

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung einer Bewertung nach § 137h SGB V: Gezielte Lungendeneravierung durch Katheter- ablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung

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	7
2.4	Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V	7
2.4.1	Vorgaben der Verfahrensordnung	7
2.4.2	Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	8
2.4.3	Bewertungsergebnis des G-BA	8
3	Verfahrensablauf	13
4	Fazit	14

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 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 dem Krankenhaus bei der Methode zur Anwendung kommen soll, erfolgte. Gegenstand der vorliegenden Informationsübermittlung ist die gezielte Lungendenerverung durch Katheterablation (Targeted Lung Denervation, TLD) bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

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 Gemeinsame Bundesausschuss 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 (2.2.1) und Anwendungsgebiet (2.2.2) der Methode beschrieben, auf die sich dieser Beschluss bezieht.

2.2.1 Wirkprinzip

Die TLD ist ein bronchoskopisches Verfahren, bei dem ein Radiofrequenzkatheter im rechten und/oder linken Hauptbronchus platziert wird um an der äußeren Oberfläche der Bronchialwand eine thermische Läsion zu erzeugen. Hierdurch sollen die dort verlaufenden Motoaxone der bronchialen Nervenstränge zerstört werden, die parasymphatische Signale weiterleiten. Als Folge soll der parasymphatische Tonus unterbrochen und die Atemwegsobstruktion verhindert werden.

Das Medizinprodukt, das bei der TLD zur Anwendung kommt, besteht aus einer Konsole, die hochfrequenten Strom für die Ablation liefert sowie einem Behandlungspaket zur Einmalverwendung, das den RF-Katheter und eine Kühlkartusche umfasst. Die Elektrode befindet sich in einem Ballon an der Spitze des Katheters. Durch die Befüllung des Ballons mit Kühlflüssigkeit soll eine exakte Positionierung der Elektrode ermöglicht werden, zudem soll die Kühlung die Bronchialschleimhaut an den Behandlungsstellen schützen und Gewebeschäden an Speiseröhre und den an ihrer Oberfläche verlaufenden Nerven, Pulmonalgefäßen, Lunge und Herz verhindern.

Die TLD soll ihre Wirkung über eine thermische, irreversible Schädigung der Motoaxone der bronchialen Nervenstränge, die sich an der äußeren Oberfläche der Hauptbronchien befinden, entfalten. Diese Nervenäste sind Teil der parasymphatischen Innervation des Bronchialsystems und regulieren über die Ausschüttung von Acetylcholin und dessen Bindung an Rezeptoren den Muskeltonus der glatten Muskelzellen in den Bronchialwänden sowie die Sekretion von Mukus in den Atemwegen.

Die bei der COPD typische Atemwegsobstruktion wird mit einer erhöhten Aktivität der parasymphatischen Innervierung der Atemwege in Verbindung gebracht. Die Unterbrechung der Weiterleitung parasymphatischer Nervensignale auf Höhe der Hauptbronchien soll den Tonus der glatten Muskulatur in den tiefer liegenden Atemwegen senken und dadurch eine dauerhafte Bronchodilatation bewirken.

2.2.2 Anwendungsgebiet

Die TLD soll bei Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD angewendet werden, die nicht mehr oder nicht ausreichend auf bronchodilatatorische Medikamente ansprechen.

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

- 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 (2.3.1),
- ihre technische Anwendung maßgeblich auf einem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 Verfo beruht (2.3.2),
- sie ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept gemäß 2. Kapitel § 31 Verfo aufweist (2.3.3) und
- sie bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V vom Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten umfasst wäre (2.3.4).

Im Ergebnis kommt der G-BA vorliegend zu dem Schluss, dass die vier vorgenannten Kriterien für eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 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 TLD bei COPD eine NUB-Anfrage gestellt hat, welche erstmalig ist.

Gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 1 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 TLD bei COPD 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 die gezielte Lungendenergieung bei COPD bis zum 31. Dezember 2015 in einer NUB-Anfrage aufgeführt war.

Der G-BA hat außerdem bislang kein Bewertungsverfahren nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V zu der Methode durchgeführt oder begonnen.

2.3.2 Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

2.3.2.1 Maßgeblichkeit des Medizinprodukts

Die TLD bei COPD beruht maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinproduktes zur Katheterablation von parasymphatischen Ästen des Vagusnervs. Ohne die Anwendung des Ablationssystems würde die Methode ihr sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes theoretisch-wissenschaftliches Konzept (2.2) verlieren (vgl. 2. Kap. § 32 Abs. 3 Verfo). Der Einsatz desselben stellt nämlich offensichtlich ein Kernmerkmal der gegenständlichen Methode dar.

2.3.2.2 Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

Das maßgebliche Medizinprodukt ist gemäß den vorgelegten Unterlagen ein Medizinprodukt der Klasse IIb gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG. Ein solches Medizinprodukt weist

gemäß 2. Kapitel § 30 VerfO nur dann einen besonders invasiven Charakter auf, 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 der Patienten zu betrachten (vgl. 2. Kapitel § 30 Absatz 4a i.V.m. Absatz 3a Satz 2 VerfO).

Diese Kriterien sind für das Medizinprodukt zur Lungendenergieerzeugung erfüllt, so dass es als Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse einzustufen ist.

Ausweislich der vom übermittelnden Krankenhaus zur Verfügung gestellten Informationen, sendet das Produkt impedanzregulierte Hochfrequenzenergie von 460 KHz aus. Die Hochfrequenzenergie soll thermische Läsionen an der Außenwand der Hauptbronchien erzeugen und damit parasymphatische Nervenfasern zerstören. Diese irreversible Nervenschädigung soll eine Bronchodilatation bewirken, da die betroffenen Nerven den Tonus der glatten Muskulatur in den Bronchien regeln. Die Bronchodilatation soll eine bessere Lungenventilation erwirken; die Lungenventilation hat ihrerseits wiederum Auswirkungen auf den Gasaustausch in den Alveolen. In der Folge der intendierten Nervenschädigung soll somit die von den betroffenen Nerven gesteuerte Regulierung der Weite der Atemwege dauerhaft nicht mehr möglich sein, was eine gezielte Einwirkung auf eine wesentliche Funktion der Lunge (Lungenventilation über die Bronchien, die den Gasaustausch in den Alveolen ermöglicht) bedeutet.

Neben den vorgenannten beabsichtigten Einwirkungen sprechen auch die weiteren möglichen Einwirkungen auf die gesundheitliche Situation der Patientin oder des Patienten für eine besondere Invasivität. So sind hier infolge der Anwendung des Medizinproduktes Einwirkungen auf angrenzende, mitunter lebenswichtige Organstrukturen möglich. Hierzu würden beispielsweise Auswirkungen auf andere Organe oder Organsysteme zählen, die spezifisch auf die Anwendung des Medizinproduktes oder aber solche, die auf die mit der Anwendung verbundenen erforderlichen Maßnahmen wie z.B. Bronchoskopie bei Patientinnen und Patienten mit hochgradiger COPD zurückzuführen sind.

Diese Einwirkungen können auch wesentliche Funktionen dieser Organe betreffen, da die intendierte Erzeugung thermischer Läsionen an der Außenwand der Hauptbronchien auch benachbarte Organstrukturen in unvorhersehbarem Maße schädigen kann.

2.3.3 Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept

Die gegenständliche Methode weist ein neues theoretisch wissenschaftliches Konzept auf. Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 1 VerfO ist dies dann der Fall, wenn sich ihr Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet von anderen, in der stationären Versorgung bereits eingeführten systematischen Herangehensweisen wesentlich unterscheidet.

Gegenüber den in der stationären Versorgung bereits eingeführten systematischen Herangehensweisen unterscheidet sich die gegenständliche Methode hinsichtlich des Wirkprinzips (2.3.3.1). Der Unterschied ist auch wesentlich (2.3.3.2).

2.3.3.1 Unterschied im Wirkprinzip

Das Wirkprinzip der gegenständlichen Methode unterscheidet sich von der im Anwendungsbereich bereits eingeführten systematischen Herangehensweise.

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 bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise zur Erweiterung der Atemwege von Patientinnen und Patienten mit COPD ist die medikamentöse Behandlung mit Bronchodilatoren anzusehen. Dies ist hochwertigen Leitlinien, u. a. der GOLD¹ - und der Nationalen Versorgungsleitlinie COPD², zu entnehmen.

Bronchodilatatorische Medikamente zielen – ebenso wie die TLD – darauf ab, die glatte Muskulatur in den Wänden der Bronchien zu entspannen und damit eine Erweiterung der Atemwege zu bewirken. In Abhängigkeit von der Wirkstoffgruppe wird dieses Ziel über unterschiedliche pharmakologische Wirkmechanismen auf Ebene der Muskelzellen erreicht.

Das Wirkprinzip der TLD unterscheidet sich jedoch von dem der medikamentösen Therapie, da ein anderer theoretisch-wissenschaftlicher Begründungsansatz vorliegt: In Abgrenzung zur medikamentösen Therapie, deren Wirkung pharmakologisch bedingt und grundsätzlich reversibel ist, erfolgt bei der Lungendenerverung eine irreversible Schädigung parasymphatischer Nervenäste auf physikalischem Weg, die auf eine dauerhafte Erweiterung der Atemwege abzielt.

2.3.3.2 Wesentlichkeit des Unterschieds im Wirkprinzip

Dieser Unterschied ist auch wesentlich.

Nach 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.

Dies folgt hier bereits daraus, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz einer pharmakologischen Wirkungsweise sich grundlegend von der Begründung für ein physikalisches Wirkprinzip unterscheidet. Während die pharmakologische Wirkung mit der Interaktion zwischen den Molekülen der verschiedenen Wirksubstanzen und einem Zellbestandteil (Rezeptor) begründet wird, die zudem in diesem Fall reversibel ist, beruht das physikalische Wirkprinzip der TLD auf der irreversiblen Schädigung von Nervenästen und stellt damit einen erheblichen Eingriff in die parasymphatische Regulierung des Muskeltonus der Atemwege dar, der nicht rückgängig zu machen ist.

Auch mit Blick auf die aus der unterschiedlichen Form der Einwirkung folgenden, anzunehmenden Unterschiede in den Risiken scheidet hier eine Rechtfertigung der Übertragbarkeit der Erkenntnisse zur pharmakologischen Therapie auf die hier gegenständliche Therapie aus.

¹ Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://goldcopd.org>

² Nationale Versorgungsleitlinie COPD, Version 1.9, Stand: Januar 2012

Dieser physikalische Eingriff in die Regulierung des Muskeltonus der Atemwege führt zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten, 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.

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 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 die Anwendung der Methode 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 vor³. Der IQWiG-Bericht wird als eine Grundlage für die gegenständliche Bewertung herangezogen.

2.4.3 Bewertungsergebnis des G-BA

2.4.3.1 Konkretisierung der Fragestellung

Aus den übermittelten Informationen zum Anwendungsgebiet (2.2.2), zur Intervention (2.2.1) und der Vergleichsintervention (2.3.3.2) sowie zu den Zielen der TLD-Behandlung (2.2.1) ergibt sich als Ausgangspunkt für die Bewertung folgende Frage:

Ist die TLD als alleinige Therapie oder in Kombination mit bronchodilatatorischen Medikamenten geeignet, bei Patientinnen und Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD, die unter medikamentöser Therapie keine ausreichende Symptomlinderung erfahren, die Atemfunktion zu verbessern, die körperliche Belastbarkeit zu steigern und die Lebensqualität zu erhöhen?

Mit Blick auf die Intervention ist anzumerken, dass es im zeitlichen Verlauf zu mehreren Modifikationen der TLD-Prozedur kam. Von der Entwicklung der in den ersten Studien eingesetzten TLD-Prozedur mit Geräten der ersten Generation über die als Prozeduren 1.0, 2.0 und 2.1 bezeichneten Vorgehensweisen mit Geräten der zweiten Generation bis hin zu der in der Gebrauchsanweisung beschriebenen Prozedur 3.0 wurden zahlreiche Parameter sowie verschiedene Prozessschritte der Methode mehrfach verändert. Dies betrifft beispielsweise die Anzahl der Energieaktivierungen, die angewendeten Energiedosen, die Elektrodenpositionierung und –handhabung sowie die ergänzende Bildgebung mit Einlage eines kontrastmittelgefüllten Ballons zur Schonung der Speiseröhre und Maßnahmen zum Schutz der Carina. Die Prozedur mit einer Energiedosis von 32 Watt wird im mitgelieferten Clinical Evaluation Report (CER)⁴ als Prozedur 3.0 dargestellt. Da auch in der beigefügten Gebrauchsanweisung⁵ diese Prozedur beschrieben scheint, geht der G-BA davon aus, dass frühere Varianten der Methode heute nicht mehr angewendet werden und lediglich die Prozedur 3.0 als aktuelle Variante der Methode in der Patientenversorgung eingesetzt wird.

Als angemessene Vergleichsintervention ist die medikamentöse Therapie zu betrachten.

³ IQWiG-Berichte – Nr. 479, Stand 17.03.2017, unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoes-verfahren/h16-01-gezielte-lungendenergieung-durch-katheterablation-bei-chronisch-obstruktiven-lungenerkrankungen-bewertungen-gemass-137h-sgb-v.7712.html> (abgerufen am 17.03.2017)

⁴ Holaira. Holaira Lung Denervation System/ TLD therapy: clinical evaluation report [unveröffentlicht]. 2015

⁵ Holaira. DNerva-HF-Katheter mit Doppelkühlung: Modell 01000D; Gebrauchsanweisung [unveröffentlicht]

Zur Bewertung, ob der Nutzen der TLD als belegt anzusehen ist oder sie das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist, berücksichtigt der G-BA folgende patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, COPD-Symptome, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit, unerwünschte Wirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Operationalisierungen der Lungenfunktion in Form der Lungenfunktionsparameter forciertes expiratorisches Einsekundenvolumen (FEV1) und forcierte Vitalkapazität (FVC) werden im Rahmen der vorliegenden Indikation als etablierte und plausible Surrogatendpunkte betrachtet.

2.4.3.2 Darstellung und Bewertung des Studienpools

Für die Bewertung der TLD lagen die nachfolgend aufgeführten Dokumente vor:

Studiename	Studienregister-eintrag	Vorgelegte Dokumente
IPS-I	NCT01483534	Studienprotokoll IPS-I ⁶ Clinical Evaluation Report ⁴ Kistemaker 2015 ⁷ Koegelenberg 2016 ⁸ Slebos 2015 ⁹ Valipour 2016 ¹⁰
IPS-II	NCT01716598	Studienprotokoll IPS-II ¹¹ Clinical Evaluation Report ⁴ Valipour 2016 ¹⁰
AIRFLOW-1	NCT02058459	Studienprotokoll Airflow-1 und Airflow-2 ¹² Clinical Evaluation Report ⁴ Valipour 2016 ¹⁰
AIRFLOW-1-Extension	NCT02058459 ^d	Studienprotokoll Airflow-1 und Airflow-2 ¹² Clinical Evaluation Report ⁴
AIRFLOW-2	NCT02058459	Studienprotokoll Airflow-1 und Airflow-2 ¹²

⁶ Holaira. IPS - I study extension [unveröffentlicht]. 2013

⁷ Kistemaker LE, Slebos DJ, Meurs H, Kerstjens HA, Gosens R. Anti-inflammatory effects of targeted lung denervation in patients with COPD. Eur Respir J 2015; 46(5): 1489-1492.

⁸ Koegelenberg CF, Theron J, Slebos DJ, Klooster K, Mayse M, Gosens R. Antimuscarinic bronchodilator response retained after bronchoscopic vagal denervation in chronic obstructive pulmonary disease patients. Respiration 2016; 92(1): 58-60.

⁹ Slebos DJ, Klooster K, Koegelenberg CF, Theron J, Styen D, Valipour A et al. Targeted lung denervation for moderate to severe COPD: a pilot study. Thorax 2015; 70(5): 411-419.

¹⁰ Valipour A. Targeted Lung Denervation (TLD) in moderate to severe COPD patients: IPS-I/II, AIRFLOW-1, and AIRFLOW-2 trials [unveröffentlicht]. 2016.

¹¹ Holaira. IPS - II study [unveröffentlicht]. 2013.

¹² Holaira. Eine sequenzielle, multizentrische, randomisierte Studie der Phase II zur Optimierung der Dosiswahl und Beurteilung der Sicherheit nach Behandlung mit dem Holaira Lung Denervation System bei Patienten mit mäßiger bis schwerer COPD: klinischer Prüfplan (CIP); Zusammenfassung [unveröffentlicht].

Außerdem lagen zwei separate Tabellen („All-SAEs“¹³ und „Table_all_SAE“¹⁴) vor, die schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) zu den oben genannten Studien (außer AIRFLOW-2) auflisten.

Bei Valipour 2016 handelt es sich um Präsentationsfolien, die keine zusätzlichen relevanten Informationen enthalten. Bei Kistemaker et al. 2015 handelt es sich um eine Auswertung von Daten zu Entzündungsparametern bei 7 Patienten aus der Studie IPS-I. Beide Dokumente liefern für die Bewertung keine zusätzlichen Erkenntnisse und wurden deswegen nicht für die Bewertung herangezogen.

In den Studien AIRFLOW-1 und AIRFLOW-1-Extension laufen die Nachbeobachtungsphasen zwar noch, aber es liegen bereits Ergebnisse vor. Die Studie AIRFLOW-2 läuft ebenfalls noch, allerdings erfolgt hier derzeit erst noch die Rekrutierung.

Damit liegen insgesamt 4 Studien (IPS-I, IPS-II, AIRFLOW-1 und AIRFLOW-1-Extension) mit Ergebnissen als Bewertungsgrundlage vor.

Studiencharakteristika

Bei den Studien **IPS-I** und **IPS-II** handelt es sich um Fallserien, die erstmals die Sicherheit und technische Machbarkeit der TLD-Anwendung am Menschen untersuchten. In beiden Studien erfolgte die TLD-Anwendung mit einer Vorgängerversion des aktuellen Medizinproduktes und einer TLD-Prozedur, die sich sowohl in ihrer Energiedosis (15 und 20 Watt) als auch in technischen sowie prozeduralen Aspekten (Einführung der Elektrode über ein starres Bronchoskop, bis zu 8 Elektrodenaktivierungen, keine Maßnahmen zum Schutz des Ösophagus und der Carina) deutlich von der aktuellen TLD-Prozedur 3.0 unterscheidet. Aus diesem Grund hat der G-BA diese beiden Studien nicht für die Bewertung der TLD herangezogen.

Die Studie **AIRFLOW-1** untersuchte zwei deutlich höhere Energiedosen (32 versus 29 Watt) in einem randomisierten Vergleich mit insgesamt 30 Teilnehmenden. Das Ziel dieser Studie war, die optimale Energiedosis zu ermitteln. Im Unterschied zu den IPS-Studien erfolgte die Behandlung mit einem Gerät der zweiten Generation, das unter anderem mit einer verlängerten Elektrode ausgestattet war. Bei den ersten 13 Studienteilnehmenden kam erstmals die Prozedur 1.0 zum Einsatz, bei der die Anzahl der Energieaktivierungen aufgrund der Verlängerung der Elektrode nur noch bis zu viermal erfolgte. Im Laufe der Studie kam es zu weiteren Anpassungen der TLD-Prozedur: Als Reaktion auf ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Gastroparese) wurde die Prozedur um verschiedene Prozessschritte zum Schutz der Speiseröhre (u.a. Kontrastmitteldarstellung) ergänzt. Die Behandlung von weiteren 4 Studienteilnehmenden erfolgte mit dieser Prozedur 2.0. Die letzten 13 Teilnehmenden erhielten die TLD in der Variante 2.1, bei der ein Prozessschritt der Prozedur 2.0 (Manipulation des Katheters durch den Arzt) auszulassen war. Primärer Endpunkt der Studie war die Rate der bronchoskopisch festgestellten Auswirkungen auf die Atemwege, die eine therapeutische Intervention bis einschließlich des dritten Monats nach der TLD-Behandlung erfordern. Die sekundären Endpunkte umfassten Lungenfunktionsparameter, unter anderem FEV1 und FVC, Fahrradergometrie, gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit SGRQ, CAT und EQ-5D sowie zwei Dyspnoe-Indices.

Auch wenn die in AIRFLOW-1 angewendeten TLD-Varianten nur teilweise der zu bewertenden TLD-Prozedur 3.0. entsprechen und nur ein Teil der Patienten der AIRFLOW-1-Studie eine Kontrastmitteldarstellung des Ösophagus erhielt, die ebenfalls Teil der aktuellen TLD-Variante ist, erscheinen die in dieser Studie angewandten Prozeduren vergleichbar, so dass die Ergebnisse der AIRFLOW-1-Studie als übertragbar auf die aktuelle TLD-Variante angesehen werden. Aus diesem Grund hat der G-BA die Ergebnisse der AIRFLOW-1-Studie in die Bewertung einbezogen.

¹³ Holaira. Reported safety events (SAEs): all Holaira clinical trials (post-treatment) [unveröffentlicht].

¹⁴ Holaira. Reported safety events (SAEs): all Holaira clinical trials (post-treatment) [unveröffentlicht].

Die Studie **AIRFLOW-1-Extension** startete nach Auswertung der 3-Monats-Daten der AIRFLOW-1, nachdem die optimale Energiedosis (32 Watt) ausgewählt worden war. Laut Studienprotokoll wurden in dieser Erweiterungsphase weitere Patienten mit der ausgewählten Energiedosis behandelt, um auf diese Weise vor Beginn der Studie AIRFLOW-2 - in der die TLD gegen Scheinkontrolle verglichen wird - die neuen Verfahrensverbesserungen beurteilen zu können. Die Angaben zur Anzahl eingeschlossener Patienten sind nicht eindeutig, während laut Studienprotokoll 15 Patienten behandelt werden sollten, werden Ergebnisse für 16 Patienten berichtet. Die Behandlung erfolgte mit der Prozedur 3.0, die im Unterschied zur Prozedur 2.1 weitere Anpassungen erfuhr, insbesondere zum Schutz der Carina vor Schäden durch Überhitzung. Primärer Endpunkt dieser Studie ist die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse bis 1 Monat nach der Behandlung. Da es sich hierbei um die aktuelle TLD-Variante handelt, hat der G-BA diese Studie für die Bewertung herangezogen.

2.4.3.3 Studienergebnisse

Airflow-1

Zu dieser Studie liegen Ergebnisse für die Endpunkte FEV1, FVC und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SGRQ) für verschiedene Auswertungszeitpunkte (1, 3, 6 und 12 Monate) vor. Der CER⁴ berichtet zu diesen Ergebnissen, dass 3 Monate nach der TLD-Durchführung eine Verbesserung von FEV1 und FVC im Vergleich zur Baseline in beiden Kohorten zu sehen sei, und „minimale Veränderungen der Lebensqualität“ festzustellen waren. Weitere Angaben zu den Studienergebnissen lassen sich dem CER nicht entnehmen.

In der einschlägigen Tabelle des Übermittlungsformulars sind die Ergebnisse zu den vorgenannten Endpunkten für die „Interventionsgruppe“ dargestellt. Aus den übermittelten Unterlagen geht - bis auf eine Ausnahme - nicht hervor, welche Gruppe damit gemeint ist (29 oder 32 Watt). Deshalb wird im Folgenden davon ausgegangen, dass es sich um eine zusammenfassende Betrachtung beider Gruppen handelt.

Die Ergebnisse zur **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** sind als prozentuale Veränderungen im SGRQ gegenüber dem Ausgangswert angegeben. Insgesamt sind fünf SGRQ-Ergebnisse dargestellt: für die Gesamtgruppe mit medikamentöser Behandlung nach 1, 3 Monaten, für die Gesamtgruppe ohne medikamentöse Behandlung nach 6, 12 Monaten und für die 32 Watt-Gruppe mit alleiniger TLD-Behandlung nach 12 Monaten.

Unter der Annahme, dass es sich bei den angegebenen Werten um die mittlere prozentuale Veränderung im SGRQ seit Studienbeginn handelt und in der Spalte „Maß für Unterschied“ das zugehörige Konfidenzintervall angegeben ist, wäre laut Übermittlungsformular in der 32 Watt-Gruppe 12 Monate nach alleiniger TLD-Behandlung eine mittlere prozentuale Veränderung im SGRQ von -7,5 % (95 % KI: [-14,5 %; -0,6 %]; p = 0,036) beobachtet worden und somit läge nur für diese Subgruppe ein statistisch signifikantes Ergebnis zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Auch die Ergebnisse zum **FEV1** sind laut Übermittlungsformular als „Unterschied zum Ausgangswert“ dargestellt. Daher wurde zunächst davon ausgegangen, dass sich der entsprechende Mittelwert in der Spalte „Ergebnis in der Interventionsgruppe“ findet. Demnach hätte der mittlere Unterschied zu Studienbeginn im FEV1 nach 12 Monaten 923,8 ml betragen. Bei einem in Klammern angegebener Wert von 329,5 ml könnte es sich möglicherweise um die entsprechende Standardabweichung (SD) handeln. Anders als beim Endpunkt SGRQ kann das in der Spalte „Maß für Unterschied“ angegebene Konfidenzintervall nicht zu dem angegebenen Wert gehören, weil dieser nicht innerhalb des Konfidenzintervalls liegt. Möglicherweise handelt es sich bei dem dargestellten Konfidenzintervall um das zum mittleren Unterschied zugehörige. Von dieser und der Annahme eines symmetrischen Konfidenzintervalls (Schätzer in der Mitte des Konfidenzintervalls) ausgehend, betrüge der mittlere Unterschied zum Ausgangswert unter der alleinigen Behandlung mit TLD nach 12 Monaten 76,9 ml (95 % KI: [5,4 ml; 148,3 ml]; p = 0,036).

Die im Übermittlungsformular gemachten Angaben für den Endpunkt **FVC** erfolgten in derselben Form wie für den Endpunkt FEV1. Erneut davon ausgehend, dass es sich bei dem in der Spalte „Maß für Unterschied“ dargestellten Konfidenzintervall um das zum mittleren Unterschied zu Studienbeginn nach 12 Monaten zugehörige handelt und unter der Annahme eines symmetrischen Konfidenzintervalls, betrüge der mittlere Unterschied unter der alleinigen Behandlung mit TLD nach 12 Monaten 246,1 ml (95 % KI: [72,2 ml; 419,9 ml]; $p = 0,008$).

Die Ergebnisse zu den anderen sekundären Endpunkten dieser Studie (gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit CAT und EQ-5D, Fahrradergometrie, Dyspnoe-Indices) sind in den übermittelten Unterlagen nicht dargestellt.

Die Auswertung des primären Sicherheitsendpunkts in AIRFLOW-1 ergab, dass 4 der 30 behandelten Patienten den primären Sicherheitsendpunkt erreichten, das heißt, es kam zu einer Auswirkung der Behandlung auf die Atemwege, die eine therapeutische Intervention bis einschließlich des dritten Monats nach TLD-Behandlung erforderte. Von diesen 4 Patienten war 1 mit Prozedur 1.0 behandelt worden, 2 mit Prozedur 2.0 und 1 mit Prozedur 2.1. Darüber hinaus ist den Unterlagen (All-SAEs) zu entnehmen, dass während der Studie SUEs auftraten, darunter eine Trachealfistel und 5 Gastroparesen. Von letzteren waren 2 der 13 mit Prozedur 1,0 behandelten Teilnehmenden betroffen sowie 2 der 4 Teilnehmenden, bei denen die Prozedur 2,0 angewendet wurde und 1 Person, die die Prozedur 2.1 erhielt.

AIRFLOW-1-Extension

Aus der Studie AIRFLOW-1-Extension liegen lediglich die Ergebnisse zu SUEs vor. Gemäß Übermittlungsformular erlitt 1 der 16 Studienpatienten ein SUE. Hierbei handelte es sich um „Chest Pain“. In den beiden vom Hersteller vorgelegten Tabellen^{13,14} wird für die Studie AIRFLOW-1-Extension kein SUE berichtet. In einer der Tabellen wird abweichend zu den übrigen Unterlagen die Patientenzahl mit 15 statt mit 16 angegeben. Alle Angaben beziehen sich auf denselben Beobachtungszeitraum von 1 Monat. Letztlich bleibt unklar, ob in dieser Studie 0 oder 1 SUE aufgetreten ist.

2.4.3.4 Bewertung des Nutzens und des Potenzials

Die Gesamtschau der Unterlagen (Kapitel 2.4.3.4) zeigt, dass für die TLD bei COPD weder der Nutzen als belegt anzusehen ist, noch, dass sie das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist.

Eine Antwort auf die eingangs gestellte Frage ist nach kritischer Befassung mit den übermittelten Studienergebnissen der Studien AIRFLOW-1 und AIRFLOW-1-Extension nicht möglich.

Ein Grund dafür ist, dass zu den zentralen patientenrelevanten Endpunkten, wie Mortalität, COPD-Symptome, Exazerbationen, körperliche Belastbarkeit und gesundheitsbezogene Lebensqualität, keine Ergebnisse vorlagen, die sich direkt auf die zu bewertende TLD-Variante bezogen. Auch unter Heranziehung der Studie AIRFLOW-1, die drei andere TLD-Varianten untersuchte, ist die Frage nicht zu beantworten, da die Ergebnisse in den übermittelten Unterlagen nicht vollständig und in unklarer Form dargestellt sind. Zu zahlreichen patientenrelevanten Endpunkten werden die in der Studie erfassten Daten nicht aufgeführt. Dies betrifft insbesondere Daten zur körperlichen Belastbarkeit (Fahrradergometrie, Dyspnoe-Indices) aber auch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Hier fehlen die Daten zum COPD Assessment Test und zum EQ-5D vollständig. Auch zum Endpunkt SGRQ werden nur ausgewählte Ergebnisse übermittelt und ein einzelnes statistisch signifikantes Ergebnis einer Behandlungsgruppe als Beleg für „klinisch bedeutsame Effekte“ der TLD präsentiert, obwohl sich in einer nicht klar beschriebenen weiteren Gruppe (vermutlich Gesamtpatientengruppe) keine statistisch signifikante Veränderung des SGRQ zeigt. Zudem liegen zu den präsentierten Ergebnissen keine weiteren Erklärungen zu den Patientengruppen, Behandlungsspezifika und statistischen Maßen vor, so dass eine sinnvolle Interpretation der übermittelten Daten nicht

möglich ist. Ein Potenzial oder ein Nutzen der TLD bei COPD lässt sich somit auf Basis der übermittelten Ergebnisse aus AIRFLOW-1-Extension und AIRFLOW-1 nicht ableiten. Hierfür wäre eine vollständige und transparente Übermittlung der AIRFLOW-1-Ergebnisse erforderlich gewesen, zum Beispiel durch die Vorlage eines Studienberichts.

Zur Sicherheit der TLD-Prozedur 3.0 liegen nur Ergebnisse der Studie AIRFLOW-1-Extension vor, die jedoch widersprüchlich dargestellt werden und sich lediglich auf wenige Patienten und 1 Monat Nachbeobachtungszeit beziehen. Wenn man trotz der prozeduralen Veränderungen in der TLD-Durchführung auch die Studie AIRFLOW-1 für die Bewertung heranzieht, ergibt sich in dieser Studie eine hohe Rate von SUEs, darunter 5 Gastroparesen und 1 Trachealfistel.

Daten zu Wirksamkeit und potenziellem Nutzen der zu bewertenden TLD-Variante liegen aus der Studie AIRFLOW-1-Extension nicht vor. Diese unvollständige Ergebnisübermittlung ist ein weiterer Grund dafür, dass eine Bewertung der TLD nicht möglich ist.

Zusammenfassend erlaubt die sich aus den übermittelten Unterlagen ergebende Datengrundlage unter anderem deswegen keine Bewertung der TLD bei COPD, weil die Ergebnisse aus den 2 relevanten Studien nur lückenhaft und in teilweise nicht interpretierbarer Form berichtet werden. Hinzu kommt, dass die Sicherheit der TLD auf Basis der AIRFLOW-1-Extension Studie (zu der keine Wirksamkeitsdaten vorlagen) begründet wird, die Wirksamkeit und der potenzielle Nutzen aus der AIRFLOW-1 Studie (in der eine hohe Rate von SUEs auftrat) hergeleitet wird. Beachtet werden muss ferner auch, dass die vorhandenen Daten sich auf eine sehr kleine Anzahl von Patienten und meist kurze Nachbeobachtungszeiträume beziehen. Schließlich ist auch zu berücksichtigen, dass die Studien keinen direkten oder indirekten Vergleich zwischen Patientengruppen mit und ohne TLD-Behandlung enthalten.

3 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
03.11.2016		Eingang Informationsübermittlung
17.11.2016		Einleitung des Informationsergänzungsverfahrens
16.12.2016		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 die TLD bei COPD hat der G-BA eine Bewertung gemäß § 137h SGB V durchgeführt, da die entsprechenden Voraussetzungen vorlagen.

Aus den eingereichten Unterlagen lässt sich nicht ableiten, dass die TLD bei COPD das Potenzial einer erforderliche Behandlungsalternative aufweist.

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken