



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

# **Abschlussbericht**

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

**Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter  
Ultraschall zur Behandlung des nicht chirurgisch  
behandelbaren hepatozellulären Karzinoms**

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

## Inhaltsverzeichnis

<b>A</b>	<b>Beschluss und Tragende Gründe</b> .....	<b>1</b>
<b>B</b>	<b>Verfahren zur Ergänzung von Informationen</b> .....	<b>17</b>
<b>B-1</b>	<b>Einleitung des Verfahrens</b> .....	<b>17</b>
<b>B-2</b>	<b>Bekanntgemachte Informationen</b> .....	<b>17</b>
<b>B-3</b>	<b>Ergänzte Informationen</b> .....	<b>17</b>
<b>C</b>	<b>Beschlussunterlagen mit dissenten Positionen</b> .....	<b>18</b>

**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 des nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinoms**

Vom 16. März 2017

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

- I. Der Nutzen der Methode „Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall bei Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulärem Karzinom“ ist noch nicht als hinreichend belegt anzusehen, sie bietet aber das 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.
- III. Der Unterausschuss Methodenbewertung wird mit der Durchführung der Beratungen gemäß Nummer II und mit der Ankündigung des Beratungsverfahrens beauftragt.

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

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende



# Tragende Gründe



## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms**

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 .....	4
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 .....	9
2.4.1	Vorgaben in der Verfahrensordnung .....	9
2.4.2	Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen .....	9
2.4.3	Bewertungsergebnis des G-BA .....	10
3	Verfahrensablauf .....	14
4	Fazit .....	15

## 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 des nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinoms.

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.<sup>1</sup> 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, die eine Koagulationsnekrose des Gewebes hervorzurufen.

### 2.2.2 Anwendungsgebiet

Die ultraschallgesteuerte hoch-intensive fokussierte Ultraschallbehandlung soll laut Feld 2.3 im Formular, mit dem die Informationen zu übermitteln sind, gemäß der angegebenen ICD-10GM-Kodierung bei Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgisch behandelbaren primären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge angewendet werden. Allerdings beziehen sich alle übrigen Ausführungen in den übermittelten Informationen im Wesentlichen auf das hepatozelluläre Karzinom (HCC). Diese Widersprüchlichkeit führt der G-BA auf die allgemein noch fehlende Vertrautheit mit diesem neuen komplexen Bewertungsverfahren und der damit verbundenen Möglichkeit von Missverständnissen bei der Anwendung zurück. Auf Grundlage dieser Erwägungen fokussiert der G-BA seine vorliegende Bewertung daher auf das nicht chirurgisch behandelbare hepatozelluläre Karzinom. Nicht chirurgisch behandelbar schließt in diesem Zusammenhang auch eine Lebertransplantation aus.

<sup>1</sup> 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

### **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 (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 Leberzellkarzinom 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 die vorgenannte 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 beim hepatozellulären Karzinom 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 der gegenständlichen Organsysteme ein. Dies gilt allerdings nur für den therapeutischen Ultraschall. Soweit der Ultraschall zur Bildgebung eingesetzt wird, liegt zwar ein gezieltes Einwirken auf die betroffenen Organsysteme vor; von einer Wirkung, die die Organsysteme in ihrer Funktion betrifft, ist jedoch wegen der im Rahmen der Bildgebung zum Einsatz kommenden geringen Energiedichte nicht auszugehen.

Beim hepatozellulären Karzinom muss die Gefahr für die Funktion der nicht vom Tumor befallenen Gewebereiche der vorgenannten Organsysteme insgesamt und darüber hinaus auch für die Funktion des Gesamtorganismus betrachtet werden. Eine tumorbefallene Leber unterliegt nämlich der Gefahr, dass sie sämtliche ihrer möglichen Funktionen nicht mehr erfüllen kann. 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 der Leber ein.

Auch in einer Behandlung zur Verhinderung einer ohne den Eingriff zu erwartenden (weiteren) Einschränkung der Funktion der Leber insgesamt liegt notwendig zugleich eine gezielte Einwirkung auf die wesentlichen Funktionen derselben.<sup>2</sup>

### 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-wissenschaftliches Konzept auf, wenn sich ihr Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet von anderen, in

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

der stationären Versorgung bereits eingeführten systematischen Herangehensweisen wesentlich unterscheidet.

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 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 Anwendungsgebietes (gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 5 Verfo) entbehrlich.

Die Behandlung mit Arzneimitteln wird diesbezüglich nicht geprüft. Sie unterscheiden 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 erforderlich Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Wirkprinzip im Vergleich zum USg-HIFU in der Behandlung des inoperablen hepatozellulären Karzinoms werden nachfolgend aufgeführten Herangehensweisen, die vom informationsübermittelnden Krankenhaus genannt werden, in einer Leitlinie „Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms“<sup>3</sup> adressiert werden oder denen OPS-Codes zugeordnet werden können, herangezogen: Radiofrequenz-Ablation (RFA), perkutane Mikrowellenablation (MWA), Laserablation, irreversible Elektroporation, Kryotherapie, selektive interne Radiotherapie (SIRT), transarterielle Chemoembolisation.

Herangehensweise	OPS-Code
RFA	5-501.5
MWA	5-501.5
Laserablation	5-501.6
irreversible Elektroporation	5-501.7
Kryotherapie	nicht vergeben
SIRT	8-530.a5 8-530.a6 8-530.a8
transarterielle Chemoembolisation	8-836.ka in Verbindung mit 8-83b.10

<sup>3</sup> Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL.

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

Das Wirkprinzip des USg-HIFU unterscheidet sich von

- a) der RFA,
- b) der MWA,
- c) der Laserablation,
- d) der irreversiblen Elektroporation,
- e) der Kryotherapie und von
- f) der SIRT,

weil die aufgelisteten Herangehensweisen eine perkutane Einbringung von Applikatoren oder Elektroden benötigen, während beim HIFU die Energie transkutan appliziert wird. Auch wenn es beim USg-HIFU zu Verbrennungen der Haut kommen kann, so liegt doch schon im Ansatz dieser Herangehensweise und der unter a) bis f) aufgelisteten ein Unterschied vor.

Diese Unterschiede sind wesentlich. Denn die Unterschiede in den Prozessschritten, bereits die zuvor beschriebenen unterschiedlichen Zugangswege (perkutane Einbringung von Applikatoren und transkutan Applikation) führen zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientinnen und Patienten, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen und Risiko der aufgelisteten Herangehensweisen auf den USg-HIFU medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist. Es ist nämlich nicht auszuschließen, dass durch eine perkutane Einbringung eines Applikators im Vergleich zu einer transkutanen Applikation eine unterschiedliche Effektivität bei der Zerstörung des Tumorgewebes oder aber auch unterschiedliche periprozedurale Risiken, beispielsweise mit Blick auf Infektionen oder Schädigung des umliegenden Gewebes, entstehen können.

- g) Das Wirkprinzip des USg-HIFU unterscheidet sich offensichtlich wesentlich von dem der transarteriellen Chemoembolisation in gleicher Weise, wie die Wirkprinzipien der vorgenannten Herangehensweisen. Ergänzend erfolgt im Gegensatz zum HIFU bei der Chemoembolisation keine Energieapplikation. Da die Chemoembolisation auch als medikamentöse Therapie gewertet werden kann, gilt schließlich auch das im letzten Absatz von Kapitel 2.3.3.2 gesagte.

#### 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 medizintechnikrechtlich 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 potenzielle 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 vor.<sup>4</sup> Der IQWiG-Bericht liegt der im Folgenden dargestellten Bewertung des G-BA zugrunde.

<sup>4</sup> IQWiG-Berichte – Nr. 486, Stand 17.03.2017, [Zugriff: 17.03.2017]. URL <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentose-verfahren/h16-02d-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-bei-boesartigen-neubildungen-der-leber-und-der-intrahepatischen-gallengaenge-bewertung-gemass-137h-sgb-v-7718.html>.

### 2.4.3 Bewertungsergebnis des G-BA

#### 2.4.3.1 Konkretisierung der Fragestellung

Wie unter 2.2.2. erläutert lässt sich aus den übermittelten Informationen als Anwendungsgebiet das nicht chirurgisch behandelbare hepatozelluläre Karzinom (HCC) ableiten.

