

Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine
Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V:
Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) bei weder
resezierbaren noch abladierbaren hepatozellulären
Karzinomen (HCC) im BCLC-Stadium A oder B

Vom 18. April 2024

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Anlass und Hintergrund der Entscheidung.....	2
2.2	Beschreibung der Methode.....	3
2.3	Evidenzlage	4
2.4	Fragestellung der Erprobung und Anforderungen an das Studiendesign	5
2.5	Laufende Studie zur gegenständlichen Methode und Studiendesign.....	5
2.5.1	Beschreibung der laufenden MANDARIN-Studie	6
2.5.2	Abgleich der laufenden MANDARIN-Studie mit der Erprobungsfragestellung	7
2.6	Gesamtbewertung.....	8
3.	Würdigung der Stellungnahmen	10
4.	Bürokratiekostenermittlung	10
5.	Verfahrensablauf.....	10
6.	Fazit	11

1. Rechtsgrundlage

Gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) können unabhängig von einem Beratungsverfahren nach § 135 oder § 137c SGB V Hersteller eines Medizinprodukts, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode maßgeblich beruht und Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter einer neuen Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beantragen, dass dieser eine Richtlinie zur Erprobung der neuen Methode nach § 137e Absatz 1 SGB V beschließt.

Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

Ist zu erwarten, dass in naher Zukunft Studien vorliegen werden, die geeignet sind, die notwendigen Erkenntnisse für eine abschließende Nutzenbewertung zu liefern, kann der G-BA gemäß 2. Kapitel § 20 Absatz 3 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung aussetzen. Die für die Aussetzung geltende Regelung im Sinne von 2. Kapitel § 14 Absatz 1 VerfO sieht vor, dass die Beschlussfassung mit Anforderungen an die Strukturqualität, Prozessqualität und/oder an die Ergebnisqualität der Leistungserbringung gemäß § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V sowie an eine hierfür notwendige Dokumentation verbunden werden soll (2. Kapitel § 14 Absatz 1 Satz 3 VerfO). Für den Aussetzungsbeschluss wird nach 2. Kapitel § 20 Absatz 3 Satz 5 VerfO ein Stellungsnahmeverfahren nach §§ 91 Absatz 5, 92 Absatz 7d SGB V durchgeführt.

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Anlass und Hintergrund der Entscheidung

Der G-BA hat am 2. Dezember 2021 den Antrag auf Erprobung der SIRT zur Behandlungen des HCC mittels ¹⁶⁶Holmium-Mikrosphären positiv beschieden. Danach weist die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative im Vergleich zur als angemessenen Vergleichsintervention grundsätzlich in Betracht kommenden Methode Transarterielle Chemoembolisation (TACE) (inklusive der konventionellen Lipiodol-TACE (cTACE) und der Drug Eluting-TACE (oder Doxorubicin-eluting Bead TACE; DEB-TACE)) auf, denn die antragsbegründenden Studien ließen erwarten, dass die gegenständliche Methode hinsichtlich dieser Vergleichstherapien mit weniger Behandlungen verbunden ist. Zur Bewertung des Potenzials der gegenständlichen Methode wurden die vier randomisiert kontrollierten Studien (engl. randomized controlled trial, RCT) TRACE¹, Pitton 2015², PREMIERE³ und SIRTACE⁴ sowie die systematische Übersicht Lemieux 2021 berücksichtigt. Auf

1 [Transarterial RAdioembolization Versus ChemoEmbolization for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma \(HCC\) - Full Text View - ClinicalTrials.gov](#)

2 [Selective Internal Radiation Therapy \(SIRT\) Versus Transarterial Chemoembolisation \(TACE\) for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma \(HCC\). - Full Text View - ClinicalTrials.gov](#)

3 [Chemoembolization Versus Radioembolization in Treating Patients With Liver Cancer That Cannot Be Treated With Radiofrequency Ablation Or Surgery - Full Text View - ClinicalTrials.gov](#)

4 [SIR-Spheres® Microspheres Versus Transarterial Chemoembolisation in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov](#)

der Basis dieser Studien allein ließ sich jedoch kein Beleg für einen mindestens vergleichbaren Nutzen der SIRT im Vergleich zur TACE ableiten.

Entsprechend leitete der G-BA in gleicher Sitzung am 2. Dezember 2021 das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der SIRT bei HCC ein.

Neben den bereits genannten vier publizierten Studien wurde im Rahmen einer durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführten systematischen Überprüfung der Evidenz zur gegenständlichen Methode ein Registereintrag zur laufenden MANDARIN-Studie identifiziert. Nach Prüfung des Studienprotokolls erscheint dem G-BA diese Studie mit Blick auf die Angaben zu Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und Endpunkten grundsätzlich geeignet zu sein, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Es ist erwartbar, dass die MANDARIN-Studie die noch vorhandene Wissenslücke zum Nutzen der Methode schließen kann, indem sie insbesondere Ergebnisse zum Gesamtüberleben liefert. Diese Daten ermöglichen bei einer metaanalytischen Auswertung mit den Ergebnissen der vier RCT (TRACE, Pitton 2015, PREMIERE, SIRTACE) eine präzisere Schätzung des Gesamteffekts der SIRT gegenüber der TACE zum Gesamtüberleben, was bislang anhand der vorliegenden Studiendaten der vier RCT aufgrund eines uneinheitlichen Bildes in den Ergebnissen nicht möglich ist. Darüber hinaus liefert die MANDARIN-Studie weitere Ergebnisse insbesondere zu (schweren) unerwünschten Ereignissen, und zur Behandlungshäufigkeit und damit zur behandlungsassoziierten Morbidität, welche die bereits auf Basis der vier RCT anzunehmenden Morbiditätsvorteile (geringere Behandlungshäufigkeit der SIRT im Vergleich zur TACE) zusätzlich absichern können. Die Ergebnisse der MANDARIN-Studie erlauben damit in der Gesamtschau mit den Ergebnissen der vier RCT die Bewertung des Nutzens der beratungsgegenständlichen Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau. Aufgrund dessen wird die Beratung über eine Richtlinie zur Erprobung bis zum Vorliegen der o.g. Ergebnisse ausgesetzt.

2.2 Beschreibung der Methode

Für Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladierbarem HCC im Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Stadium A oder B soll die SIRT angewandt werden. Diese Patientenpopulation erfüllt entweder bereits die Transplantationskriterien und soll mittels SIRT oder TACE auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden (Bridging) oder die Transplantationskriterien werden nicht erfüllt, jedoch besteht grundsätzlich eine Chance, mittels SIRT oder TACE die Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging).

Als Kernmerkmal der SIRT wird die Katheter gestützte Applikation von mit radioaktiven Partikeln beladenen Mikrosphären in die arteriellen Blutgefäße, die den Tumor versorgen, angesehen. Die Mikrosphären sollen sich im Tumor anlagern und diesen von innen bestrahlen; gleichzeitig sollen sie die Blutversorgung des Tumors blockieren. Die Mikrosphären stellen ein dauerhaftes Implantat dar.

Bei dem antragsgegenständlichen Medizinprodukt handelt es sich um ¹⁶⁶Holmium-(Ho)-Mikrosphären. In den im Erprobungsantrag eingereichten Studien sowie in der zusätzlich identifizierten MANDARIN-Studie wurde bzw. wird die SIRT mit verschiedenen Medizinprodukten (ganz überwiegend Studien mit ⁹⁰Yttrium-(Y)-Mikrosphären) eingesetzt.

Der G-BA geht derzeit davon aus, dass die Anwendung der Methode sowohl mit ^{166}Ho - als auch mit ^{90}Y -beladenen Mikrosphären möglich ist und die verfahrensspezifischen Unterschiede keinen Einfluss auf das Wirkprinzip haben, da der therapeutische Effekt jeweils auf der Emission von Beta-Strahlen basiert. Der G-BA geht ebenfalls davon aus, dass die gegenständliche Methode unter Verwendung von ^{166}Ho -Mikrosphären nicht zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten führt, dass eine Übertragung der zur ^{90}Y -SIRT vorgelegten bzw. gewonnenen Erkenntnisse auf die ^{166}Ho -SIRT im Rahmen der Nutzenbewertung nicht zu rechtfertigen wäre. Eine Übertragung der zur SIRT mit ^{90}Y -Mikrosphären vorliegenden Erkenntnisse auf die gegenständliche Methode einschließlich etwaiger Risiken erscheint für die Bewertung des Nutzens ausreichend und medizinisch-wissenschaftlich gerechtfertigt.

Daher erfolgt keine Beschränkung auf eine bestimmte Art von mit Beta-Strahlern beladenen Mikrosphären bei der SIRT für die Bewertung der Methode. Die angemessene Vergleichstherapie für die o.g. Patientenpopulation ist die TACE.

2.3 Evidenzlage⁵

Für die Potenzialbewertung der gegenständlichen Methode nach § 137e Absatz 7 SGB V lagen Ergebnisse aus den folgenden vier Studien vor:

- TRACE (NCT01381211),
- Pitton 2015 (NCT01798160),
- PREMIERE (NCT00956930),
- SIRTACE (NCT00867750).

Zudem lag die systematische Übersicht Lemieux 2021 mit metaanalytischer Auswertung vor, die diese Studien einschloss.

Die Ergebnisse der Studien Pitton 2015 und SIRTACE, welche die Behandlungshäufigkeiten im deutschem Versorgungskontext untersuchten, zeigten für den Endpunkt Behandlungshäufigkeit, dass die SIRT im Vergleich zur TACE jeweils statistisch signifikant mit weniger Behandlungen verbunden ist. In der aktuellen AWMF S3-Leitlinie⁶ wird empfohlen, dass die TACE in der Regel mindestens zweimal angewendet wird. In der konkreten Anwendungssituation bei den hier betroffenen Patientinnen und Patienten hat eine geringere Behandlungshäufigkeit Vorhersagekraft für mehrere patientenrelevante Endpunkte insbesondere für die Vermeidung von behandlungsassoziiertes Morbidität.

Die vorliegenden Daten zeigen in Bezug auf die weiteren Endpunkte Gesamtüberleben, Progression und schwere unerwünschte Ereignisse in der metaanalytischen Auswertung Lemieux 2021 der Studien TRACE, Pitton 2015 und PREMIERE keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen SIRT und TACE.

Bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben lag die Punktschätzung der metaanalytischen Auswertung deutlich zugunsten der SIRT. Insbesondere in der Studie TRACE zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der SIRT. Aus den Studien Pitton 2015 und PREMIERE resultieren dagegen sehr unpräzise, nicht statistisch signifikante Ergebnisse mit Punktschätzungen vergleichsweise nahe dem Nulleffekt. Aus der Studie SIRTACE ergibt sich

⁵ Potenzialbewertung E21-05, Version 1.0, Stand: 07.10.2021

⁶ Leitlinienprogramm Onkologie. Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome; Langversion 2.0 [online]. 2021 [Zugriff: 22.09.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/Version_2/LL_HCC_bili%C3%A4re_Karzinome_Langversion_2.0.pdf

auf Basis der Angaben zu den Überlebensraten ein nicht statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der SIRT. Insbesondere die bisher vorliegenden Daten aus der TRACE-Studie rechtfertigen jedoch die Erwartung, dass die SIRT gleichwertig in Hinblick auf das Gesamtüberleben, wenn nicht sogar besser als die TACE sein könnte.

Auch für den Endpunkt Progression, operationalisiert über die Zeit bis zum Ereignis, lag die Punktschätzung deutlich zugunsten der SIRT.

Für die Endpunkte Transplantation und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen in der Auswertung der Studien PREMIERE und Pitton 2015 (Endpunkt Transplantation) bzw. in der Auswertung der Studie SIRTACE (Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen SIRT und TACE vor und deuten diesbezüglich auf gleichwertige Ergebnisse durch die SIRT im Vergleich zur TACE hin.

2.4 Fragestellung der Erprobung und Anforderungen an das Studiendesign

Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob eine SIRT bei Patientinnen und Patienten mit HCC gegenüber einer TACE einen patientenrelevanten Nutzen i. S. von Vorteilen in der Morbidität bei gleichzeitiger Nichtunterlegenheit im Gesamtüberleben aufweist.

Zur Beantwortung der vorgenannten Fragestellung ist eine RCT erforderlich, die das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte nach Möglichkeit unter Berücksichtigung definierter klinisch relevanter Veränderungen untersucht, da dieser Studientyp die Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Systementscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt. Bei den zu untersuchenden Endpunkten müsste die Studie insbesondere darauf ausgerichtet werden, eine Nichtunterlegenheit bezüglich des Gesamtüberlebens nachzuweisen, da die bislang vorliegenden Studiendaten ein uneinheitliches Bild in den Ergebnissen zum Gesamtüberleben zeigen (siehe Kapitel 2.3). Eine hierfür geeignete Studie würde zudem eine zusätzliche Absicherung der Aussagen zu Morbiditätsvorteilen erlauben. Ziel der Erprobungsstudie ist es nachzuweisen, dass patientenrelevante Morbiditätsvorteile nicht durch Nachteile im Gesamtüberleben aufgewogen werden. Eine Erprobungsstudie sollte multizentrisch durchgeführt werden, da die Aussagekraft multizentrischer Studien im Allgemeinen höher ist als bei monozentrischen Studien. Das liegt vornehmlich daran, dass der Einfluss lokaler Besonderheiten auf das Ergebnis reduziert wird. Zudem können schneller höhere Patientenzahlen rekrutiert werden.

2.5 Laufende Studie zur gegenständlichen Methode und Studiendesign⁷

Der G-BA konnte auf Basis der vom IQWiG durchgeführten systematischen Evidenzrecherche die Studie MANDARIN identifizieren.

Die im Registereintrag als „rekrutierend“ gekennzeichnete, multizentrische, unverblindete RCT untersucht die SIRT mittels ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären im Vergleich zur TACE bei insgesamt 60 Patientinnen und Patienten⁸ mit als inoperabel eingestuftem HCC in China. Im Registereintrag wird u. a. die Erhebung der Endpunkte Gesamtüberleben, Progression, Tumoransprechen und unerwünschte Ereignisse (UE) genannt. Die Endpunkte sollen über einen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 18 Monaten erhoben werden. Der

⁷ Systematische Literaturrecherche: Addendum E21-09, Version 1.0, Stand: 03.03.2022

⁸ Prüfung Studienprotokoll MANDARIN-Studie: Addendum E22-05, Version 1.0, Stand: 01.08.2022

Studienbeginn war im September 2021, als geschätztes Studienende wird April 2026 angegeben. Der Eintrag wurde zuletzt im August 2023 aktualisiert⁹.

2.5.1 Beschreibung der laufenden MANDARIN-Studie³

Dem G-BA wurde zur Studie MANDARIN das Studienprotokoll übermittelt. Zusätzlich liegen Informationen aus einem Studienregistereintrag vor.

Bei der MANDARIN-Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische RCT mit insgesamt 90 (korrigiert auf 60, vgl. nächster Absatz) Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern mit inoperablem HCC, bei denen die SIRT in 10 chinesischen Zentren im Vergleich zur cTACE untersucht werden soll.

In der Studie wird zwischen einer sogenannten „Run-in“-Phase und einer Main Phase (Hauptphase) unterschieden. In der Run-in-Phase mit insgesamt 30 Personen werden pro Zentrum jeweils 3 Patientinnen und Patienten rekrutiert, die alle die SIRT erhalten sollen. In der Hauptphase werden insgesamt 60 Patientinnen und Patienten rekrutiert, die im Verhältnis 1:1 in die SIRT-Behandlungsgruppe oder in die cTACE-Behandlungsgruppe randomisiert werden, stratifiziert nach Tumorlast. Hierbei dürfen pro Behandlungszentrum maximal 18 Personen eingeschlossen werden.

Da die Run-in-Phase der MANDARIN-Studie aufgrund fehlender Randomisierung für die vorliegende Bewertung keine relevante Rolle spielt, wird im Folgenden nur noch auf die randomisierte Hauptphase der Studie eingegangen.

In der MANDARIN-Studie werden Patientinnen und Patienten von 18 bis 80 Jahren mit inoperablem HCC behandelt.

Die Einteilung der Tumorstadien des HCC erfolgt in der MANDARIN-Studie anhand der China liver cancer classification (CNLC) anstatt der zumeist üblichen BCLC-Klassifikation.

Als Prüfintervention erfolgt die einmalige SIRT-Behandlung mittels ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären. Bei Bedarf kann in den ersten 3 Monaten nach der Therapie im Rahmen des 1. Follow-ups (nach 1 Monat) oder des 2. Follow-ups (nach 3 Monaten) eine erneute Behandlung mittels SIRT zur Anwendung kommen („Follow-up visit windows in main phase“).

Die Vergleichsintervention stellt die cTACE dar. Zur Anwendung kommen laut Protokoll antineoplastische Stoffe wie z. B. Cisplatin, Lipiodol und embolische Wirkstoffe. Analog zur SIRT ist auch bei der TACE eine erneute Behandlung prinzipiell zum 1. Follow-up nach 1 Monat nach Erstbehandlung oder zum 2. Follow-up nach 3 Monaten möglich.

Als primäre Endpunkte werden in der MANDARIN-Studie Zeit bis zur Progression (TTP) und unerwünschte Ereignisse gemäß National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), nachbeobachtet bis 60 Tage nach Therapie erhoben. Als weiterer sekundärer und patientenrelevanter Endpunkt wird u. a. Gesamtüberleben (Zeit von Randomisierung bis zum Tode) erhoben.

⁹ [MANDARIN \(S6371\) - Full Text View - ClinicalTrials.gov](#) (letzter Zugriff am: 03.03.2023)

Die erwartete Rekrutierungszeit wird für die Hauptphase der Studie mit 12 Monaten angegeben. Die Studie endet 18 Monate nach der Rekrutierung und Randomisierung der letzten Person. Die geplante Nachbeobachtungszeit beträgt in der Hauptphase 18 bis zu 30 Monate (in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Rekrutierung). Insgesamt wird somit – einschließlich der 8-monatigen Rekrutierungszeit für die Run-in-Phase – eine Gesamtstudiendauer von ca. 38 Monaten erwartet.

Mit einem anvisierten Ende der Studie im April 2026 sind erste Studienergebnisse voraussichtlich 31. Dezember 2026 zu erwarten.

2.5.2 Abgleich der laufenden MANDARIN-Studie mit der Erprobungsfragestellung¹⁰

Abgleich mit den Angaben zur Patientenpopulation

Die im Studienprotokoll angegebene Patientenpopulation entspricht weitgehend der Population, für die das Potenzial der SIRT als eine erforderliche Behandlungsalternative vom G-BA festgestellt worden ist. Diese umfasst Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B, die entweder bereits die Transplantationskriterien erfüllen und mittels SIRT oder TACE auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden (Bridging) oder die die Transplantationskriterien nicht erfüllen und bei denen grundsätzlich eine Chance besteht, mittels SIRT oder TACE die Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging).

Die CNLC-Stadien Ib bis IIb der MANDARIN-Studie entsprechen in etwa den Stadien A und B der BCLC-Klassifikation, auch wenn einige Unterschiede z. B. hinsichtlich der Größe eines singulären Tumors oder der Anzahl der Tumorherde für einzelne Stadien vorliegen. Auch wenn die Stadien des HCC der BCLC- und der CNLC also nicht absolut deckungsgleich sind, so ist zu erwarten, dass die Studienpopulation der MANDARIN-Studie ausreichend vergleichbar sein wird mit denen der bislang herangezogenen 4 Studien, die ganz überwiegend ein BCLC-Stadium von A oder B aufwiesen. Es handelt sich beispielsweise wie bei der TRACE-Studie bei der Population der MANDARIN-Studie um Personen mit nicht operablem HCC mit einer Tumorlast $\leq 50\%$, ohne vaskuläre Invasionen der Hauptarterien und ohne extrahepatische Metastasen sowie mit einem ECOG Performance Status von 0 bis 1.

Insgesamt wird die Patientenpopulation aus der MANDARIN-Studie als ausreichend übereinstimmend mit der Population angesehen, für die vom G-BA das Potenzial der SIRT als eine erforderliche Behandlungsalternative festgestellt worden ist.

Abgleich mit den Angaben zur Prüfintervention

Die untersuchte Prüfintervention in der MANDARIN-Studie – SIRT mittels ⁹⁰Yttrium-Mikrosphären – entspricht der jeweiligen Prüfintervention der vier RCTs (PREMIERE, TRACE, Pitton 2015 und SIRTACE).

Abgleich mit den Angaben zur Vergleichsintervention

Die in der MANDARIN-Studie angewendete TACE stellt eine angemessene Vergleichsintervention dar. Hierzu hatte der G-BA festgestellt, dass sowohl cTACE als auch DEB-TACE in Betracht kommen.

¹⁰ Siehe Fußnote 3

Abgleich mit den Angaben zu den geplanten Endpunkten

Die Liste der vorgesehenen Endpunkte aus der MANDARIN-Studie beinhaltet unter anderem den für die Fragestellung primär interessierenden Endpunkt Gesamtüberleben. Für diesen ist zu erwarten, dass die MANDARIN-Studie relevante Ergebnisse für die Nutzenbewertung liefern wird. Darüber hinaus werden hinsichtlich der Aussage zu Morbiditätsvorteilen in der MANDARIN-Studie der für die Fragestellung relevante Endpunkt (schwerwiegende) UE erhoben. Darüber hinaus ist zumindest auch anzunehmen, dass die Behandlungshäufigkeit erfasst wird.

Abgleich mit den Angaben zum Studiendesign und zur Fallzahlplanung

Bei der laufenden MANDARIN-Studie handelt es sich bei der Hauptphase der Studie um eine multizentrische RCT (Evidenzlevel Ib), die die SIRT im Vergleich zur cTACE untersucht.

Die für die MANDARIN-Studie geplante Fallzahl von 60 Patientinnen und Patienten entspricht den Ausführungen des IQWiG zu einer möglichen Erprobungsstudie im Rahmen der Potenzialbewertung E21-05. Hier wurde eine kleine ergänzende RCT als Erprobungsstudie in der Größenordnung von beispielsweise 2 x 30 Probandinnen und Probanden vorgeschlagen. Es wurde abgeschätzt, dass eine Studie dieser Größenordnung voraussichtlich ausreichen würde, um in der Gesamtschau mit den 4 schon vorliegenden RCTs die Wissenslücke zum Nutzen der Methode zu schließen.

2.6 Gesamtbewertung

Das Studienprotokoll zur MANDARIN-Studie lässt mit Blick auf die Angaben zu Population, Prüfintervention, Vergleichsintervention und Endpunkten den Schluss zu, dass die Studie grundsätzlich geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern. Die geplanten statistischen Auswertungen erscheinen adäquat.

Für den in der MANDARIN-Studie erhobenen Endpunkt Gesamtüberleben ist zu erwarten, dass er relevante Ergebnisse liefern wird, um in der metaanalytischen Auswertung mit den Daten aus den anderen vier RCTs präziser den Gesamteffekt der SIRT im Vergleich zur TACE zum Gesamtüberleben einschätzen zu können. Die Daten aus den vier RCTs zeigen bislang ein uneinheitliches Bild zum Effekt der SIRT im Vergleich zur TACE auf das Gesamtüberleben. Die Daten der MANDARIN-Studie zum Gesamtüberleben können in der Gesamtschau mit den Daten der vier RCTs geeignet sein, die Gleichwertigkeit der SIRT im Vergleich zur TACE zu zeigen.

Die Studien Pitton 2015 und SIRTACE haben für den Endpunkt Behandlungshäufigkeit, welcher bei den hier betroffenen Patientinnen und Patienten Vorhersagekraft insbesondere für die behandlungsassoziierte Morbidität hat, bereits jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der SIRT gezeigt. Die Ergebnisse der MANDARIN-Studie zum Endpunkt (schwerwiegenden) UE sowie zur Behandlungshäufigkeit können die Aussage zu den in den Studien Pitton 2015 und SIRTACE gezeigten Morbiditätsvorteilen zusätzlich sichern. Somit ist erwartbar, dass die Ergebnisse der MANDARIN-Studie die noch vorhandene Wissenslücke zum Nutzen der Methode schließen können, und damit mit hoher Wahrscheinlichkeit eine hinreichend robuste Aussage zum Nutzen der Methode ermöglichen werden.

Die Durchführung einer Erprobungsstudie erscheint deshalb nicht erforderlich.

Der G-BA setzt das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der gegenständlichen Methode im Hinblick auf die vorgenannte laufenden Studien zunächst bis zum 30. April 2027 aus.

Gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 5 VerfO kann der G-BA die Beratungen auch vor Ablauf dieser Frist wiederaufnehmen; dies gilt insbesondere, wenn der G-BA im Rahmen seiner jährlichen Überprüfungspflicht zu ausgesetzten Beschlüssen feststellen sollte, dass die für die Entscheidung erforderlichen Erkenntnisse bereits zu einem früheren Zeitpunkt vorliegen oder wenn erkennbar ist, dass auch bis zum Ablauf der Frist keine erhebliche Änderung des Kenntnisstandes erreicht werden wird.

Der G-BA sieht davon ab, Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung zu regeln. Er geht davon aus, dass diese Methode ausschließlich von Leistungserbringern angeboten wird, die bereits andere interventionelle Verfahren im Bereich der Leber durchführen und über die dafür notwendigen strukturellen und personellen Voraussetzungen verfügen.

Die hier gegenständliche Methode kommt bei Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladierbarem HCC im Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Stadium A oder B zum Einsatz. Weitere Voraussetzung für den Einsatz ist zudem, dass diese Patientinnen und Patienten entweder bereits die Leber-Transplantationskriterien erfüllen und auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden (Bridging) oder die Transplantationskriterien nicht erfüllen, bei denen jedoch grundsätzlich eine Chance besteht, diese zu erfüllen (Downstaging). Aufgrund der beschriebenen besonderen Befundkonstellationen (Bridging und Downstaging), mit unbehandelt potenziell tödlichem Verlauf, ist das weder resezierbare noch abladierbare HCC im Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Stadium A oder B eine schwerwiegende, die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende Erkrankung.

Die aktuelle Leitlinie der AWMF¹¹ berücksichtigt für die Behandlung von Patientinnen und Patienten, die sich im Bridging oder Downstaging befinden, die Lokalablation, die Resektion und als ein zweites transarterielles Verfahren neben der TACE auch die Anwendung der SIRT (TARE). Aufgrund der derzeitigen Studienlage gibt die Leitlinie weder für das Bridging noch für das Downstaging eine eindeutige Empfehlung im Hinblick auf eine der derzeit verfügbaren Therapien, insofern in der Leitlinie der folgende Schluss festgehalten ist: „Bisher konnte für keine der genannten Methoden ein Vorteil im Rahmen der Bridging-Therapie nachgewiesen werden, sodass die Methodenwahl von Tumorage, Tumorgöße, Leberfunktion und der lokalen Expertise abhängt.“ Ein ähnlicher Schluss wird für das Downstaging gezogen. Die Entscheidung für eines der Verfahren stellt somit jeweils eine Entscheidung im Einzelfall dar. Hierbei kann die selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie von hepatozellulären Karzinomen als weiteres transarterielles Verfahren dann in den therapeutischen Abwägungsprozess mit einbezogen werden, wenn den Patientinnen und Patienten, wie im Folgenden beschrieben, andere verfügbare Verfahren, nicht oder nicht mehr zur Verfügung stehen.

Bereits bei der Feststellung des Potenzials einer erforderlichen Behandlungsalternative wurden mögliche Vorteile der SIRT durch die geringere Belastung der Patienten aufgrund der geringeren Zahl erforderlicher Behandlungen im Vergleich zur TACE gesehen. Die SIRT kann somit zur Anwendung kommen, wenn Kontraindikationen für die Durchführung einer TACE bestehen, z. B. bei Vorliegen einer Portalveneninfiltration.

Der G-BA hatte mit Beschluss vom 2. Dezember 2021 bereits festgestellt, dass die selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie von hepatozellulären Karzinomen das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist. Die gegenständliche Methode kann daher bis zu einer abschließenden Beschlussfassung durch den G-BA in den oben beschriebenen Bridging- und Downsizing-Situationen beim HCC zu Lasten der gesetzlichen

¹¹ Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Version 4.0 – August 2023; AWMF-Registernummer: 032-053OL.

Krankenversicherung außerhalb von klinischen Studien zum Einsatz kommen, wenn die Anwendung einer TACE im Ergebnis des o. g. Leitliniengerechten Abwägungsprozesses als nicht geeignet angesehen wird.

3. Würdigung der Stellungnahmen

Der G-BA hat die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen gewürdigt. Eine detaillierte Auswertung der Stellungnahmen zur Erprobungs-Richtlinie ist in der Zusammenfassenden Dokumentation dargestellt. Aufgrund der Stellungnahmen wird der Titel im Beschluss und den Tragenden Gründen folgendermaßen geändert: „SIRT bei weder resezierbarem noch abladierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B“.

4. Bürokratiekostenermittlung

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

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
02.12.2021	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
27.10.2022		Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen (gemäß 2. Kapitel § 6 VerFO) sowie zur Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller
28.09.2023	UA MB	Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
09.11.2023	UA MB	Mündliche Anhörung
28.03.2024	UA MB	Auswertung der Stellungnahmen, Beratung der Beschlussunterlagen und Beschlussempfehlung für Plenum
18.04.2024	Plenum	Abschließende Beratung und Beschlussfassung

6. Fazit

Der G-BA setzt die Beratungen über eine Erprobungs-Richtlinie für die SIRT bei weder resezierbarem noch abladierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B aufgrund einer laufenden Studie bis zum 30. April 2027 aus, da deren Ergebnisse als Ergänzung zur vorliegenden Evidenz geeignet sind, den Nutzen der Methode in naher Zukunft zu bewerten.

Berlin, den 18. April 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken