



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abschlussbericht

**Bewertung einer neuen Behandlungsmethode mit
einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse nach
§ 137h SGB V:**

**Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter
Ultraschall zur Behandlung von nicht chirurgisch
behandelbaren bösartigen Neubildungen des
Pankreas**

Stand: 16. März 2017

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis

A	Beschluss und Tragende Gründe	1
B	Verfahren zur Ergänzung von Informationen	15
B-1	Einleitung des Verfahrens	15
B-2	Bekanntgemachte Informationen	15
B-3	Ergänzte Informationen	15
C	Beschlussunterlagen mit dissenten Positionen	16

A Beschluss und Tragende Gründe

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren bösartigen Neubildungen des Pankreas

Vom 16. März 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 Folgendes beschlossen:

- I. Die Methode „Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall bei Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgisch behandelbaren bösartigen Neubildungen des Pankreas“ bietet kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.
- II. Es werden Beratungen gemäß § 137c SGB V zu der unter Nummer I genannten Methode eingeleitet.
- III. Der Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) wird mit der Durchführung der Beratungen gemäß Nummer II und mit der Ankündigung des Beratungsverfahrens beauftragt.
- IV. Der UA MB kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V mit der Durchführung der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes der unter Nummer I genannten Methode beauftragen.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren bösartigen Neubildungen des Pankreas

Vom 16. März 2017

Inhalt

1	Rechtsgrundlage.....	2
2	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Anlass, Gegenstand und Grundlage der Bewertung.....	2
2.2	Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode.....	3
2.2.1	Wirkprinzip.....	3
2.2.2	Anwendungsgebiet.....	3
2.3	Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V.....	3
2.3.1	Erstmaligkeit der Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes.....	4
2.3.2	Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse.....	4
2.3.3	Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept.....	5
2.3.4	Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V.....	8
2.4	Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V.....	8
2.4.1	Vorgaben in der Verfahrensordnung.....	8
2.4.2	Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.....	9
2.4.3	Bewertungsergebnis des G-BA.....	9
3	Verfahrensablauf.....	13
4	Fazit.....	13

1 Rechtsgrundlage

Wird hinsichtlich einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinproduktes mit hoher Risikoklasse beruht, erstmalig eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes gestellt, hat das anfragende Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zugleich Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu dieser Methode sowie zu der Anwendung des Medizinproduktes zu übermitteln.

Werden dem G-BA die nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V erforderlichen Informationen von einem Krankenhaus übermittelt, prüft er nach Maßgabe der Regelungen seiner Verfahrensordnung (VerfO) zunächst, ob eine Bewertung dieser Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchzuführen ist. Näheres zu dem Verfahren und den Voraussetzungen einer Prüfung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V ist im 2. Kapitel § 33 Absatz 2 VerfO geregelt. Liegen diese Voraussetzungen der Prüfung einer Bewertung vor, nimmt der G-BA gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V auf Grundlage der übermittelten Informationen eine Bewertung vor, ob

1. der Nutzen der Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als hinreichend belegt anzusehen ist,
2. der Nutzen zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, aber die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, oder
3. die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts kein Potenzial für eine erforderliche Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie als schädlich oder unwirksam anzusehen ist.

2 Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Anlass, Gegenstand und Grundlage der Bewertung

Mit Einreichung von Unterlagen nach Anlage V des 2. Kapitels VerfO hat ein Krankenhaus dem G-BA Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie zu der Anwendung eines Medizinproduktes gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelt. Das Krankenhaus hat gegenüber dem G-BA bestätigt, dass die Übermittlung der Informationen im Benehmen mit dem Hersteller des Medizinproduktes hoher Risikoklasse, auf dessen Einsatz die technische Anwendung der Methode maßgeblich beruht und das in diesem Krankenhaus bei der Methode zur Anwendung kommen soll, erfolgte. Gegenstand der vorliegenden Informationsübermittlung ist die ultraschallgesteuerte hoch-intensive fokussierte Ultraschallbehandlung von nicht chirurgisch behandelbaren bösartigen Neubildungen des Pankreas.

Die Prüfung der Voraussetzungen einer Bewertung dieser Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V sowie die Bewertung selber erfolgte im vorliegenden Fall auf der Grundlage der vom Krankenhaus nach Anlage V des 2. Kapitels VerfO übermittelten Informationen. Bis zum Ende der Frist des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen nach 2. Kapitel § 35 VerfO sind keine weiteren Informationen zu dieser Methode eingegangen.

Der G-BA hat gemäß 2. Kapitel § 34 Absatz 4 Satz 2 VerfO im Rahmen der Prüfung nach § 137h SGB V keine Amtsermittlungspflicht und übernimmt keine Haftung für etwaige, aus den übermittelten Informationen übernommene unzutreffende Angaben oder verkürzende Darstellungen. Unbeschadet der fehlenden Amtsermittlungspflicht kann der Gemeinsame Bundesausschuss weitere Informationen einholen und Recherchen durchführen.

2.2 Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 3 VerfO ist ein theoretisch-wissenschaftliches Konzept einer Methode die Beschreibung einer systematischen Anwendung bestimmter auf eine Patientin oder einen Patienten einwirkender Prozessschritte (Wirkprinzip), die das Erreichen eines diagnostischen oder therapeutischen Ziels in einer spezifischen Indikation (Anwendungsgebiet) wissenschaftlich nachvollziehbar erklären kann. Nachfolgend werden Wirkprinzip (Kapitel 2.2.1) und Anwendungsgebiet (Kapitel 2.2.2) der Methode beschrieben, auf die sich dieser Beschluss bezieht.

2.2.1 Wirkprinzip

Das Wirkprinzip besteht in der ultraschallgesteuerten (USg) fokussierten Applikation hoch-intensiven Ultraschalls (im Folgenden: therapeutischer Ultraschall) auf das zu behandelnde Gewebe (high-intensity focused ultrasound, HIFU).

Die Zielführung des therapeutischen Ultraschalls durch die Ärztin oder den Arzt erfolgt auf der Grundlage einer Bildgebung mittels Sonographie. Diese Steuerung soll nicht nur die initiale Lokalisation des zu therapierenden Bezirks, sondern auch die Kompensation von Atemexkursionen und Bewegungen während des Eingriffs ermöglichen. Der therapeutische Ultraschall ist im Gegensatz zum diagnostischen hochenergetisch (hoch-intensiv) und kann, anders als der diagnostische, zu Verbrennungen der Haut führen. Der diagnostische wie auch der therapeutische Ultraschall werden indes über denselben Schallkopf abgegeben. Das zum Einsatz kommende Ultraschallgerät soll nahezu zeitgleich die sonographische Bildgebung und die Applikation des hoch-intensiven fokussierten (gebündelten) therapeutischen Ultraschalls ermöglichen.

Die Dauer und Intensität des Energieeintrages erfolgt abhängig von der Größe des zu behandelnden Gewebeareals und von dem beabsichtigten Therapieziel. Die zu behandelnden Gewebestrukturen werden dabei ganz oder teilweise abladiert. In nicht im Fokus liegende und damit nicht zu behandelnde Areale soll kein Energieeintrag erfolgen.

Folgende dem Wirkprinzip des USg-HIFU zugrundeliegenden Wirkungsmechanismen werden in der Literatur beschrieben: Wärmeentwicklung, Kavitation, Entstehung von Scherkräften und verschiedene immunologische Mechanismen.¹ Der USg-HIFU führt zur Wärmeentwicklung in dem mit therapeutischem Ultraschall beschallten Organ, wobei im Fokus Temperaturen von über 80°C entstehen können. Ziel ist es, eine Koagulationsnekrose des Gewebes hervorzurufen.

2.2.2 Anwendungsgebiet

Die ultraschallgesteuerte hoch-intensive fokussierte Ultraschallbehandlung soll bei Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgisch behandelbaren bösartigen Neubildungen des Pankreas angewendet werden.

2.3 Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V

Eine Feststellung dazu, ob für eine Methode eine Bewertung nach § 137h SGB V durchzuführen ist, trifft der G-BA nach Maßgabe der Regelungen des 2. Kapitel §§ 36, 33 Absatz 2 VerfO in Form eines Beschlusses. Hierfür prüft der G-BA, ob

¹ Rauch M, Marinova M, Strunk H. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU): Grundlagen und Einsatz zur nicht-invasiven Tumorablation. Radiologie up2date 2015; 15(01): 15-34 DOI: 10.1055/s-0034-1391326

- zu der gegenständlichen Methode eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage) gestellt wurde, welche erstmalig im Sinne von 2. Kapitel § 32 Absatz 1 VerfO ist (Kapitel 2.3.1),
- ihre technische Anwendung maßgeblich auf einem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 VerfO beruht (Kapitel 2.3.2),
- sie ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept gemäß 2. Kapitel § 31 VerfO aufweist (Kapitel 2.3.3) und
- sie bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V vom Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten umfasst wäre (Kapitel 2.3.4).

Im Ergebnis kommt der G-BA vorliegend zu dem Schluss, dass für die gegenständliche Methode die vier vorgenannten Kriterien für eine Bewertung gemäß § 137h SGB V erfüllt sind. Daher führt der G-BA eine Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durch.

2.3.1 Erstmaligkeit der Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes

Der G-BA geht gemäß 2. Kapitel §§ 32 Absatz 1, 34 Absatz 6 Sätze 2-4 VerfO davon aus, dass das Krankenhaus zu der ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschallbehandlung von nicht chirurgisch behandelbaren bösartigen Neubildungen des Pankreas eine NUB-Anfrage gestellt hat, welche erstmalig ist.

Gemäß 2. Kapitel § 32 VerfO gilt eine NUB-Anfrage als erstmalig, welche eine Methode betrifft,

- die bis zum 31. Dezember 2015 in keiner Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes geführt wurde und
- die noch nicht nach § 137h SGB V geprüft wurde oder wird.

Mit der Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur vorgenannten Methode hat das Krankenhaus dem G-BA bestätigt, zu der gegenständlichen Methode zugleich eine NUB-Anfrage gestellt zu haben. Dem G-BA liegen keine Anhaltspunkte vor, wonach diese Methode bis zum 31. Dezember 2015 in einer NUB-Anfrage aufgeführt war.

Der G-BA hat außerdem bislang kein Bewertungsverfahren nach § 137h SGB zu der Methode durchgeführt oder begonnen.

2.3.2 Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

2.3.2.1 Maßgeblichkeit des Medizinprodukts

Die technische Anwendung der gegenständlichen Methode beruht maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinproduktes. Ohne die Einbeziehung (technische Anwendung) des USg-HIFU würde die Methode ihr sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes theoretisch-wissenschaftliches Konzept (vgl. Kapitel 2.2) verlieren (vgl. 2. Kapitel § 32 Absatz 3 VerfO). Der Einsatz des USg-HIFU stellt nämlich offensichtlich ein Kernmerkmal der gegenständlichen Methode dar.

2.3.2.2 Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

Das maßgebliche Medizinprodukt ist gemäß CE Zertifikat eines der Klasse IIb gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG. Ein solches Medizinprodukt ist gemäß 2. Kapitel § 30 VerfO dann als Medizinprodukt hoher Risikoklasse einzustufen, wenn es 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 der gezielten Einwirkung des Medizinprodukts ist seine der Zweckbestimmung entsprechende Anwendung zugrunde zu legen; dabei sind auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten (vgl. 2. Kapitel § 30 Absatz 4a i.V.m. Absatz 3a Satz 2 VerfO).

Es ist zu berücksichtigen, dass insbesondere Methoden zur Krebsbestrahlung, die unmittelbar allein die Abtötung des Tumorgewebes und nicht der funktionierenden benachbarten Organe intendieren, bei gleichzeitiger Betroffenheit einer wesentlichen Funktion anderer Organe gleichwohl besonders invasiv sein können.

Für die Einstufung als Medizinprodukt hoher Risikoklasse kommt es bei Medizinprodukten der Risikoklasse IIb darauf an, ob und ggf. inwieweit in einer Behandlung mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe zur Verhinderung einer ohne den Eingriff zu erwartenden Einschränkung der Funktion eines Organs eine gezielte Einwirkung auf eine wesentliche Funktion desselben vorliegt.

Die vorstehend aufgeführten Kriterien sind für die Anwendung des USg-HIFU am Pankreas erfüllt, so dass es als Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse einzustufen ist.

Mit dem für die Anwendung des USg-HIFU benötigten Medizinprodukt kann, wie in Kapitel 2.2.1 ausgeführt, Energie abgegeben werden, indem Ultraschall ausgesandt wird. Die Energie wirkt auch gezielt auf wesentliche Funktionen des gegenständlichen Organs ein. Dies gilt allerdings nur für den therapeutischen Ultraschall. Soweit der Ultraschall zur Bildgebung eingesetzt wird, liegt zwar ein gezieltes Einwirken auf das betroffene Organ vor; von einer Wirkung, die es in ihrer Funktion betrifft, ist jedoch wegen der im Rahmen der Bildgebung zum Einsatz kommenden geringen Energiedichte nicht auszugehen.

Bei den bösartigen Neubildungen des Pankreas muss die Gefahr für die Funktion der nicht vom Tumor befallenen Gewebereiche des vorgenannten Organs insgesamt und darüber hinaus auch für die Funktion des Gesamtorganismus betrachtet werden. Ein tumorbefallener Pankreas unterliegt nämlich der Gefahr, dass er sämtliche seiner möglichen Funktionen nicht mehr erfüllen kann oder durch verdrängendes oder invasives Wachstum benachbarte Organe in ihrer Funktion erheblich eingeschränkt werden. Damit geht notwendigerweise auch der drohende Verlust wesentlicher Funktionen einher. Gleiches gilt für den Gesamtorganismus im Falle von Metastasierungen. Da der USg-HIFU Energie auf die gegenständlichen Tumoren abgibt, mit dem Ziel diese zu verkleinern oder zu beseitigen, wirkt er auf wesentliche Funktionen des Pankreas ein.

Auch in einer Behandlung zur Verhinderung einer ohne den Eingriff zu erwartenden (weiteren) Einschränkung der Funktion des Pankreas insgesamt liegt notwendig zugleich eine gezielte Einwirkung auf die wesentlichen Funktionen desselben.²

2.3.3 Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept

2.3.3.1 Vorgaben in der Verfahrensordnung des G-BA

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 1 VerfO weist eine Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliche Konzept auf, wenn sich ihr Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet von anderen, in der stationären Versorgung bereits eingeführten systematischen Herangehensweisen wesentlich unterscheidet.

² In Anlehnung an die Begründung zu der Regelung im 2. Kapitel § 30 Absatz 4a VerfO.

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 2 VerfO gilt als eine bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise jede Methode, deren Nutzen einschließlich etwaiger Risiken im Wesentlichen bekannt ist. Wird eine Methode in jeweils einschlägigen methodisch hochwertigen Leitlinien oder anderen systematisch recherchierten Evidenzsynthesen als zweckmäßiges Vorgehen empfohlen, kann die Beurteilung insbesondere hierauf gestützt werden. Als eine bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise gilt gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 2 Satz 3 VerfO auch eine Methode, die maßgeblich auf Operationen oder sonstigen Prozeduren beruht, die spezifisch in dem vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit gemäß § 301 Absatz 2 Satz 2 SGB V herausgegebenen Prozedurenschlüssel (OPS) in der am 23. Juli 2015 geltenden Fassung aufgeführt sind.

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 4 VerfO unterscheidet sich das Wirkprinzip einer Methode wesentlich von einer bereits eingeführten systematischen Herangehensweise, wenn der Unterschied in den beschriebenen Prozessschritten

- dazu führt, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der eingeführten systematischen Herangehensweise nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz der zu untersuchenden Methode bezweckten diagnostischen oder therapeutischen Effekt zu erklären und ihre systematische Anwendung zu rechtfertigen

oder

- zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten führt, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise auf die zu untersuchende Methode medizinisch wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 5 VerfO unterscheidet sich das Anwendungsgebiet einer Methode wesentlich von einer bereits eingeführten systematischen Herangehensweise mit gleichem Wirkprinzip, wenn

- der Unterschied in der spezifischen Indikation dazu führt, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der eingeführten systematischen Herangehensweise nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz in der zu untersuchenden spezifischen Indikation bezweckten diagnostischen oder therapeutischen Effekt zu erklären und die systematische Anwendung in dieser Indikation zu rechtfertigen

oder

- bei der zu untersuchenden spezifischen Indikation im Unterschied zu der spezifischen Indikation der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise eine derart abweichende Auswirkung zu erwarten ist oder bezweckt wird, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise auf die zu untersuchende spezifische Indikation medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

Stellt der G-BA fest, dass sich eine Methode schon in einem der beiden vorgenannten Kriterien (Wirkprinzip oder Anwendungsgebiet) wesentlich von einer bereits eingeführten systematischen Herangehensweise unterscheidet, ist eine Überprüfung des jeweils anderen Kriteriums nicht erforderlich.

2.3.3.2 Vorgehen bei der Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Wirkprinzip

Bei der Prüfung, ob sich das Wirkprinzip des USg-HIFU bei der Behandlung der gegenständlichen Indikation von den Wirkprinzipien der jeweils bereits in die stationäre Versorgung eingeführten systematischen Herangehensweisen derart unterscheidet, dass die veränderte Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten eine Übertragung der vorliegenden

Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits in die stationäre Versorgung eingeführten systematischen Herangehensweisen auf die zu untersuchende Methode medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist, geht der G-BA wie folgt vor:

Die in Frage kommenden Herangehensweisen zum Einsatz in der genannten Indikation werden zunächst in der Weise identifiziert, dass alle diesbezüglich vom informationsübermittelnden Krankenhaus genannten Herangehensweisen, Erwähnungen in darüber hinaus identifizierten Leitlinien und in Frage kommende im OPS abgebildete Herangehensweisen ermittelt werden. Diese werden dann daraufhin geprüft, ob sich die jeweiligen Wirkprinzipien wesentlich von dem des USg-HIFU unterscheiden.

Wird dies bejaht, kann dahingestellt bleiben, ob es sich dabei um systematische Herangehensweisen handelt, die als bereits in die stationäre Versorgung eingeführt gewertet werden können. Eine solche Prüfung wird erst dann vorgenommen, wenn sich eine Herangehensweise im Wirkprinzip nicht wesentlich von dem des USg-HIFU unterscheidet.

Die letztgenannte Prüfung ist hier nicht erforderlich, da sich das Wirkprinzip des USg-HIFU bei der gegenständlichen Indikation wesentlich von denen der geprüften Herangehensweisen unterscheidet (s. Kapitel 2.3.3.4.).

Da der USg-HIFU schon vom Wirkprinzip her als neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept anzusehen ist, ist eine Prüfung des Anwendungsgebiets (gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 5 VerFO) entbehrlich.

Die Behandlung mit Arzneimitteln wird diesbezüglich nicht geprüft. Sie unterscheidet sich in den vorliegenden Anwendungsgebieten stets offensichtlich wesentlich in ihrem Wirkprinzip von dem des USg-HIFU. Während Arzneimittel pharmakologisch, immunologisch oder metabolisch wirken, handelt es sich bei der Wirkung des USg-HIFU um eine physikalisch-lokal applizierte Wirkung.

2.3.3.3 Für die Prüfung herangezogene Herangehensweisen

Für die vorliegend erforderliche Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Wirkprinzip im Vergleich zum USg-HIFU in der Behandlung inoperabler bösartiger Neubildungen des Pankreas werden nachfolgend aufgeführte Herangehensweisen herangezogen, die vom informationsübermittelnden Krankenhaus genannt werden, in einer S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“³ adressiert werden oder denen ein differenzierter OPS-Code-Bereich zugeordnet werden kann: eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie und alleinige Strahlentherapie.

Herangehensweise	OPS-Code-Bereich
Strahlentherapie	8-52
Chemotherapie	8-54

Aus Sicht des G-BA gibt es keinen Anhaltspunkt dafür, dass weitere Herangehensweisen zur Behandlung der vorgenannten Tumorentitäten bestehen, die für einen Vergleich mit der gegenständlichen Methode relevant und hier nicht erfasst sind.

2.3.3.4 Wesentlichkeit des Unterschieds im Wirkprinzip

- a) Wie in Kapitel 2.3.3.2 begründet, unterscheidet sich die als eingeführte Herangehensweise in Frage kommende medikamentöse Behandlung offensichtlich wesentlich von der USg-HIFU; aufgrund ihres medikamentösen Anteils gilt dies auch für die Radiochemotherapie.

³ Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom: Langversion [online]. 10.2013 [Zugriff: 03.01.2017]. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Pankreas_OL_Langversion.pdf.

- b) Das Wirkprinzip des USg-HIFU unterscheidet sich von dem der Strahlentherapie dadurch, dass bei erstgenannter der Zelltod durch Hitzeinwirkung herbeigeführt wird, wohingegen bei der Strahlentherapie der Zelltod durch Schädigung der DNA mithilfe ionisierender Strahlung herbeigeführt wird.

Dieser Unterschied ist auch wesentlich, da der vorgenannte theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der Strahlentherapie, also die Zellerstörung durch Auslösung von Zelltod aufgrund DNA-Schädigung, offensichtlich nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz des USg-HIFU bezweckten therapeutischen Effekts der Zellerstörung durch Hitzeinwirkung zu erklären.

2.3.4 Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V

Dem G-BA sind keine Informationen bekannt, die bei Erfüllung der Kriterien nach § 137c SGB V eine Leistungserbringung der gegenständlichen Methode zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verbieten würden.

Insbesondere erfüllt das Medizinprodukt, auf dem die technische Anwendung der Methode maßgeblich beruht, ausweislich der vorliegenden Produktinformationen im Umfang des genannten Anwendungsgebietes die Voraussetzungen für das Inverkehrbringen gemäß § 6 des Medizinproduktegesetzes. Der Einsatz des Medizinprodukts im Rahmen der gegenständlichen Methode ist vom medizinerproduktrechtlich zulässigen Anwendungsbereich umfasst.

2.4 Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V

2.4.1 Vorgaben in der Verfahrensordnung

Gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 1 Satz 1 nimmt der G-BA auf Grundlage der nach 2. Kapitel § 33 und § 35 VerfO übermittelten Informationen eine Bewertung vor, ob

1. der Nutzen der Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als hinreichend belegt anzusehen ist,
2. der Nutzen zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, aber die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, oder
3. die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts kein Potenzial für eine erforderliche Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie als schädlich oder unwirksam anzusehen ist.

Gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 2 VerfO kann sich das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative etwa ergeben, wenn sie aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für die Patientin oder den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patientinnen oder Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann. Bei Bewertungen nach § 137h SGB V ergibt sich das fehlende Potenzial insbesondere dann, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss auf Grundlage der vorliegenden Evidenz positiv feststellt, dass sie schädlich oder unwirksam ist.

Gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerfO ist der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. 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 potentielle Nutzen einer Methode, insbesondere gegen die Risiken der Anwendung bei Patientinnen oder Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen.

2.4.2 Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Am 19. Dezember 2016 wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Prüfung der Informationen beauftragt. Das IQWiG legte dem G-BA am 30. Januar 2017 das Prüfungsergebnis vor⁴. Der IQWiG-Bericht liegt der im Folgenden dargestellten Bewertung des G-BA zugrunde.

2.4.3 Bewertungsergebnis des G-BA

2.4.3.1 Konkretisierung der Fragestellung

Aufgrund fehlender Definition der Bezeichnungen „nicht operables“, „nicht chirurgisch behandelbares“ oder „inoperables“ Pankreaskarzinom durch das Krankenhaus, das die Informationen übermittelt hat, definiert der G-BA unter Nutzung von aktuellen Leitlinien exokrine Pankreaskarzinome dann als nicht mehr chirurgisch behandelbar, wenn sie entweder bereits metastasiert sind oder wenn ein lokal fortgeschrittener Tumor aufgrund seiner Nähe zu oder Infiltration von größeren Blutgefäßen als unresektabel gelten muss.^{3,5} Er rechnet auch solche Fälle der Indikation der inoperablen Tumoren zu, die primär als nicht resektabel eingeschätzt werden, bei denen aber mit einer Radiochemotherapie oder Chemotherapie eine Resektabilität erreicht werden kann. Dies ergibt sich (auch) aus den Unterlagen des Herstellers, der eine Studie auflistet, in der Patienten mit grenzwertig resektablen Pankreaskarzinomen eine Behandlung mit USg-HIFU als neoadjuvante Therapie vor einer Tumorsektion erhalten.

Es finden sich keine expliziten Angaben, ob der USg-HIFU die bisherigen Standardtherapien ergänzen oder ersetzen soll, wobei die Betonung der Nichtinvasivität dahingehend interpretiert werden kann, dass der USg-HIFU eine invasivere Standardtherapie ersetzen kann; es ist dabei auch unklar, ob damit die Standardtherapie einer Chemo- bzw. Radiochemotherapie gemeint ist. Für die Bewertung werden darum beide Varianten betrachtet: Der USg-HIFU allein oder in Kombination mit anderen Behandlungsmethoden.

Die derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen werden im Übermittlungsformular nur vage benannt. Die chirurgische Therapie (die auch lokal ablativ Verfahren umfasst, die aber in Deutschland nicht zum Standard zählen) scheidet jedenfalls als Vergleichsintervention schon aufgrund der Vorgabe aus, dass nur nicht operable Pankreaskarzinome mit dem USg-HIFU behandelt werden sollen. Anhand der Leitlinien aus Deutschland und den USA^{3,5} ergibt sich, dass je nach Tumorstadium und Allgemeinzustand des Patienten zwei übergeordnete Therapieoptionen infrage kommen: Eine Chemotherapie (auch in Kombination mit Radiotherapie und/oder Erlotinib) kann krankheitsmodifizierend oder palliativ eingesetzt werden. Alternativ dienen supportive und palliative Maßnahmen der Symptomkontrolle. Beide Therapieoptionen

⁴ IQWiG-Berichte – Nr. 484, Stand 17.03.2017, [Zugriff: 17.03.2017]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/h16-02c-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-bei-boesartigen-neubildungen-des-pankreas-bewertungen-gemass-137h-sgb-v-7717.html>

⁵ National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic adenocarcinoma: version 2.2016 [online]. In: NCCN Guidelines. [Zugriff: 21.11.2016]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

zur Behandlung inoperabler Pankreaskarzinome werden deshalb als mögliche Vergleichsinterventionen betrachtet. Für die Subindikation der grenzwertig resektablen Pankreaskarzinome wird derzeit eine neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie empfohlen, da resezierte Patienten grundsätzlich ein längeres medianes Überleben haben als Patienten, die (trotz Therapie) als gänzlich nicht mehr resektabel eingestuft werden; daher stellt in dieser Indikation die neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie eine geeignete Vergleichstherapie dar.

Entsprechend wurden für die Bewertung drei separate Fragestellungen definiert:

- USg-HIFU als zusätzliche krankheitsmodifizierende oder palliative Therapie für Patientinnen und Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom im Vergleich zu alleiniger Chemo- bzw. Radiochemotherapie,
- USg-HIFU als Therapie für Patientinnen und Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom im Vergleich zu einer ausschließlichen Palliativversorgung, wenn eine Chemo- oder Radiochemotherapie nicht mehr infrage kommt oder abgelehnt wird
- USg-HIFU als neoadjuvante Therapie für Patientinnen und Patienten mit grenzwertig resektablem Pankreaskarzinom im Vergleich zu neoadjuvanter Chemo- bzw. Radiochemotherapie.

Folgende patientenrelevanten Endpunkte werden vom informationsübermittelnden Krankenhaus benannt: Schmerzlinderung, Krankenhausverweildauer sowie die Überlebenszeit. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde zwar nicht genannt; da sie aber einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt, wird sie auch in der Bewertung berücksichtigt. Über die im Informationsübermittlungsformular genannten Komplikationen der USg-HIFU-Behandlung hinaus werden auch alle unerwünschten Ereignisse, unabhängig von der Ursache, als patientenrelevanter Endpunkt bei der Bewertung berücksichtigt. Die lokale Tumorkontrolle, das Tumolvolumen, Zeit bis zum Progress und vergleichbare Endpunkte, die das Tumorsprechen beschreiben, werden als Surrogatparameter gewertet und können daher bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

2.4.3.2 Darstellung und Bewertung des Studienpools

Im Rahmen der Informationsübermittlung, die neben dem hier gegenständlichen Anwendungsgebiet 6 weitere Anwendungsgebiete des USg-HIFU umfasste, wurde eine Vielzahl von Publikationen benannt. Eine Zuordnung der einzelnen Publikationen zu den jeweiligen Anwendungsgebieten war in der Mehrheit der Fälle nicht erfolgt.

Insgesamt konnten 20 Publikationen mit Bezug zur USg-HIFU und zum gegenständlichen Anwendungsgebiet identifiziert werden.

Zehn Publikationen⁶ wurden nicht herangezogen, da die darin präsentierten Informationen für eine Verwendung im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht ausreichend waren: In einer dieser Publikationen werden Ergebnisse zur Anwendung des USg-HIFU bei unterschiedlichsten Tumoren dargestellt, die jedoch nicht verwertbar waren, weil für die 10 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit inoperablen Pankreaskarzinomen keine separate Auswertung erfolgte. Zwei Publikationen stellen Einzelfallberichte dar und 7 Publikationen sind narrative Übersichtsarbeiten, die als solche keine eigenen Ergebnisse berichten, die für die Bewertung hätten herangezogen werden können.

⁶ Die zugehörigen Quellenangaben können dem Kapitel 2.3.2 des IQWiG-Berichts entnommen werden (Quelle: s. Fußnote4).

Zehn weitere Publikationen zu Primärstudien konnten für die Bewertung herangezogen und ausgewertet werden. Neun davon beschreiben die Ergebnisse von Fallserien zum inoperablen Pankreaskarzinom (8 prospektive: Gao 2013⁷, Sung 2012⁸, Wang 2012⁹, Wang 2002¹⁰, Wu 2005¹¹, Marinova 2016¹², Orsi 2010¹³ und Strunk 2016¹⁴ und eine retrospektive Fallserie: Vidal-Jove 2015¹⁵). Eine weitere Publikation beschreibt Ergebnisse einer retrospektiven Fallserie zu grenzwertig resektablen exokrinen Pankreaskarzinomen (Wang G 2016¹⁶). Es handelt sich damit ausschließlich um Studien der Evidenzstufe IV gemäß VerFO.

Inoperables Pankreaskarzinom

Alle neun Studien schlossen jeweils Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder bereits metastasierten exokrinen Pankreaskarzinomen ein (TNM Stadien III-IV).

In die Studie Orsi 2010 waren insgesamt 31 Patienten mit unterschiedlichen bösartigen Tumoren in komplexer Lage („difficult locations“) eingeschlossen, darunter 6 mit inoperablen exokrinen Pankreaskarzinomen und 1 mit neuroendokrinen Pankreastumor. Die Ergebnisse zu dem Patienten mit neuroendokrinen Pankreastumor wurden nicht separat für diese Indikation dargestellt, sondern nur gemeinsam mit denen der 6 anderen Patienten mit einem exokrinen Pankreaskarzinom ausgewertet.

Bis auf eine Ausnahme (Wu 2005) gab es keine Einschränkungen hinsichtlich der Lage der Tumoren (im Pankreaskopf, -körper oder -schwanz). In Wu 2005 wurden Patienten mit Pankreaskopftumoren ausgeschlossen, da bei diesen nach Aussage der Autoren ein höheres Behandlungsrisiko bestehe.

Nur in der Fallserie von Wu war explizit keine andere tumormodifizierende Behandlung neben dem USg-HIFU erlaubt. In der Fallserie Gao 2013 wurde ein Teil der Patienten mit USg-HIFU allein und ein Teil mit USg-HIFU plus Chemotherapie (Gemcitabin) behandelt, die Ergebnisse wurden mit Ausnahme des Überlebens jedoch nicht separat für diese Gruppen, sondern zusammengefasst dargestellt. In den Studien Marinova 2015, Strunk 2016, Wang 2002 und Wu 2005 wird zudem berichtet, dass die Patienten Schmerzmedikamente erhielten, jedoch gibt es keine spezifischen Angaben zur Dosis und Dauer der Einnahme, so dass ein möglicher Kointerventionsbias auch diesbezüglich nicht ausgeschlossen werden kann.

Grenzwertig resektables Pankreaskarzinom

Bei der Studie von Wang 2015 handelt es sich aufgrund der nachfolgend dargestellten Sachverhalte ebenfalls um eine Studie der Evidenzstufe IV gemäß VerFO. Die Autoren vergleichen die Ergebnisse der USg-HIFU mit einer historischen Vergleichsgruppe, die jedoch mangels fehlender Beschreibung der Auswahlgründe, der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten

⁷ Gao HF, Wang K, Meng ZQ, Chen Z, Lin JH, Zhou ZH et al. High intensity focused ultrasound treatment for patients with local advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2013; 60(128): 1906-1910.

⁸ Sung HY, Jung SE, Cho SH, Zhou K, Han JY, Han ST et al. Long-term outcome of high-intensity focused ultrasound in advanced pancreatic cancer. *Pancreas* 2011; 40(7): 1080-1086.

⁹ Wang K, Chen L, Meng Z, Lin J, Zhou Z, Wang P et al. High intensity focused ultrasound treatment for patients with advanced pancreatic cancer: a preliminary dosimetric analysis. *Int J Hyperthermia* 2012; 28(7): 645-652.

¹⁰ Wang X, Sun J. High-intensity focused ultrasound in patients with late-stage pancreatic carcinoma. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115(9): 1332-1335.

¹¹ Wu F, Wang ZB, Zhu H, Chen WZ, Zou JZ, Bai J et al. Feasibility of US-guided high-intensity focused ultrasound treatment in patients with advanced pancreatic cancer: initial experience. *Radiology* 2005; 236(3): 1034-1040.

¹² Marinova M, Rauch M, Mücke M, Rolke R, Gonzalez-Carmona MA, Henseler J et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for pancreatic carcinoma: evaluation of feasibility, reduction of tumour volume and pain intensity. *Eur Radiol* 2016; 26(11): 4047-4056.

¹³ Orsi F, Zhang L, Arnone P, Orgera G, Bonomo G, Vigna PD et al. High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195(3): W245-W252.

¹⁴ Strunk HM, Henseler J, Rauch M, Mücke M, Kukuk G, Cuhls H et al. Clinical use of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for tumor and pain reduction in advanced pancreatic cancer. *Rofo* 2016; 188(7): 662-670.

¹⁵ Vidal-Jove J, Perich E, Del Castillo MA. Ultrasound guided high intensity focused ultrasound for malignant tumors: the Spanish experience of survival advantage in stage III and IV pancreatic cancer. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 703-706.

¹⁶ Wang G, Zhou D. Preoperative ultrasound ablation for borderline resectable pancreatic cancer: a report of 30 cases. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 694-702.

und der Behandlungen nicht nachvollziehbar ist. Des Weiteren scheint diese Vergleichsgruppe auch aufgrund der räumlichen (USA) sowie zeitlichen Unterschiede (Behandlungszeitraum 1999 bis 2006) nicht mit der Interventionsgruppe vergleichbar und wurde daher vom G-BA nicht für die Bewertung herangezogen. Neben den methodischen Mängeln finden sich Unstimmigkeiten innerhalb dieser Publikation, z. B. inkonsistente Angaben bezüglich der Studienbeschreibung und nicht nachvollziehbare Literaturangaben zur Vergleichsgruppe.

2.4.3.3 Bewertung des Nutzens und des Potenzials

Die eingereichten Unterlagen sind weder geeignet, den Nutzen des USg-HIFU für den tumormodifizierenden oder für den palliativen noch für den neoadjuvanten Einsatz zu begründen.

Die übermittelten Unterlagen sind für die genannten Einsatzfelder auch nicht geeignet das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative zu begründen.

Eine Bewertung des USg-HIFU zur tumormodifizierenden oder palliativen Behandlung des inoperablen Pankreaskarzinoms hinsichtlich patientenrelevanter Vorteile war insbesondere deshalb nicht möglich, weil keine vergleichenden Daten oder Daten zu entsprechenden Vergleichsinterventionen für einen indirekten Vergleich mitgeliefert wurden. Die potenziell geeigneten Vergleichstherapien wurden im Übermittlungsformular darüber hinaus nur vage beschrieben. Solange die Vergleichsbehandlung nicht klar definiert ist, kann der mögliche Stellenwert des USg-HIFU im Sinne einer erforderlichen Behandlungsalternative nicht beurteilt werden und insbesondere nicht anhand von nicht vergleichenden Studien (Fallserien).

Darüber hinaus ist für 8 der 9 herangezogenen Studien festzuhalten, dass hieraus keine Schlüsse auf die Wirksamkeit des USg-HIFU (im Vergleich zum progredienten natürlichen Verlauf der Erkrankung) gezogen werden können, da entweder zusätzliche tumormodifizierende Behandlungen (Radio-/Chemotherapie) zum Einsatz kamen oder Unklarheit über die weitere Therapie bestand. Insbesondere für die Chemotherapie ist sowohl eine lebensverlängernde als auch eine schmerzlindernde Wirkung anzunehmen. Somit sind die vorliegenden Ergebnisse, insbesondere die zum Überleben, zu Schmerz und zur Lebensqualität, nicht interpretierbar, da sie nicht eindeutig dem USg-HIFU oder einer – möglichen oder tatsächlich erfolgten – zusätzlichen Therapie zugeordnet werden können. Zudem erhielten die Patienten in mehreren Studien Schmerzmedikamente, jedoch gab es keine spezifischen Angaben zur Dosis und Dauer der Einnahme, sodass ein möglicher Kointerventionsbias auch diesbezüglich nicht ausgeschlossen werden kann. Auch wenn moderate bis hohe Schmerzlinderungsraten in den vorgelegten Fallserien beobachtet wurden, kann wegen der zusätzlichen Behandlungen hieraus keine positive Wirkung des USg-HIFU abgeleitet werden. Eine einzige kleine Fallserie (Wu 2005a) beschreibt explizit, dass neben dem USg-HIFU keine andere tumormodifizierende Behandlung durchgeführt wurde.

Allerdings wird sowohl in dieser Studie (Wu 2005a) als auch in den Studien Marinova 2015, Strunk 2016 und Wang 2002 berichtet, dass die Patienten Schmerzmedikamente erhielten, jedoch gibt es keine spezifischen Angaben zur Dosis und Dauer der Einnahme, sodass ein möglicher Kointerventionsbias auch diesbezüglich nicht ausgeschlossen werden kann.

Die Studie Wu 2005a wäre ungeachtet dessen auch aufgrund der geringen Fallzahl (n = 8), der zahlreichen Einschränkungen hinsichtlich der qualitativen Ergebnissicherheit und der mangelhaften Berichterstattung nicht geeignet, um ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative zu begründen.

Für den USg-HIFU als neoadjuvante Behandlung für grenzwertig resektable Pankreaskarzinome lässt sich ebenfalls kein Potenzial begründen. Die einzige für dieses Anwendungsgebiet vorliegende retrospektive Studie mit minimaler Ergebnissicherheit hat eine nicht nachvollziehbare, historische Vergleichsgruppe mit einer neoadjuvanten Chemotherapie und kann damit nicht als hinreichend ähnlich betrachtet werden, um einen indirekten Vergleich durchzuführen. Somit konnten mögliche Gruppenunterschiede auch nicht bewertet werden. Die Datenbasis

ist folglich auch für diesen möglichen Einsatz der Methode nicht ausreichend, um ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative abzuleiten.

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden in 8 Fallserien beobachtet. Unter den als schwerwiegend klassifizierten unerwünschten Ereignissen wurden 1 Portalvenenthrombose mit verlängertem Krankenhausaufenthalt, Hautverbrennungen 3. Grades mit Erfordernis plastischer Chirurgie, Pankreatitiden und / oder Blutungen im Verdauungstrakt, 1 Pankreas-Duodenal-Fistel mit starken Schmerzen sowie subkutane Fettnekrosen berichtet.

Insgesamt ist für die Methode der USg HIFU zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren bösartigen Neubildungen des Pankreas kein Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative abzuleiten.

3 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
15.11.2016		Eingang Informationsübermittlung
18.11.2016		Einleitung des Informationsergänzungsverfahrens
18.12.2016		Ende des Informationsergänzungsverfahrens
19.12.2016		IQWiG-Beauftragung
12.01.2017	UA MB	Abschließende Beratung des Beschlussentwurfs und der Tragenden Gründe zur Durchführung des Bewertungsverfahrens
19.01.2017	Plenum	Beschluss zur Durchführung des Bewertungsverfahrens
09.03.2017	UA MB	Beratung des Beschlussentwurfs und der Tragenden Gründe zum Ergebnis des Bewertungsverfahrens
16.03.2017	Plenum	Beschluss über das Bewertungsergebnis

4 Fazit

Für den USg-HIFU in der Behandlung von Pankreaskarzinomen hat der G-BA eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführt, da die entsprechenden Voraussetzungen vorlagen.

Diese Methode bietet nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B Verfahren zur Ergänzung von Informationen

B-1 Einleitung des Verfahrens

Mit der Bekanntmachung der von dem Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelten Informationen hat der G-BA am 18. November 2016 das Verfahren zur Ergänzung von Informationen für die gegenständliche Methode eingeleitet. Das Verfahren endete am 18. Dezember 2016.

B-2 Bekanntgemachte Informationen

Die vom Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelten Informationen sind unter folgendem Link auf der Internetseite des G-BA einsehbar:

https://www.g-ba.de/downloads/123-1367-80/Informationsuebermittlung_Uni-Frankfurt-Main_BVh-16-002.pdf

B-3 Ergänzte Informationen

Bis zum Ende des Ergänzungsverfahrens sind keine weiteren Informationen eingegangen.

C Beschlussunterlagen mit dissenten Positionen

Folgende Beschlussunterlagen mit dissenten Positionen wurden dem Plenum am 16. März 2017 zur Entscheidung vorgelegt.

Beschlussentwurf **Gemeinsamer Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren bösartigen Neubildungen des Pankreas

Vom 16. März 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 Folgendes beschlossen:

	Position DKG	Position GKV-SV, KBV
I.	Der Nutzen der Methode „Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall bei Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder grenzwertig resektablen bösartigen Neubildungen des Pankreas“ ist noch nicht als hinreichend belegt anzusehen, sie bietet aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.	Die Methode „Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall bei Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgisch behandelbaren bösartigen Neubildungen des Pankreas“ bietet kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.
II.	Es werden Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung der unter Nummer I genannten Methode gemäß § 137e Absatz 1 SGB V eingeleitet.	Es werden Beratungen gemäß § 137c SGB V zu der unter Nummer I genannten Methode eingeleitet.
III.	Der Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) wird mit der Durchführung der Beratungen gemäß Nummer II und mit der Ankündigung des Beratungsverfahrens beauftragt.	
IV.		Der UA MB kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V mit der Durchführung der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes der unter Nummer I genannten Methode beauftragen.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren bösartigen Neubildungen des Pankreas

Vom **Beschlussdatum**

Inhalt

1	Rechtsgrundlage.....	3
2	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Anlass, Gegenstand und Grundlage der Bewertung.....	3
2.2	Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode.....	4
2.2.1	Wirkprinzip.....	4
2.2.2	Anwendungsgebiet	4
2.3	Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V.....	4
2.3.1	Erstmaligkeit der Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes	5
2.3.2	Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse	5
2.3.3	Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept	6
2.3.4	Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V.....	9
2.4	Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V	9
2.4.1	Vorgaben in der Verfahrensordnung	9
2.4.2	Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Position DKG)	10
2.4.3	Bewertungsergebnis des G-BA (Position DKG)	10
2.4.4	Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Position GKV-SV)	14
2.4.5	Bewertungsergebnis des G-BA (Position GKV-SV)	14
3	Verfahrensablauf.....	18

4 Fazit.....19

1 Rechtsgrundlage

Wird hinsichtlich einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinproduktes mit hoher Risikoklasse beruht, erstmalig eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes gestellt, hat das anfragende Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zugleich Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu dieser Methode sowie zu der Anwendung des Medizinproduktes zu übermitteln.

Werden dem G-BA die nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V erforderlichen Informationen von einem Krankenhaus übermittelt, prüft er nach Maßgabe der Regelungen seiner Verfahrensordnung (VerfO) zunächst, ob eine Bewertung dieser Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchzuführen ist. Näheres zu dem Verfahren und den Voraussetzungen einer Prüfung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V ist im 2. Kapitel § 33 Absatz 2 VerfO geregelt. Liegen diese Voraussetzungen der Prüfung einer Bewertung vor, nimmt der G-BA gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V auf Grundlage der übermittelten Informationen eine Bewertung vor, ob

1. der Nutzen der Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als hinreichend belegt anzusehen ist,
2. der Nutzen zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, aber die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, oder
3. die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts kein Potenzial für eine erforderliche Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie als schädlich oder unwirksam anzusehen ist.

2 Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Anlass, Gegenstand und Grundlage der Bewertung

Mit Einreichung von Unterlagen nach Anlage V des 2. Kapitels VerfO hat ein Krankenhaus dem G-BA Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie zu der Anwendung eines Medizinproduktes gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelt. Das Krankenhaus hat gegenüber dem G-BA bestätigt, dass die Übermittlung der Informationen im Benehmen mit dem Hersteller des Medizinproduktes hoher Risikoklasse, auf dessen Einsatz die technische Anwendung der Methode maßgeblich beruht und das in diesem Krankenhaus bei der Methode zur Anwendung kommen soll, erfolgte. Gegenstand der vorliegenden Informationsübermittlung ist die ultraschallgesteuerte hoch-intensive fokussierte Ultraschallbehandlung von nicht chirurgisch behandelbaren bösartigen Neubildungen des Pankreas.

Die Prüfung der Voraussetzungen einer Bewertung dieser Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V sowie die Bewertung selber erfolgte im vorliegenden Fall auf der Grundlage der vom Krankenhaus nach Anlage V des 2. Kapitels VerfO übermittelten Informationen. Bis zum Ende der Frist des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen nach 2. Kapitel § 35 VerfO sind keine weiteren Informationen zu dieser Methode eingegangen.

Der G-BA hat gemäß 2. Kapitel § 34 Absatz 4 Satz 2 VerfO im Rahmen der Prüfung nach § 137h SGB V keine Amtsermittlungspflicht und übernimmt keine Haftung für etwaige, aus den übermittelten Informationen übernommene unzutreffende Angaben oder verkürzende Darstellungen. Unbeschadet der fehlenden Amtsermittlungspflicht kann der Gemeinsame Bundesausschuss weitere Informationen einholen und Recherchen durchführen.

2.2 Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 3 VerfO ist ein theoretisch-wissenschaftliches Konzept einer Methode die Beschreibung einer systematischen Anwendung bestimmter auf eine Patientin oder einen Patienten einwirkender Prozessschritte (Wirkprinzip), die das Erreichen eines diagnostischen oder therapeutischen Ziels in einer spezifischen Indikation (Anwendungsgebiet) wissenschaftlich nachvollziehbar erklären kann. Nachfolgend werden Wirkprinzip (Kapitel 2.2.1) und Anwendungsgebiet (Kapitel 2.2.2) der Methode beschrieben, auf die sich dieser Beschluss bezieht.

2.2.1 Wirkprinzip

Das Wirkprinzip besteht in der ultraschallgesteuerten (USg) fokussierten Applikation hoch-intensiven Ultraschalls (im Folgenden: therapeutischer Ultraschall) auf das zu behandelnde Gewebe (high-intensity focused ultrasound, HIFU).

Die Zielführung des therapeutischen Ultraschalls durch die Ärztin oder den Arzt erfolgt auf der Grundlage einer Bildgebung mittels Sonographie. Diese Steuerung soll nicht nur die initiale Lokalisation des zu therapierenden Bezirks, sondern auch die Kompensation von Atemexkursionen und Bewegungen während des Eingriffs ermöglichen. Der therapeutische Ultraschall ist im Gegensatz zum diagnostischen hochenergetisch (hoch-intensiv) und kann, anders als der diagnostische, zu Verbrennungen der Haut führen. Der diagnostische wie auch der therapeutische Ultraschall werden indes über denselben Schallkopf abgegeben. Das zum Einsatz kommende Ultraschallgerät soll nahezu zeitgleich die sonographische Bildgebung und die Applikation des hoch-intensiven fokussierten (gebündelten) therapeutischen Ultraschalls ermöglichen.

Die Dauer und Intensität des Energieeintrages erfolgt abhängig von der Größe des zu behandelnden Gewebeareals und von dem beabsichtigten Therapieziel. Die zu behandelnden Gewebestrukturen werden dabei ganz oder teilweise abladiert. In nicht im Fokus liegende und damit nicht zu behandelnde Areale soll kein Energieeintrag erfolgen.

Folgende dem Wirkprinzip des USg-HIFU zugrundeliegenden Wirkungsmechanismen werden in der Literatur beschrieben: Wärmeentwicklung, Kavitation, Entstehung von Scherkräften und verschiedene immunologische Mechanismen.¹ Der USg-HIFU führt zur Wärmeentwicklung in dem mit therapeutischem Ultraschall beschallten Organ, wobei im Fokus Temperaturen von über 80°C entstehen können. Ziel ist es, eine Koagulationsnekrose des Gewebes hervorzurufen.

2.2.2 Anwendungsgebiet

Die ultraschallgesteuerte hoch-intensive fokussierte Ultraschallbehandlung soll bei Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgisch behandelbaren bösartigen Neubildungen des Pankreas angewendet werden.

2.3 Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V

Eine Feststellung dazu, ob für eine Methode eine Bewertung nach § 137h SGB V durchzuführen ist, trifft der G-BA nach Maßgabe der Regelungen des 2. Kapitel §§ 36, 33 Absatz 2 VerfO in Form eines Beschlusses. Hierfür prüft der G-BA, ob

¹ Rauch M, Marinova M, Strunk H. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU): Grundlagen und Einsatz zur nicht-invasiven Tumorablation. Radiologie up2date 2015; 15(01): 15-34 DOI: 10.1055/s-0034-1391326

- zu der gegenständlichen Methode eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage) gestellt wurde, welche erstmalig im Sinne von 2. Kapitel § 32 Absatz 1 VerfO ist (Kapitel 2.3.1),
- ihre technische Anwendung maßgeblich auf einem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 VerfO beruht (Kapitel 2.3.2),
- sie ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept gemäß 2. Kapitel § 31 VerfO aufweist (Kapitel 2.3.3) und
- sie bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V vom Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten umfasst wäre (Kapitel 2.3.4).

Im Ergebnis kommt der G-BA vorliegend zu dem Schluss, dass für die gegenständliche Methode die vier vorgenannten Kriterien für eine Bewertung gemäß § 137h SGB V erfüllt sind. Daher führt der G-BA eine Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durch.

2.3.1 Erstmaligkeit der Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes

Der G-BA geht gemäß 2. Kapitel §§ 32 Absatz 1, 34 Absatz 6 Sätze 2-4 VerfO davon aus, dass das Krankenhaus zu der ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschallbehandlung von nicht chirurgisch behandelbaren bösartigen Neubildungen des Pankreas eine NUB-Anfrage gestellt hat, welche erstmalig ist.

Gemäß 2. Kapitel § 32 VerfO gilt eine NUB-Anfrage als erstmalig, welche eine Methode betrifft,

- die bis zum 31. Dezember 2015 in keiner Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes geführt wurde und
- die noch nicht nach § 137h SGB V geprüft wurde oder wird.

Mit der Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur vorgenannten Methode hat das Krankenhaus dem G-BA bestätigt, zu der gegenständlichen Methode zugleich eine NUB-Anfrage gestellt zu haben. Dem G-BA liegen keine Anhaltspunkte vor, wonach diese Methode bis zum 31. Dezember 2015 in einer NUB-Anfrage aufgeführt war.

Der G-BA hat außerdem bislang kein Bewertungsverfahren nach § 137h SGB zu der Methode durchgeführt oder begonnen.

2.3.2 Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

2.3.2.1 Maßgeblichkeit des Medizinprodukts

Die technische Anwendung der gegenständlichen Methode beruht maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinproduktes. Ohne die Einbeziehung (technische Anwendung) des USg-HIFU würde die Methode ihr sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes theoretisch-wissenschaftliches Konzept (vgl. Kapitel 2.2) verlieren (vgl. 2. Kapitel § 32 Absatz 3 VerfO). Der Einsatz des USg-HIFU stellt nämlich offensichtlich ein Kernmerkmal der gegenständlichen Methode dar.

2.3.2.2 Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

Das maßgebliche Medizinprodukt ist gemäß CE Zertifikat eines der Klasse IIb gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG. Ein solches Medizinprodukt ist gemäß 2. Kapitel § 30 VerfO dann als Medizinprodukt hoher Risikoklasse einzustufen, wenn es 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 der gezielten Einwirkung des Medizinprodukts ist seine der Zweckbestimmung entsprechende Anwendung zugrunde zu legen; dabei sind auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten (vgl. 2. Kapitel § 30 Absatz 4a i.V.m. Absatz 3a Satz 2 VerfO).

Es ist zu berücksichtigen, dass insbesondere Methoden zur Krebsbestrahlung, die unmittelbar allein die Abtötung des Tumorgewebes und nicht der funktionierenden benachbarten Organe intendieren, bei gleichzeitiger Betroffenheit einer wesentlichen Funktion anderer Organe gleichwohl besonders invasiv sein können.

Für die Einstufung als Medizinprodukt hoher Risikoklasse kommt es bei Medizinprodukten der Risikoklasse IIb darauf an, ob und ggf. inwieweit in einer Behandlung mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe zur Verhinderung einer ohne den Eingriff zu erwartenden Einschränkung der Funktion eines Organs eine gezielte Einwirkung auf eine wesentliche Funktion desselben vorliegt.

Die vorstehend aufgeführten Kriterien sind für die Anwendung des USg-HIFU am Pankreas erfüllt, so dass es als Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse einzustufen ist.

Mit dem für die Anwendung des USg-HIFU benötigten Medizinprodukt kann, wie in Kapitel 2.2.1 ausgeführt, Energie abgegeben werden, indem Ultraschall ausgesandt wird. Die Energie wirkt auch gezielt auf wesentliche Funktionen des gegenständlichen Organs ein. Dies gilt allerdings nur für den therapeutischen Ultraschall. Soweit der Ultraschall zur Bildgebung eingesetzt wird, liegt zwar ein gezieltes Einwirken auf das betroffene Organ vor; von einer Wirkung, die es in ihrer Funktion betrifft, ist jedoch wegen der im Rahmen der Bildgebung zum Einsatz kommenden geringen Energiedichte nicht auszugehen.

Bei den bösartigen Neubildungen des Pankreas muss die Gefahr für die Funktion der nicht vom Tumor befallenen Gewebereiche des vorgenannten Organs insgesamt und darüber hinaus auch für die Funktion des Gesamtorganismus betrachtet werden. Ein tumorbefallener Pankreas unterliegt nämlich der Gefahr, dass er sämtliche seiner möglichen Funktionen nicht mehr erfüllen kann oder durch verdrängendes oder invasives Wachstum benachbarte Organe in ihrer Funktion erheblich eingeschränkt werden. Damit geht notwendigerweise auch der drohende Verlust wesentlicher Funktionen einher. Gleiches gilt für den Gesamtorganismus im Falle von Metastasierungen. Da der USg-HIFU Energie auf die gegenständlichen Tumoren abgibt, mit dem Ziel diese zu verkleinern oder zu beseitigen, wirkt er auf wesentliche Funktionen des Pankreas ein.

Auch in einer Behandlung zur Verhinderung einer ohne den Eingriff zu erwartenden (weiteren) Einschränkung der Funktion des Pankreas insgesamt liegt notwendig zugleich eine gezielte Einwirkung auf die wesentlichen Funktionen desselben.²

2.3.3 Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept

2.3.3.1 Vorgaben in der Verfahrensordnung des G-BA

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 1 VerfO weist eine Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliche Konzept auf, wenn sich ihr Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet von anderen, in der stationären Versorgung bereits eingeführten systematischen Herangehensweisen wesentlich unterscheidet.

² In Anlehnung an die Begründung zu der Regelung im 2. Kapitel § 30 Absatz 4a VerfO.

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 2 VerfO gilt als eine bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise jede Methode, deren Nutzen einschließlich etwaiger Risiken im Wesentlichen bekannt ist. Wird eine Methode in jeweils einschlägigen methodisch hochwertigen Leitlinien oder anderen systematisch recherchierten Evidenzsynthesen als zweckmäßiges Vorgehen empfohlen, kann die Beurteilung insbesondere hierauf gestützt werden. Als eine bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise gilt gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 2 Satz 3 VerfO auch eine Methode, die maßgeblich auf Operationen oder sonstigen Prozeduren beruht, die spezifisch in dem vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit gemäß § 301 Absatz 2 Satz 2 SGB V herausgegebenen Prozedurenschlüssel (OPS) in der am 23. Juli 2015 geltenden Fassung aufgeführt sind.

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 4 VerfO unterscheidet sich das Wirkprinzip einer Methode wesentlich von einer bereits eingeführten systematischen Herangehensweise, wenn der Unterschied in den beschriebenen Prozessschritten

- dazu führt, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der eingeführten systematischen Herangehensweise nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz der zu untersuchenden Methode bezweckten diagnostischen oder therapeutischen Effekt zu erklären und ihre systematische Anwendung zu rechtfertigen

oder

- zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten führt, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise auf die zu untersuchende Methode medizinisch wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 5 VerfO unterscheidet sich das Anwendungsgebiet einer Methode wesentlich von einer bereits eingeführten systematischen Herangehensweise mit gleichem Wirkprinzip, wenn

- der Unterschied in der spezifischen Indikation dazu führt, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der eingeführten systematischen Herangehensweise nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz in der zu untersuchenden spezifischen Indikation bezweckten diagnostischen oder therapeutischen Effekt zu erklären und die systematische Anwendung in dieser Indikation zu rechtfertigen

oder

- bei der zu untersuchenden spezifischen Indikation im Unterschied zu der spezifischen Indikation der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise eine derart abweichende Auswirkung zu erwarten ist oder bezweckt wird, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise auf die zu untersuchende spezifische Indikation medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

Stellt der G-BA fest, dass sich eine Methode schon in einem der beiden vorgenannten Kriterien (Wirkprinzip oder Anwendungsgebiet) wesentlich von einer bereits eingeführten systematischen Herangehensweise unterscheidet, ist eine Überprüfung des jeweils anderen Kriteriums nicht erforderlich.

2.3.3.2 Vorgehen bei der Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Wirkprinzip

Bei der Prüfung, ob sich das Wirkprinzip des USg-HIFU bei der Behandlung der gegenständlichen Indikation von den Wirkprinzipien der jeweils bereits in die stationäre Versorgung eingeführten systematischen Herangehensweisen derart unterscheidet, dass die veränderte Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten eine Übertragung der vorliegenden

Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits in die stationäre Versorgung eingeführten systematischen Herangehensweisen auf die zu untersuchende Methode medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist, geht der G-BA wie folgt vor:

Die in Frage kommenden Herangehensweisen zum Einsatz in der genannten Indikation werden zunächst in der Weise identifiziert, dass alle diesbezüglich vom informationsübermittelnden Krankenhaus genannten Herangehensweisen, Erwähnungen in darüber hinaus identifizierten Leitlinien und in Frage kommende im OPS abgebildete Herangehensweisen ermittelt werden. Diese werden dann daraufhin geprüft, ob sich die jeweiligen Wirkprinzipien wesentlich von dem des USg-HIFU unterscheiden.

Wird dies bejaht, kann dahingestellt bleiben, ob es sich dabei um systematische Herangehensweisen handelt, die als bereits in die stationäre Versorgung eingeführt gewertet werden können. Eine solche Prüfung wird erst dann vorgenommen, wenn sich eine Herangehensweise im Wirkprinzip nicht wesentlich von dem des USg-HIFU unterscheidet.

Die letztgenannte Prüfung ist hier nicht erforderlich, da sich das Wirkprinzip des USg-HIFU bei der gegenständlichen Indikation wesentlich von denen der geprüften Herangehensweisen unterscheidet (s. Kapitel 2.3.3.4.).

Da der USg-HIFU schon vom Wirkprinzip her als neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept anzusehen ist, ist eine Prüfung des Anwendungsgebiets (gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 5 VerFO) entbehrlich.

Die Behandlung mit Arzneimitteln wird diesbezüglich nicht geprüft. Sie unterscheidet sich in den vorliegenden Anwendungsgebieten stets offensichtlich wesentlich in ihrem Wirkprinzip von dem des USg-HIFU. Während Arzneimittel pharmakologisch, immunologisch oder metabolisch wirken, handelt es sich bei der Wirkung des USg-HIFU um eine physikalisch-lokal applizierte Wirkung.

2.3.3.3 Für die Prüfung herangezogene Herangehensweisen

Für die vorliegend erforderliche Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Wirkprinzip im Vergleich zum USg-HIFU in der Behandlung inoperabler bösartiger Neubildungen des Pankreas werden nachfolgend aufgeführte Herangehensweisen herangezogen, die vom informationsübermittelnden Krankenhaus genannt werden, in einer S3-Leitlinie „Exokrines Pankreaskarzinom“³ adressiert werden oder denen ein differenzierter OPS-Code-Bereich zugeordnet werden kann: eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie und alleinige Strahlentherapie.

Herangehensweise	OPS-Code-Bereich
Strahlentherapie	8-52
Chemotherapie	8-54

Aus Sicht des G-BA gibt es keinen Anhaltspunkt dafür, dass weitere Herangehensweisen zur Behandlung der vorgenannten Tumorentitäten bestehen, die für einen Vergleich mit der gegenständlichen Methode relevant und hier nicht erfasst sind.

2.3.3.4 Wesentlichkeit des Unterschieds im Wirkprinzip

- a) Wie in Kapitel 2.3.3.2 begründet, unterscheidet sich die als eingeführte Herangehensweise in Frage kommende medikamentöse Behandlung offensichtlich wesentlich von der USg-HIFU; aufgrund ihres medikamentösen Anteils gilt dies auch für die Radiochemotherapie.

³ Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom: Langversion [online]. 10.2013 [Zugriff: 03.01.2017]. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Pankreas_OL_Langversion.pdf.

- b) Das Wirkprinzip des USg-HIFU unterscheidet sich von dem der Strahlentherapie dadurch, dass bei erstgenannter der Zelltod durch Hitzeinwirkung herbeigeführt wird, wohingegen bei der Strahlentherapie der Zelltod durch Schädigung der DNA mithilfe ionisierender Strahlung herbeigeführt wird.

Dieser Unterschied ist auch wesentlich, da der vorgenannte theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der Strahlentherapie, also die Zellerstörung durch Auslösung von Zelltod aufgrund DNA-Schädigung, offensichtlich nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz des USg-HIFU bezweckten therapeutischen Effekts der Zellerstörung durch Hitzeinwirkung zu erklären.

2.3.4 Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V

Dem G-BA sind keine Informationen bekannt, die bei Erfüllung der Kriterien nach § 137c SGB V eine Leistungserbringung der gegenständlichen Methode zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verbieten würden.

Insbesondere erfüllt das Medizinprodukt, auf dem die technische Anwendung der Methode maßgeblich beruht, ausweislich der vorliegenden Produktinformationen im Umfang des genannten Anwendungsgebietes die Voraussetzungen für das Inverkehrbringen gemäß § 6 des Medizinproduktegesetzes. Der Einsatz des Medizinprodukts im Rahmen der gegenständlichen Methode ist vom medizinproduktrechtlich zulässigen Anwendungsbereich umfasst.

2.4 Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V

2.4.1 Vorgaben in der Verfahrensordnung

Gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 1 Satz 1 nimmt der G-BA auf Grundlage der nach 2. Kapitel § 33 und § 35 VerfO übermittelten Informationen eine Bewertung vor, ob

1. der Nutzen der Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als hinreichend belegt anzusehen ist,
2. der Nutzen zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, aber die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, oder
3. die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts kein Potenzial für eine erforderliche Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie als schädlich oder unwirksam anzusehen ist.

Gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 2 VerfO kann sich das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative etwa ergeben, wenn sie aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für die Patientin oder den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patientinnen oder Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann. Bei Bewertungen nach § 137h SGB V ergibt sich das fehlende Potenzial insbesondere dann, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss auf Grundlage der vorliegenden Evidenz positiv feststellt, dass sie schädlich oder unwirksam ist.

Gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerfO ist der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. 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 potentielle Nutzen einer Methode, insbesondere gegen die Risiken der Anwendung bei Patientinnen oder Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen.

Position DKG

2.4.2 Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Position DKG)

Am 19. Dezember 2016 wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Prüfung der Informationen beauftragt. Das IQWiG legte dem G-BA am 30. Januar 2017 das Prüfungsergebnis vor.⁴ Der IQWiG-Bericht wird als eine Grundlage für die gegenständliche Bewertung herangezogen. Im folgenden Kapitel 2.4.3 (Bewertungsergebnis des G-BA) wurden bestimmte Darstellungen und Aussagen dieses Berichtes demzufolge inhaltlich, teilweise auch wortgleich übernommen.

2.4.3 Bewertungsergebnis des G-BA (Position DKG)

2.4.3.1 Anwendungsgebiet und eingeführte systematische Herangehensweisen

Als Anwendungsgebiet des USg-HIFU lässt sich aus den übermittelten Informationen das chirurgisch nicht behandelbare Pankreaskarzinom ableiten. Aufgrund des Fehlens einer Definition der Bezeichnungen „nicht operables“, „nicht chirurgisch behandelbares“ oder „inoperables“ Pankreaskarzinom in den übermittelten Informationen, wird vom G-BA in Hinblick auf die durchzuführende Bewertung unter Nutzung von Erkenntnissen aus aktuellen Leitlinien das exokrine Pankreaskarzinom dann als nicht mehr chirurgisch behandelbar eingestuft, wenn es entweder bereits metastasiert ist oder wenn ein lokal fortgeschrittener Tumor aufgrund seiner Nähe zu oder Infiltration von größeren Blutgefäßen als unresektabel gelten muss.^{3,5} Er rechnet auch solche Fälle der Indikation der inoperablen Tumoren zu, die primär als nicht resektabel eingeschätzt werden, bei denen aber mit einer Radiochemotherapie oder Chemotherapie eine Resektabilität erreicht wird. Dies ergibt sich aus den Unterlagen des Herstellers, der eine Studie auflistet, in der Patientinnen und Patienten mit grenzwertig resektablen Pankreaskarzinomen einen USg-HIFU als neoadjuvante Therapie vor einer Tumorsektion erhalten.

Als eingeführte systematische Herangehensweisen können gemäß der Leitlinien aus Deutschland und den USA³ je nach Tumorstadium und Allgemeinzustand des Patienten zwei übergeordnete Therapieoptionen angesehen werden: Eine Chemotherapie (auch in Kombination mit Radiotherapie und/oder Erlotinib) kann krankheitsmo-

⁴ IQWiG-Berichte – Nr. 484, Stand TT.MM.2017, [Zugriff: TT.MM.2017]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/h16-02f-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultrachalltherapie-bei-boesartigen-neubildungen-des-knochens-und-des-gelenknorpels-bewertung-gemass-137h-sgb-v-7720.html>

⁵ National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic adenocarcinoma: version 2.2016 [online]. In: NCCN Guidelines. [Zugriff: 21.11.2016]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

Position DKG

difizierend oder palliativ eingesetzt werden. Alternativ dienen supportive und palliative Maßnahmen der Symptomkontrolle. Für die Subindikation der grenzwertig resektablen Pankreaskarzinome wird derzeit eine neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie empfohlen.

Demzufolge fokussiert sich die Bewertung insbesondere auf folgende Behandlungsszenarien:

- USg-HIFU als zusätzliche krankheitsmodifizierende oder palliative Therapie für Patientinnen und Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom alternativ zu alleiniger Chemo- bzw. Radiochemotherapie,
- USg-HIFU als Therapie für Patientinnen und Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom alternativ zu einer ausschließlichen Palliativversorgung,
- USg-HIFU als neoadjuvante Therapie für Patientinnen und Patienten mit grenzwertig resektablem Pankreaskarzinom alternativ zu neoadjuvanter Chemo- bzw. Radiochemotherapie.

2.4.3.2 Darstellung und Bewertung des Studienpools

Im Rahmen der Informationsübermittlung, die neben dem hier gegenständlichen Anwendungsgebiet sechs weitere Anwendungsgebiete des USg-HIFU umfasste, wurde eine Vielzahl von Publikationen benannt. Eine Zuordnung der einzelnen Publikationen zu den jeweiligen Anwendungsgebieten war in der Mehrheit der Fälle nicht erfolgt.

Insgesamt konnten 20 Publikationen mit Bezug zur USg-HIFU und zum gegenständlichen Anwendungsgebiet identifiziert werden.

Zehn Publikationen⁶ wurden nicht herangezogen, da die darin präsentierten Informationen für eine Verwendung im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht ausreichend waren: In einer dieser Publikationen werden Ergebnisse zur Anwendung des USg-HIFU dargestellt, die nicht verwertbar waren, weil darin die unterschiedlichsten Tumoren untersucht wurden und für die zehn Patienten mit inoperablen Pankreaskarzinomen keine separate Auswertung erfolgte. Zwei stellen Einzelfallberichte dar und sieben Publikationen sind narrative Übersichtsarbeiten, die als solche keine eigenen Ergebnisse berichten, die für die Bewertung herangezogen werden können.

Zehn weitere Publikationen zu Primärstudien konnten für die Bewertung herangezogen und ausgewertet werden. Neun davon beschreiben die Ergebnisse von Fallserien zum inoperablen Pankreaskarzinom (acht prospektive: Gao 2013⁷, Sung 2011⁸, Wang 2012⁹, Wang

⁶ Die zugehörigen Quellenangaben können dem Kapitel 2.3.2 des IQWiG-Berichts entnommen werden (Quelle: s. Fußnote 4).

⁷ Gao HF, Wang K, Meng ZQ, Chen Z, Lin JH, Zhou ZH et al. High intensity focused ultrasound treatment for patients with local advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2013; 60(128): 1906-1910.

⁸ Sung HY, Jung SE, Cho SH, Zhou K, Han JY, Han ST et al. Long-term outcome of high-intensity focused ultrasound in advanced pancreatic cancer. *Pancreas* 2011; 40(7): 1080-1086.

⁹ Wang K, Chen L, Meng Z, Lin J, Zhou Z, Wang P et al. High intensity focused ultrasound treatment for patients with advanced pancreatic cancer: a preliminary dosimetric analysis. *Int J Hyperthermia* 2012; 28(7): 645-652.

Position DKG

2002¹⁰, Wu 2005¹¹, Marinova 2016¹², Orsi 2010¹³ und Strunk 2016¹⁴ und eine retrospektive Fallserie: Vidal-Jove 2015¹⁵). Eine weitere Publikation beschreibt Ergebnisse einer retrospektiven Fallserie zu grenzwertig resektablen exokrinen Pankreaskarzinomen (Wang G 2015¹⁶). Es handelt sich damit um Studien der Evidenzstufe IV gemäß VerFO.

Nur in der Fallserie von Wu 2005 war explizit keine andere tumormodifizierende Behandlung neben dem USg-HIFU erlaubt. In den Studien Marinova 2016, Strunk 2016, Wang 2002 und Wu 2005 wird berichtet, dass die Patientinnen und Patienten Schmerzmedikamente erhielten, jedoch gibt es keine spezifischen Angaben zur Dosis und Dauer der Einnahme, so dass ein möglicher Kointerventionsbias nicht ausgeschlossen werden kann.

2.4.3.3 Studienergebnisse

Nachstehend werden die Studienergebnisse der zur Bewertung herangezogenen Studien zu patientenrelevanten Endpunkten und Surrogatendpunkten dargestellt:

Die Studien zeigen im Vorher-Nachher-Vergleich ein Ansprechen des Tumors auf die Therapie [8,11-16], eine meist signifikante Verringerung der Schmerzen [7,8,10-14,16] und eine meist signifikante Steigerung der Lebensqualität [10,12]. Bei Patientinnen und Patienten mit grenzwertig resektablen Pankreaskarzinomen zeigt sich nach USg-HIFU eine hohe Resektionsrate [16].

Zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse liegen Ergebnisse aus zehn Studien vor. Bis auf eine Portalvenenthrombose [13], vier Verbrennungen der Haut [8,15], eine Pankreatitis [15] und drei Pankreasfisteln [8,16] wurden zu den insgesamt 351 mit USg-HIFU behandelten schwerkranken Patientinnen und Patienten keine weiteren schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen berichtet.

2.4.3.4 Bewertung des Nutzens und des Potenzials**2.4.3.4.1 Medizinischer Hintergrund**

Die Bewertung des Nutzens und des Potenzials erfolgt für den Einsatz des USg-HIFU bei Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder grenzwertig resektablen Pankreaskarzinomen. Bösartige Neubildungen des Pankreas sind fast immer exokrine Pankreaskarzinome. Durch ihre meist späte Diagnosestellung ist oft nur noch eine palliative Behandlung möglich. Die Patientinnen und Patienten leiden an starken Schmerzen. Die Lebenserwartung ist gering. Es stehen wenige Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung.

¹⁰ Wang X, Sun J. High-intensity focused ultrasound in patients with late-stage pancreatic carcinoma. Chin Med J (Engl) 2002; 115(9): 1332-1335.

¹¹ Wu F, Wang ZB, Zhu H, Chen WZ, Zou JZ, Bai J et al. Feasibility of US-guided high-intensity focused ultrasound treatment in patients with advanced pancreatic cancer: initial experience. Radiology 2005; 236(3): 1034-1040.

¹² Marinova M, Rauch M, Mücke M, Rolke R, Gonzalez-Carmona MA, Henseler J et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for pancreatic carcinoma: evaluation of feasibility, reduction of tumour volume and pain intensity. Eur Radiol 2016; 26(11): 4047-4056.

¹³ Orsi F, Zhang L, Arnone P, Orgera G, Bonomo G, Vigna PD et al. High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations. AJR Am J Roentgenol 2010; 195(3): W245-W252.

¹⁴ Strunk HM, Henseler J, Rauch M, Mücke M, Kukuk G, Cuhls H et al. Clinical use of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for tumor and pain reduction in advanced pancreatic cancer. Rofo 2016; 188(7): 662-670.

¹⁵ Vidal-Jove J, Perich E, Del Castillo MA. Ultrasound guided high intensity focused ultrasound for malignant tumors: the Spanish experience of survival advantage in stage III and IV pancreatic cancer. Ultrason Sonochem 2015; 27: 703-706.

¹⁶ Wang G, Zhou D. Preoperative ultrasound ablation for borderline resectable pancreatic cancer: a report of 30 cases. Ultrason Sonochem 2015; 27: 694-702.

Position DKG

<p>2.4.3.4.2 Bewertung des Nutzens</p> <p>Der Nutzen des USg-HIFU bei Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder grenzwertig resektablen Pankreaskarzinomen ist unter Berücksichtigung der übermittelten Informationen als noch nicht hinreichend belegt anzusehen. Dazu fehlt es an geeigneten Studien mit entsprechenden Ergebnissen. Die bislang vorliegenden und unter Kapitel 2.4.3.2 dargestellten Studien sind aufgrund ihres Studiendesigns und ihrer methodischen Schwächen jedenfalls nicht geeignet, bereits eine abschließende Bewertung des Nutzens vorzunehmen.</p> <p>Auch der IQWiG-Bericht kam im Ergebnis zu der Feststellung, dass der Nutzen als noch nicht hinreichend belegt anzusehen ist.</p> <p>2.4.3.4.3 Bewertung des Potenzials</p> <p>Ist der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt, kann sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bieten, was demnach im vorliegenden Fall im nächsten Schritt zu prüfen ist.</p> <p>Das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative kann sich etwa ergeben, wenn sie aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann (2. Kapitel § 32 Abs. 2 Satz 1 VerfO).</p> <p>Das Potenzial des USg-HIFU baut im konkreten Fall auf dem Wirkprinzip der Methode auf, welches mit der Erwartung verbunden ist, dass damit für die Patienten belastende Methoden mit einer ganzen Reihe an Nebenwirkungen ersetzt werden können und die Behandlung optimiert werden kann.</p> <p>Somit unterscheidet sich die Methode von den etablierten Behandlungsverfahren wie Chemotherapie, Radiochemotherapie oder konventioneller palliativer Versorgung.</p> <p>Die Methode USg-HIFU kann demnach eine Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit inoperablen bösartigen Neubildungen des Pankreas darstellen. Eine Rationale der Methode besteht dabei im Einsatz zusätzlich zur palliativen Behandlung oder zusätzlich oder anstatt einer Radiochemo- oder Chemotherapie, um die Behandlung zu optimieren. Bei Patientinnen und Patienten mit grenzwertig resektablen bösartigen Neubildungen des Pankreas wird mit dem USg-HIFU durch einen neoadjuvanten Einsatz das Ziel einer Resektion verfolgt, um damit ggf. nebenwirkungsreiche Chemo- oder Radiochemotherapie zu ersetzen.</p> <p>Daneben werden die nachfolgend aufgeführten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus Studien zur Potenzialbewertung herangezogen.</p> <p>Insgesamt zeigten die vorgelegten Fallserien im Vorher-Nachher-Vergleich zumeist statistisch signifikante intraindividuelle Verbesserungen hinsichtlich der Endpunkte Schmerz und gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p> <p>In allen Studien zeigte sich ein gleichgerichtet positiver Effekt der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte nach Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren bzw. grenzwertig resektablen bösartigen Neubildungen des Pankreas mit USg-HIFU.</p>
--

Position DKG

Im Rahmen der Bewertung der Methode ist auch zu prüfen inwieweit konkrete Erkenntnisse zu einer möglichen Unwirksamkeit oder zu möglichen Schäden vorliegen, die der Zuerkennung eines Potenzials entgegenstehen. Zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse liegen Ergebnisse aus zehn Studien vor. Es traten bei neun von 351 Patientinnen und Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Unter Berücksichtigung der Erkrankungsschwere sowie des Nebenwirkungsspektrums alternativer Therapieoptionen sieht der G-BA darin allerdings keine ausreichende Grundlage für eine positive Feststellung dahingehend, dass die Methode unwirksam oder schädlich ist. Auch im Bericht des IQWiG wird eine solche Feststellung nicht getroffen.

Abseits des Informationsübermittlungsverfahrens ist dem G-BA eine Studie zur dieser Indikation in Deutschland bekannt geworden, die mit weiterem Erkenntnisgewinn verbunden sein wird.¹⁷

Zusammenfassend kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Methode USg-HIFU bei Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder grenzwertig resektablen bösartigen Neubildungen des Pankreas das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzt.

In diesem Punkt unterscheidet sich die Bewertung des G-BA von den Schlussfolgerungen im IQWiG-Bericht, wonach die Methode kein solches Potenzial habe.

Position GKV-SV**2.4.4 Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Position GKV-SV)**

Am 19. Dezember 2016 wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Prüfung der Informationen beauftragt. Das IQWiG legte dem G-BA am 30. Januar 2017 das Prüfungsergebnis vor¹⁸. Der IQWiG-Bericht liegt der im Folgenden dargestellten Bewertung des G-BA zugrunde.

2.4.5 Bewertungsergebnis des G-BA (Position GKV-SV)**2.4.5.1 Konkretisierung der Fragestellung**

Aufgrund fehlender Definition der Bezeichnungen „nicht operables“, „nicht chirurgisch behandelbares“ oder „inoperables“ Pankreaskarzinom durch das Krankenhaus, das die Informationen übermittelt hat, definiert der G-BA unter Nutzung von aktuellen Leitlinien exokrine Pankreaskarzinome dann als nicht mehr chirurgisch behandelbar, wenn sie entweder bereits metastasiert sind oder wenn ein lokal fortgeschrittener Tumor aufgrund seiner Nähe zu oder Infiltration von größeren Blutgefäßen als unresektabel gelten muss.^{3,19} Er rechnet auch solche Fälle der Indikation der inoperablen Tumoren zu, die primär als nicht resektabel eingeschätzt werden, bei denen aber mit einer Radiochemotherapie oder Chemotherapie eine

¹⁷ Marinova M, Strunk H, Schild H: Hochintensiver fokussierter Ultraschall (2): Studie zu inoperablem Pankreaskarzinom. Dtsch Arztebl 2017; 114(7): A-320 / B-277 / C-273

¹⁸ IQWiG-Berichte – Nr. 484, Stand **TT.MM.**2017, [Zugriff: **TT.MM.**2017]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/h16-02c-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-bei-boesartigen-neubildungen-des-pankreas-bewertungen-gemass-137h-sgb-v-7717.html>

¹⁹ National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic adenocarcinoma: version 2.2016 [online]. In: NCCN Guidelines. [Zugriff: 21.11.2016]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

Position GKV-SV

Resektabilität erreicht werden kann. Dies ergibt sich (auch) aus den Unterlagen des Herstellers, der eine Studie auflistet, in der Patienten mit grenzwertig resektablen Pankreaskarzinomen eine Behandlung mit USg-HIFU als neoadjuvante Therapie vor einer Tumoresektion erhalten.

Es finden sich keine expliziten Angaben, ob der USg-HIFU die bisherigen Standardtherapien ergänzen oder ersetzen soll, wobei die Betonung der Nichtinvasivität dahingehend interpretiert werden kann, dass der USg-HIFU eine invasivere Standardtherapie ersetzen kann; es ist dabei auch unklar, ob damit die Standardtherapie einer Chemo- bzw. Radiochemotherapie gemeint ist. Für die Bewertung werden darum beide Varianten betrachtet: Der USg-HIFU allein oder in Kombination mit anderen Behandlungsmethoden.

Die derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen werden im Übermittlungsformular nur vage benannt. Die chirurgische Therapie (die auch lokal ablativ Verfahren umfasst, die aber in Deutschland nicht zum Standard zählen) scheidet jedenfalls als Vergleichsintervention schon aufgrund der Vorgabe aus, dass nur nicht operable Pankreaskarzinome mit dem USg-HIFU behandelt werden sollen. Anhand der Leitlinien aus Deutschland und den USA^{3,5} ergibt sich, dass je nach Tumorstadium und Allgemeinzustand des Patienten zwei übergeordnete Therapieoptionen infrage kommen: Eine Chemotherapie (auch in Kombination mit Radiotherapie und/oder Erlotinib) kann krankheitsmodifizierend oder palliativ eingesetzt werden. Alternativ dienen supportive und palliative Maßnahmen der Symptomkontrolle. Beide Therapieoptionen zur Behandlung inoperabler Pankreaskarzinome werden deshalb als mögliche Vergleichsinterventionen betrachtet. Für die Subindikation der grenzwertig resektablen Pankreaskarzinome wird derzeit eine neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie empfohlen, da resezierte Patienten grundsätzlich ein längeres medianes Überleben haben als Patienten, die (trotz Therapie) als gänzlich nicht mehr resektabel eingestuft werden; daher stellt in dieser Indikation die neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie eine geeignete Vergleichstherapie dar.

Entsprechend wurden für die Bewertung drei separate Fragestellungen definiert:

- USg-HIFU als zusätzliche krankheitsmodifizierende oder palliative Therapie für Patientinnen und Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom im Vergleich zu alleiniger Chemo- bzw. Radiochemotherapie,
- USg-HIFU als Therapie für Patientinnen und Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom im Vergleich zu einer ausschließlichen Palliativversorgung, wenn eine Chemo- oder Radiochemotherapie nicht mehr infrage kommt oder abgelehnt wird
- USg-HIFU als neoadjuvante Therapie für Patientinnen und Patienten mit grenzwertig resektablem Pankreaskarzinom im Vergleich zu neoadjuvanter Chemo- bzw. Radiochemotherapie.

Folgende patientenrelevanten Endpunkte werden vom informationsübermittelnden Krankenhaus benannt: Schmerzlinderung, Krankenhausverweildauer sowie die Überlebenszeit. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde zwar nicht genannt; da sie aber einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt, wird sie auch in der Bewertung berücksichtigt. Über die im Informationsübermittlungsformular genannten Komplikationen der USg-HIFU-Behandlung hinaus werden auch alle unerwünschten Ereignisse, unabhängig von der Ursache, als patientenrelevanter Endpunkt bei der Bewertung berücksichtigt. Die lokale Tumorkontrolle, das Tumolvolumen, Zeit bis zum Progress und vergleichbare Endpunkte, die das Tumorsprechen beschreiben, werden als Surrogatparameter gewertet und können daher bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

2.4.5.2 Darstellung und Bewertung des Studienpools

Im Rahmen der Informationsübermittlung, die neben dem hier gegenständlichen Anwendungsgebiet 6 weitere Anwendungsgebiete des USg-HIFU umfasste, wurde eine Vielzahl

Position GKV-SV

von Publikationen benannt. Eine Zuordnung der einzelnen Publikationen zu den jeweiligen Anwendungsgebieten war in der Mehrheit der Fälle nicht erfolgt.

Insgesamt konnten 20 Publikationen mit Bezug zur USg-HIFU und zum gegenständlichen Anwendungsgebiet identifiziert werden.

Zehn Publikationen²⁰ wurden nicht herangezogen, da die darin präsentierten Informationen für eine Verwendung im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht ausreichend waren: In einer dieser Publikationen werden Ergebnisse zur Anwendung des USg-HIFU bei unterschiedlichsten Tumoren dargestellt, die jedoch nicht verwertbar waren, weil für die 10 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit inoperablen Pankreaskarzinomen keine separate Auswertung erfolgte. Zwei Publikationen stellen Einzelfallberichte dar und 7 Publikationen sind narrative Übersichtsarbeiten, die als solche keine eigenen Ergebnisse berichten, die für die Bewertung hätten herangezogen werden können.

Zehn weitere Publikationen zu Primärstudien konnten für die Bewertung herangezogen und ausgewertet werden. Neun davon beschreiben die Ergebnisse von Fallserien zum inoperablen Pankreaskarzinom (8 prospektive: Gao 2013²¹, Sung 2012²², Wang 2012²³, Wang 2002²⁴, Wu 2005²⁵, Marinova 2016²⁶, Orsi 2010²⁷ und Strunk 2016²⁸ und eine retrospektive Fallserie: Vidal-Jove 2015²⁹). Eine weitere Publikation beschreibt Ergebnisse einer retrospektiven Fallserie zu grenzwertig resektablen exokrinen Pankreaskarzinomen (Wang G 2016³⁰). Es handelt sich damit ausschließlich um Studien der Evidenzstufe IV gemäß VerFO.

Inoperables Pankreaskarzinom

Alle neun Studien schlossen jeweils Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder bereits metastasierten exokrinen Pankreaskarzinomen ein (TNM Stadien III-IV).

In die Studie Orsi 2010 waren insgesamt 31 Patienten mit unterschiedlichen bösartigen Tumoren in komplexer Lage („difficult locations“) eingeschlossen, darunter 6 mit inoperablen exokrinen Pankreaskarzinomen und 1 mit neuroendokrinem Pankreastumor. Die Ergebnisse zu dem Patienten mit neuroendokrinem Pankreastumor wurden nicht separat für diese Indikation dargestellt, sondern nur gemeinsam mit denen der 6 anderen Patienten mit einem exokrinen Pankreaskarzinom ausgewertet.

²⁰ Die zugehörigen Quellenangaben können dem Kapitel 2.3.2 des IQWiG-Berichts entnommen werden (Quelle: s. Fußnote Fehler! Textmarke nicht definiert.).

²¹ Gao HF, Wang K, Meng ZQ, Chen Z, Lin JH, Zhou ZH et al. High intensity focused ultrasound treatment for patients with local advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2013; 60(128): 1906-1910.

²² Sung HY, Jung SE, Cho SH, Zhou K, Han JY, Han ST et al. Long-term outcome of high-intensity focused ultrasound in advanced pancreatic cancer. *Pancreas* 2011; 40(7): 1080-1086.

²³ Wang K, Chen L, Meng Z, Lin J, Zhou Z, Wang P et al. High intensity focused ultrasound treatment for patients with advanced pancreatic cancer: a preliminary dosimetric analysis. *Int J Hyperthermia* 2012; 28(7): 645-652.

²⁴ Wang X, Sun J. High-intensity focused ultrasound in patients with late-stage pancreatic carcinoma. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115(9): 1332-1335.

²⁵ Wu F, Wang ZB, Zhu H, Chen WZ, Zou JZ, Bai J et al. Feasibility of US-guided high-intensity focused ultrasound treatment in patients with advanced pancreatic cancer: initial experience. *Radiology* 2005; 236(3): 1034-1040.

²⁶ Marinova M, Rauch M, Mücke M, Rolke R, Gonzalez-Carmona MA, Henseler J et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for pancreatic carcinoma: evaluation of feasibility, reduction of tumour volume and pain intensity. *Eur Radiol* 2016; 26(11): 4047-4056.

²⁷ Orsi F, Zhang L, Arnone P, Orgera G, Bonomo G, Vigna PD et al. High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195(3): W245-W252.

²⁸ Strunk HM, Henseler J, Rauch M, Mücke M, Kukuk G, Cuhls H et al. Clinical use of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for tumor and pain reduction in advanced pancreatic cancer. *Rofo* 2016; 188(7): 662-670.

²⁹ Vidal-Jove J, Perich E, Del Castillo MA. Ultrasound guided high intensity focused ultrasound for malignant tumors: the Spanish experience of survival advantage in stage III and IV pancreatic cancer. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 703-706.

³⁰ Wang G, Zhou D. Preoperative ultrasound ablation for borderline resectable pancreatic cancer: a report of 30 cases. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 694-702.

Position GKV-SV

Bis auf eine Ausnahme (Wu 2005) gab es keine Einschränkungen hinsichtlich der Lage der Tumoren (im Pankreaskopf, -körper oder -schwanz). In Wu 2005 wurden Patienten mit Pankreaskopftumoren ausgeschlossen, da bei diesen nach Aussage der Autoren ein höheres Behandlungsrisiko bestehe.

Nur in der Fallserie von Wu war explizit keine andere tumormodifizierende Behandlung neben dem USg-HIFU erlaubt. In der Fallserie Gao 2013 wurde ein Teil der Patienten mit USg-HIFU allein und ein Teil mit USg-HIFU plus Chemotherapie (Gemcitabin) behandelt, die Ergebnisse wurden mit Ausnahme des Überlebens jedoch nicht separat für diese Gruppen, sondern zusammengefasst dargestellt. In den Studien Marinova 2015, Strunk 2016, Wang 2002 und Wu 2005 wird zudem berichtet, dass die Patienten Schmerzmedikamente erhielten, jedoch gibt es keine spezifischen Angaben zur Dosis und Dauer der Einnahme, so dass ein möglicher Kointerventionsbias auch diesbezüglich nicht ausgeschlossen werden kann.

Grenzwertig resektables Pankreaskarzinom

Bei der Studie von Wang 2015 handelt es sich aufgrund der nachfolgend dargestellten Sachverhalte ebenfalls um eine Studie der Evidenzstufe IV gemäß VerFO. Die Autoren vergleichen die Ergebnisse der USg-HIFU mit einer historischen Vergleichsgruppe, die jedoch mangels fehlender Beschreibung der Auswahlgründe, der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten und der Behandlungen nicht nachvollziehbar ist. Des Weiteren scheint diese Vergleichsgruppe auch aufgrund der räumlichen (USA) sowie zeitlichen Unterschiede (Behandlungszeitraum 1999 bis 2006) nicht mit der Interventionsgruppe vergleichbar und wurde daher vom G-BA nicht für die Bewertung herangezogen. Neben den methodischen Mängeln finden sich Unstimmigkeiten innerhalb dieser Publikation, z. B inkonsistente Angaben bezüglich der Studienbeschreibung und nicht nachvollziehbare Literaturangaben zur Vergleichsgruppe.

2.4.5.3 Bewertung des Nutzens und des Potenzials

Die eingereichten Unterlagen sind weder geeignet, den Nutzen des USg-HIFU für den tumormodifizierenden oder für den palliativen noch für den neoadjuvanten Einsatz zu begründen.

Die übermittelten Unterlagen sind für die genannten Einsatzfelder auch nicht geeignet das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative zu begründen.

Eine Bewertung des USg-HIFU zur tumormodifizierenden oder palliativen Behandlung des inoperablen Pankreaskarzinoms hinsichtlich patientenrelevanter Vorteile war insbesondere deshalb nicht möglich, weil keine vergleichenden Daten oder Daten zu entsprechenden Vergleichsinterventionen für einen indirekten Vergleich mitgeliefert wurden. Die potenziell geeigneten Vergleichstherapien wurden im Übermittlungsformular darüber hinaus nur vage beschrieben. Solange die Vergleichsbehandlung nicht klar definiert ist, kann der mögliche Stellenwert des USg-HIFU im Sinne einer erforderlichen Behandlungsalternative nicht beurteilt werden und insbesondere nicht anhand von nicht vergleichenden Studien (Fallserien).

Darüber hinaus ist für 8 der 9 herangezogenen Studien festzuhalten, dass hieraus keine Schlüsse auf die Wirksamkeit des USg-HIFU (im Vergleich zum progredienten natürlichen Verlauf der Erkrankung) gezogen werden können, da entweder zusätzliche tumormodifizierende Behandlungen (Radio-/Chemotherapie) zum Einsatz kamen oder Unklarheit über die weitere Therapie bestand. Insbesondere für die Chemotherapie ist sowohl eine lebensverlängernde als auch eine schmerzlindernde Wirkung anzunehmen. Somit sind die vorliegenden Ergebnisse, insbesondere die zum Überleben, zu Schmerz und zur Lebensqualität, nicht interpretierbar, da sie nicht eindeutig dem USg-HIFU oder einer – möglichen oder tatsächlich erfolgten – zusätzlichen Therapie zugeordnet werden können. Zudem erhielten die

Position GKV-SV
<p>Patienten in mehreren Studien Schmerzmedikamente, jedoch gab es keine spezifischen Angaben zur Dosis und Dauer der Einnahme, sodass ein möglicher Kointerventionsbias auch diesbezüglich nicht ausgeschlossen werden kann. Auch wenn moderate bis hohe Schmerzlinderungsraten in den vorgelegten Fallserien beobachtet wurden, kann wegen der zusätzlichen Behandlungen hieraus keine positive Wirkung des USg-HIFU abgeleitet werden. Eine einzige kleine Fallserie (Wu 2005a) beschreibt explizit, dass neben dem USg-HIFU keine andere tumormodifizierende Behandlung durchgeführt wurde.</p> <p>Allerdings wird sowohl in dieser Studie (Wu 2005a) als auch in den Studien Marinova 2015, Strunk 2016 und Wang 2002 berichtet, dass die Patienten Schmerzmedikamente erhielten, jedoch gibt es keine spezifischen Angaben zur Dosis und Dauer der Einnahme, sodass ein möglicher Kointerventionsbias auch diesbezüglich nicht ausgeschlossen werden kann.</p> <p>Die Studie Wu 2005a wäre ungeachtet dessen auch aufgrund der geringen Fallzahl (n = 8), der zahlreichen Einschränkungen hinsichtlich der qualitativen Ergebnissicherheit und der mangelhaften Berichterstattung nicht geeignet, um ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative zu begründen.</p> <p>Für den USg-HIFU als neoadjuvante Behandlung für grenzwertig resektable Pankreaskarzinome lässt sich ebenfalls kein Potenzial begründen. Die einzige für dieses Anwendungsgebiet vorliegende retrospektive Studie mit minimaler Ergebnissicherheit hat eine nicht nachvollziehbare, historische Vergleichsgruppe mit einer neoadjuvanten Chemotherapie und kann damit nicht als hinreichend ähnlich betrachtet werden, um einen indirekten Vergleich durchzuführen. Somit konnten mögliche Gruppenunterschiede auch nicht bewertet werden. Die Datenbasis ist folglich auch für diesen möglichen Einsatz der Methode nicht ausreichend, um ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative abzuleiten.</p> <p>Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden in 8 Fallserien beobachtet. Unter den als schwerwiegend klassifizierten unerwünschten Ereignissen wurden 1 Portalvenenthrombose mit verlängertem Krankenhausaufenthalt, Hautverbrennungen 3. Grades mit Erfordernis plastischer Chirurgie, Pankreatitiden und / oder Blutungen im Verdauungstrakt, 1 Pankreas-Duodenal-Fistel mit starken Schmerzen sowie subkutane Fettnekrosen berichtet.</p> <p>Insgesamt ist für die Methode der USg HIFU zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren bösartigen Neubildungen des Pankreas kein Potential einer erforderlichen Behandlungsalternative abzuleiten.</p>

3 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
TT.MM.JJJJ		Eingang der Informationsübermittlung
TT.MM.JJJJ	Wählen Sie ein Gremium aus.	
TT.MM.JJJJ	Wählen Sie ein Gremium aus.	

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
TT.MM.JJJJ	Wählen Sie ein Gremium aus.	

4 Fazit

Position DKG	Position GKV-SV
<p>Für den USg-HIFU in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit inoperablen oder grenzwertig resektablen Pankreaskarzinomen hat der G-BA eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführt, da die entsprechenden Voraussetzungen vorlagen.</p> <p>Der Nutzen dieser Methode ist noch nicht als hinreichend belegt anzusehen, sie bietet aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.</p>	<p>Für den USg-HIFU in der Behandlung von Pankreaskarzinomen hat der G-BA eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführt, da die entsprechenden Voraussetzungen vorlagen.</p> <p>Diese Methode bietet nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.</p>

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken