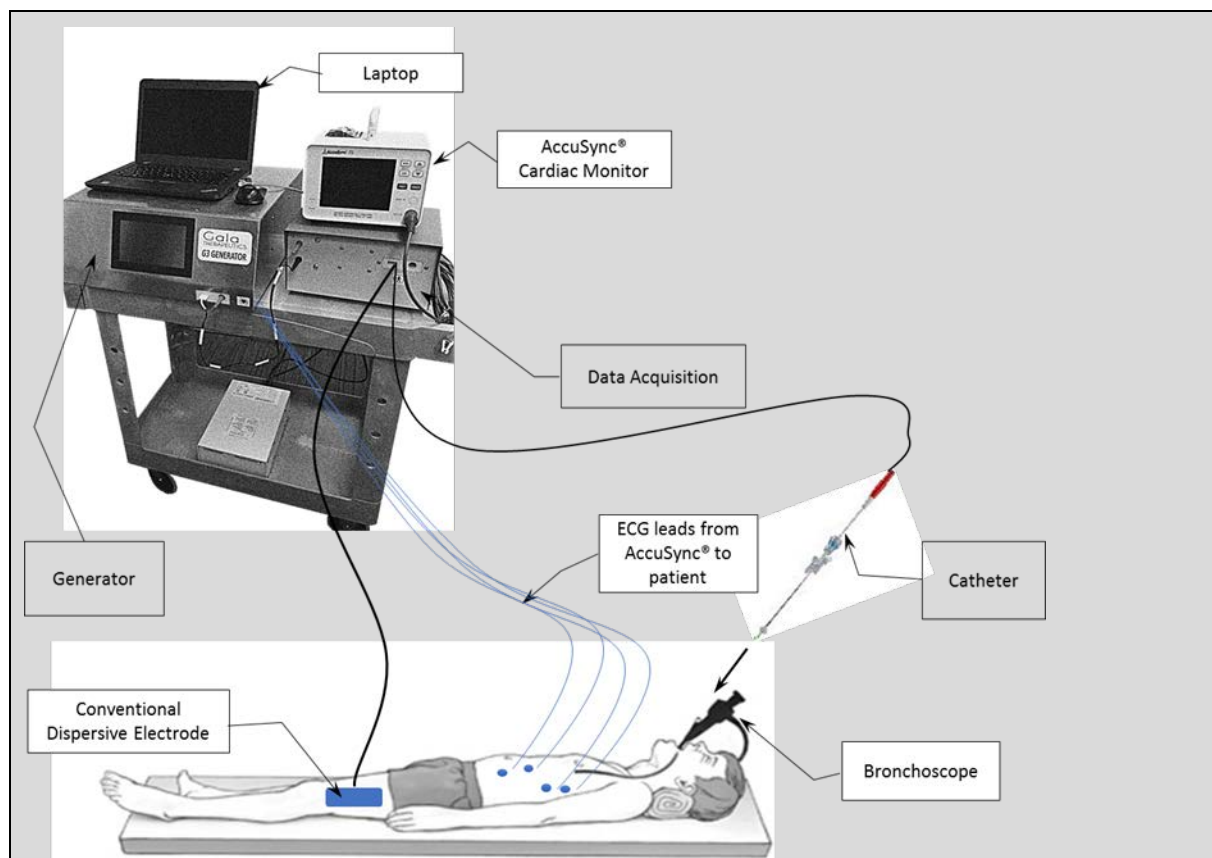


Abbildung 5 RheOx System

#### Prozessschritte:

Der Eingriff wird unter Vollnarkose mittels eines Bronchoskops durchgeführt (Valipour et al. 2019a). Sobald das Bronchoskop positioniert ist, wird der endobronchiale Katheter eingeführt, an die Zielposition in den Atemwegen gebracht und die Elektrode wird so ausgedehnt, dass sie mit Hilfe des Kathetergriffmechanismus die Atemwegswand zirkumferenziell berührt. Anschließend wird der Generator aktiviert, um für ca. fünf Sekunden Energie an die Atemwege abzugeben. Danach wird der Katheter eingefahren, an der nächsten Zielposition in unmittelbarer Nähe zur vorherigen Aktivierung wieder entfaltet und es wird erneut Energie abgegeben. Diese Sequenz wird wiederholt, bis alle zugänglichen Atemwegsschleimhäute behandelt sind. Der Anwender behandelt von den distalen Segmentbronchien nach proximal bis zur carina bronchialis. Zuerst wird der rechte Lungenflügel behandelt, einen Monat später der linke.

#### Rationale:

Der einzigartige Wirkmechanismus des Systems funktioniert über die Aussendung hochfrequenter, kurzzeitiger, nicht-thermischer, gepulster, elektrischer Signale an das Atemwegepithel und die Schleimhaut. Diese gezielte Energiezufuhr soll den Zelltod durch osmotische Schwellungen und Apoptose mit anschließender Regeneration des normalisierten Epithels bewirken. Durch diese Rejuvenation wird die übermäßige Schleimbildung und Husten beseitigt, die Lebensqualität der Patienten verbessert und ein Fortschreiten der Krankheit verhindert.

### 2.3 Beschreibung des Anwendungsgebiets\*

*Beschreiben Sie die Patientengruppe, bei der das unter Nummer 2.2 beschriebene Wirkprinzip angewendet werden soll. Benennen Sie die Krankheit sowie gegebenenfalls Krankheitsstadium, Alter, Geschlecht oder Kontraindikationen. **Die Angabe in diesem Feld muss deckungsgleich mit der Angabe in dem Feld des InEK-Datenportals „Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?“ Ihrer in Abschnitt I Nummer 4 genannten NUB-Anfrage sein.***

Indikation und Krankheitsstadium gemäß „Instruction for Use“ (IFU) (Gala Therapeutics 2020c):

Patienten mit moderater oder schwerer chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD Schweregrad GOLD 1-3.

Kontraindikationen gemäß IFU:

Patienten mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator, Herzschrittmacher oder einem anderen implantierbaren elektrischem Gerät.

Patienten mit einer Vorgeschichte von ventrikulärer Tachyarrhythmie und einer klinisch bedeutsamen atrialen Tachyarrhythmie. (d.h. Anomalie mit Vitalparametern) und/oder Vorgeschichte eines AV-Blocks zweiten oder dritten Grades vom Typ II.

Der Patient hat Atemwegsstent(e), Ventile, Spulen oder andere Lungenimplantate oder -prothesen.

Gold 4 COPD-Patienten wurden nicht in die Studien eingeschlossen, sie profitieren wahrscheinlich eher nicht von der Behandlung, RheOx wird für diese Patienten daher nicht empfohlen.

Die Methode wird außerdem nicht für Patienten mit ausgeprägtem oder schwerem Emphysem empfohlen. Die bisherigen Daten zeigen, dass Patienten mit einem Emphysem gemäß obiger Klassifikation nicht von der Methode profitieren. Ihre Symptome sind wahrscheinlich stärker durch das Emphysem als durch die Schleimbildung bei CB bedingt.

Daraus ergeben sich folgende ICDs:

J41 Einfache und schleimig-eitrige chronische Bronchitis

J41.0 Einfache chronische Bronchitis

J41.1 Schleimig-eitrige chronische Bronchitis

J41.8 Mischformen von einfacher und schleimig-eitriger chronischer Bronchitis

J42 Nicht näher bezeichnete chronische Bronchitis

\* Diese Angaben werden bereits im Rahmen der Bestätigung des Eingangs der Informationen auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

### 3. Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

*Sofern Sie in Abschnitt I Nummer 3 mehrere Medizinprodukte angegeben haben, vervielfältigen Sie dieses Feld Nummer 3 und füllen Sie es je Medizinprodukt aus.*

#### 3.1 Benennung und Beschreibung des in Abschnitt I Nummer 3 angegebenen Medizinprodukts und seiner Einbindung in die angefragte Methode

*Erläutern Sie hierbei insbesondere den Stellenwert des Medizinprodukts im Rahmen des unter Nummer 2.2 beschriebenen Wirkprinzips unter Berücksichtigung der Frage, ob die technische Anwendung der angefragten Methode maßgeblich auf dem Medizinprodukt beruht.*

Die Rejuvenation von schleimproduzierenden Atemwegszellen (Epithel und submuköse Gewebeschichten) wird erreicht, indem nicht-thermische, gezielte gepulste Energie bis zu

einer Tiefe von etwa 400 Mikrometern an das Gewebe abgegeben wird, die im RheOx™ Generator (GTI006) erzeugt und durch den RheOx™ Katheter (GTI005-01 und GTI005-02) übertragen wird. Dies führt zum Zelltod durch osmotische Schwellung und Apoptose. Die architektonische Funktion des Gewebes wird dadurch nicht zerstört, so dass die lokale extrazelluläre Matrix intakt bleibt und die nachfolgende Regeneration des normalisierten Epithels und eine reduzierte Schleimproduktion ermöglicht wird.

Andere ablativ Verfahren wie die Radiofrequenzablation, Kryoablation oder Dampfablation bewirken durch die, gegenüber dem hier verwendeten Medizinprodukt, höhere Energiedosis eine endgültige Zerstörung und Vernarbung des Gewebes, d.h. es erfolgt keine Neubildung und Funktionswiederherstellung des ursprünglichen Gewebes. Damit ist die Durchführung der Methode von dem speziellen Medizinprodukt bzw. von der speziellen Intervention abhängig, da andere Verfahren in dieser Indikation nicht die entsprechende Wirkung erzielen.

### 3.2 Angaben zum Kriterium „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“

#### Einordnung des Medizinprodukts

aktives implantierbares Medizinprodukt gemäß Richtlinie 90/385/EWG (weiter mit 4.)

Medizinprodukt der Klasse III gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG

*Geben Sie an, ob mit dem Einsatz des Medizinprodukts in Funktionen von Organen oder Organsystemen eingegriffen wird. Falls ja, beschreiben Sie, in welche Funktionen eingegriffen wird und zu welchem Ausmaß die Funktionen beeinflusst werden (bspw. Angabe von Dauer, Intensität oder Frequenz der Beeinflussung).*

*Diese Angaben sind für den G-BA relevant um zu prüfen, ob die Anwendung des Medizinprodukts einen besonders invasiven Charakter gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 3 VerfO aufweist. Ein besonders invasiver Charakter liegt bei Anwendung eines Medizinprodukts der Klasse III demnach vor, wenn mit dem Einsatz des Medizinproduktes ein erheblicher Eingriff in wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einhergeht. Erheblich ist ein Eingriff, der die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems langfristig verändert oder ersetzt oder den Einsatz des Medizinprodukts in direktem Kontakt mit dem Herzen, dem zentralen Kreislaufsystem oder dem zentralen Nervensystem zur Folge hat. Für die Bestimmung, ob der Eingriff die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems verändert oder ersetzt, sind nach 2. Kapitel § 30 Absatz 3a Satz 2 VerfO auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.



Medizinprodukt der Klasse IIb gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG

*Erläutern Sie, ob das Medizinprodukt mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt in Funktionen von Organen oder Organsystemen eingreift. Falls ja, beschreiben Sie, in welche Funktionen eingegriffen wird und zu welchem Ausmaß die Funktionen beeinflusst werden (bspw. Angabe von Dauer, Intensität oder Frequenz der Beeinflussung).*

*Diese Angaben sind für den G-BA relevant um zu prüfen, ob die Anwendung des Medizinprodukts einen besonders invasiven Charakter gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 4 VerfO aufweist. Ein besonders invasiver Charakter liegt bei Anwendung eines Medizinprodukts der Klasse IIb demnach vor, wenn das Medizinprodukt mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirkt. Für die Bestimmung, ob der Eingriff die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems verändert oder ersetzt, sind nach 2. Kapitel § 30 Absatz 4a Satz 2 VerfO auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

#### 4. Angaben für die Prüfung der Neuheit des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der angefragten Methode

*Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 1 VerfO weist eine angefragte Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept auf, wenn sich ihr Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet von anderen, in der stationären Versorgung bereits systematisch eingeführten Herangehensweisen (im Folgenden: bereits eingeführte Methoden) wesentlich unterscheidet. Die Neuheit des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der angefragten Methode kann daher sowohl auf einem Unterschied im Wirkprinzip als auch auf einem Unterschied im Anwendungsgebiet beruhen. Vereinfacht betrachtet bedeutet dabei ein „Unterschied im Wirkprinzip“, dass im Rahmen der angefragten Methode bei der gleichen Patientengruppe nunmehr ein gegenüber dem bei den bereits eingeführten Methoden eingesetzten medizinischen Verfahren neues oder wesentlich weiterentwickeltes Verfahren (unter Einsatz des unter Nummer 3 benannten Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse) angewendet werden soll. Ein „Unterschied im Anwendungsgebiet“ bedeutet, dass mit dem medizinischen Verfahren einer bereits eingeführten Methode (unter Einsatz des unter Nummer 3 benannten Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse) nunmehr eine neue, bisher anderweitig behandelte Patientengruppe behandelt werden soll. Nähere Erläuterungen insbesondere zu den Begrifflichkeiten „bereits eingeführte systematische Herangehensweisen“, „Wirkprinzip“ und „Anwendungsgebiet“ finden Sie im 2. Kapitel § 31 VerfO.*

*Aufgrund Ihrer nachfolgenden Angaben prüft der G-BA, ob die von Ihnen angefragte Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept aufweist. In diesem Zusammenhang prüft der G-BA beispielsweise auch die Übertragbarkeit der vorhandenen Erkenntnisse auf den Anwendungskontext der angefragten Methode.*

##### 4.1 Angaben aus Ihrer NUB-Anfrage zur Neuheit der angefragten Methode

**Übertragen Sie nachfolgend die Angaben aus den entsprechenden Feldern Ihrer NUB-Anfrage, wie Sie sie auf dem InEK-Datenportal eingegeben haben.**

##### a) Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?

Die oben beschriebenen derzeitigen Behandlungsoptionen der chronischen Bronchitis mit und ohne COPD mit nicht-medikamentösen und medikamentösen Therapien werden um eine zusätzliche Methode ergänzt. Für die bisherigen Verfahren des SOC gibt es keine OPS-Kodes.

Chirurgische oder bronchoskopisch-interventionelle Verfahren (Coils, Ventile, Gezielte Lungendenervation) sind für Patienten in stark fortgeschrittenem Krankheitsstadium GOLD 4 und schwerem Lungenemphysem vorgesehen. Diese Patienten kommen für diese Methode nicht in Frage.

##### b) Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu, und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?

Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten zielen nicht auf die Zellen ab, die für die überschüssige Schleimproduktion verantwortlich sind. Das einzige Medikament, das für chronische Bronchitis indiziert ist, ist Roflumilast, hat aber ein Nebenwirkungsprofil, das seine Anwendung in der klinischen Praxis einschränkt (Baye 2012).

Die Behandlung mittels gepulster, elektrischer Felder ist ein völlig anderes Wirkprinzip als die medikamentöse Behandlung. Hier wird gezielte Energie bis in eine Tiefe von etwa 400 Mikrometern eingebracht, um die abnormalen schleimproduzierenden Zellen zu zerstören. Dies geschieht indem die zelluläre Hämostase gestört wird, was osmotische Schwellung und Apoptose auslöst. Es werden normale Zellen gebildet, wodurch die Schleimsekretion

reduziert und die Symptome und Behandlungsergebnisse der chronischen Bronchitis verbessert werden.

Bei der Destruktion von Tumoren am Knochen, der Leber, Pankreas, am Rektum, Magen, Nebenniere kommt die irreversible Elektroporation, eine Form der Ablation mittels gepulster, elektrischer Felder, sowohl endoskopisch, also auch offen chirurgisch und laparoskopisch zum Einsatz. An der Lunge erfolgt der Einsatz bisher nur perkutan.

Der Umfang des Einsatzes ist gering (500 Fälle in allen in Indikation), an der Lunge werden nur 8 Fälle berichtet (Quelle: Destatis 2017, G-BA Qualitätsbericht 2017).

Andere Geräte zur irreversiblen Elektroporation- oder Ablation mittels gepulster, elektrischer Felder sind jedoch NICHT für chronische Bronchitis indiziert und nicht speziell auf das Epithel und die submukösen Schichten der Atemwege ausgerichtet. Das RheOx-System verwendet monopolare Energie in einer zweiphasigen Wellenform, die auf die schleimproduzierenden Zellen zugeschnitten ist, mit einer effektiven Reichweite von 0,05 cm und ohne Auswirkungen auf das umliegende Gewebe (Gala Therapeutics 2017d).

Die Elektroporation wird derzeit für die Destruktion von Tumoren eingesetzt und weicht damit grundsätzlich von der Indikation der chronischen Bronchitis und COPD ab.

Damit sind die Voraussetzung für ein neues theoretische wissenschaftliches Konzept gegeben, dass der G-BA in seinem Beschluss vom 06.02.2020 unter BAnz AT 26.02.2020 B3t veröffentlicht hat.

Für 2021 wird daher vom DIMDI auch ein neuer OPS-Code eingeführt.

c) Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?

Es liegen noch keine Informationen vor, wie sich die Methode auf die Verweildauer auswirkt.

d) Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

2020

4.2 Angabe zu den bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode

*a) Benennen und beschreiben Sie in einem ersten Schritt welche medizinischen Verfahren in der Versorgung der unter Nummer 2.3 genannten Patientengruppe bereits angewendet werden. Geben Sie an, welche Informationen für die Anwendung der Verfahren vorliegen: Gibt es Informationen aus Leitlinien oder systematischen Übersichtsarbeiten? Sind für diese medizinischen Verfahren spezifische OPS-Kodes vorhanden?*

Siehe Beschluss zur Beratungsanfrage nach § 137h vom 06.02.2020

*b) Stellen Sie in einem zweiten Schritt dar, ob und wie sich die angefragte Methode von den unter a) beschriebenen Verfahren in ihrem Wirkprinzip unterscheidet. Hierbei können mitunter der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der angefragten Methode, eine veränderte Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten oder andere Eigenschaften und Funktionsweisen des unter Nummer 3 beschriebenen Medizinprodukts relevant sein.*

Siehe Beschluss zur Beratungsanfrage nach § 137h vom 06.02.2020

4.3 Angabe zu Anwendungsgebieten, in denen das Wirkprinzip der angefragten Methode bereits angewendet wird

a) *Benennen und beschreiben Sie in einem ersten Schritt, ob und falls ja bei welchen Patientengruppen das unter Nummer 2.2 genannte medizinische Verfahren der angefragten Methode bereits angewendet wird. Stellen Sie zudem den theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz des medizinischen Verfahrens bei der hier genannten Patientengruppe (bisheriges Anwendungsgebiet) dar. Benennen Sie die wesentliche Datengrundlage für die Anwendung des medizinischen Verfahrens der angefragten Methode bei den hier benannten Patientengruppen. Berücksichtigen Sie dabei insbesondere Informationen aus Leitlinien oder systematischen Übersichtsarbeiten.*

Siehe Beschluss zur Beratungsanfrage nach § 137h vom 06.02.2020

b) *Stellen Sie in einem zweiten Schritt dar, worin der Unterschied zwischen der unter 2.3 beschriebenen Patientengruppe und den unter a) beschriebenen Patientengruppen (beispielsweise im Hinblick auf Krankheit, Krankheitsstadium, Alter, Geschlecht, erwartete oder bezweckte Auswirkung des angewendeten medizinischen Verfahrens) besteht. Falls Sie unter a) keine Patientengruppe benannt haben, kann ein Eintrag hier entfallen.*

Siehe Beschluss zur Beratungsanfrage nach § 137h vom 06.02.2020

## **5. Zusammenfassende Darstellung der Vorteile der Methode im Vergleich zu bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode.**

*Beschreiben Sie nachstehend möglichst kurz und präzise, welche Vorteile die Methode im Vergleich zu bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode bietet.*

*Diese/r postulierte/n Vorteil/e kann/können sich ggü. der in Nummer 4.2 genannten angemessenen Vergleichsintervention(en) etwa durch folgende Eigenschaften ergeben:*

- *Verbesserung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, zur Morbidität und/oder zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität*
- *weniger invasiv oder weniger Nebenwirkungen*
- *Anwendung bei bestimmten Patienten, bei denen bereits verfügbare Verfahren nicht erfolgreich anwendbar sind*

*Sofern die postulierten Vorteile sich zwischen einzelnen Teilindikationen unterscheiden, stellen Sie die jeweiligen Vorteile bitte separat je Teilindikation dar.*

Chronische Bronchitis ist mit einer Vielzahl klinischer Konsequenzen verbunden, u.a. mit einem beschleunigten Rückgang der Lungenfunktion, einem erhöhten Risiko von Exazerbationen, einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einer erhöhten Gesamtmortalität, und gilt daher als irreversibel beeinträchtigende Erkrankung. Darüber hinaus ist die chronische Bronchitis mit einer übermäßigen Abnahme der FEV1 und einem erhöhten Risiko einer COPD-Krankenhauseinweisung verbunden.

Obwohl mehrere pharmakologische Wirkstoffe klinisch zur Behandlung der chronischen Bronchitis eingesetzt werden, gibt es nur wenige oder gar keine Hinweise darauf, dass sie bei chronischer Bronchitis wirksam sind. Die verfügbaren Therapien zielen nicht direkt auf die hypersekretorischen Zellen in den Atemwegen ab, sind nicht wirksam und können zu schweren Nebenwirkungen führen. Das einzige Medikament, das bei chronischer Bronchitis indiziert ist, ist Roflumilast, das schwere gastrointestinale Nebenwirkungen hat, die seine

klinische Anwendung einschränken. Glukokortikoide können die Schleimhypersekretion reduzieren, aber inhalierte Kortikosteroide erhöhen die Lungenentzündungsrate, und orale Kortikosteroide sind bei chronischer Verabreichung mit zahlreichen schweren Nebenwirkungen verbunden.

RheOx behandelt Patienten, bei denen eine chronische Bronchitis diagnostiziert wurde, durch direkte nicht-thermische Ablation der hypersekretorischen Atemwegszellen, wodurch die Schleimsekretion reduziert und die Symptome und Ergebnisse der chronischen Bronchitis verbessert werden.

Daten aus klinischen Studien zur Untersuchung von RheOx unterstützen ein günstiges Sicherheitsprofil ohne gerätebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder unvorhergesehene unerwünschte Gerätewirkungen. Bis heute wurden 61 Patienten in drei verschiedenen Studien mit RheOx behandelt, ohne dass gerätebedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse oder unerwartete unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet wurden. Es wurden 4 schwerwiegende verfahrensbezogene unerwünschte Ereignisse in CS001/CS002 und 1 in CS004 gemeldet. Die am häufigsten berichtete verfahrensbedingte SAE war eine COPD-Exazerbation, die typisch für diese Population ist, die sich einer Bronchoskopie unterzieht. Alle Ereignisse klangen ohne weitere Folgeerscheinungen ab. Darüber hinaus gab es keine signifikanten Veränderungen der Lungenfunktion.

Die Patienten, die in die drei Studien (CS001/CS002, CS003, CS004) eingeschlossen wurden, waren trotz der in den Leitlinien empfohlenen medikamentösen Therapie hochgradig symptomatisch mit einem durchschnittlichen SGRQ-Score von 59,6, 60,1 bzw. 56,2. Der klinische Nutzen von RheOx wurde mit Hilfe gut etablierter und klinisch validierter krankheitsspezifischer Fragebögen gemessen, um die Lebensqualität mit dem COPD Assessment Test (CAT) und dem St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) zu beurteilen. Alle drei Studien zeigten sowohl beim CAT-Score als auch beim SGRQ-Score eine Verbesserung der Lebensqualität nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert. Die CAT-Scores verbesserten sich in den Studien CS001/CS002, CS003 und CS004 im Durchschnitt um jeweils -7,2, -7,5 und -7,9 Punkte. Ebenso verbesserten sich auch die SGRQ-Scores in allen drei Studien mit einer durchschnittlichen Verbesserung von -15,2, -17 bzw. -15,35 Punkten. Diese Verbesserungen übertrafen bei weitem den minimalen Unterschied in der klinischen Bedeutung (MCID) von 2 Punkten für CAT und 4 Punkten für SGRQ. Darüber hinaus zeigte die in der ersten Studie durchgeführte Histopathologie eine signifikante Verringerung der Becherzellhyperplasie, was den Wirkungsmechanismus unterstützt.

Diese klinischen Ergebnisse unterstützen RheOx als Behandlungsoption für Patienten mit chronischer Bronchitis, die trotz leitliniengerechter pharmakologischer Behandlung symptomatisch bleiben.

**6. Erfahrungen bei der Anwendung des Medizinprodukts**

Beschreiben Sie nachstehend, welche Erfahrungen Sie in der bisherigen Anwendung des in Abschnitt I Nummer 3 genannten Medizinprodukts gesammelt haben.

a) Welche Aspekte müssen bei der Handhabung beachtet werden? Haben sich bei der Anwendung besondere Vorteile oder Probleme ergeben? Gibt es bei der Anwendung des Produkts aus Ihrer Sicht spezifische Risiken für Patientinnen und Patienten?

b) Welche Anforderungen für die Anwendung können Sie nach diesen Erfahrungen empfehlen (u. a. die Qualifikation der Ärztinnen und Ärzte und des weiteren medizinischen Personals, spezielles Training (auch des Behandlungsteams), Überwachungsbedarf der Patientinnen oder Patienten, spezielle (Notfall-)Maßnahmen, erforderliche apparativ-technische Rahmenbedingungen)? Bitte begründen Sie die Anforderungen soweit möglich (optionale Angabe)

Zu a) Insgesamt ist die Bedienung des Geräts und die Durchführung der Behandlung sehr einfach und klar. Der Katheter wird direkt an das Oszilloskop angeschlossen, und das Körbchen lässt sich so einheitlich entfalten, dass es sich der Schleimhaut der Atemwege annähert. Sobald der Katheter richtig positioniert ist, betätigt man ein Pedal, und das System synchronisiert sich automatisch mit dem Herzzyklus des Patienten, um das Auftreten von Herzrhythmusstörungen zu verringern, und die Energie wird abgegeben. Darüber hinaus liefert der Generator eine akustische und visuelle Kontrolle der Energieabgabe. Auf Basis der Sicherheit des Systems konnte auch eine Live-Case für den ERS-Kongress (European Respiratory Society Scientific Congress) ohne Schwierigkeiten durchgeführt werden. Das Verfahren ist unkompliziert und sicher, mit einem Risikoprofil, das mit einer Standard-Bronchoskopie vergleichbar ist. Grundsätzlich kann jeder Arzt, der erfahren in der Durchführung von Bronchoskopien ist, das Gerät anwenden.

Zu b) Die von der Firma angebotene Schulung für das Gerät und das System war gründlich. Es ist zu empfehlen, dass das gesamte Behandlungsteam, einschließlich der Anästhesisten, Teil des Schulungsprozesses ist. Zusätzliche Punkte, die hervorgehoben werden sollten, betreffen die Notwendigkeit, während der Behandlung eine niedrige Konzentration des eingeatmeten Sauerstoffs aufrechtzuerhalten. Aus der Sicht der Überwachung und anderer eventuell notwendiger Geräte ist dies im Einklang mit den anderen Bronchoskopieverfahren, die wir durchführen.

**7. Als Volltexte beigefügte Literatur**

*Führen Sie nachfolgend sämtliche von Ihnen in Abschnitt II zitierten Quellen in alphabetischer Reihenfolge des Nachnamens des Erstautors auf Grundlage einer gängigen wissenschaftlichen Formatierung (zum Beispiel Vancouver Style) auf.*

*Diese Quellen sind als Volltexte beizufügen.*

**A. Literaturverzeichnis**

Baye, Jordan (2012): Roflumilast (daliresp): a novel phosphodiesterase-4 inhibitor for the treatment of severe chronic obstructive pulmonary disease. In: *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management* 37 (3), S. 149–161.

Buist, A. Sonia; McBurnie, Mary Ann; Vollmer, William M.; Gillespie, Suzanne; Burney, Peter; Mannino, David M. et al. (2007): International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. In: *The Lancet* 370 (9589), S. 741–750. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4.

Forey, Barbara A.; Thornton, Alison J.; Lee, Peter N. (2011): Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema. In: *BMC pulmonary medicine* 11, S. 36. DOI: 10.1186/1471-2466-11-36.

Gala Therapeutics, Inc. (2017a): CS001 Study Protocol: A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the Gala Airway Treatment System on Patients with Chronic Bronchitis in Australia 2017.

Gala Therapeutics, Inc. (2017b): CS002 Study Protocol: A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the Gala Airway Treatment System on Patients with Chronic Bronchitis 2017.

Gala Therapeutics, Inc. (2017c): CS004: (Protocol) A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the Gala Airway Treatment System on Patients with Chronic Bronchitis in Canada 2017.

Gala Therapeutics, Inc. (2017d): Preclinical Review of the Gala Therapeutics Airway Treatment System.

Gala Therapeutics, Inc. (2019a): CE Certificate\_RheOx\_12JUL2019.

Gala Therapeutics, Inc. (2019b): Clinical Evaluation Report, RheOx with the RheOx Catheter, G3.5.

Gala Therapeutics, Inc. (2019c): CS003: (Protocol) A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the RheOx™ on Patients with Chronic Bronchitis in the United States Study 2019.

Gala Therapeutics, Inc. (2019d): Registry: The RheOx™ Bronchial Rheoplasty for the Treatment of Chronic Bronchitis CE-Mark Registry Study. RheOx European Post-Market Clinical Study. NCT04182841, zuletzt aktualisiert am 21.08.2019, zuletzt geprüft am 13.10.2020.

Gala Therapeutics, Inc. (2020a): Clinical Evaluation Report, RheOx with the RheOx Catheter, G3.5.

Gala Therapeutics, Inc. (2020b): Clinical Study Report, Feasibility Studies CS001 and CS002 2020.

Gala Therapeutics, Inc. (21-OCT-2020a): CS003: (Intermediate Report): A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the RheOx™ on Patients with Chronic Bronchitis in the United States Study 21-OCT-2020.

Gala Therapeutics, Inc. (21-OCT-2020b): CS004: (Intermediate Report): A Feasibility Study: A Safety Evaluation of the Gala Airway Treatment System on Patients with Chronic Bronchitis in Canada 21-OCT-2020.

Gala Therapeutics, Inc. (2020c): RheOx™ Catheter Instructions for Use (IFU). Rev. H.

Gala Therapeutics, Inc. (2020d): The RheSolve Study: A Clinical Evaluation of Bronchial Rheoplasty for the Treatment of the Symptoms of Chronic Bronchitis in Adult Patients with COPD.



Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2016): GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. Updated 2016.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2017): GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. GOLD-2017-German-Pocket-Guide. Bericht 2018.

Kardos, P.; Berck, H.; Fuchs, K-H; Gillissen, A.; Klimek, L.; Morr, H. et al. (2010): Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit akutem und chronischem Husten. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 64 (6), S. 336–373. DOI: 10.1055/s-0029-1244083.

Kardos, P.; Dinh, Q. T.; Fuchs, K-H; Gillissen, A.; Klimek, L.; Koehler, M. et al. (2019): Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 73 (3), S. 143–180. DOI: 10.1055/a-0808-7409.

Kim, Victor; Criner, Gerard J. (2013): Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 187 (3), S. 228–237. DOI: 10.1164/rccm.201210-1843CI.

Kim, Victor; Han, MeiLan K.; Vance, Gwendolyn B.; Make, Barry J.; Newell, John D.; Hokanson, John E. et al. (2011): The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. In: *Chest* 140 (3), S. 626–633. DOI: 10.1378/chest.10-2948.

Langen U, Röhmel J, Ellert U et al. (2007): Chronische Bronchitis. In: *UMID*, S. 5–8.

Meteran, Howraman; Thomsen, Simon Francis; Harmsen, Lotte; Kyvik, Kirsten Ohm; Skytthe, Axel; Backer, Vibeke (2012): Risk of chronic bronchitis in twin pairs discordant for smoking. In: *Lung* 190 (5), S. 557–561. DOI: 10.1007/s00408-012-9397-5.

Robert Koch-Institut (RKI) (2012): GEDA Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. Chronische Bronchitis.

Valipour, A.; Ing, A.; Williamson, J. P.; Saghiaie, T.; Irving, L.; Steinfert, D. et al. (2019a): (FIH) A7037 - First-in-Human Results of Bronchial Rheoplasty: An Endobronchial Treatment for Chronic Bronchitis (CB). Session D94 - COPD: EPIDEMIOLOGY AND THERAPY. Hg. v. American Thoracic Society. ATS International Conference. Online verfügbar unter <https://www.thoracic.org/>, zuletzt aktualisiert am 22.05.2019, zuletzt geprüft am 29.05.2019.

Valipour, Arschang; Fernandez-Bussy, Sebastian; Ing, Alvin J.; Steinfert, Daniel P.; Snell, Gregory I.; Williamson, Jonathan P. et al. (2020): Bronchial Rheoplasty for Treatment of Chronic Bronchitis. Twelve-Month Results from a Multicenter Clinical Trial. ACTRN12617000330347, NCT03107494. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 202 (5), S. 681–689. DOI: 10.1164/rccm.201908-1546OC.

Valipour, Arschang; Ing, Alvin; Williamson, Jonathan; Saghiaie, Tajalli; Steinfert, Daniel; Irving, Lou et al. (2019b): Late Breaking Abstract - Bronchial Rheoplasty For Treatment of Chronic Bronchitis: 6 Month Results from a Prospective Multi-Center Study. In: *European Respiratory Journal* 54 (RCT448). DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.RCT448.

Vogelmeier, C.; Buhl, R.; Burghuber, O.; Criée, C-P; Ewig, S.; Godnic-Cvar, J. et al. (2018): Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 72 (4), S. 253–308. DOI: 10.1055/s-0043-125031.

Vogelmeier, C.; Buhl, R.; Criée, C. P.; Gillissen, A.; Kardos, P.; Köhler, D. et al. (2007): Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch

obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 61 (5), e1-40. DOI: 10.1055/s-2007-959200.

Vogelmeier, Claus F.; Criner, Gerard J.; Martinez, Fernando J.; Anzueto, Antonio; Barnes, Peter J.; Bourbeau, Jean et al. (2017): Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 195 (5), S. 557–582. DOI: 10.1164/rccm.201701-0218PP.

WHO (2019): Chronic respiratory diseases. COPD: Definition. Hg. v. WHO. Online verfügbar unter <https://www.who.int/respiratory/copd/definition/en/>, zuletzt geprüft am 14.08.2019.

## Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V

### Abschnitt III A Medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers und Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (vom Hersteller auszufüllen)

Wird hinsichtlich einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse beruht, erstmalig eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes gestellt, ist das anfragende Krankenhaus gemäß § 137h SGB V verpflichtet, dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zugleich Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu dieser Methode, insbesondere Daten zum klinischen Nutzen und vollständige Daten zu durchgeführten klinischen Studien mit dem Medizinprodukt, sowie zu der Anwendung des Medizinprodukts zu übermitteln. Die Übermittlung der Unterlagen erfolgt im Einvernehmen mit dem Hersteller derjenigen Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse, die in dem Krankenhaus bei der Methode zur Anwendung kommen sollen.

Dieser Abschnitt III A des Formulars zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gemäß § 137h Absatz 1 SGB V dient der Erfassung der für den G-BA relevanten Angaben und Informationen zur Anwendung des Medizinprodukts, die dem Hersteller des Produkts, nicht jedoch dem anfragenden Krankenhaus bekannt sind.

Die Angaben in diesem Abschnitt sollen von Ihnen als **Hersteller** desjenigen Medizinprodukts, das bei der jeweiligen Methode im Krankenhaus zur Anwendung kommen soll, gemacht werden. Sofern dem Krankenhaus vom Hersteller im Rahmen der Einvernehmensherstellung der ausgefüllte und unterzeichnete Abschnitt III A nebst zugehörigen Anlagen zur Verfügung gestellt wurde, leitet das Krankenhaus die Unterlagen im Rahmen der Informationsübermittlung an den G-BA weiter. Alternativ können Sie die Unterlagen auch unmittelbar an den G-BA (ohne Weitergabe an das Krankenhaus) übersenden. Stellen Sie den Abschnitt III A auch in elektronischer Form zur Verfügung.

Die vollständigen Angaben in diesem Abschnitt sind für den G-BA relevant, um zu prüfen, ob die Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V erfüllt sind und um vollumfängliche Informationen zur Bewertung nach § 137h SGB V der angefragten Methode vorliegen zu haben. Die Angaben des Abschnitts III A werden auf der Internetseite des G-BA im Rahmen des Verfahrens zur Einholung weiterer Informationen gemäß § 137h Absatz 1 Satz 3 SGB V veröffentlicht. Daher sind die im Formular eingearbeiteten Angaben so zu machen, dass sie **keine Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse umfassen**. Von einer Veröffentlichung ausgenommen sind die Angaben in Nummer 5 (Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse) sowie die übermittelten Anlagen.

#### Wie wird mit vertraulichen und hoch vertraulichen Unterlagen umgegangen?

*Nehmen Sie bitte keine vertraulichen Informationen in das Formular auf.*

*Ansonsten gilt, dass Unterlagen, die dem G-BA zusammen mit dem ausgefüllten Abschnitt III A zugehen, dem Verwaltungsgeheimnis unterliegen. Das heißt, sie werden grundsätzlich vertraulich behandelt (§ 27 der Geschäftsordnung des G-BA [GO]).*

*Einem gegenüber dem allgemeinen Grundsatz der Vertraulichkeit verstärkten Schutz unterliegen sogenannte „hoch vertrauliche Informationen“, also solche, die von Ihnen*

*gesondert als Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse gekennzeichnet wurden. Stellen Sie sicher, dass Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse, die in Ihren eingereichten Unterlagen enthalten sind, eindeutig als solche identifiziert werden können. Behalten Sie bei Ihren Angaben stets im Blick, dass entsprechend gekennzeichnete Informationen aufgrund der Anforderungen an die Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Entscheidungen des G-BA ebenso wie unveröffentlichte Studien möglicherweise nicht in die Nutzenbewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V einbezogen werden können (Näheres dazu finden Sie im 2. Kapitel § 19 VerfO).*

*Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, können Sie auch unmittelbar an den G-BA (ohne Weitergabe an das Krankenhaus) übermitteln.*

*Der Umgang mit hoch vertraulichen Informationen ist in der Vertraulichkeitsschutzordnung des G-BA (Anlage II der GO) geregelt. Insbesondere dürfen gemäß § 2 Satz 2 der Vertraulichkeitsschutzordnung hoch vertrauliche Informationen unter besonderen Sicherungsvorkehrungen nur Personen bekannt gegeben oder zugänglich gemacht werden, die hierzu berechtigt sind und die diese aufgrund ihrer Zuständigkeit und Aufgabe kennen müssen.*

*Daher sind die im Formular eingearbeiteten Angaben so zu machen, dass sie **keine Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten**.*

<b>1.</b>	<b>Angaben zum Hersteller und zum Medizinprodukt</b>
1.1	Name des Herstellers
	Gala Therapeutics Inc.
1.2	Anschrift
	1531 Industrial Road   San Carlos, CA 94070   USA
1.3	Name des Medizinprodukts
	Entsprechend der IFU (Gala Therapeutics 2020c): RheOx™ Catheter (GTI005-01 and GTI005-02) RheOx™ Generator (GTI006)
1.4	Informationen zum Inverkehrbringen
	<i>Fügen Sie den Scan oder die Kopie des aktuellen Nachweises der Erfüllung der Voraussetzungen für das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme gemäß § 6 des Gesetzes über Medizinprodukte (MPG) mit ersichtlicher Gültigkeitsdauer und ausstellender benannter Stelle bei. Übermitteln Sie außerdem, falls vorhanden, weitere Dokumente, die die Funktionsweise des Medizinprodukts illustrieren.</i>
a)	Gültigkeitsdauer
	11. Juli 2022 (eingeschlossen) (Gala Therapeutics 2019a)
b)	Benannte Stelle
	Notified Body NB 0459 GMED France (Gala Therapeutics 2019a)
c)	Zweckbestimmung
	<i>Gemäß Artikel 2 Nummer 12 der Verordnung (EU) 2017/745 bezeichnet die Zweckbestimmung die Verwendung, für die ein Produkt entsprechend den Angaben des Herstellers auf der Kennzeichnung, in der Gebrauchsanweisung oder dem Werbe- oder Verkaufsmaterial bzw. den Werbe- oder Verkaufsangaben und seinen Angaben bei der klinischen Bewertung bestimmt ist.</i>
	Das RheOx™ System mit dem RheOx™ Katheter ist indiziert für die Ablation von Bronchialepithel und Schleimhaut zur Behandlung von Symptomen der chronischen Bronchitis bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD Grad 1-3 (Gala Therapeutics 2020c).
1.5	Zulassungsstatus international
	<i>Herstellerseitige Darstellung des internationalen Zulassungsstatus inklusive der zugelassenen Zweckbestimmung/Anwendungsgebiete mit Nachweis (ggf. unter Angabe der Ablehnungsgründe bei Versagen oder Entziehung der Zulassung).</i>
	RheOx ist für die chronische Bronchitis CE-zertifiziert. Es sind keine anderen Länderzulassungen oder Zulassungen für zusätzliche Indikationen vorhanden.
<b>2.</b>	<b>Ansprechpartnerin / Ansprechpartner</b>
2.1	Name
	Frau Michelle Machuca

2.2	Anschrift
1531 Industrial Road   San Carlos, CA 94070   USA	
2.3	E-Mail
<a href="mailto:mmachuca@galatherapeutics.com">mmachuca@galatherapeutics.com</a>	
2.4	Telefon- und Telefaxnummer
M: +1 (832) 723-7021	

### 3. Liste aller nach § 3 MPSV gemeldeten und dem Hersteller bekannten Vorkommnisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

Bitte listen Sie nachstehend die Vorkommnisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie ggf. die Maßnahmen, die im Zusammenhang mit einem Vorkommnis oder einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (gemäß der Begriffsbestimmungen entsprechend § 2 MPSV) eingeleitet wurden sowie präventiv ergriffene Maßnahmen zum unter Nummer 1 genannten Medizinprodukt auf. Hierbei sind auch Veröffentlichungen auf der Internetseite des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu berücksichtigen.

Vorkommnis (inklusive Bewertung [z. B. Anwender- oder Produktionsfehler]) / unerwünschtes Ereignis, Grund für präventive Maßnahme	Art der Maßnahme entsprechend der MEDDEV 2.12-1 rev 6 (einschließlich Einordnung korrektiv/präventiv)
---	---

Eine Liste der SAEs zu den klinischen Studien CS001 und CS002 findet sich im CER unter (Gala Therapeutics 2020a, S. 58) Während der 12-monatigen Nachbeobachtungsphase wurden keine gerätebedingten SAEs gemeldet. Innerhalb von 12 Monaten wurden vier verfahrensbedingte SAEs gemeldet, von denen drei (COPD Exazerbation, Schleimhautvernarbung und Lungenentzündung) während der 30-tägigen Erholungsphase nach der Behandlung und eines (COPD Exazerbation) innerhalb der dreimonatigen Nachbeobachtungszeit auftraten. Alle vier Ereignisse sind ohne Folgeerscheinungen abgeklungen. Eine Liste der SAEs zur Studie CS004 findet sich im CER unter (Gala Therapeutics 2020a, S. 66) Es trat eine schwerwiegende COPD Exazerbation auf, die möglicherweise im Zusammenhang mit dem Gerät und dem Verfahren steht. Eine Liste der SAEs zur Studie CS003 findet sich im CER unter (Gala Therapeutics 2020a, S. 73). Keines der berichteten SAEs stand mit dem Gerät oder dem Verfahren in Zusammenhang.

In einem aktualisierten Bericht für CS003 (CS003 Study Update Report 21OCT2020, S. 10) werden die SAEs auf 24 Monate

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

ausgeweitet. Zwei weitere SAEs (Lungenembolie und erhöhte Atemnot) wurden innerhalb von 24 Monaten gemeldet. Diese beiden Ereignisse hingen weder mit dem Gerät noch mit dem Verfahren zusammen.	
--	--

#### 4. Angaben zur klinischen Bewertung

*Fügen Sie die vollständigen klinischen Daten (klinische Prüfungen inklusive Updates zur klinischen Nachbeobachtung, sonstige Studien, sonstige veröffentlichte oder unveröffentlichte Berichte) im Volltext bei.*

4.1 Herstellerseitige Beschreibung der klinischen Daten, die die Eignung des Medizinprodukts für den vorgesehenen Verwendungszweck zeigen (insbesondere Darstellung, ob die klinischen Daten aus einer klinischen Prüfung oder aus sonstigen in der wissenschaftlichen Fachliteratur wiedergegebenen Studien über ein ähnliches Produkt [Literaturbewertung] entsprechend § 3 Nummer 25 MPG stammen)

Das RheOx™-Verfahren wurde bisher in 61 Patienten in 3 klinischen Studien untersucht, CS001/CS002 (N=30, publiziert in 2020), CS003 (N=21, Follow-Up läuft noch), CS004 (N=10, Follow-Up läuft noch).

Die vollständigen 12-Monats-Ergebnisse der RheOx Multi-Center-Studie (CS001/CS002) werden von Valipour (Valipour et al. 2020) wie folgt beschrieben:

Die bronchiale Rheoplastie wurde bei allen 30 Patienten durchgeführt [63% männlich, Durchschnittsalter 67 (Standardabweichung 7,4), postbronchodilatorisches forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde 65% (21%)]. Die Patienten, die in die klinischen Studien (CS001 und CS002) aufgenommen wurden, stellen eine hochsymptomatische Studienpopulation mit einem durchschnittlichen SGRQ-Score von 59,6 und einem durchschnittlichen CAT-Score von 25,6 dar, obwohl fast alle Patienten mit einer leitliniengerechten medikamentösen Therapie (LABA, LAMA und/oder ICS) eingestellt sind. Sicherheitsdaten haben gezeigt, dass das Verfahren gut verträglich ist. Es gab keine geräte- und 4 verfahrensbezogene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Das am häufigsten gemeldete SAE war die Exazerbation der COPD, die bei 13% der Patienten auftrat, was für diese Population, die sich einer Bronchoskopie unterzieht, typisch ist. Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden im Laufe des Follow-Ups gelöst. Es ergaben sich keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich der Lungenfunktion.

Der klinische Nutzen für Patienten nach der RheOx-Behandlung wurde durch die Bewertung der Lebensqualitäts-Scores SGRQ und CAT gemessen. Diese Instrumente sind etablierte und klinisch validierte krankheitsspezifische Fragebögen, welche die Lebensqualität von Patienten mit COPD bewerten.

Die durchschnittlichen Verringerungen von CAT und SGRQ Score gegenüber den Ausgangswerten betragen -7,0 (p=0,0008) und -15,2 (p=0,0003) Punkte, was den minimalen klinisch relevanten Unterschied (minimally clinically important Difference MCID) übertraf (-4 Punkte für SGRQ, -2 Punkte für CAT). Die Histologie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der Becherzellhyperplasie (p<0,001).

Diese Studie liefert Sicherheits- und die ersten Ergebnisse zur Wirksamkeit der Bronchialrheoplastie bei Patienten mit symptomatischer chronischer Bronchitis.

Die Interimsdaten aus CS003 und CS004 stimmen mit den Ergebnissen aus CS001/CS002 überein:

Im Rahmen der CS003 wurden 21 Patienten mit einer bilateralen bronchialen Rheoplastie behandelt. 15 Patienten haben bisher einen 12-monatigen Follow-Up abgeschlossen. Es wurden keine geräte- oder verfahrensbezogenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gemeldet. Es wurden klinisch signifikante Verbesserungen sowohl des CAT als auch des SGRQ Scores gemessen, durchschnittlich  $-7,47 \pm 5,3$  bzw.  $-17 \pm 13,06$  (Gala Therapeutics 21-OCT-2020a).

10 Patienten wurden in die CS004 Studie eingeschlossen. 7 Patienten haben den 12-monatigen Follow-Up abgeschlossen. Eine COPD-Exazerbation trat während der Erholungsphase der Behandlung auf, die möglicherweise mit dem Gerät und dem Verfahren zusammenhing. Es wurden klinisch signifikante Verbesserungen sowohl des CAT als auch des SGRQ Scores gemessen, durchschnittlich  $-7,86 \pm 8,45$  bzw.  $-15,35 \pm 19,94$  (Gala Therapeutics 21-OCT-2020b).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die endoskopische Ablation mittels kurzgepulster, elektrischer Felder mit RheOx eine sichere Methode mit positivem Nutzen-Risiko-Profil für die Behandlung von Patienten mit chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD (GOLD 1-3) darstellt und ein hohes Potential hat, die Behandlung der Patienten zu verbessern.

#### 4.2 Herstellerseitige Beschreibung des Nutzen-/Risiko-Verhältnisses nach § 19 MPG

Bis zum 31. März 2020 wurden 61 Patienten in die OUS Gala Machbarkeitsstudien aufgenommen und behandelt (122 Behandlungen) (Gala Therapeutics 2020a). Bei 54 dieser Patienten ist die Nachverfolgung nach 3 Monaten, bei 50 Patienten nach 6 Monaten und bei 34 Patienten nach 12 Monaten durchgeführt worden. Follow-up der Studien gemäß Protokoll CS003 and CS004 laufen noch. So bilden die Ergebnisse der abgeschlossenen Studien CS001 und CS002 die primäre Grundlage für die Bewertung des Nutzen/Risiko-Profiles der RheOx-Behandlung von Patienten mit chronischer Bronchitis. Die Interimsdaten aus CS003 und CS004 stimmen mit den Ergebnissen aus CS001/CS002 überein.

Die Patienten, die in die klinischen Studien (CS001 und CS002) aufgenommen wurden, stellen eine hochsymptomatische Studienpopulation mit einem durchschnittlichen SGRQ-Score von 59,6 und einem durchschnittlichen CAT-Score von 25,6 dar, obwohl fast alle Patienten mit einer leitliniengerechten medikamentösen Therapie (LABA, LAMA und/oder ICS) eingestellt sind. Im Gegensatz zu anderen COPD-Studien, die eine überwiegend emphysembasierte Population aufnahmen, zeigten die Patienten eine relativ gut erhaltene Lungenfunktion (mittleres FEV1 65,0% des vorhergesagten Wertes).

Der klinische Nutzen für Patienten nach der RheOx-Behandlung wurde durch die Bewertung der Lebensqualitäts-Scores SGRQ und CAT gemessen. Diese Instrumente sind etablierte und klinisch validierte krankheitsspezifische Fragebögen, welche die Lebensqualität von Patienten mit COPD bewerten, für beide wurden die minimalen klinisch relevanten Unterschiede (minimally clinically important Difference MCID) erreicht oder übertroffen. (4 Punkte für SGRQ, 2 Punkte für CAT). Die durchschnittlichen Verbesserungen 6 Monate nach Abschluss der zweiten Ablation mittels gepulster, elektrischer Felder lagen bei 14,6 Punkten in SGRQ und 7,9 Punkten in CAT, weit über den entsprechenden MCIDs. Diese Vorteile wurden auch im langfristigen Follow-up beibehalten, mit einer durchschnittlichen Verbesserung von 15,2 Punkten in SGRQ und 7,0 Punkten in CAT nach 12 Monaten. Responder-Analysen haben gezeigt, dass der klinische Nutzen von den Patienten auch subjektiv bestätigt wird, wobei 70% der Patienten die



MCID in SGRQ erreichen oder übertreffen und 77% mindestens eine Verbesserung des MCID-Levels bei CAT nach 6 Monaten zeigen. Nach 12 Monaten waren 72% der Patienten Responder gemessen via SGRQ und 69% gemessen mittels CAT.

RheOx™ bietet somit einen erheblichen klinischen Nutzen für die Zielpopulation.

Sicherheitsdaten, die in den klinischen Studien (CS001, CS002) während 12 Monaten gesammelt wurden, haben gezeigt, dass das Verfahren gut verträglich ist. Wie für eine Studienpopulation von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer Bronchitis erwartet, war die Mehrheit der unerwünschten Ereignisse respiratorisch bedingt und in einer Patientengruppe mit Bronchitis und COPD, die sich mehreren Bronchoskopien unterzieht, zu erwarten.

Ungefähr 37% der Patienten berichteten über mindestens 1 SAE im Rahmen der 12-monatigen Nachbeobachtung, von denen keines gerätebezogen war und 4 verfahrensbezogen waren. Das am häufigsten gemeldete SAE war die Exazerbation der COPD, die bei 13% der Patienten auftrat, was für diese Population, die sich einer Bronchoskopie unterziehen musste, typisch ist. Die häufigsten geräte- und/oder verfahrensbedingten nicht schwerwiegenden AEs waren Hämoptyse (47% der Patienten; 21 Ereignisse bei 14 Patienten), Halsschmerzen (33%; 11 Ereignisse bei 10 Patienten) und die COPD-Exazerbation (30%; 13 Ereignisse bei 9 Patienten).

Die Risikomanagementakte spiegelt die Ergebnisse der klinischen Studien von RheOx wider. Die Überprüfung dieser Akte kommt zu dem Schluss, dass die Risiken für den Patienten bei der bronchialen Rheoplastie im Vergleich zum derzeitigen Stand der Technik bei der Behandlung chronischer Bronchitis akzeptabel sind, wenn sie gegen die beabsichtigten Vorteile abgewogen werden und mit einem hohen Maß an Gesundheits- und Sicherheitsschutz vereinbar sind.

Vor dem Hintergrund dieser Daten ist das Nutzen-Risiko-Profil für RheOx bei der Behandlung von Symptomen aufgrund chronischer Bronchitis klar positiv. Verbleibende Risiken und Unsicherheiten sind akzeptabel, da es keine verfügbaren alternativen Therapien gibt, die sich bei der Behandlung chronischer Bronchitis als wirksam erwiesen haben.

Darüber hinaus wird erwartet, dass durch ein fortgesetztes langfristiges Follow-up in den klinischen Studien, kombiniert mit Nachbeobachtungen und Studien nach Markteintritt, weitere Daten zu Art, Ausmaß/Schwere, Wahrscheinlichkeit und Dauer sowohl der Nutzeneffekte als auch der unerwünschten Nebenwirkungen der bronchialen Rheoplastie erhoben werden, welche die gemessenen Effekte bestätigen und den endgültigen Nachweis des Nutzens der Methode erbringen werden (Gala Therapeutics 2020a, S. 85–86).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die bronchiale Rheoplastie mittels RheOx eine sichere Methode mit positivem Nutzen-Risiko-Profil für die Behandlung von Patienten mit chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD (GOLD 1-3) darstellt und ein hohes Potential hat, die Behandlung der Patienten zu verbessern.

## 6. Anlagen

*Führen Sie nachfolgend sämtliche in diesem Abschnitt zitierten Quellen sowie mögliche weitere Anlagen (z. B. technische Gebrauchsanweisung, Benutzerhandbuch, unveröffentlichte Studienergebnisse) in alphabetischer Reihenfolge des Nachnamens des Erstautors auf Grundlage einer gängigen wissenschaftlichen Formatierung (z. B. Vancouver Style) auf. Alle hier genannten Quellen sind als Anlagen zu übermitteln.*

Siehe Anlage V Abschnitt II Punkt 7.

## 7. Unterschrift

Hiermit erklärt der unter Nummer 1 genannte Medizinproduktehersteller,

- dass die Inhalte des Abschnitts III A vollständig und richtig sind,
- dass der Abschnitt III A vollständige Daten zu durchgeführten klinischen Studien mit dem Medizinprodukt enthält,
- dass die Hinweise zu Beginn des Abschnitts III A zur Kenntnis genommen wurden,
- dass der Abschnitt III A keine Betriebs- oder Geschäftsgeheimnisse enthält und dass Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, entsprechend der Hinweise zu Beginn des Abschnitts gekennzeichnet wurden,
- dass es der Veröffentlichung der Einträge im Formular anlässlich des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen gemäß 2. Kapitel § 35 VerfO zustimmt und dass der Veröffentlichung keine Rechte Dritter (insbesondere Urheberrechte und Datenschutzrechte) entgegenstehen.

Datum	Name der Unterzeichnerin/des Unterzeichners	Unterschrift
30. Oktober 2020	Markus Rathmayer	

## Formular zur Erklärung des Einvernehmens zur Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V Abschnitt III B

### Abschnitt III B Erklärung des Einvernehmens des Medizinprodukteherstellers

Die Angaben unter den Nummern 1 und 2 sind von dem anfragenden Krankenhaus, das eine erstmalige NUB-Anfrage zu der unter 3.2 genannten Methode gestellt hat (im Folgenden: Krankenhaus), zu machen.

Die Angaben unter den Nummern 3 bis 5 in diesem Abschnitt sind **vom Hersteller** desjenigen Medizinprodukts hoher Risikoklasse zu machen, auf dem die technische Anwendung der unter 3.2. genannten Methode (im Folgenden: Methode) maßgeblich beruht und welches bei dieser Methode im Krankenhaus zur Anwendung kommen soll.

*Beruht die technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz **verschiedenartiger Medizinprodukte** hoher Risikoklasse, hat mindestens einer der betroffenen Hersteller je verschiedenartigen Medizinprodukt sein Einvernehmen nach diesem Formular zu erteilen.*

<b>1.</b>	<b>Krankenhaus</b>
1.1	Name
	Thoraxklinik-Heidelberg gGmbH der Universitätsklinik Heidelberg
1.2	Anschrift
	Röntgenstraße 1, 69126 Heidelberg
<b>2.</b>	<b>Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage)</b>
	<i>Beachten Sie bitte, dass die folgenden Angaben mit denen im Abschnitt I Nummer 4.2 a) und b) übereinstimmen sollen.</i>
2.1	Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode*
	Endoskopische Ablation mittels kurz-gepulster, elektrischer Felder von mucosa-produzierenden Atemwegszellen bei chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD
2.2	Alternative Bezeichnung(en) der Methode
	Bronchiale Rheoplastie. Endoskopische Ablation mittels gepulster, elektrischer Felder von schleimproduzierenden Atemwegszellen (Epithel und submuköse Gewebeschichten) bei Patienten mit moderater oder schwerer chronischer Bronchitis mit oder ohne COPD (GOLD 1-3)

Die folgenden Nummern 3 bis 5 sind vom Hersteller auszufüllen.

<b>3. Angaben zum Hersteller und zum Medizinprodukt</b>	
3.1	Name des Herstellers
	Gala Therapeutics Inc.
3.2	Anschrift
	1531 Industrial Road   San Carlos, CA 94070   USA
3.3	Name des Medizinprodukts
	<i>Fügen Sie den Scan oder die Kopie des aktuellen Nachweises der Erfüllung der Voraussetzungen für das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme gemäß § 6 des Gesetzes über Medizinprodukte (MPG) mit ersichtlicher Gültigkeitsdauer und ausstellender Benannter Stelle bei.</i>
	Entsprechend der IFU (Gala Therapeutics 2020c): RheOx™ Catheter (GTI005-01 and GTI005-02) RheOx™ Generator (GTI006)

<b>4. Ansprechpartnerin / Ansprechpartner</b>	
4.1	Name
	Frau Michelle Machuca
4.2	Anschrift
	1531 Industrial Road   San Carlos, CA 94070   USA
4.3	E-Mail
	<a href="mailto:mmachuca@galatherapeutics.com">mmachuca@galatherapeutics.com</a>
4.4	Telefon- und Telefaxnummer
	M: +1 (832) 723-7021

<b>5. Erklärung des Einvernehmens</b>		
<p>Hiermit erklärt der unter Nummer 3 genannte Medizinproduktehersteller sein Einvernehmen dazu, dass die Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu der angegebenen Methode von dem anfragenden Krankenhaus an den G-BA übermittelt werden.</p> <p>Der ausgefüllte und unterzeichnete Abschnitt III A nebst Anlagen wird von dem unter Nummer 3 genannten Medizinproduktehersteller</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> dem Krankenhaus für die Informationsübermittlung an den G-BA zur Verfügung gestellt.</p> <p><input type="checkbox"/> unmittelbar an den G-BA (in Kopie an das Krankenhaus) übermittelt.</p>		
<b>Datum</b>	<b>Name der Unterzeichnerin / des Unterzeichners</b>	<b>Unterschrift</b>
30. Oktober 2020	Markus Rathmayer	
Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.		

**Abschnitt IV Eckpunkte einer möglichen Erprobungsstudie (optional auszufüllen)**

Ein mögliches Ergebnis der Bewertung des Nutzens durch den G-BA kann sein, dass weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als belegt anzusehen ist (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V). In diesem Fall hat der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem entsprechenden Beschluss über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V zu entscheiden.

In diesem Abschnitt können Sie **optional** mögliche Eckpunkte einer Erprobungsstudie darlegen. Die hier dargelegten Eckpunkte werden bei der Konzeption der Erprobungsstudie berücksichtigt. Beachten Sie dabei bitte, dass die mit den Eckpunkten zu skizzierende Erprobungsstudie eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau (vgl. 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerfO) bezweckt. Für die Angaben zu den Eckpunkten sind klinisch-wissenschaftliche Begründungen wichtig.

Angaben in diesem Abschnitt haben keinen Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung. Der G-BA ist jedoch sehr an Informationen in diesem Bereich interessiert, insbesondere für den Fall, dass von Fachgesellschaften, Studiengruppen oder einzelnen Krankenhäusern bereits konkrete Studienkonzepte zur angefragten Methode in der Entwicklung befindlich sind. Die Informationen können dazu beitragen, dass die Erstellung einer Erprobungs-Richtlinie erleichtert wird.

Bei der Darlegung möglicher Eckpunkte beachten Sie bitte folgende Aspekte:

- Die Anforderungen an die Erprobung nach § 137e SGB V haben unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu gewährleisten.
- Die Erprobung ist in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist.

Unter Punkt A können Sie daher mögliche Eckpunkte einer Studie benennen, die den Nutzenbeleg erbringen soll.

**A. Mögliche Eckpunkte einer Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll****1. Fragestellung**

*Formulieren Sie hier die Fragestellung der Erprobungsstudie unter kurzer Benennung der Zielpopulation, der Intervention und der Kontrollintervention sowie der Endpunkte.*

Die Eckpunkte der Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll, befindet sich in der Registrierungsphase und dem Studienprotokoll (Gala Therapeutics 2020d) zu entnehmen. Dies gilt auch für alle weiteren Punkte unter IV.A.

**2.. Studienpopulation**

*Die Angaben in Abschnitt II Nummer 2.3 können hier, soweit erforderlich, konkretisiert werden; Abweichungen (z. B. im Sinne von Ein- und Ausschlusskriterien) gegenüber dem Anwendungsgebiet in Abschnitt II Nummer 2.3 bedürfen der Begründung.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

**3. Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)**

*Hier können Sie die in Abschnitt II Nummer 2.2 gemachten Angaben zur Intervention konkretisieren. Beschreiben und begründen Sie zudem auf Grundlage Ihrer Angaben in Abschnitt II Nummer 4.2a) die angemessene Vergleichsintervention für die mögliche Erprobungsstudie.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

**4. Endpunkte**

*Benennen Sie einen patientenrelevanten primären Endpunkt. Schätzen Sie bezogen auf den primären Endpunkt den erwarteten Effekt begründet ab und legen Sie die klinische Relevanz des Effekts dar. Zudem sind mögliche weitere Endpunkte (sekundäre Endpunkte) sowie erwartete unerwünschte Ereignisse zu benennen. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt valide Erhebungsinstrumente und -methoden.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

**5. Studientyp**

*Die Studie muss geeignet sein, eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau zu erlauben.*

*Hierbei soll es sich soweit möglich, um eine Studie der Evidenzstufe I gemäß 2. Kapitel § 11 VerFO mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) handeln. Bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen kann es unmöglich oder unangemessen sein, Studien dieser Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen. Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch - auch unter Berücksichtigung der jeweiligen medizinischen Notwendigkeit - zum Schutz der Patientinnen und Patienten umso mehr einer Begründung je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird. Dafür ist der potenzielle Nutzen einer Methode, insbesondere gegen die Risiken der Anwendung bei Patientinnen oder Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen. Hierbei ist insbesondere sicherzustellen, dass die methodischen Anforderungen an die Studiendurchführung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität so ausgestaltet werden, dass sie hinreichend praktikabel sind.*

*Falls eine randomisierte kontrollierte Studie für die Erprobung nicht in Frage kommt, ist das zu begründen und darzulegen, wie mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses vermieden werden sollen.*

*Legen Sie Maßnahmen dar, mit denen eine effektive Verblindung gewährleistet werden kann.*

*Spezifische Besonderheiten (z. B. mehr als 2 Behandlungsarme, Crossover- oder faktorielles Design, Nicht-Unterlegenheitsstudie etc.) sind spezifisch darzustellen und ggf. zu begründen.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

**6. Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität**

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

**7. Fallzahlabeschätzung und Studiendauer**

*Nehmen Sie basierend auf dem unter Nummer 3 dargestellten erwarteten Effekt bezogen auf den primären Endpunkt eine vorläufige Fallzahlschätzung vor.*

*Geben Sie die geschätzte Studiendauer einschließlich der Nachbeobachtungszeit (ungefährer Zeitablaufplan untergliedert in Rekrutierung - Intervention - Beobachtung - Auswertung) sowie Erhebungszeitpunkte für die unter 3. benannten Endpunkte an. Das Follow-up ist unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs und der erwarteten Effekte zu begründen. Nehmen Sie anhand der Fallzahlplanung eine Abschätzung des Rekrutierungszeitraums vor und legen Sie das Vorgehen zur Rekrutierung der Studienteilnehmer dar.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

**8. Studienkosten**

*Eine erste Schätzung der möglichen Kosten einer Erprobungsstudie unter Berücksichtigung*

der Ausführungen unter Nummer 1 bis 7 kann angegeben werden.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

### **9. Als Volltexte beigefügte Literatur**

*Führen Sie nachfolgend sämtliche von Ihnen in Abschnitt IV zitierten Quellen in alphabetischer Reihenfolge des Nachnamens des Erstautors auf Grundlage einer gängigen wissenschaftlichen Formatierung (zum Beispiel Vancouver Style) auf.*

*Diese Quellen sind als Volltexte beizufügen.*

Klicken Sie hier, um das Literaturverzeichnis einzugeben.



**Abschnitt V    Unterschrift**

Hiermit erklärt das Krankenhaus,

- dass die von ihm getätigten Angaben vollständig und richtig sind,
- dass die Hinweise zu Beginn des Formulars zur Kenntnis genommen wurden,
- dass das Formular keine Betriebs- oder Geschäftsgeheimnisse enthält und dass etwaige Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, entsprechend der Allgemeinen Hinweise gekennzeichnet und auf der DVD abgespeichert wurden und
- dass es der Veröffentlichung der Einträge im Formular anlässlich des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen gemäß 2. Kapitel § 35 VerfO zustimmt und dass der Veröffentlichung keine Rechte Dritter (insbesondere Urheberrechte und Datenschutzrechte) entgegenstehen. Ausgenommen von der Veröffentlichung sind die Angaben zum anfragenden Krankenhaus in Abschnitt I Nummer 1 und 2, sofern das Krankenhaus der Veröffentlichung dieser Angaben nicht zugestimmt hat, sowie die eingereichten Anlagen.

<b>Datum</b>	<b>Name der Unterzeichnerin / des Unterzeichners</b>	<b>Unterschrift*</b>
30. Oktober 2020	Markus Rathmayer	

\* *Eine für das Krankenhaus im Umfang der vorstehenden Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 SGB V vertretungsberechtigte Person oder eine von ihr bevollmächtigte Person muss die Unterschrift leisten. Fehlt es an einer solchen Unterschrift, gilt die Information als nicht eingegangen.*

**Abschnitt V    Unterschrift**

Hiermit erklärt das Krankenhaus,

- dass die von ihm getätigten Angaben vollständig und richtig sind,
- dass die Hinweise zu Beginn des Formulars zur Kenntnis genommen wurden,
- dass das Formular keine Betriebs- oder Geschäftsgeheimnisse enthält und dass etwaige Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, entsprechend der Allgemeinen Hinweise gekennzeichnet und auf der DVD abgespeichert wurden und
- dass es der Veröffentlichung der Einträge im Formular anlässlich des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen gemäß 2. Kapitel § 35 VerfO zustimmt und dass der Veröffentlichung keine Rechte Dritter (insbesondere Urheberrechte und Datenschutzrechte) entgegenstehen. Ausgenommen von der Veröffentlichung sind die Angaben zum anfragenden Krankenhaus in Abschnitt I Nummer 1 und 2, sofern das Krankenhaus der Veröffentlichung dieser Angaben nicht zugestimmt hat, sowie die eingereichten Anlagen.

Datum	Name der Unterzeichnerin / des Unterzeichners	Unterschrift*
30. Oktober 2020	Markus Rathmayer	<i>id. Martinus Rathmayer</i>

\* Eine für das Krankenhaus im Umfang der vorstehenden Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 SGB V vertretungsberechtigte Person oder eine von ihr bevollmächtigte Person muss die Unterschrift leisten. Fehlt es an einer solchen Unterschrift, gilt die Information als nicht eingegangen.

inspiring-health   
 inspiring-health GmbH  
 Waldmeisterstr. 72  
 D-80935 München  
 www.inspiring-health.de

**7. Unterschrift**

Hiermit erklärt der unter Nummer 1 genannte Medizinproduktehersteller,

- dass die Inhalte des Abschnitts III A vollständig und richtig sind,
- dass der Abschnitt III A vollständige Daten zu durchgeführten klinischen Studien mit dem Medizinprodukt enthält,
- dass die Hinweise zu Beginn des Abschnitts III A zur Kenntnis genommen wurden,
- dass der Abschnitt III A keine Betriebs- oder Geschäftsgeheimnisse enthält und dass Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, entsprechend der Hinweise zu Beginn des Abschnitts gekennzeichnet wurden,
- dass es der Veröffentlichung der Einträge im Formular anlässlich des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen gemäß 2. Kapitel § 35 Verfo zustimmt und dass der Veröffentlichung keine Rechte Dritter (insbesondere Urheberrechte und Datenschutzrechte) entgegenstehen.

Datum	Name der Unterzeichnerin/des Unterzeichners	Unterschrift
30. Oktober 2020	Markus Rathmayer	<i>n.A. i. A. Markus Rathmayer</i>

**inspiring-health**   
 inspiring-health GmbH  
 Waldmeisterstr. 72  
 D-80935 München  
 www.inspiring-health.de

<b>3. Angaben zum Hersteller und zum Medizinprodukt</b>
3.1 Name des Herstellers
Gala Therapeutics Inc.
3.2 Anschrift
1531 Industrial Road   San Carlos, CA 94070   USA
3.3 Name des Medizinprodukts
<i>Fügen Sie den Scan oder die Kopie des aktuellen Nachweises der Erfüllung der Voraussetzungen für das Inverkehrbringen und die Inbetriebnahme gemäß § 6 des Gesetzes über Medizinprodukte (MPG) mit ersichtlicher Gültigkeitsdauer und ausstellender Benannter Stelle bei.</i>
Entsprechend der IFU (Gala Therapeutics 2020c): RheOx™ Catheter (GTI005-01 and GTI005-02) RheOx™ Generator (GTI006)

<b>4. Ansprechpartnerin / Ansprechpartner</b>
4.1 Name
Frau Michelle Machuca
4.2 Anschrift
1531 Industrial Road   San Carlos, CA 94070   USA
4.3 E-Mail
<a href="mailto:mmachuca@galatherapeutics.com">mmachuca@galatherapeutics.com</a>
4.4 Telefon- und Telefaxnummer
M: +1 (832) 723-7021

<b>5. Erklärung des Einvernehmens</b>		
Hiermit erklärt der unter Nummer 3 genannte Medizinproduktehersteller sein Einvernehmen dazu, dass die Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu der angegebenen Methode von dem anfragenden Krankenhaus an den G-BA übermittelt werden.		
Der ausgefüllte und unterzeichnete Abschnitt III A nebst Anlagen wird von dem unter Nummer 3 genannten Medizinproduktehersteller		
<input checked="" type="checkbox"/> dem Krankenhaus für die Informationsübermittlung an den G-BA zur Verfügung gestellt.		
<input type="checkbox"/> unmittelbar an den G-BA (in Kopie an das Krankenhaus) übermittelt.		
<b>Datum</b>	<b>Name der Unterzeichnerin / des Unterzeichners</b>	<b>Unterschrift</b>
30. Oktober 2020	Markus Rathmayer	<i>i.A. Markus Rathmayer</i>
Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.		