Das Anwendungsgebiet der USg-HIFU selbst wird zudem eingeschränkt durch die in der Gebrauchsanweisung<sup>5</sup> genannte Kontraindikation schwerer Aszites und durch die infrage kommenden lokoregionalen Vergleichsinterventionen. Deren Einsatz ist u. a. abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten, verschiedenen Tumorcharakteristika, wie z. B. der Lage oder der Anzahl der Tumorknoten und vor allem von der Größe der Tumorknoten.<sup>6</sup>

Im Folgenden wird bei der weiteren Konkretisierung der Fragestellung nur auf die Anwendungsbeschränkungen eingegangen, die sich aus dem Einsatz von lokoregionalen Verfahren beim HCC ergeben und zwar nicht nur, weil im Übermittlungsformular explizite Aussagen nur zum HCC vorliegen, sondern auch weil keine Studien vorgelegt wurden, die den USg-HIFU in der Behandlung anderer Tumoren der gegenständlichen Organsysteme untersuchen(s. Kapitel 2.4.3.2).

Für kleine Tumoren bis 3 cm Größe stellt die Radiofrequenzablation (RFA) das Standard-Abulationsverfahren dar. Dabei ist die Anwendbarkeit der RFA neben der Tumorgröße u. a. abhängig von der Lage der Tumorherde; Kontraindikationen sind die unmittelbare Nähe des Tumors zu Gefäßen oder nicht behandelten bzw. nicht behandelbaren Blutgerinnungsstörungen.<sup>7</sup>

Für die Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten, bei denen eine RFA kontraindiziert ist oder die eine RFA ablehnen, kommt die TACE als Vergleichsintervention in Frage. Zu den relativen Kontraindikationen einer RFA zählen u. a. ein Tumorbefall von > 50 % des Leberparenchyms und Aszites.

Für größere Tumoren mit 3 bis 5 cm Größe sollen Ablationsverfahren regelhaft mit TACE kombiniert werden.<sup>8</sup>

Für diejenige Teilpopulation, bei der TACE und RFA kontraindiziert sind oder patientenseitig abgelehnt werden, kann als Vergleichsintervention möglicherweise eine systemische Chemotherapie oder eine rein supportive Behandlung in Betracht gezogen werden.

Für große inoperable HCCs, für die das informationsübermittelnde Krankenhaus den Einsatz des USg-HIFU insbesondere für geeignet hält, gibt es bislang keine einheitlichen Therapieempfehlungen. So werden, abhängig von verschiedenen Faktoren, wie z. B. der Tumorausbreitung, Begleiterkrankungen und Laborwerten, neben systemischer, bzw. supportiver Therapie auch die Kombination von TACE und RFA, die alleinige TACE, sowie unter bestimmten Voraussetzungen SIRT empfohlen.<sup>9,10</sup>

Der Magnetresonanztomografie gesteuerte hochintensive fokussierte Ultraschall kommt in Übereinstimmung mit den Angaben des übermittelnden Krankenhauses nicht als Vergleichsintervention in Frage.<sup>11</sup>

<sup>5</sup> Haifu. Model J-C: focused ultrasound tumor therapeutic system; operator manual [unveröffentlicht]. 2014.

<sup>6</sup> Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, e.V. DK, e.V. DK. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. 2013.

<sup>7</sup> s. Fußnote 6

<sup>8</sup> s. Fußnote 6

<sup>9</sup> s. Fußnote 6

<sup>10</sup> Kouri BE, Abrams RA, Al-Refaie WB, Azad N, Farrel IJ, Gaba RC et al. ACR Appropriateness Criteria: radiologic management of hepatic malignancy [online]. 2015 [Zugriff: 16.01.2017]. URL: <https://acsearch.acr.org/docs/69379/Narrative>.

<sup>11</sup> Rauch M, Marinova M, Strunk H. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU): Grundlagen und Einsatz zur nicht invasiven Tumorablation. Radiologie up2date 2015; 15(1): 15-34.

Die vorgelegte Evidenz wird daher dahingehend überprüft, welche Aussagen zum Einsatz der USg-HIFU, ggf. in Kombination mit der TACE, abhängig von den in Frage kommenden Vergleichsinterventionen möglich sind (s. nachstehende Tabelle):

Population	Intervention	Vergleichsintervention
RFA indiziert und TACE nicht indiziert	USg-HIFU	RFA
RFA indiziert und TACE indiziert	USg-HIFU und TACE	RFA und TACE
TACE indiziert und RFA nicht indiziert	USg-HIFU und TACE	TACE
	USg-HIFU	TACE
RFA nicht indiziert und TACE nicht indiziert	USg-HIFU	systemische Chemotherapie oder rein supportive Therapie

Es wird auch geprüft, ob sich Studienergebnisse zum HCC auf andere Tumoren der gegenständlichen Organsysteme übertragen lassen (s. Kapitel 2.4.3.3).

In die Bewertung werden folgende patientenrelevanten Endpunkte einbezogen: Gesamtüberleben, Krankenhausverweildauer, unerwünschte Ereignisse, krankheitsassoziierte Morbidität (z. B. Schmerz) und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Der in den übermittelten Informationen erwähnte Endpunkt Tumorresponse („vollständige Ablation“) wird als Surrogatendpunkt verstanden, kann jedoch für eine Aussage zum Potenzial grundsätzlich herangezogen 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, wurden insgesamt 68 Publikationen benannt und teilweise auch im Volltext vorgelegt, sie wurden jedoch nicht diesen Anwendungsgebieten zugeordnet.

Insgesamt konnten 17 Publikationen mit Bezug zur angefragten Methode identifiziert werden. Neun Publikationen wurden nicht herangezogen, weil sie für die Nutzen- bzw. Potenzialbewertung nicht geeignet sind.<sup>12</sup> Dabei handelt es sich um einen Einzelfallbericht, der dafür nicht geeignet ist und um 8 narrative Übersichten, die als solche keine eigenen Ergebnisse berichten, die für die Bewertung herangezogen werden können.

Die verbleibenden 8 Publikationen beschreiben die Ergebnisse von Primärstudien zum hepatozellulären Karzinom (Chan 2013<sup>13</sup>, Wu 2005<sup>14</sup>, Cheung 2014<sup>15</sup>, Jin 2011<sup>16</sup>, Wu 2004<sup>17</sup>,

<sup>12</sup> Die zugehörigen Quellenangaben können dem Kapitel 2.3.2 des IQWiG-Berichts entnommen werden (Quelle: s. Fußnote 4).

<sup>13</sup> Chan AC, Cheung TT, Fan ST, Chok KS, Chan SC, Poon RT et al. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound therapy versus radiofrequency ablation in the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2013; 257(4): 686-692.

<sup>14</sup> Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, Zhu H et al. Advanced hepatocellular carcinoma: treatment with high-intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial embolization. *Radiology* 2005; 235(2): 659-667.

<sup>15</sup> Cheung TT, Poon RT, Jenkins CR, Chu FS, Chok KS, Chan AC et al. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound therapy vs. transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinomas. *Liver Int* 2014; 34(6): e136-e143.

<sup>16</sup> Jin C, Zhu H, Wang Z, Wu F, Chen W, Li K et al. High-intensity focused ultrasound combined with transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: long-term follow-up and clinical analysis. *Eur J Radiol* 2011; 80(3): 662-669.

<sup>17</sup> Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, Zhu H et al. Extracorporeal focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30(2): 245-260.

Zhang 2009<sup>18</sup>, Orsi 2010<sup>19</sup> und Cheung 2012<sup>20</sup>) und wurden für die Bewertung der Methode herangezogen...

#### **Studien zur Konstellation RFA indiziert, TACE nicht indiziert oder vom Patienten abgelehnt**

In der Studie von Chan 2013 wird der USg-HIFU mit RFA verglichen, es handelt sich um eine Studie der Evidenzstufe III, die weder geeignet ist das Potenzial bzw. den Nutzen zu belegen noch zu widerlegen. Das Design dieser retrospektiven Kohortenstudie wird nicht als vergleichendes Studiendesign angesehen, da das Patientenkollektiv des jeweils einen Studienarms anteilig Kontraindikationen für die Behandlung des jeweils anderen Studienarms aufwies. Da die Ergebnisse nicht für diejenigen Patienten separat berichtet wurden, die für beide Interventionen geeignet gewesen wären, sind die beiden Behandlungsgruppen nicht interpretierbar hinsichtlich eines Vergleichs der beiden Interventionen. Eine Bewertung des USg-HIFU im Vergleich zur RFA hinsichtlich patientenrelevanter Vorteile war insbesondere deshalb nicht möglich, weil keine Daten zu entsprechenden Vergleichsinterventionen für ein hinreichend ähnliches Patientenkollektiv vorlagen. Selbst wenn man den präsentierten Vergleich als hinreichend aussagekräftig betrachtet hätte, hätte sich aus den Ergebnissen kein Potenzial ergeben, da die Daten zum Gesamtüberleben und zu prozedurbezogenen unerwünschten Ereignissen keinen Vorteil des USg-HIFU erkennen ließen. Ein Teil der Patientinnen und Patienten weist einen Tumordurchmesser von 3 - 5 cm auf. Für diese wird die RFA in Kombination mit TACE oder SIRT empfohlen, so dass nur eine bedingte Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

Damit ist diese Studie nicht geeignet, einen Nutzen oder ein Potenzial zu belegen.

#### **Studien zur Konstellation RFA und TACE indiziert**

Für diese Fragestellung lagen keine Studien vor.

#### **Studien zur Konstellation TACE indiziert, RFA nicht indiziert oder vom Patienten abgelehnt, USg-HIFU als kombinierte Therapie**

Hier liegt zum einen eine quasi-randomisierte prospektive Kohortenstudie der Evidenzstufe II vor, in der die Therapiestrategie USg-HIFU als Add-on im Anschluss an eine Therapie mit TACE mit TACE verglichen wird (Wu 2005) vor. Zum anderen findet sich eine retrospektive Kohortenstudie (Evidenzstufe III) mit ähnlicher Therapiestrategie (USg-HIFU mit ggf. anschließender TACE im Vergleich zur Standardtherapie mit alleiniger TACE) (Cheung 2014). Beide Studien sind geeignet, ein Potenzial zu zeigen.

In der Studie von Wu 2005 wurden 50 Patientinnen und Patienten alternierend zwei Behandlungsarmen (USg-HIFU und TACE vs. TACE) zugeordnet. Erhoben wurden das Gesamtüberleben sowie unerwünschte Ereignisse. Die Patienten hatten bis zu 4 Tumorknoten und Tumorgößen von 4 bis 14 cm, wobei nur 1 Patient einen Tumor < 5 cm aufwies. Zudem hatten die Patienten wenig bis keinen Aszites. Die Patienten der Interventionsgruppe wurden 2 bis 4 Wochen nach erfolgter 1- bis 2-maliger Behandlung mit TACE und unabhängig von der Tumorresponse mit USg-HIFU weiterbehandelt, während die Anzahl der TACE-Behandlungen in der Vergleichsgruppe von der Leberfunktion und dem Auftreten extrahepatischer Metastasen abhängig war (Median: 1,5 Behandlungen, Maximum: 3). Aufgrund der geringen Ergebnissicherheit ist die Studie nicht geeignet, den Nutzen der Methode zu belegen.

<sup>18</sup> Zhang L, Zhu H, Jin C, Zhou K, Li K, Su H et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins. *Eur Radiol* 2009; 19(2): 437-445.

<sup>19</sup> Orsi F, Zhang L, Amone 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.

<sup>20</sup> Cheung TT, Chu FS, Jenkins CR, Tsang DS, Chok KS, Chan AC et al. Tolerance of high-intensity focused ultrasound ablation in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2012; 36(10): 2420-2427.

In die retrospektive Kohortenstudie von Cheung 2014 wurden 26 Patienten eingeschlossen, davon 15 mit primärem HCC und 15 Patienten mit erstem intrahepatischen Rezidiv eines HCC. Als Vergleichsgruppe dienten 52 anhand der Tumorcharakteristika gematchte Patienten, die im gleichen Zeitraum behandelt wurden. Als patientenrelevante Endpunkte wurden das Gesamtüberleben sowie unerwünschte Ereignisse erhoben. Die Tumorgöße betrug in beiden Gruppen 3 bis 8 cm, wobei die Tumoren bei 43/78 Patienten (55 %) kleiner als 4,5 cm waren. 57,7 % der Tumoren in der Interventionsgruppe und 69,2 % der Tumoren in der Vergleichsgruppe waren singuläre Tumorknoten. Die Patienten der Interventionsgruppe wurden mit USg-HIFU behandelt. 7/26 Patienten bekamen, abhängig von der Leberfunktion und der Tumorresponse anschließend eine Behandlung mit TACE. Aufgrund der sehr geringen Ergebnissicherheit ist die Studie nicht geeignet, den Nutzen der Methode zu belegen.

Außerdem liegt zu dieser Fragestellung eine Fallserie vor (Jin 2011), eine Studie mit der Evidenzstufe IV und damit geringerer Ergebnissicherheit als die beiden vorgenannten Studien mit entsprechend höheren Evidenzstufen. Aufgrund der niedrigeren Ergebnissicherheit wäre sie nicht geeignet ein Potenzial besser als die vorgenannten Studien zu begründen, wohl aber eine Potenzialfeststellung zu hinterfragen. Diese Fallserie wurde deshalb lediglich daraufhin geprüft, ob ihre Ergebnisse im Widerspruch zu den beiden vergleichenden Studien stehen. Darin eingeschlossen wurden 73 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht resektablem HCC. Hier werden ebenfalls Gesamtüberleben und erwünschte Ereignisse berichtet.

#### **Studien zur Konstellation TACE indiziert, RFA nicht indiziert oder vom Patienten abgelehnt, USg-HIFU als alleinige Therapie**

Für die Intervention USg-HIFU als alleinige Therapie bei indizierter TACE und nicht indizierter oder abgelehnter RFA lag die Fallserie Cheung 2012 der Evidenzstufe IV vor. Da jedoch die Ergebnisse der verschiedenen in der Studie durchgeführten Therapieansätze (palliative Erstlinientherapie, Bridging-Therapie vor Lebertransplantation oder Rezidivbehandlung nach vorausgegangener Behandlung des Primärtumors mit TACE, Resektion oder Lebertransplantation) nicht separat berichtet wurden, waren sie nicht sinnvoll interpretierbar. Diese Studie ist daher nicht geeignet, einen Nutzen oder ein Potenzial der Methode zu belegen.

#### **Studien zur Konstellation RFA nicht indiziert, TACE nicht indiziert oder vom Patienten abgelehnt**

Für diese Fragestellung liegt eine Fallserie Orsi 2010 der Evidenzstufe IV vor. Da Angaben zu Patientencharakteristika in der Studie weitgehend fehlten, wäre es selbst bei Vorliegen von Daten für einen indirekten Vergleich mit einer zweiten Fallserie nicht möglich gewesen, die Vergleichbarkeit der Patientenkollektive beurteilen zu können. Darüber hinaus ist diese einzelne Fallserie nicht ausreichend, um ein Potenzial zu begründen, insbesondere nicht bei einer so geringen Fallzahl ( $n = 6$ ). Die Studie ist daher auch nicht geeignet, einen Nutzen zu belegen.

#### **2.4.3.3 Studienergebnisse**

Diese Studie von Wu 2005 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten der Behandlung mit USg-HIFU (als Add on-Therapie zu TACE) hinsichtlich des Gesamtüberlebens von 11,3 vs. 4 Monaten medianer Überlebenszeit ( $p = 0,004$ ) und der 6-Monats-Überlebensrate von 80% vs. 13,2% ( $p = 0,003$ ). Bei den Ergebnissen zur 12-Monats-Überlebensrate zeigte sich ebenfalls ein augenscheinlich deutlicher Unterschied (42,9 % vs. 0 %), allerdings waren keine Angaben zur Signifikanz vorhanden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse besteht nur ein geringfügiger Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen. Damit ist diese Studie geeignet, ein Potenzial der Methode zu begründen.

In der Studie von Cheung 2014 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten der Behandlungsstrategie USg-HIFU allein, bzw. mit anschließender TACE (in Abhängigkeit vom Ablationserfolg und bestehenden Kontraindikationen) im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit TACE hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben ( $p < 0,001$ ) (HR = 0,39; 95% KI 0,22 - 0,69). Bezüglich der unerwünschten Ereignisse stellten die Autoren keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen fest ( $p = 0,323$ ). In beiden Gruppen traten vergleichbar viele schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Unsicherheit bezüglich der Aussagekraft dieser Studienergebnisse besteht im Hinblick auf die Frage, ob die Patienten auch hierzulande als nicht operabel und nicht für RFA geeignet klassifiziert worden wären, da keine entsprechenden Entscheidungskriterien beschrieben wurden. Daher ist diese Studie geeignet, ein Potenzial der Methode zu begründen. Die Ergebnisse der Fallserie von Jin 2011 stehen nicht im Widerspruch zu denen der vergleichenden Studien. Die vergleichsweise hohe Rate an unerwünschten Ereignissen aus dieser Fallserie könnte möglicherweise auf Unterschiede in der Durchführung der Intervention zurückzuführen sein und spricht nicht gegen die Ableitung eines Potenzials, das sich aus den Ergebnissen zum Endpunkt Überleben der beiden vergleichenden Studien ergibt.

#### 2.4.3.4 Bewertung des Nutzens und des Potenzials

Für den Einsatz der USg-HIFU in der Behandlung von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom wurden keine Daten vorgelegt die geeignet waren, den Nutzen dieser Methoden zu begründen. Das gilt auch für die Unterlagen, mit denen die nachstehend genannte Potenzialfeststellung begründet wird, da es sich um vergleichende Studien mit geringer, sehr geringer, bzw. minimaler Ergebnissicherheit handelt, die für einen Nutzenbeleg nicht geeignet sind.

Auf Basis der vorgelegten Unterlagen kann nur ein Potenzial der USg-HIFU zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinom festgestellt werden.

### 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 Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgisch behandelbarem hepatozellulären Karzinom hat der G-BA eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführt, da die entsprechenden Voraussetzungen vorlagen.

Der Nutzen dieser Methode ist als noch nicht hinreichend belegt anzusehen, sie bietet aber 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/123-1367-78/Informationsuebermittlung\\_Uni-Frankfurt-Main\\_BVh-16-002.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/123-1367-78/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 dissidenten Positionen

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

# Beschlussentwurf



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinoms**

Vom 16. März 2017

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

- I. Der Nutzen der Methode „Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall bei Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgisch behandelbarem hepatozellulärem Karzinom“ ist noch nicht als hinreichend belegt anzusehen, sie bietet aber das 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.
- III. Der Unterausschuss Methodenbewertung wird mit der Durchführung der Beratungen gemäß Nummer II und mit der Ankündigung des Beratungsverfahrens beauftragt.

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

Berlin, den 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 des hepatozellulären Karzinoms

Vom Beschlussdatum

### 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.....	4
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.....	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).....	9
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.....	19
4	Fazit.....	20

## 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 des nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinoms.

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.<sup>1</sup> 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, die eine Koagulationsnekrose des Gewebes hervorzurufen.

### 2.2.2 Anwendungsgebiet

Die ultraschallgesteuerte hoch-intensive fokussierte Ultraschallbehandlung soll laut Feld 2.3 im Formular, mit dem die Informationen zu übermitteln sind, gemäß der angegebenen ICD-10GM-Kodierung bei Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgisch behandelbaren primären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge angewendet werden. Allerdings beziehen sich alle übrigen Ausführungen in den übermittelten Informationen im Wesentlichen auf das hepatozelluläre Karzinom (HCC). Diese Widersprüchlichkeit führt der G-BA auf die allgemein noch fehlende Vertrautheit mit diesem neuen komplexen Bewertungsverfahren und der damit verbundenen Möglichkeit von Missverständnissen bei der Anwendung zurück. Auf Grundlage dieser Erwägungen fokussiert der G-BA seine vorliegende Bewertung daher auf das nicht chirurgisch behandelbare hepatozelluläre Karzinom. Nicht chirurgisch behandelbar schließt in diesem Zusammenhang auch eine Lebertransplantation aus.

<sup>1</sup> 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

### **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 (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 Leberzellkarzinom 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 die vorgenannte 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 beim hepatozellulären Karzinom 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 der gegenständlichen Organsysteme ein. Dies gilt allerdings nur für den therapeutischen Ultraschall. Soweit der Ultraschall zur Bildgebung eingesetzt wird, liegt zwar ein gezieltes Einwirken auf die betroffenen Organsysteme vor; von einer Wirkung, die die Organsysteme in ihrer Funktion betrifft, ist jedoch wegen der im Rahmen der Bildgebung zum Einsatz kommenden geringen Energiedichte nicht auszugehen.

Beim hepatozellulären Karzinom muss die Gefahr für die Funktion der nicht vom Tumor befallenen Gewebereiche der vorgenannten Organsysteme insgesamt und darüber hinaus auch für die Funktion des Gesamtorganismus betrachtet werden. Eine tumorbefallene Leber unterliegt nämlich der Gefahr, dass sie sämtliche ihrer möglichen Funktionen nicht mehr erfüllen kann. 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 der Leber ein.

Auch in einer Behandlung zur Verhinderung einer ohne den Eingriff zu erwartenden (weiteren) Einschränkung der Funktion der Leber insgesamt liegt notwendig zugleich eine gezielte Einwirkung auf die wesentlichen Funktionen derselben.<sup>2</sup>

### 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

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

der stationären Versorgung bereits eingeführten systematischen Herangehensweisen wesentlich unterscheidet.

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 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 Anwendungsgebietes (gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 5 VerfO) entbehrlich.

Die Behandlung mit Arzneimitteln wird diesbezüglich nicht geprüft. Sie unterscheiden 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 erforderlich Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Wirkprinzip im Vergleich zum USg-HIFU in der Behandlung des inoperablen hepatozellulären Karzinoms werden nachfolgend aufgeführten Herangehensweisen, die vom informationsübermittelnden Krankenhaus genannt werden, in einer Leitlinie „Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms“<sup>3</sup> adressiert werden oder denen OPS-Codes zugeordnet werden können, herangezogen: Radiofrequenz-Ablation (RFA), perkutane Mikrowellenablation (MWA), Laserablation, irreversible Elektroporation, Kryotherapie, selektive interne Radiotherapie (SIRT), transarterielle Chemoembolisation.

Herangehensweise	OPS-Code
RFA	5-501.5
MWA	5-501.5
Laserablation	5-501.6
irreversible Elektroporation	5-501.7
Kryotherapie	nicht vergeben
SIRT	8-530.a5 8-530.a6 8-530.a8
transarterielle Chemoembolisation	8-836.ka in Verbindung mit 8-83b.10

<sup>3</sup> Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL.

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

Das Wirkprinzip des USg-HIFU unterscheidet sich von

- a) der RFA,
- b) der MWA,
- c) der Laserablation,
- d) der irreversiblen Elektroporation,
- e) der Kryotherapie und von
- f) der SIRT,

weil die aufgelisteten Herangehensweisen eine perkutane Einbringung von Applikatoren oder Elektroden benötigen, während beim HIFU die Energie transkutan appliziert wird. Auch wenn es beim USg-HIFU zu Verbrennungen der Haut kommen kann, so liegt doch schon im Ansatz dieser Herangehensweise und der unter a) bis f) aufgelisteten ein Unterschied vor.

Diese Unterschiede sind wesentlich. Denn die Unterschiede in den Prozessschritten, bereits die zuvor beschriebenen unterschiedlichen Zugangswege (perkutane Einbringung von Applikatoren und transkutan Applikation) führen zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientinnen und Patienten, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen und Risiko der aufgelisteten Herangehensweisen auf den USg-HIFU medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist. Es ist nämlich nicht auszuschließen, dass durch eine perkutane Einbringung eines Applikators im Vergleich zu einer transkutanen Applikation eine unterschiedliche Effektivität bei der Zerstörung des Tumorgewebes oder aber auch unterschiedliche periprozedurale Risiken, beispielsweise mit Blick auf Infektionen oder Schädigung des umliegenden Gewebes, entstehen können.

- g) Das Wirkprinzip des USg-HIFU unterscheidet sich offensichtlich wesentlich von dem der transarteriellen Chemoembolisation in gleicher Weise, wie die Wirkprinzipien der vorgenannten Herangehensweisen. Ergänzend erfolgt im Gegensatz zum HIFU bei der Chemoembolisation keine Energieapplikation. Da die Chemoembolisation auch als medikamentöse Therapie gewertet werden kann, gilt schließlich auch das im letzten Absatz von Kapitel 2.3.3.2 gesagte.

#### 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 potenzielle 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.<sup>4</sup> Der IQWiG-Bericht wird als eine Grund-

<sup>4</sup> IQWiG-Berichte – Nr. 486, Stand TT.MM.2017, [Zugriff: TT.MM.2017]. URL <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentose-verfahren/h16-02d-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-bei-boesartigen-neubildungen-der-leber-und-der-intrahepatischen-gallengaenge-bewertung-gemass-137h-sgb-v-7718.html>.

**Position DKG**

lage 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 Herangehensweise**

Wie unter 2.2.2. erläutert lässt sich aus den übermittelten Informationen als Anwendungsgebiet das nicht chirurgisch behandelbare hepatozelluläre Karzinom (HCC) ableiten.

Die Radiofrequenzablation (RFA) kann als das lokale Standard-Ablationsverfahren angesehen werden und stellt damit die eingeführte systematische Herangehensweise dar, an der sich die Bewertung orientiert.<sup>5</sup>

Für größere Tumoren ab drei cm Größe wird empfohlen, das Ablationsverfahren regelhaft mit transarterieller Chemoembolisation (TACE) zu kombinieren.<sup>6</sup> Dieser Aspekt wird gleichermaßen bei der Bewertung berücksichtigt.

**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 17 Publikationen mit Bezug zur angefragten Methode identifiziert werden. Neun Publikationen wurden nicht herangezogen, weil sie für die Nutzen- bzw. Potenzialbewertung nicht geeignet sind.<sup>7</sup> Dabei handelt es sich um einen Einzelfallbericht, der dafür nicht geeignet ist und um acht narrative Übersichten, die als solche keine eigenen Ergebnisse berichten, die für die Bewertung herangezogen werden können.

Die verbleibenden acht Publikationen beschreiben die Ergebnisse von Primärstudien zum hepatozellulären Karzinom (HCC) (Chan 2013<sup>8</sup>, Wu 2005<sup>9</sup>, Cheung 2014<sup>10</sup>, Jin 2011<sup>11</sup>, Wu

<sup>5</sup> Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, e.V. DK, e.V. DK. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. 2013

<sup>6</sup> s. Fußnote 5

<sup>7</sup> Die zugehörigen Quellenangaben können dem Kapitel 2.3.2 des IQWiG-Berichts entnommen werden (Quelle: s. Fußnote 16).

<sup>8</sup> Chan AC, Cheung TT, Fan ST, Chok KS, Chan SC, Poon RT et al. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound therapy versus radiofrequency ablation in the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2013; 257(4): 686-692.

<sup>9</sup> Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, Zhu H et al. Advanced hepatocellular carcinoma: treatment with high-intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial embolization. *Radiology* 2005; 235(2): 659-667.

<sup>10</sup> Cheung TT, Poon RT, Jenkins CR, Chu FS, Chok KS, Chan AC et al. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound therapy vs. transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinomas. *Liver Int* 2014; 34(6): e136-e143.

<sup>11</sup> Jin C, Zhu H, Wang Z, Wu F, Chen W, Li K et al. High-intensity focused ultrasound combined with transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: long-term follow-up and clinical analysis. *Eur J Radiol* 2011; 80(3): 662-669.

**Position DKG**

2004<sup>12</sup>, Zhang 2009<sup>13</sup>, Orsi 2010<sup>14</sup> und Cheung 2012<sup>15</sup>) und wurden für die Bewertung der Methode herangezogen.

In der Studie von Chan 2013 wird der USg-HIFU mit RFA verglichen, es handelt sich um eine Studie der Evidenzstufe III. Es wurden 103 Patienten mit rezidiviertem, nicht resektablem HCC eingeschlossen, die eine Tumorgröße von  $\leq 5$  cm und bis drei (an anderer Stelle weniger als drei) Tumorknoten aufwiesen. Die Patienten der Interventionsgruppe wurden mit USg-HIFU behandelt, die Patienten der Kontrollgruppe erhielten entweder eine laparoskopische oder eine perkutane RFA.

Einschränkend ist anzumerken, dass das Design dieser retrospektiven Kohortenstudie mit methodischen Limitationen behaftet ist, da das Patientenkollektiv des jeweils einen Studienarms anteilig Kontraindikationen für die Behandlung des jeweils anderen Studienarms aufwies.

In der quasi-randomisierten prospektiven Kohortenstudie der Evidenzstufe II von Wu 2005, in der die Therapiestrategie USg-HIFU als Add-on im Anschluss an eine Therapie mit TACE mit TACE allein verglichen wird, wurden 50 Patientinnen und Patienten alternierend diesen zwei Behandlungsarmen (USg-HIFU und TACE vs. TACE) zugeordnet. Erhoben wurden das Gesamtüberleben sowie unerwünschte Ereignisse. Die Patienten hatten bis zu vier Tumorknoten und Tumorgößen von vier bis 14 cm, wobei nur ein Patient einen Tumor  $< 5$  cm aufwies. Zudem hatten die Patienten wenig bis keinen Aszites. Die Patienten der Interventionsgruppe wurden zwei bis vier Wochen nach erfolgter ein- bis zweimaliger Behandlung mit TACE und unabhängig von der Tumorresponse mit USg-HIFU weiterbehandelt, während die Anzahl der TACE-Behandlungen in der Vergleichsgruppe von der Leberfunktion und dem Auftreten extrahepatischer Metastasen abhängig war (Median: 1,5 Behandlungen, Maximum: drei).

In die retrospektive Kohortenstudie (Evidenzstufe III) von Cheung 2014 mit ähnlicher Therapiestrategie (USg-HIFU mit ggf. anschließender TACE im Vergleich zur Standardtherapie mit alleiniger TACE) wurden 26 Patienten eingeschlossen, davon 15 mit primärem HCC und 15 Patienten mit erstem intrahepatischem Rezidiv eines HCC, welche als nicht operabel beschrieben wurden. Als Vergleichsgruppe dienten 52 anhand der Tumorcharakteristika gematchte Patienten, die im gleichen Zeitraum behandelt wurden. Als patientenrelevante Endpunkte wurden das Gesamtüberleben sowie unerwünschte Ereignisse erhoben. Die Tumorgöße betrug in beiden Gruppen drei bis acht cm, wobei die Tumoren bei 43/78 Patienten (55 %) kleiner als 4,5 cm waren. 57,7 % der Tumoren in der Interventionsgruppe und 69,2 % der Tumoren in der Vergleichsgruppe waren singuläre Tumorknoten. Die Patienten der Interventionsgruppe wurden mit USg-HIFU behandelt. Sieben von 26 Patienten bekamen, abhängig von der Leberfunktion und der Tumorresponse anschließend eine Behandlung mit TACE. Eine gewisse Unsicherheit bezüglich der Aussagekraft dieser Studienergebnisse besteht im Hinblick auf die Frage, ob die Patienten auch hierzulande als nicht operabel und nicht für RFA geeignet klassifiziert worden wären, da keine entsprechenden Entscheidungskriterien beschrieben wurden.

Außerdem liegt eine Fallserie vor (Jin 2011), eine Studie mit der Evidenzstufe IV und damit geringerer Ergebnissicherheit als die beiden vorgenannten Studien mit entsprechend höheren Evidenzstufen. Diese Fallserie wurde lediglich daraufhin geprüft, ob ihre Ergebnisse im Widerspruch zu den beiden vergleichenden Studien stehen. Darin eingeschlossen wurden

<sup>12</sup> Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, Zhu H et al. Extracorporeal focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30(2): 245-260.

<sup>13</sup> Zhang L, Zhu H, Jin C, Zhou K, Li K, Su H et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins. *Eur Radiol* 2009; 19(2): 437-445.

<sup>14</sup> Orsi F, Zhang L, Amone 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.

<sup>15</sup> Cheung TT, Chu FS, Jenkins CR, Tsang DS, Chok KS, Chan AC et al. Tolerance of high-intensity focused ultrasound ablation in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2012; 36(10): 2420-2427.

**Position DKG**

73 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht resektablem HCC. Hier wurden ebenfalls Gesamtüberleben und erwünschte Ereignisse berichtet.

Die Ergebnisse der Fallserie Cheung 2012, in der verschiedene in der Studie durchgeführte Therapieansätze (palliative Erstlinientherapie, Bridging-Therapie vor Lebertransplantation oder Rezidivbehandlung nach vorausgegangener Behandlung des Primärtumors mit TACE, Resektion oder Lebertransplantation) zum Einsatz kamen, wurden nicht separat berichtet.

In der Fallserie Orsi 2010 waren insgesamt 31 Patienten mit soliden Tumoren verschiedenster Lokalität eingeschlossen, darunter sechs Patienten mit HCC.

In einer großen retrospektiven Fallserie Wu 2004 wurden 1038 Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen (Leber-, Knochen-, Brust-, Pankreastumoren, etc.) mit USg-HIFU behandelt. Es wurde dabei auf eine Studienteilpopulation von 55 Patienten mit nicht resektablem HCC und entweder Zirrhose oder Hepatitis B Bezug genommen. Die Tumorgöße lag zwischen vier und 14 cm, wobei nur zwei Tumoren < 5 cm waren. Ein in der Publikation berichtetes Patientenkollektiv mit HCC entspricht dem der Studie Wu 2005 (s. o.).

In der prospektiven Fallserie Zhang 2009 waren 39 Patienten mit nicht resektablem HCC in zirrhotischer Leber eingeschlossen. Die Autoren beschrieben, dass die Patienten für RFA oder eine perkutane Ethanol-Injektion (PEI) aufgrund der Tumorlokalisation nicht geeignet waren. Die Patienten wurden entweder allein mit USg-HIFU behandelt (n = 20) oder es erfolgte eine Kombinationstherapie von USg-HIFU im Anschluss an entweder RFA (n = eins) oder TACE (n = 18).

**2.4.3.3 Studienergebnisse**

Die Studie von Wu 2005 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten der Behandlung mit USg-HIFU (als Add on-Therapie zu TACE) hinsichtlich des Gesamtüberlebens von 11,3 vs. vier Monaten medianer Überlebenszeit (p = 0,004) und der 6-Monats-Überlebensrate von 80% vs. 13,2% (p = 0,003). Bei den Ergebnissen zur 12-Monats-Überlebensrate zeigte sich ebenfalls ein augenscheinlich deutlicher Effekt (42,9 % vs. 0 %), allerdings waren keine Angaben zur statistischen Signifikanz vorhanden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse besteht nur ein geringfügiger Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen.

In der Studie von Cheung 2014 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten der Behandlungsstrategie USg-HIFU allein, bzw. mit anschließender TACE (in Abhängigkeit vom Ablationserfolg und bestehenden Kontraindikationen) im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit TACE hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben (p < 0,001) (HR = 0,39; 95% KI 0,22 - 0,69). Bezüglich der unerwünschten Ereignisse stellten die Autoren keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen fest (p = 0,323). In beiden Gruppen traten vergleichbar viele schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf.

In der Studie von Chan 2013 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den mit USg-HIFU und mit RFA behandelten Gruppen. Für die Patienten der Interventionsgruppe (USg-HIFU) wurden 1-, 2- und 3-Jahres-Gesamtüberlebensraten von 96,3 %, 81,5 % und 69,8 % berichtet, während es für die Patienten der Vergleichsgruppe 92,1 %, 76,1 % und 64,2 % waren. Der Unterschied war laut Angaben der Autoren nicht statistisch signifikant (p = 0,377). Des Weiteren traten bei Patienten der RFA-Gruppe häufiger prozedurbedingte unerwünschte Ereignisse auf (7,4 % versus 22,4 %), der Unterschied wurde als nicht statistisch signifikant angegeben (p = 0,44).

Die Ergebnisse der Fallserie von Jin 2011 stehen nicht im Widerspruch zu denen der vergleichenden Studien. Die vergleichsweise hohe Rate an unerwünschten Ereignissen aus

**Position DKG**

dieser Fallserie könnte möglicherweise auf Unterschiede in der Durchführung der Intervention zurückzuführen sein.

Bei allen sechs HCC-Patienten der Studie Orsi 2010 kam es zu einer vollständigen Tumorablation, ein Rezidiv trat bei keinem dieser sechs Patienten nach einem Median von zwölf Monaten auf. Bei diesen sechs Patienten gab es keinen Todesfall innerhalb des Studienzeitraumes.

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

Das HCC ist global die fünfthäufigste Tumorerkrankung, wobei sich ein großes Häufigkeitsgefälle zwischen Asien und Europa zeigt. Risikofaktoren zur Entwicklung von Leberkrebs sind Leberzirrhose, Infektion mit Hepatitis B oder C Viren, erhöhter Alkoholkonsum, Steatosis hepatis, Autoimmunhepatitis und andere Erkrankungen wie z. B. Hämochromatose. Die Kardinalsymptome der Lebertumoren sind allgemeine Krebs Symptome wie z.B. Appetitlosigkeit, schnelle Gewichtsabnahme, Schmerzen und Abgeschlagenheit. Weitere leberspezifische Symptome wie z.B. Ikterus, Schmerzen in der rechten Schulter, können bei fortgeschrittenen Tumoren oder auch bei Tumoren der Gallenwege entstehen.

Welche Therapie zum Einsatz kommt, hängt insbesondere davon ab, wie weit die Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose fortgeschritten ist und in welchem Funktionszustand sich die Leber befindet. Auch das Alter des Patienten und sein allgemeiner Gesundheitszustand werden bei der Wahl der Behandlungsmethode berücksichtigt. Insgesamt handelt es sich bei dem hier benannten Patientenkollektiv um Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumorleiden und meist eingeschränkter Lebenserwartung.

**2.4.3.4.2 Bewertung des Nutzens**

Der Nutzen des USg-HIFU bei Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgisch behandelbarem hepatozellulären Karzinom (HCC) unter Berücksichtigung der übermittelten Informationen ist 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.

Auch der IQWiG-Bericht kam im Ergebnis zu der Feststellung, dass der Nutzen als noch nicht hinreichend belegt anzusehen ist.

**2.4.3.4.3. Bewertung des Potenzials**

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.

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).

Das Potenzial der USg-HIFU baut im konkreten Fall auf dem Wirkprinzip der Methode auf, welches mit der Erwartung verbunden ist, dass damit für den Patienten invasivere Methoden ersetzt werden können.

**Position DKG**

Im Bereich der inoperablen Lebertumoren kann die Methode die bereits etablierten minimal-invasiven Ablationsverfahren (z.B. Radiofrequenzablation) ggf. kombiniert mit transarterieller Chemoembolisation (TACE) ersetzen. Die Methode ist ein nichtinvasives Verfahren; insofern unterscheidet es sich von den etablierten Behandlungsverfahren, die deutlich invasive Verfahren darstellen.

Aus den Ergebnissen der drei Studien (Wu 2005, Cheung 2012 und Chan 2013) zum HCC lassen sich unter Berücksichtigung der Endpunkte Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse erste Hinweise auf einen vergleichbaren Therapieeffekt der USg-HIFU gegenüber der RFA bei günstigerem Nebenwirkungsprofil ableiten. Ebenso ergeben sich Anhaltspunkte für einen möglichen Vorteil der Kombinationstherapie von USg-HIFU und TACE gegenüber der alleinigen TACE auf die Mortalität bezogen bei vergleichbarer Nebenwirkungshäufigkeit.

Im Rahmen der Bewertung der Methode ist auch zu prüfen, inwieweit konkrete Erkenntnisse zu einer möglichen Unwirksamkeit oder zu möglichen Schäden vorliegen. Hierzu liegen keine Erkenntnisse vor, die eine ausreichende Grundlage für die positive Feststellung bieten, dass die Methode unwirksam oder schädlich sei. Auch im Bericht des IQWiG wird eine solche Feststellung nicht getroffen.

In der Gesamtbewertung kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, dass die Methode USg-HIFU bei Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgisch behandelbarem HCC das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzt.

In diesem Punkt unterscheidet sich die Bewertung des G-BA von den Schlussfolgerungen im IQWiG-Bericht, in dem lediglich nur für die zwei Therapiestrategien (USg-HIFU mit TACE und USg-HIFU mit und ohne TACE) im Vergleich zur alleinigen TACE bei Patienten mit inoperablem HCC ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative abgeleitet wurde.

**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 vor.<sup>16</sup> 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**

Wie unter 2.2.2. erläutert lässt sich aus den übermittelten Informationen als Anwendungsgebiet das nicht chirurgisch behandelbare hepatozelluläre Karzinom (HCC) ableiten.

<sup>16</sup> IQWiG-Berichte – Nr. 486, Stand TT.MM.2017, [Zugriff: TT.MM.2017]. URL <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/h16-02d-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-bei-boesartigen-neubildungen-der-leber-und-der-intrahepatischen-gallengaenge-bewertung-gemass-137h-sqb-v-7718.html>.

**Position GKV-SV**

Das Anwendungsgebiet der USg-HIFU selbst wird zudem eingeschränkt durch die in der Gebrauchsanweisung<sup>17</sup> genannte Kontraindikation schwerer Aszites und durch die infrage kommenden lokoregionalen Vergleichsinterventionen. Deren Einsatz ist u. a. abhängig vom Allgemeinzustand des Patienten, verschiedenen Tumorcharakteristika, wie z. B. der Lage oder der Anzahl der Tumorknoten und vor allem von der Größe der Tumorknoten.<sup>18</sup>

Im Folgenden wird bei der weiteren Konkretisierung der Fragestellung nur auf die Anwendungsbeschränkungen eingegangen, die sich aus dem Einsatz von lokoregionalen Verfahren beim HCC ergeben und zwar nicht nur, weil im Übermittlungsformular explizite Aussagen nur zum HCC vorliegen, sondern auch weil keine Studien vorgelegt wurden, die den USg-HIFU in der Behandlung anderer Tumoren der gegenständlichen Organsysteme untersuchen(s. Kapitel 2.4.5.2).

Für kleine Tumoren bis 3 cm Größe stellt die Radiofrequenzablation (RFA) das Standard-Ablationsverfahren dar. Dabei ist die Anwendbarkeit der RFA neben der Tumorgröße u. a. abhängig von der Lage der Tumorherde; Kontraindikationen sind die unmittelbare Nähe des Tumors zu Gefäßen oder nicht behandelten bzw. nicht behandelbaren Blutgerinnungsstörungen.<sup>19</sup>

Für die Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten, bei denen eine RFA kontraindiziert ist oder die eine RFA ablehnen, kommt die TACE als Vergleichsintervention in Frage. Zu den relativen Kontraindikationen einer RFA zählen u. a. ein Tumorbefall von > 50 % des Leberparenchyms und Aszites.

Für größere Tumoren mit 3 bis 5 cm Größe sollen Ablationsverfahren regelhaft mit TACE kombiniert werden.<sup>20</sup>

Für diejenige Teilpopulation, bei der TACE und RFA kontraindiziert sind oder patientenseitig abgelehnt werden, kann als Vergleichsintervention möglicherweise eine systemische Chemotherapie oder eine rein supportive Behandlung in Betracht gezogen werden.

Für große inoperable HCCs, für die das informationsübermittelnde Krankenhaus den Einsatz des USg-HIFU insbesondere für geeignet hält, gibt es bislang keine einheitlichen Therapieempfehlungen. So werden, abhängig von verschiedenen Faktoren, wie z. B. der Tumorausbreitung, Begleiterkrankungen und Laborwerten, neben systemischer, bzw. supportiver Therapie auch die Kombination von TACE und RFA, die alleinige TACE, sowie unter bestimmten Voraussetzungen SIRT empfohlen.<sup>21,22</sup>

Der Magnetresonanztomografie gesteuerte hochintensive fokussierte Ultraschall kommt in Übereinstimmung mit den Angaben des übermittelnden Krankenhauses nicht als Vergleichsintervention in Frage.<sup>23</sup>

Die vorgelegte Evidenz wird daher dahingehend überprüft, welche Aussagen zum Einsatz der USg-HIFU, ggf. in Kombination mit der TACE, abhängig von den in Frage kommenden Vergleichsinterventionen möglich sind (s. nachstehende Tabelle):

<sup>17</sup> Haifu. Model J-C: focused ultrasound tumor therapeutic system; operator manual [unveröffentlicht]. 2014.

<sup>18</sup> Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, e.V. DK, e.V. DK. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. 2013.

<sup>19</sup> s. Fußnote 18

<sup>20</sup> s. Fußnote 18

<sup>21</sup> s. Fußnote 18

<sup>22</sup> Kouri BE, Abrams RA, Al-Refaie WB, Azad N, Farrel IJ, Gaba RC et al. ACR Appropriateness Criteria: radiologic management of hepatic malignancy [online]. 2015 [Zugriff: 16.01.2017]. URL: <https://acsearch.acr.org/docs/69379/Narrative>.

<sup>23</sup> Rauch M, Marinova M, Strunk H. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU): Grundlagen und Einsatz zur nicht invasiven Tumorablation. Radiologie up2date 2015; 15(1): 15-34.

Population	Intervention	Vergleichsintervention
RFA indiziert und TACE nicht indiziert	USg-HIFU	RFA
RFA indiziert und TACE indiziert	USg-HIFU und TACE	RFA und TACE
TACE indiziert und RFA nicht indiziert	USg-HIFU und TACE	TACE
	USg-HIFU	TACE
RFA nicht indiziert und TACE nicht indiziert	USg-HIFU	systemische Chemotherapie oder rein supportive Therapie

Es wird auch geprüft, ob sich Studienergebnisse zum HCC auf andere Tumoren der gegenständlichen Organsysteme übertragen lassen (s. Kapitel 2.4.5.3).

In die Bewertung werden folgende patientenrelevanten Endpunkte einbezogen: Gesamtüberleben, Krankenhausverweildauer, unerwünschte Ereignisse, krankheitsassoziierte Morbidität (z. B. Schmerz) und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Der in den übermittelten Informationen erwähnte Endpunkt Tumorresponse („vollständige Ablation“) wird als Surrogatendpunkt verstanden, kann jedoch für eine Aussage zum Potenzial grundsätzlich herangezogen 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, wurden insgesamt 68 Publikationen benannt und teilweise auch im Volltext vorgelegt, sie wurden jedoch nicht diesen Anwendungsgebieten zugeordnet.

Insgesamt konnten 17 Publikationen mit Bezug zur angefragten Methode identifiziert werden. Neun Publikationen wurden nicht herangezogen, weil sie für die Nutzen- bzw. Potenzialbewertung nicht geeignet sind.<sup>24</sup> Dabei handelt es sich um einen Einzelfallbericht, der dafür nicht geeignet ist und um 8 narrative Übersichten, die als solche keine eigenen Ergebnisse berichten, die für die Bewertung herangezogen werden können.

Die verbleibenden 8 Publikationen beschreiben die Ergebnisse von Primärstudien zum hepatozellulären Karzinom (Chan 2013<sup>25</sup>, Wu 2005<sup>26</sup>, Cheung 2014<sup>27</sup>, Jin 2011<sup>28</sup>, Wu 2004<sup>29</sup>, Zhang 2009<sup>30</sup>, Orsi 2010<sup>31</sup> und Cheung 2012<sup>32</sup>) und wurden für die Bewertung der Methode herangezogen...

#### Studien zur Konstellation RFA indiziert, TACE nicht indiziert oder vom Patienten abgelehnt

In der Studie von Chan 2013 wird der USg-HIFU mit RFA verglichen, es handelt sich um eine Studie der Evidenzstufe III, die weder geeignet ist das Potenzial bzw. den Nutzen zu belegen noch zu widerlegen. Das Design dieser retrospektiven Kohortenstudie wird nicht als vergleichendes Studiendesign angesehen, da das Patientenkollektiv des jeweils einen Studienarms anteilig Kontraindikationen für die Behandlung des jeweils anderen Studienarms aufwies. Da die Ergebnisse nicht für diejenigen Patienten separat berichtet wurden, die für beide Interventionen geeignet gewesen wären, sind die beiden Behandlungsgruppen nicht interpretierbar hinsichtlich eines Vergleichs der beiden Interventionen. Eine Bewertung des USg-HIFU im Vergleich zur RFA hinsichtlich patientenrelevanter Vorteile war insbesondere deshalb nicht möglich, weil keine Daten zu entsprechenden Vergleichsinterventionen für ein hinreichend ähnliches Patientenkollektiv vorlagen. Selbst wenn man den präsentierten Vergleich als hinreichend aussagekräftig betrachtet hätte, hätte sich aus den Ergebnis-

**Position GKV-SV**

sen kein Potenzial ergeben, da die Daten zum Gesamtüberleben und zu prozedurbezogenen unerwünschten Ereignissen keinen Vorteil des USg-HIFU erkennen ließen. Ein Teil der Patientinnen und Patienten weist einen Tumordurchmesser von 3 - 5 cm auf. Für diese wird die RFA in Kombination mit TACE oder SIRT empfohlen, so dass nur eine bedingte Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

Damit ist diese Studie nicht geeignet, einen Nutzen oder ein Potenzial zu belegen.

**Studien zur Konstellation RFA und TACE indiziert**

Für diese Fragestellung lagen keine Studien vor.

**Studien zur Konstellation TACE indiziert, RFA nicht indiziert oder vom Patienten abgelehnt, USg-HIFU als kombinierte Therapie**

Hier liegt zum einen eine quasi-randomisierte prospektive Kohortenstudie der Evidenzstufe II vor, in der die Therapiestrategie USg-HIFU als Add-on im Anschluss an eine Therapie mit TACE mit TACE verglichen wird (Wu 2005) vor. Zum anderen findet sich eine retrospektive Kohortenstudie (Evidenzstufe III) mit ähnlicher Therapiestrategie (USg-HIFU mit ggf. anschließender TACE im Vergleich zur Standardtherapie mit alleiniger TACE) (Cheung 2014). Beide Studien sind geeignet, ein Potenzial zu zeigen.

In der Studie von Wu 2005 wurden 50 Patientinnen und Patienten alternierend zwei Behandlungsarmen (USg-HIFU und TACE vs. TACE) zugeordnet. Erhoben wurden das Gesamtüberleben sowie unerwünschte Ereignisse. Die Patienten hatten bis zu 4 Tumorknoten und Tumorgößen von 4 bis 14 cm, wobei nur 1 Patient einen Tumor < 5 cm aufwies. Zudem hatten die Patienten wenig bis keinen Aszites. Die Patienten der Interventionsgruppe wurden 2 bis 4 Wochen nach erfolgter 1- bis 2-maliger Behandlung mit TACE und unabhängig von der Tumorresponse mit USg-HIFU weiterbehandelt, während die Anzahl der TACE-Behandlungen in der Vergleichsgruppe von der Leberfunktion und dem Auftreten extrahepatischer Metastasen abhängig war (Median: 1,5 Behandlungen, Maximum: 3). Aufgrund der geringen Ergebnissicherheit ist die Studie nicht geeignet, den Nutzen der Methode zu belegen.

<sup>24</sup> Die zugehörigen Quellenangaben können dem Kapitel 2.3.2 des IQWiG-Berichts entnommen werden (Quelle: s. Fußnote 16).

<sup>25</sup> Chan AC, Cheung TT, Fan ST, Chok KS, Chan SC, Poon RT et al. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound therapy versus radiofrequency ablation in the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2013; 257(4): 686-692.

<sup>26</sup> Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, Zhu H et al. Advanced hepatocellular carcinoma: treatment with high-intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial embolization. *Radiology* 2005; 235(2): 659-667.

<sup>27</sup> Cheung TT, Poon RT, Jenkins CR, Chu FS, Chok KS, Chan AC et al. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound therapy vs. transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinomas. *Liver Int* 2014; 34(6): e136-e143.

<sup>28</sup> Jin C, Zhu H, Wang Z, Wu F, Chen W, Li K et al. High-intensity focused ultrasound combined with transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: long-term follow-up and clinical analysis. *Eur J Radiol* 2011; 80(3): 662-669.

<sup>29</sup> Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, Zhu H et al. Extracorporeal focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30(2): 245-260.

<sup>30</sup> Zhang L, Zhu H, Jin C, Zhou K, Li K, Su H et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins. *Eur Radiol* 2009; 19(2): 437-445.

<sup>31</sup> Orsi F, Zhang L, Amone 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.

<sup>32</sup> Cheung TT, Chu FS, Jenkins CR, Tsang DS, Chok KS, Chan AC et al. Tolerance of high-intensity focused ultrasound ablation in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2012; 36(10): 2420-2427.

**Position GKV-SV**

In die retrospektive Kohortenstudie von Cheung 2014 wurden 26 Patienten eingeschlossen, davon 15 mit primärem HCC und 15 Patienten mit erstem intrahepatischen Rezidiv eines HCC. Als Vergleichsgruppe dienten 52 anhand der Tumorcharakteristika gematchte Patienten, die im gleichen Zeitraum behandelt wurden. Als patientenrelevante Endpunkte wurden das Gesamtüberleben sowie unerwünschte Ereignisse erhoben. Die Tumorgröße betrug in beiden Gruppen 3 bis 8 cm, wobei die Tumoren bei 43/78 Patienten (55 %) kleiner als 4,5 cm waren. 57,7 % der Tumoren in der Interventionsgruppe und 69,2 % der Tumoren in der Vergleichsgruppe waren singuläre Tumorknoten. Die Patienten der Interventionsgruppe wurden mit USg-HIFU behandelt. 7/26 Patienten bekamen, abhängig von der Leberfunktion und der Tumorresponse anschließend eine Behandlung mit TACE. Aufgrund der sehr geringen Ergebnissicherheit ist die Studie nicht geeignet, den Nutzen der Methode zu belegen.

Außerdem liegt zu dieser Fragestellung eine Fallserie vor (Jin 2011), eine Studie mit der Evidenzstufe IV und damit geringerer Ergebnissicherheit als die beiden vorgenannten Studien mit entsprechend höheren Evidenzstufen. Aufgrund der niedrigeren Ergebnissicherheit wäre sie nicht geeignet ein Potenzial besser als die vorgenannten Studien zu begründen, wohl aber eine Potenzialfeststellung zu hinterfragen. Diese Fallserie wurde deshalb lediglich daraufhin geprüft, ob ihre Ergebnisse im Widerspruch zu den beiden vergleichenden Studien stehen. Darin eingeschlossen wurden 73 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem nicht resektablem HCC. Hier werden ebenfalls Gesamtüberleben und erwünschte Ereignisse berichtet.

**Studien zur Konstellation TACE indiziert, RFA nicht indiziert oder vom Patienten abgelehnt, USg-HIFU als alleinige Therapie**

Für die Intervention USg-HIFU als alleinige Therapie bei indizierter TACE und nicht indizierter oder abgelehnter RFA lag die Fallserie Cheung 2012 der Evidenzstufe IV vor. Da jedoch die Ergebnisse der verschiedenen in der Studie durchgeführten Therapieansätze (palliative Erstlinientherapie, Bridging-Therapie vor Lebertransplantation oder Rezidivbehandlung nach vorausgegangener Behandlung des Primärtumors mit TACE, Resektion oder Lebertransplantation) nicht separat berichtet wurden, waren sie nicht sinnvoll interpretierbar. Diese Studie ist daher nicht geeignet, einen Nutzen oder ein Potenzial der Methode zu belegen.

**Studien zur Konstellation RFA nicht indiziert, TACE nicht indiziert oder vom Patienten abgelehnt**

Für diese Fragestellung liegt eine Fallserie Orsi 2010 der Evidenzstufe IV vor. Da Angaben zu Patientencharakteristika in der Studie weitgehend fehlten, wäre es selbst bei Vorliegen von Daten für einen indirekten Vergleich mit einer zweiten Fallserie nicht möglich gewesen, die Vergleichbarkeit der Patientenkollektive beurteilen zu können. Darüber hinaus ist diese einzelne Fallserie nicht ausreichend, um ein Potenzial zu begründen, insbesondere nicht bei einer so geringen Fallzahl (n = 6). Die Studie ist daher auch nicht geeignet, einen Nutzen zu belegen.

**2.4.5.3 Studienergebnisse**

Diese Studie von Wu 2005 zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten der Behandlung mit USg-HIFU (als Add on-Therapie zu TACE) hinsichtlich des Gesamtüberlebens von 11,3 vs. 4 Monaten medianer Überlebenszeit (p = 0,004) und der 6-Monats-Überlebensrate von 80% vs. 13,2% (p = 0,003). Bei den Ergebnis-

Position GKV-SV
<p>sen zur 12-Monats-Überlebensrate zeigte sich ebenfalls ein augenscheinlich deutlicher Unterschied (42,9 % vs. 0 %), allerdings waren keine Angaben zur Signifikanz vorhanden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse besteht nur ein geringfügiger Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen. Damit ist diese Studie geeignet, ein Potenzial der Methode zu begründen.</p> <p>In der Studie von Cheung 2014 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten der Behandlungsstrategie USg-HIFU allein, bzw. mit anschließender TACE (in Abhängigkeit vom Ablationserfolg und bestehenden Kontraindikationen) im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit TACE hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben (<math>p &lt; 0,001</math>) (HR = 0,39; 95% KI 0,22 - 0,69). Bezüglich der unerwünschten Ereignisse stellten die Autoren keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen fest (<math>p = 0,323</math>). In beiden Gruppen traten vergleichbar viele schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Unsicherheit bezüglich der Aussagekraft dieser Studienergebnisse besteht im Hinblick auf die Frage, ob die Patienten auch hierzulande als nicht operabel und nicht für RFA geeignet klassifiziert worden wären, da keine entsprechenden Entscheidungskriterien beschrieben wurden. Daher ist diese Studie geeignet, ein Potenzial der Methode zu begründen. Die Ergebnisse der Fallserie von Jin 2011 stehen nicht im Widerspruch zu denen der vergleichenden Studien. Die vergleichsweise hohe Rate an unerwünschten Ereignissen aus dieser Fallserie könnte möglicherweise auf Unterschiede in der Durchführung der Intervention zurückzuführen sein und spricht nicht gegen die Ableitung eines Potenzials, das sich aus den Ergebnissen zum Endpunkt Überleben der beiden vergleichenden Studien ergibt.</p>
<p><b>2.4.5.4 Bewertung des Nutzens und des Potenzials</b></p> <p>Für den Einsatz der USg-HIFU in der Behandlung von Patienten mit hepatozellulärem Karzinom wurden keine Daten vorgelegt die geeignet waren, den Nutzen dieser Methoden zu begründen. Das gilt auch für die Unterlagen, mit denen die nachstehend genannte Potenzialfeststellung begründet wird, da es sich um vergleichende Studien mit geringer, sehr geringer, bzw. minimaler Ergebnissicherheit handelt, die für einen Nutzenbeleg nicht geeignet sind.</p> <p>Auf Basis der vorgelegten Unterlagen kann nur ein Potenzial der USg-HIFU zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinom festgestellt werden.</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.	
TT.MM.JJJJ	Wählen Sie ein Gremium aus.	

#### 4 Fazit

Für den USg-HIFU in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgisch behandelbarem hepatozellulären Karzinom hat der G-BA eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführt, da die entsprechenden Voraussetzungen vorlagen.

Der Nutzen dieser Methode ist als noch nicht hinreichend belegt anzusehen, sie bietet aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken