

# **Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation**

**Beratungsverfahren nach § 137e SGB V über eine  
Richtlinie zur Erprobung**

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

Vom 15. Juni 2023

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**

### **1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens**

#### **1.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger**

#### **1.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen**

#### **1.3 Eingegangene Einschätzungen**

1.3.1 Universitätsklinikum Bonn

1.3.2 Universitätsklinikum Frankfurt am Main

1.3.3 Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) e. V.

1.3.4 Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR), Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)

1.3.5 Medicor Medical Supplies GmbH-Hologic/Chongqing Haifu Medical Technology Co., Ltd.

### **2 Stellungnahmeverfahren zum Beschlussentwurf für eine Erprobungs-Richtlinie**

#### **2.1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen**

#### **2.2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens**

#### **2.3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer**

#### **2.4 Übersicht**

2.4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde

2.4.2 Nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen

#### **2.5 Unterlagen, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden**

2.5.1 Beschlussentwurf

2.5.2 Tragende Gründe

2.5.3 Formular zur Abgabe einer Stellungnahme

## **2.6 Schriftliche Stellungnahmen**

2.6.1 Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM), 28.07.2017  
(verfristet)

2.6.2 Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM), 09.08.2017

## **3 Stellungnahmeverfahren zum Beschlussentwurf über die Einstellung der Erprobungs-Richtlinie**

### **3.1 Unterlagen, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden**

3.1.1 Beschlussentwurf

3.1.2 Tragende Gründe

3.1.3 Formular zur Abgabe einer Stellungnahme

### **3.2 Schriftliche Stellungnahmen**

3.2.1 Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)

3.2.2 Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und  
Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

3.2.3 Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)

3.2.4 Chongqing Haifu Medical Technology Co. Ltd.

### **3.3 Wortprotokoll der Anhörung**



## Bundesministerium für Gesundheit

### Bekanntmachung

#### des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)

##### 1. über die Aufnahme von Beratungen

##### über Richtlinien zur Erprobung der Methoden

– **ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall bei Leiomyomen des Uterus**

und

– **ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall beim nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinom**

sowie

##### 2. zur Ermittlung

##### a) der an der Beteiligung an einer Erprobung

**interessierten Medizinproduktehersteller und solcher Unternehmen,**

**die in sonstiger Weise als Anbieter der in Nummer 1 genannten Methoden**

**ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zu Lasten der Krankenkassen haben**

und

**b) der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller zu Beratungen des G-BA über die Methoden**

– **ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall bei diversen gut- und bösartigen Tumoren**

und

– **gezielte Lungendenergieung durch Katheterablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung**

– **Aufforderung zur Meldung –**

Vom 13. April 2017

### 1. Aufnahme von Beratungen zu Erprobungs-Richtlinien

Im Rahmen von Bewertungen gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) ist der G-BA zu der Auffassung gelangt, dass der Nutzen der Methoden

- **ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus und**
- **ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinomen**

zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bieten. In der Folge entscheidet der G-BA bei solchen Methoden innerhalb von sechs Monaten über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V, vgl. § 137h Absatz 4 Satz 1 SGB V.

In seiner Sitzung am 16. März 2017 hat der G-BA beschlossen, die Beratungen über Richtlinien zur Erprobung dieser Methoden gemäß § 137e SGB V aufzunehmen. In diesen Richtlinien werden Studien konkretisiert, die die Bewertung des Nutzens dieser Methoden auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben sollen.

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens eine erste Einschätzung zu den angekündigten Beratungsgegenständen abzugeben.

Die Einschätzungen zu den oben genannten Beratungsthemen sind anhand der jeweils themenbezogenen Fragebögen innerhalb einer Frist von vier Wochen nach dieser Veröffentlichung in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

[erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de)



Die Fragebögen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf den Internetseiten des G-BA unter:

<https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2914> bzw.

<https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2915>

## **2. Ermittlung weiterer an der Beteiligung an einer Erprobung Interessierter sowie stellungnahmeberechtigter Medizinproduktehersteller**

### **– Aufforderung zur Meldung –**

- a) Ermittlung der an der Beteiligung an einer Erprobung interessierten Medizinproduktehersteller und solcher Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zu Lasten der Krankenkassen haben

Beruhet die technische Anwendung der Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, darf der G-BA einen Beschluss über eine Richtlinie zur Erprobung nur dann fassen, wenn sich die Hersteller dieses Medizinprodukts oder Unternehmen, die gemäß 2. Kapitel § 17 Absatz 6 der Verfahrensordnung (VerfO) in sonstiger Weise als Anbieter der Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zu Lasten der Krankenkassen haben, zuvor gegenüber dem G-BA bereit erklären, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung einschließlich derjenigen zur Erstellung des Studienprotokolls (sogenannter Studienoverhead; im Folgenden: Overheadkosten) in angemessenem Umfang zu übernehmen (§ 137e Absatz 6 SGB V).

Der Kostenanteil ist als angemessen anzusehen, wenn die beteiligten Unternehmen jeweils den Anteil der Overheadkosten tragen, welcher auf die Untersuchung der Methode unter Verwendung der von ihnen hergestellten oder angebotenen Medizinprodukte entfällt. Zu diesem Anteil zählen bei Vergleichsstudien auch die (bei mehreren zu vergleichenden Methoden: anteiligen) Overheadkosten bezüglich der Untersuchung der Vergleichsintervention. Beteiligen sich mehrere Unternehmen an der Finanzierung der Erprobung einer Methode, deren technische Anwendung auf dem Einsatz desselben Medizinprodukts beruht, so werden die Overheadkosten nach gleichen Anteilen auf diese Beteiligten verteilt. Die nach dieser Aufteilung grundsätzlich zu tragenden Kosten können, soweit sie nicht die Kosten zur Erstellung des Studienprotokolls betreffen, auf Antrag ermäßigt werden. Eine solche Ermäßigung ist vorgesehen zum einen für kleine und mittelständische Unternehmen und zum anderen für die Erprobung von Methoden, deren Anwendung auf seltene Erkrankungen beschränkt ist. Die Kostenanteile der übrigen beteiligten Unternehmen bleiben von einer danach verminderten Kostentragung unberührt.

Zu den einzelnen Begrifflichkeiten und dem Verfahren zur Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden wird auf die VerfO verwiesen (abrufbar unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

Nachdem der G-BA die Beratungen über Richtlinien zur Erprobung der Methoden

- ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus und
- ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinomen

aufgenommen hat (siehe in Nummer 1), fordert er nun die betroffenen Medizinproduktehersteller und Anbieter dieser Methoden auf, sich bei Interesse an der in der VerfO konkretisierten Form der Beteiligung an einer Erprobung beim G-BA zu melden und eine Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme des Studienoverheads im vorgenannten Umfang dem Grunde nach abzugeben (siehe Anlage: Muster „Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach“); vgl. dazu Anlage IV zum 2. Kapitel VerfO: Kostenordnung für § 137e Absatz 6 SGB V (KostO).

Bitte übermitteln Sie zugleich Ausführungen oder aussagekräftige Unterlagen zur Bezeichnung und Beschreibung des Produkts, zur Einbindung des Produkts in die Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode und zur Zweckbestimmung, für die das Medizinprodukt in Verkehr gebracht wurde. Dies gilt für Unternehmen, die keine Medizinproduktehersteller sind, entsprechend hinsichtlich der von ihnen angebotenen Leistung. Bitte fügen Sie außerdem die medizinproduktrechtliche Konformitätsbewertung bzw. das -zertifikat des Medizinprodukts für das Inverkehrbringen in der Bundesrepublik Deutschland, sowie die technische Gebrauchsanweisung bei.

Der Tatsache, dass vor Erstellung der Erprobungs-Richtlinie allenfalls grob abschätzbar ist, wie hoch die Studienkosten sein werden und welcher Anteil von den Beteiligten zu tragen ist, wird mit dem offenen Charakter dieser Bereitschaftserklärung Rechnung getragen. Auf den in der Nummer 1 dieser Bekanntmachung erwähnten Fragebögen, mit denen Sie Ihre Einschätzungen zu den Eckpunkten der jeweiligen Erprobungs-Richtlinie abgeben können, haben Sie auch die Möglichkeit, sich zu den zu erwartenden Overheadkosten zu äußern.

Mit der Bereitschaftserklärung nach § 4 KostO bekundet das Unternehmen zunächst, über die Obligation einer Kostenübernahme und deren Festlegungsverfahren informiert zu sein sowie seine grundsätzliche Bereitschaft, die Kosten der Erprobung im Sinne des § 137e Absatz 5 SGB V bei Vorliegen der Voraussetzungen in angemessenem Umfang zu übernehmen. Sie ist deshalb rechtlich als Absichtserklärung (Letter of Intent) anzusehen. Sie soll damit zugleich zum Ausdruck bringen, dass die mit ihr erklärte Absicht zur Tragung der oben genannten Studienkosten in dem Wissen um die Verfahrensregelungen zur Beteiligung und insbesondere zur Bestimmung des angemessenen Umfangs der Kostentragung abgegeben wird.

Die verbindliche Kostenübernahmeerklärung nach § 6 KostO wird von den beteiligten Unternehmen deshalb erst nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens, aber vor dem Beschluss der Erprobungs-Richtlinie gefordert. Mit



jener Kostenübernahmeerklärung verpflichtet sich das Unternehmen vorvertraglich zum Abschluss einer Finanzierungsvereinbarung.

Bitte übersenden Sie die ausgefüllte und unterschriebene „Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach“ innerhalb einer Frist von vier Wochen nach dieser Veröffentlichung an folgende Adresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen  
Postfach 12 06 06  
10596 Berlin

b) Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller

Der G-BA hat vor Entscheidungen über Richtlinien nach den §§ 135, 137c und 137e SGB V zu Methoden, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruhen, u. a. den jeweils betroffenen Medizinprodukteherstellern (im Folgenden: Hersteller) Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Diesbezüglich eröffnet der G-BA den jeweils betroffenen Herstellern die Gelegenheit zur Anforderung von Beschlussunterlagen zu geplanten Entscheidungen des G-BA, die die nachfolgenden Methoden zum Gegenstand haben:

- ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus,
- ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinomen,
- ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung der Endometriose des Uterus,
- ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge,
- ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren bösartigen Neubildungen des Pankreas,
- ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren primären bösartigen Neubildungen des Knochens und des Gelenkknorpels,
- ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren sekundären bösartigen Neubildungen des Knochens und des Knochenmarks,
- gezielte Lungendeneravierung durch Katheterablation bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung.

Mit dieser Bekanntmachung informiert der G-BA auch über die maßgeblichen gesetzlichen Voraussetzungen für die Stellungnahmeberechtigung. Wenn Sie als Medizinproduktehersteller von Entscheidungen zu den vorgenannten Methoden betroffen sind, weil Sie ein Medizinprodukt verantwortlich produzieren, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer der vorgenannten Methoden maßgeblich beruht, können Sie die jeweiligen Beschlussunterlagen anfordern.

Zur Prüfung des Vorliegens der genannten Voraussetzungen des Stellungnahmerechts sind Ausführungen oder aussagekräftige Unterlagen zu folgenden Aspekten erforderlich:

- aa) Bezeichnung und Beschreibung des von Ihnen letztverantwortlich hergestellten (nicht nur vertriebenen oder im Auftrag bzw. mit Genehmigung des verantwortlichen Herstellers hergestellten) Medizinprodukts,
- bb) Beschreibung der Einbindung des Medizinprodukts in die Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode,
- cc) Angabe der Zweckbestimmung, mit der das Medizinprodukt in Verkehr gebracht wurde.

Bitte fügen Sie die medizinprodukterechtliche Konformitätserklärung bzw. das -zertifikat des Medizinprodukts für das Inverkehrbringen in der Bundesrepublik Deutschland sowie die technische Gebrauchsanweisung bei und teilen Sie uns Ihre Korrespondenz-Post- und E-Mail-Adresse unter Angabe einer Kontaktperson mit.

Die obengenannten Unterlagen sind in deutscher Sprache innerhalb einer Frist von vier Wochen nach dieser Veröffentlichung bei der Geschäftsstelle des G-BA – nach Möglichkeit auch in elektronischer Form (z. B. als Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail – einzureichen.

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen  
Postfach 12 06 06  
10596 Berlin  
E-Mail: [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de)

Berlin, den 13. April 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Methodenbewertung

Der Vorsitzende  
Deisler



## Anlage

(bitte verwenden Sie für jede Methode ein eigenes Formular)

Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach für die wissenschaftliche Begleitung und Auswertung einer Erprobung der
...

Unternehmen
Name
Anschrift
Produkt
Kontaktperson
Name, Vorname
Anschrift
E-Mail
Telefon- und Telefaxnummer

Hiermit erklärt sich das vorgenannte Unternehmen in Kenntnis der Regelungen des 2. Kapitels VerfO gemäß § 137e Absatz 6 SGB V in Verbindung mit 2. Kapitel § 27 Absatz 2 Satz 1 VerfO dem Grunde nach bereit, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung für die Erprobung der vorgenannten Methode in angemessener Höhe zu übernehmen.

Ort, Datum	Name in Druckbuchstaben	Unterschrift

Hiermit erklärt sich das vorgenannte Unternehmen damit einverstanden, dass allen anderen Unternehmen, die eine zulässige Erklärung zur Übernahme der Kosten dem Grunde nach für die Erprobung der vorgenannten Methode abgegeben haben, seine vorliegende Erklärung übermittelt werden darf (freiwillige Angabe).

Ort, Datum	Name in Druckbuchstaben	Unterschrift

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls beim nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinom

### Hintergrund

Am 16. März 2017 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Ergebnis der Bewertung einer neuen Behandlungsmethode mit einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse gemäß § 137h Absatz 1 SGB V festgestellt, dass der Nutzen des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls (USg-HIFU) zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC) noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Die Gründe für die Entscheidung sind auf der Internetseite des G-BA abrufbar.<sup>1</sup>

Mit der vorgenannten Potenzialfeststellung hat der G-BA die Beratungen über die hier gegenständliche Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V aufgenommen. In dieser Richtlinie legt der G-BA die Eckpunkte einer klinischen Studie fest, die dazu dienen soll, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der USg-HIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren HCC zu gewinnen.

Die die Beratungen zur gegenständlichen Erprobungs-Richtlinie auslösende Potenzialfeststellung basiert jedoch allein auf den für die Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V von Krankenhäusern und Herstellern übermittelten und ggf. ergänzten Informationen. Die Prüfung, ob diese Informationen vollständig sind, wird derzeit im Rahmen einer systematischen Erfassung und Bewertung der Evidenz durchgeführt. Von diesem Prüfergebnis ist abhängig zu machen, ob die geplante Erprobung tatsächlich erforderlich ist. Der Verzicht auf eine Erprobung ist beispielsweise dann möglich, wenn der G-BA in der systematischen Überprüfung Kenntnis von zusätzlichen Informationen erlangt, aus denen hervorgeht, dass

- der Nutzen der o. g. Methode als hinreichend belegt anzusehen ist,
- sie kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie als schädlich oder unwirksam anzusehen ist, oder
- Studien laufen oder in Planung sind, welche geeignet sind, die zur Bewertung des Nutzens notwendigen Erkenntnisse zu generieren.

### Anforderungen an die Erprobung

Im Gesetz und in der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) sind Anforderungen definiert, die der G-BA bei der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie zu berücksichtigen hat.

---

<sup>1</sup> Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h SGB V: USg-HIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbare hepatozellulären Karzinoms, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2882/> (Zugriff am 6. April 2017).

So ist festgelegt, dass der G-BA in der Erprobungs-Richtlinie verschiedene Formen der Beteiligung vorzusehen hat. Während es notwendig sein kann, dass eine erforderliche Anzahl von Krankenhäusern an einer randomisierten, kontrollierten Studie teilnimmt, die den Nutzenbeleg erbringen soll, können – wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der vom G-BA vorgesehenen Studie zum Nutznachweis im engeren Sinne beteiligen und insoweit weitere Krankenhäuser insbesondere aus methodischen Gründen nicht an dieser Studie teilnehmen können – andere Krankenhäuser im Rahmen derselben Erprobung im Sinne einer Beobachtungsstudie flankierende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit liefern und damit ihrer Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung nachkommen (vgl. 2. Kapitel § 37 Absatz 7 VerfO).

Außerdem haben die Anforderungen an die Erprobung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu gewährleisten (§ 137h Absatz 4 Satz 6 SGB V).

Hinsichtlich der Dauer ist vorgegeben, dass die Erprobung in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen ist, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist (§ 137h Absatz 4 Satz 7 SGB V).

### **Ziele des Verfahrens zur Abgabe einer ersten Einschätzung**

In Ergänzung zur vorgenannten systematischen Überprüfung der Evidenz ist der G-BA zum einen daran interessiert, ob Ihnen ggf. Informationen vorliegen, die die Durchführung der Erprobung entbehrlich machen.

Vorbehaltlich der diesbezüglich noch ausstehenden Entscheidung, ruft der G-BA Sie zum anderen bereits jetzt dazu auf, auch eine erste Einschätzung zu den Eckpunkten der beiden vorbezeichneten Formen von Erprobungsstudien abzugeben. Dafür legt der G-BA seine ersten Überlegungen zu den Studieneckpunkten offen. Die Überlegungen basieren auf Vorschlägen zur Konzipierung der Erprobungsstudie des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und den Beratungen im G-BA.<sup>2</sup> Es werden sowohl Überlegungen zu den Eckpunkten der Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll, als auch der Studie zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie dargelegt. Bitte beziehen Sie bei Ihren Einschätzungen auch die Anforderungen an die Erprobung (Berücksichtigung der Versorgungsrealität und Abschluss der Erprobung in der Regel in zwei Jahren) mit ein.

### **Praktische Hinweise zur Abgabe einer ersten Einschätzung**

Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen. Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (s. Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

---

<sup>2</sup> IQWiG-Berichte – Nr. 481, <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/h16-02d-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-bei-boesartigen-neubildungen-der-leber-und-der-intrahepatischen-gallengange-bewertung-gemass-137h-sgb-v.7718.html> (Zugriff am 6. April 2017)

# Fragebogen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## I. Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

## II. Fragen zur Erforderlichkeit der Erprobung

Frage	Einschätzung
Kennen Sie zusätzliche Informationen, die für die Bewertung des Nutzens oder des Potenzials der USg-HIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren HCC relevant sind und die der G-BA nicht in die Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V <sup>1</sup> einbezogen hat? Falls ja, welche?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Kennen Sie laufende oder geplante Studien, welche geeignet sind, die zur Bewertung des Nutzens der Methode notwendigen Erkenntnisse zu generieren? Falls ja, welche?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Kennen Sie andere Gründe, aus denen die Erprobung nicht erforderlich ist? Falls ja, welche?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

### **III. Fragen zur Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll**

Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Fragestellung</b>	
<p>Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patienten mit HCC, bei denen Resektion, Radiofrequenzablation (RFA) und Transplantation nicht infrage kommen (Population), die Kombination aus transarterielle Chemoembolisation (TACE) gefolgt von USg-HIFU (Intervention) gegenüber der alleinigen TACE (Vergleichsintervention) das Gesamtüberleben verlängert (Endpunkt), so dass der Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode zulässig ist.</p>	<p>Stimmen Sie mit der Definition der Fragestellung überein? Wenn nicht, was ist die aus Ihrer Sicht relevante Fragestellung und warum?</p>
<b>Population</b>	
<p>In der Erprobungsstudie sollen nur Patienten mit HCC untersucht werden,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei denen weder eine Resektion,</li> <li>• noch eine RFA,</li> <li>• noch eine Transplantation</li> </ul> <p>primär infrage kommt und die</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 bis 4 Tumorknoten,</li> <li>• keine extrahepatische Metastasierung,</li> <li>• keine Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium C</li> </ul> <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• maximal einen mäßigen Aszites</li> </ul> <p>aufweisen.</p>	<p>Wie soll die Studienpopulation definiert werden: welches sind die indikationsspezifischen Ein- und Ausschlusskriterien?</p>
<p><i>ergänzende Fragen:</i> Haben Sie eine andere Auffassung zur Studienpopulation? Wenn ja, wie soll die Studienpopulation definiert werden? Benennen Sie die indikationsspezifischen Ein- und Ausschlusskriterien.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<b>Intervention und Vergleichsintervention</b>	
<p>Die Studienbehandlung (Intervention) besteht in der primären Anwendung der TACE und im Abstand von wenigen Wochen daran anschließend der USg-HIFU.</p>	<p>Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zur Intervention überein? Wenn nein, wie würden Sie die Intervention definieren und warum?</p>
<p>Die Vergleichsintervention ist die alleinige TACE.</p>	<p>Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Wenn nein, wie würden Sie die Intervention definieren und warum?</p>



Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Endpunkt (primär)</b>	
Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben.	Sind die Überlegungen des G-BA zum primären Endpunkt angemessen? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein geeigneter primärer Endpunkt für die Erprobungsstudie und warum?
<b>Endpunkte (sekundär)</b>	
Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen die Dauer der Krankenhausaufenthalte, die Häufigkeit und die Schwere unerwünschter Ereignisse, sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. Weitere therapeutische Interventionen sind ebenfalls zu erfassen.	Hat der G-BA angemessene sekundäre Endpunkte benannt? Falls nein, welche sekundäre Endpunkte sollten ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden und warum?
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum/ Zeitrahmen der gesamten Studiendurchführung/ erforderliche Anzahl von Studienzentren</b>	
Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.	Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden und warum?
Die Personen, die die TACE anwenden müssen vollständig gegenüber der randomisierten Gruppenzuteilung verblindet sein. Die Endpunkterhebung muss soweit möglich verblindet erfolgen.	Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Vorgaben sollten diesbezüglich definiert werden und warum?
Als Nachbeobachtungsdauer sind mindestens 12 Monate angedacht.	Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zur Nachbeobachtungszeit überein? Falls nein, welche Vorgaben sollten diesbezüglich definiert werden und warum? Welche Nachbeobachtungszeit wäre in Anbetracht der engen gesetzlichen Zeitvorgaben von zwei Jahren zur Gesamtstudiedauer nach SGB V sinnvoll?
<p><i>ergänzende Fragen:</i></p> <p>Welche Maßnahmen wären erforderlich um eine hochwertige Studie innerhalb von zwei Jahren durchzuführen? Wie viele Einrichtungen/ Studienzentren würden dafür voraussichtlich benötigt? Für wie hoch schätzen Sie die Zahl der Einrichtungen in Deutschland, die prinzipiell aufgrund der Verfügbarkeit der Methode für die Studienteilnahme in Frage kommen könnten?</p>	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.



<b>Überlegungen und Fragen des G-BA</b>	<b>Einschätzung</b>
Wie hoch schätzen Sie die Zahl an Patientinnen und Patienten in Deutschland, die prinzipiell unter Berücksichtigung der gewählten Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie geeignet sind?	
<b>Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität</b>	
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
<b>Versorgungsrealität / Ergänzende Aspekte</b>	
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.



#### **IV. Fragen zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie**

<b>Überlegungen und Fragen des G-BA</b>	<b>Einschätzung</b>
<b>Population</b>	
Die Population entspricht der, die in den Eckpunkten der Studie dargelegt ist, die den Nutzenbeleg erbringen soll. Die Population umfasst Patientinnen und Patienten, die mit der Methode behandelt werden, aber nicht im RCT teilnehmen.	Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation? Wenn nicht, wie sollte die Studienpopulation definiert werden und warum?
<b>Intervention</b>	
Die zu erfassende Intervention entspricht der, die in den Eckpunkten der Studie dargelegt ist, die den Nutzenbeleg erbringen soll. Ergänzend ist auch die Kombinationsbehandlung erst USgHIFU, dann bei Bedarf TACE zu erfassen.	Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zur Intervention überein? Wenn nein, wie würden Sie die Intervention definieren und warum?
<b>Dokumentationsparameter</b>	
Folgende Parameter sind zu erfassen: <ul style="list-style-type: none"><li>- Gesamtüberleben,</li><li>- Dauer der Krankenhausaufenthalte,</li><li>- Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse,</li><li>- gesundheitsbezogene Lebensqualität.</li></ul> Sofern vorhanden, sind validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden. Als wesentliche Störvariablen sind zudem Alter, Geschlecht, Tumorstadium, die Schwere einer begleitenden Leberzirrhose und weitere Komorbiditäten zu erfassen.	Welche Parameter sollten erhoben werden, um flankierende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit zu erhalten?
<b>Studientyp</b>	
Die Studie ist als prospektive, nicht-vergleichende Beobachtungsstudie durchzuführen.	Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden und warum?
<b>Ergänzende Aspekte</b>	
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

## **V. Studienkosten und Kostenbeteiligung**

Beruhet die technische Anwendung der Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, darf der G-BA einen Beschluss zur Erprobung nur dann fassen, wenn sich die Hersteller dieses Medizinprodukts oder Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter der Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, zuvor gegenüber dem G-BA bereit erklären, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung einschließlich derjenigen zur Erstellung des Studienprotokolls (sogenanntes Studienoverhead; im Folgenden: Overheadkosten) in angemessenem Umfang zu übernehmen (§ 137e Absatz 6 SGB V).

Im Falle der hier zu planenden Studie trifft es zu, dass die technische Anwendung der gegenständlichen Behandlungsmethode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht.

Der Kostenanteil ist als angemessen anzusehen, wenn die beteiligten Unternehmen jeweils den Anteil der Overheadkosten tragen, welcher auf die Untersuchung der Methode unter Verwendung der von ihnen hergestellten oder angebotenen Medizinprodukte entfällt. Zu diesem Anteil zählen bei Vergleichsstudien auch die (bei mehreren zu vergleichenden Methoden: anteiligen) Overheadkosten bezüglich der Untersuchung der Vergleichsintervention. Beteiligen sich mehrere Unternehmen an der Finanzierung einer Methode, deren technische Anwendung auf dem Einsatz desselben Medizinprodukts beruht, so werden die Overheadkosten nach gleichen Anteilen auf diese Beteiligten verteilt.

Die nach dieser Aufteilung grundsätzlich zu tragenden Kosten können, soweit sie nicht die Kosten zur Erstellung des Studienprotokolls betreffen, auf Antrag ermäßigt werden. Eine solche Ermäßigung ist vorgesehen zum einen für kleine und mittelständische Unternehmen und zum anderen für die Erprobung von Methoden, deren Anwendung auf seltene Erkrankungen beschränkt ist. Die Kostenanteile der übrigen beteiligten Unternehmen bleiben von einer danach verminderten Kostentragung unberührt.

<b>Erste Schätzung der Overheadkosten</b>		<b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b>
der Erprobungsstudie für den Nutzenbeleg	<p>Die Schätzung der für die Studie erforderlichen Fallzahl N beruht auf einer zweiseitig formulierten Überlegenheits-Fragestellung und folgenden Festlegungen und Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikanzniveau (<math>\alpha</math>): Als Signifikanzniveau wird <math>\alpha = 5\%</math> zweiseitig festgelegt.</li> <li>• Power (<math>1-\beta</math>): Die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art, <math>\beta</math>, wird auf <math>10\%</math> festgelegt, sodass die Power bei <math>90\%</math> liegt.</li> <li>• Unterschied in den Gesamtüberlebensraten: Es wird für die Vergleichsintervention eine Überlebensrate von <math>50\%</math> nach 6 Monaten angenommen. Für das Hazard Ratio (HR) wird ein Wert von <math>0,50</math> angenommen. Dies entspricht einer Überlebensrate nach 6 Monaten von ca. <math>71\%</math> im Interventionsarm.</li> </ul>	<p>Schätzen Sie diese Kosten für realistisch ein? Mit welcher Kostenhöhe ist zu rechnen?</p>



Erste Schätzung der Overheadkosten		Wie lautet Ihre Einschätzung?
	<p>Auf der Basis der obigen Annahmen und eines 1-jährigen Rekrutierungszeitraums ergibt sich rechnerisch für eine Auswertung über die Zeit bis zum ersten Ereignis (Log-rank-Test) eine Fallzahl von 57 Patientinnen und Patienten pro Gruppe, die in die Studie aufzunehmen sind (Gesamtfallzahl: 114 Patientinnen und Patienten).</p> <p>Es handelt sich um eine Studie mit geringer Fallzahl und normalem Aufwand, für die sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 6500 € je Teilnehmer beziffern lässt.</p> <p>Auf der Basis der vorgenannten Annahmen ergibt sich eine Schätzung der Overheadkosten von 700 000 €.</p>	
der flankierenden Beobachtungsstudie	<p>Der G-BA hat noch keine Schätzung der Studienkosten für die flankierende Beobachtungsstudie vorgenommen.</p>	<p>Wie hoch schätzen Sie die Kosten pro Patientin oder Patient in der flankierenden Beobachtungsstudie ein? Wie hoch schätzen Sie ungefähr die Patientenzahl ein, die nicht im RCT, sondern im Rahmen der zeitgleichen laufenden flankierenden Beobachtungsstudie untersucht wird?</p>
	<p><i>ergänzende Fragen:</i></p> <p>Mit welchen studienbedingten Mehrkosten durch die Begleitstudie (Studienoverheadkosten) ist in Bezug auf die zu erhebenden flankierenden Daten zu rechnen (pro zusätzliches Studienzentrum oder pro zusätzlichen Patient im Studienzentrum nach Abschluss der Rekrutierung für die eigentliche Erprobung)? Inwiefern sind diese Mehrkosten durch die gewonnenen zusätzlichen Erkenntnisse zu rechtfertigen?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls beim nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinom

### Hintergrund

Am 16. März 2017 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Ergebnis der Bewertung einer neuen Behandlungsmethode mit einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse gemäß § 137h Absatz 1 SGB V festgestellt, dass der Nutzen des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls (USg-HIFU) zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC) noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Die Gründe für die Entscheidung sind auf der Internetseite des G-BA abrufbar.<sup>1</sup>

Mit der vorgenannten Potenzialfeststellung hat der G-BA die Beratungen über die hier gegenständliche Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V aufgenommen. In dieser Richtlinie legt der G-BA die Eckpunkte einer klinischen Studie fest, die dazu dienen soll, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der USg-HIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren HCC zu gewinnen.

Die die Beratungen zur gegenständlichen Erprobungs-Richtlinie auslösende Potenzialfeststellung basiert jedoch allein auf den für die Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V von Krankenhäusern und Herstellern übermittelten und ggf. ergänzten Informationen. Die Prüfung, ob diese Informationen vollständig sind, wird derzeit im Rahmen einer systematischen Erfassung und Bewertung der Evidenz durchgeführt. Von diesem Prüfergebnis ist abhängig zu machen, ob die geplante Erprobung tatsächlich erforderlich ist. Der Verzicht auf eine Erprobung ist beispielsweise dann möglich, wenn der G-BA in der systematischen Überprüfung Kenntnis von zusätzlichen Informationen erlangt, aus denen hervorgeht, dass

- der Nutzen der o. g. Methode als hinreichend belegt anzusehen ist,
- sie kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie als schädlich oder unwirksam anzusehen ist, oder
- Studien laufen oder in Planung sind, welche geeignet sind, die zur Bewertung des Nutzens notwendigen Erkenntnisse zu generieren.

### Anforderungen an die Erprobung

Im Gesetz und in der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) sind Anforderungen definiert, die der G-BA bei der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie zu berücksichtigen hat.

---

<sup>1</sup> Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h SGB V: USg-HIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbare hepatozellulären Karzinoms, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2882/> (Zugriff am 6. April 2017).

So ist festgelegt, dass der G-BA in der Erprobungs-Richtlinie verschiedene Formen der Beteiligung vorzusehen hat. Während es notwendig sein kann, dass eine erforderliche Anzahl von Krankenhäusern an einer randomisierten, kontrollierten Studie teilnimmt, die den Nutzenbeleg erbringen soll, können – wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der vom G-BA vorgesehenen Studie zum Nutznachweis im engeren Sinne beteiligen und insoweit weitere Krankenhäuser insbesondere aus methodischen Gründen nicht an dieser Studie teilnehmen können – andere Krankenhäuser im Rahmen derselben Erprobung im Sinne einer Beobachtungsstudie flankierende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit liefern und damit ihrer Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung nachkommen (vgl. 2. Kapitel § 37 Absatz 7 Verfo).

Außerdem haben die Anforderungen an die Erprobung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu gewährleisten (§ 137h Absatz 4 Satz 6 SGB V).

Hinsichtlich der Dauer ist vorgegeben, dass die Erprobung in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen ist, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist (§ 137h Absatz 4 Satz 7 SGB V).

### **Ziele des Verfahrens zur Abgabe einer ersten Einschätzung**

In Ergänzung zur vorgenannten systematischen Überprüfung der Evidenz ist der G-BA zum einen daran interessiert, ob Ihnen ggf. Informationen vorliegen, die die Durchführung der Erprobung entbehrlich machen.

Vorbehaltlich der diesbezüglich noch ausstehenden Entscheidung, ruft der G-BA Sie zum anderen bereits jetzt dazu auf, auch eine erste Einschätzung zu den Eckpunkten der beiden vorbezeichneten Formen von Erprobungsstudien abzugeben. Dafür legt der G-BA seine ersten Überlegungen zu den Studieneckpunkten offen. Die Überlegungen basieren auf Vorschlägen zur Konzipierung der Erprobungsstudie des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und den Beratungen im G-BA.<sup>2</sup> Es werden sowohl Überlegungen zu den Eckpunkten der Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll, als auch der Studie zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie dargelegt. Bitte beziehen Sie bei Ihren Einschätzungen auch die Anforderungen an die Erprobung (Berücksichtigung der Versorgungsrealität und Abschluss der Erprobung in der Regel in zwei Jahren) mit ein.

### **Praktische Hinweise zur Abgabe einer ersten Einschätzung**

Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen. Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (s. Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

---

<sup>2</sup> IQWiG-Berichte – Nr. 481, <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentose-verfahren/h16-02d-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-bei-boesartigen-neubildungen-der-leber-und-der-intrahepatischen-gallengange-bewertung-gemass-137h-sgb-v.7718.html> (Zugriff am 6. April 2017)

# Fragebogen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## I. Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Mitarbeiter der radiologischen Universitätsklinik Bonn

## II. Fragen zur Erforderlichkeit der Erprobung

Frage	Einschätzung
Kennen Sie zusätzliche Informationen, die für die Bewertung des Nutzens oder des Potenzials der USg-HIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren HCC relevant sind und die der G-BA nicht in die Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V <sup>1</sup> einbezogen hat? Falls ja, welche?	nein
Kennen Sie laufende oder geplante Studien, welche geeignet sind, die zur Bewertung des Nutzens der Methode notwendigen Erkenntnisse zu generieren? Falls ja, welche?	nein
Kennen Sie andere Gründe, aus denen die Erprobung nicht erforderlich ist? Falls ja, welche?	Gibt es das nicht seit langem in China und Korea?

### III. Fragen zur Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll

Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Fragestellung</b>	
<p>Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patienten mit HCC, bei denen Resektion, Radiofrequenzablation (RFA) und Transplantation nicht infrage kommen (Population), die Kombination aus transarterielle Chemoembolisation (TACE) gefolgt von USg-HIFU (Intervention) gegenüber der alleinigen TACE (Vergleichsintervention) das Gesamtüberleben verlängert (Endpunkt), so dass der Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode zulässig ist.</p>	<p>wäre eine Vergleichsstudie HIFU / RFA / Mikrowelle nicht sinnvoller?</p>
<b>Population</b>	
<p>In der Erprobungsstudie sollen nur Patienten mit HCC untersucht werden,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei denen weder eine Resektion,</li> <li>• noch eine RFA,</li> <li>• noch eine Transplantation</li> </ul> <p>primär infrage kommt und die</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 bis 4 Tumorknoten,</li> <li>• keine extrahepatische Metastasierung,</li> <li>• keine Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium C</li> </ul> <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• maximal einen mäßigen Aszites</li> </ul> <p>aufweisen.</p>	<p>Würde die Tumorzahl auf max. 3 HCC beschränken, Größe 3-10 cm</p>
<p><i>ergänzende Fragen:</i> Haben Sie eine andere Auffassung zur Studienpopulation? Wenn ja, wie soll die Studienpopulation definiert werden? Benennen Sie die indikationsspezifischen Ein- und Ausschlusskriterien.</p>	<p>Ist ein Wechsel des Studienarms vorgesehen, wenn sich zeigt, dass die Therapie bei einem Pat. nicht anschlägt oder es zu einem Progress kommt ?</p>
<b>Intervention und Vergleichsintervention</b>	
<p>Die Studienbehandlung (Intervention) besteht in der primären Anwendung der TACE und im Abstand von wenigen Wochen daran anschließend der USg-HIFU.</p>	<p>Nein 1 Arm: 3x TACE, Abstand 6 Wochen. 2 Arm: TACE, innerhalb einer Woche HIFU, dann ggf. 2x TACE</p>
<p>Die Vergleichsintervention ist die alleinige TACE.</p>	<p>TACE muss genau betimmt sein (Embolisat, Chemotherapeutikum)</p>
<b>Endpunkt (primär)</b>	
<p>Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben.</p>	<p>Progress in der Bildgebung?</p>



Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Endpunkte (sekundär)</b>	
<p>Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen die Dauer der Krankenhausaufenthalte, die Häufigkeit und die Schwere unerwünschter Ereignisse, sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. Weitere therapeutische Interventionen sind ebenfalls zu erfassen.</p>	<p>Wichtig wäre auch Bildgebung und Labor</p>
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum/ Zeitrahmen der gesamten Studiendurchführung/ erforderliche Anzahl von Studienzentren</b>	
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.</p>	<p>Es gibt in Deutschland nur 2 Einrichtungen (Bonn und in letzter Zeit Frankfurt) mit Ultraschall-gesteuertem HIFU</p>
<p>Die Personen, die die TACE anwenden müssen vollständig gegenüber der randomisierten Gruppenzuteilung verblindet sein. Die Endpunkterhebung muss soweit möglich verblindet erfolgen.</p>	<p>Wird nicht gehen</p>
<p>Als Nachbeobachtungsdauer sind mindestens 12 Monate angedacht.</p>	<p>ja</p>
<p><i>ergänzende Fragen:</i> Welche Maßnahmen wären erforderlich um eine hochwertige Studie innerhalb von zwei Jahren durchzuführen? Wie viele Einrichtungen/ Studienzentren würden dafür voraussichtlich benötigt? Für wie hoch schätzen Sie die Zahl der Einrichtungen in Deutschland, die prinzipiell aufgrund der Verfügbarkeit der Methode für die Studienteilnahme in Frage kommen könnten? Wie hoch schätzen Sie die Zahl an Patientinnen und Patienten in Deutschland, die prinzipiell unter Berücksichtigung der gewählten Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie geeignet sind?</p>	<p>Es gibt in Deutschland nur 2 Einrichtungen (Bonn und in letzter Zeit Frankfurt) mit Ultraschall-gesteuertem HIFU</p>
<b>Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität</b>	
<p>Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen?</p>	<p>Es gibt in Deutschland nur 2 Einrichtungen (Bonn und in letzter Zeit Frankfurt) mit Ultraschall-gesteuertem HIFU</p>
<b>Versorgungsrealität / Ergänzende Aspekte</b>	
<p>Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?</p>	<p>Ja</p>



<b>Überlegungen und Fragen des G-BA</b>	<b>Einschätzung</b>
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

#### **IV. Fragen zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie**

Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>	
<p>Die Population entspricht der, die in den Eckpunkten der Studie dargelegt ist, die den Nutzenbeleg erbringen soll.</p> <p>Die Population umfasst Patientinnen und Patienten, die mit der Methode behandelt werden, aber nicht im RCT teilnehmen.</p>	<p>Gibt es das nicht seit langem in China und Korea?</p>
<b>Intervention</b>	
<p>Die zu erfassende Intervention entspricht der, die in den Eckpunkten der Studie dargelegt ist, die den Nutzenbeleg erbringen soll.</p> <p>Ergänzend ist auch die Kombinationsbehandlung erst USgHIFU, dann bei Bedarf TACE zu erfassen.</p>	<p>Medikamentöse Therapie?</p>
<b>Dokumentationsparameter</b>	
<p>Folgende Parameter sind zu erfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtüberleben,</li> <li>- Dauer der Krankenhausaufenthalte,</li> <li>- Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse,</li> <li>- gesundheitsbezogene Lebensqualität.</li> </ul> <p>Sofern vorhanden, sind validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.</p> <p>Als wesentliche Störvariablen sind zudem Alter, Geschlecht, Tumorstadium, die Schwere einer begleitenden Leberzirrhose und weitere Komorbiditäten zu erfassen.</p>	<p>Wichtig wäre auch bildgebende Diagnostik und Labor</p>
<b>Studientyp</b>	
<p>Die Studie ist als prospektive, nicht-vergleichende Beobachtungsstudie durchzuführen.</p>	<p>ja</p>
<b>Ergänzende Aspekte</b>	
<p>Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

## **V. Studienkosten und Kostenbeteiligung**

Beruhet die technische Anwendung der Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, darf der G-BA einen Beschluss zur Erprobung nur dann fassen, wenn sich die Hersteller dieses Medizinprodukts oder Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter der Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, zuvor gegenüber dem G-BA bereit erklären, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung einschließlich derjenigen zur Erstellung des Studienprotokolls (sogenanntes Studienoverhead; im Folgenden: Overheadkosten) in angemessenem Umfang zu übernehmen (§ 137e Absatz 6 SGB V).

Im Falle der hier zu planenden Studie trifft es zu, dass die technische Anwendung der gegenständlichen Behandlungsmethode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht.

Der Kostenanteil ist als angemessen anzusehen, wenn die beteiligten Unternehmen jeweils den Anteil der Overheadkosten tragen, welcher auf die Untersuchung der Methode unter Verwendung der von ihnen hergestellten oder angebotenen Medizinprodukte entfällt. Zu diesem Anteil zählen bei Vergleichsstudien auch die (bei mehreren zu vergleichenden Methoden: anteiligen) Overheadkosten bezüglich der Untersuchung der Vergleichsintervention. Beteiligen sich mehrere Unternehmen an der Finanzierung einer Methode, deren technische Anwendung auf dem Einsatz desselben Medizinprodukts beruht, so werden die Overheadkosten nach gleichen Anteilen auf diese Beteiligten verteilt.

Die nach dieser Aufteilung grundsätzlich zu tragenden Kosten können, soweit sie nicht die Kosten zur Erstellung des Studienprotokolls betreffen, auf Antrag ermäßigt werden. Eine solche Ermäßigung ist vorgesehen zum einen für kleine und mittelständische Unternehmen und zum anderen für die Erprobung von Methoden, deren Anwendung auf seltene Erkrankungen beschränkt ist. Die Kostenanteile der übrigen beteiligten Unternehmen bleiben von einer danach verminderten Kostentragung unberührt.

<b>Erste Schätzung der Overheadkosten</b>		<b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b>
der Erprobungsstudie für den Nutzenbeleg	<p>Die Schätzung der für die Studie erforderlichen Fallzahl N beruht auf einer zweiseitig formulierten Überlegenheits-Fragestellung und folgenden Festlegungen und Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikanzniveau (<math>\alpha</math>): Als Signifikanzniveau wird <math>\alpha = 5\%</math> zweiseitig festgelegt.</li> <li>• Power (<math>1-\beta</math>): Die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art, <math>\beta</math>, wird auf <math>10\%</math> festgelegt, sodass die Power bei <math>90\%</math> liegt.</li> <li>• Unterschied in den Gesamtüberlebensraten: Es wird für die Vergleichsintervention eine Überlebensrate von <math>50\%</math> nach 6 Monaten angenommen. Für das Hazard Ratio (HR) wird ein Wert von <math>0,50</math> angenommen. Dies entspricht einer Überlebensrate nach 6 Monaten von ca. <math>71\%</math> im Interventionsarm.</li> </ul>	<p>Schätzen Sie diese Kosten für realistisch ein? Mit welcher Kostenhöhe ist zu rechnen?</p>



Erste Schätzung der Overheadkosten		Wie lautet Ihre Einschätzung?
	<p>Auf der Basis der obigen Annahmen und eines 1-jährigen Rekrutierungszeitraums ergibt sich rechnerisch für eine Auswertung über die Zeit bis zum ersten Ereignis (Log-rank-Test) eine Fallzahl von 57 Patientinnen und Patienten pro Gruppe, die in die Studie aufzunehmen sind (Gesamtfallzahl: 114 Patientinnen und Patienten).</p> <p>Es handelt sich um eine Studie mit geringer Fallzahl und normalem Aufwand, für die sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 6500 € je Teilnehmer beziffern lässt.</p> <p>Auf der Basis der vorgenannten Annahmen ergibt sich eine Schätzung der Overheadkosten von 700 000 €.</p>	
der flankierenden Beobachtungsstudie	<p>Der G-BA hat noch keine Schätzung der Studienkosten für die flankierende Beobachtungsstudie vorgenommen.</p>	<p>Wie hoch schätzen Sie die Kosten pro Patientin oder Patient in der flankierenden Beobachtungsstudie ein? Wie hoch schätzen Sie ungefähr die Patientenzahl ein, die nicht im RCT, sondern im Rahmen der zeitgleichen laufenden flankierenden Beobachtungsstudie untersucht wird?</p>
	<p><i>ergänzende Fragen:</i></p> <p>Mit welchen studienbedingten Mehrkosten durch die Begleitstudie (Studienoverheadkosten) ist in Bezug auf die zu erhebenden flankierenden Daten zu rechnen (pro zusätzliches Studienzentrum oder pro zusätzlichen Patient im Studienzentrum nach Abschluss der Rekrutierung für die eigentliche Erprobung)? Inwiefern sind diese Mehrkosten durch die gewonnenen zusätzlichen Erkenntnisse zu rechtfertigen?</p>	<p>Gibt es das nicht seit langem in China und Korea?</p>

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls beim nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinom

### Hintergrund

Am 16. März 2017 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Ergebnis der Bewertung einer neuen Behandlungsmethode mit einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse gemäß § 137h Absatz 1 SGB V festgestellt, dass der Nutzen des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls (USg-HIFU) zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC) noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Die Gründe für die Entscheidung sind auf der Internetseite des G-BA abrufbar.<sup>1</sup>

Mit der vorgenannten Potenzialfeststellung hat der G-BA die Beratungen über die hier gegenständliche Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V aufgenommen. In dieser Richtlinie legt der G-BA die Eckpunkte einer klinischen Studie fest, die dazu dienen soll, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der USg-HIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren HCC zu gewinnen.

Die die Beratungen zur gegenständlichen Erprobungs-Richtlinie auslösende Potenzialfeststellung basiert jedoch allein auf den für die Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V von Krankenhäusern und Herstellern übermittelten und ggf. ergänzten Informationen. Die Prüfung, ob diese Informationen vollständig sind, wird derzeit im Rahmen einer systematischen Erfassung und Bewertung der Evidenz durchgeführt. Von diesem Prüfergebnis ist abhängig zu machen, ob die geplante Erprobung tatsächlich erforderlich ist. Der Verzicht auf eine Erprobung ist beispielsweise dann möglich, wenn der G-BA in der systematischen Überprüfung Kenntnis von zusätzlichen Informationen erlangt, aus denen hervorgeht, dass

- der Nutzen der o. g. Methode als hinreichend belegt anzusehen ist,
- sie kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie als schädlich oder unwirksam anzusehen ist, oder
- Studien laufen oder in Planung sind, welche geeignet sind, die zur Bewertung des Nutzens notwendigen Erkenntnisse zu generieren.

### Anforderungen an die Erprobung

Im Gesetz und in der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) sind Anforderungen definiert, die der G-BA bei der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie zu berücksichtigen hat.

So ist festgelegt, dass der G-BA in der Erprobungs-Richtlinie verschiedene Formen der Beteiligung vorzusehen hat. Während es notwendig sein kann, dass eine erforderliche Anzahl von

---

<sup>1</sup> Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h SGB V: USg-HIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbare hepatozellulären Karzinoms, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2882/> (Zugriff am 6. April 2017).

Krankenhäusern an einer randomisierten, kontrollierten Studie teilnimmt, die den Nutzenbeleg erbringen soll, können – wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der vom G-BA vorgesehenen Studie zum Nutznachweis im engeren Sinne beteiligen und insoweit weitere Krankenhäuser insbesondere aus methodischen Gründen nicht an dieser Studie teilnehmen können – andere Krankenhäuser im Rahmen derselben Erprobung im Sinne einer Beobachtungsstudie flankierende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit liefern und damit ihrer Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung nachkommen (vgl. 2. Kapitel § 37 Absatz 7 Verfo).

Außerdem haben die Anforderungen an die Erprobung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu gewährleisten (§ 137h Absatz 4 Satz 6 SGB V).

Hinsichtlich der Dauer ist vorgegeben, dass die Erprobung in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen ist, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist (§ 137h Absatz 4 Satz 7 SGB V).

### **Ziele des Verfahrens zur Abgabe einer ersten Einschätzung**

In Ergänzung zur vorgenannten systematischen Überprüfung der Evidenz ist der G-BA zum einen daran interessiert, ob Ihnen ggf. Informationen vorliegen, die die Durchführung der Erprobung entbehrlich machen.

Vorbehaltlich der diesbezüglich noch ausstehenden Entscheidung, ruft der G-BA Sie zum anderen bereits jetzt dazu auf, auch eine erste Einschätzung zu den Eckpunkten der beiden vorbezeichneten Formen von Erprobungsstudien abzugeben. Dafür legt der G-BA seine ersten Überlegungen zu den Studieneckpunkten offen. Die Überlegungen basieren auf Vorschlägen zur Konzipierung der Erprobungsstudie des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und den Beratungen im G-BA.<sup>2</sup> Es werden sowohl Überlegungen zu den Eckpunkten der Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll, als auch der Studie zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie dargelegt. Bitte beziehen Sie bei Ihren Einschätzungen auch die Anforderungen an die Erprobung (Berücksichtigung der Versorgungsrealität und Abschluss der Erprobung in der Regel in zwei Jahren) mit ein.

### **Praktische Hinweise zur Abgabe einer ersten Einschätzung**

Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen. Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (s. Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

---

<sup>2</sup> IQWiG-Berichte – Nr. 481, <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/h16-02d-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-bei-boesartigen-neubildungen-der-leber-und-der-intrahepatischen-gallengange-bewertung-gemass-137h-sgb-v.7718.html> (Zugriff am 6. April 2017)

# Fragebogen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## I. Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Universitätsklinikum Frankfurt am Main

## II. Fragen zur Erforderlichkeit der Erprobung

Frage	Einschätzung
Kennen Sie zusätzliche Informationen, die für die Bewertung des Nutzens oder des Potenzials der USg-HIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren HCC relevant sind und die der G-BA nicht in die Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V <sup>1</sup> einbezogen hat? Falls ja, welche?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Kennen Sie laufende oder geplante Studien, welche geeignet sind, die zur Bewertung des Nutzens der Methode notwendigen Erkenntnisse zu generieren? Falls ja, welche?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Kennen Sie andere Gründe, aus denen die Erprobung nicht erforderlich ist? Falls ja, welche?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

### **III. Fragen zur Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll**

Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Fragestellung</b>	
<p>Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patienten mit HCC, bei denen Resektion, Radiofrequenzablation (RFA) und Transplantation nicht infrage kommen (Population), die Kombination aus transarterielle Chemoembolisation (TACE) gefolgt von USg-HIFU (Intervention) gegenüber der alleinigen TACE (Vergleichsintervention) das Gesamtüberleben verlängert (Endpunkt), so dass der Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode zulässig ist.</p>	<p>Vorschlag: TACE 1 Sitzung gefolgt von US-gesteuertem HIFU nach einer Woche versus alleiniger TACE Therapie in 3 Sitzungen mit 4-6 Eochen Abstand zwischen den Sitzungen.</p>
<b>Population</b>	
<p>In der Erprobungsstudie sollen nur Patienten mit HCC untersucht werden,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei denen weder eine Resektion,</li> <li>• noch eine RFA,</li> <li>• noch eine Transplantation</li> </ul> <p>primär infrage kommt und die</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 bis 4 Tumorknoten,</li> <li>• keine extrahepatische Metastasierung,</li> <li>• keine Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium C</li> </ul> <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• maximal einen mäßigen Aszites</li> </ul> <p>aufweisen.</p>	<p>Vorschlag: maximal 3 Tumore, Größe ab 3 cm, nicht chirurgisch behandelbar.</p>
<p><i>ergänzende Fragen:</i> Haben Sie eine andere Auffassung zur Studienpopulation? Wenn ja, wie soll die Studienpopulation definiert werden? Benennen Sie die indikationsspezifischen Ein- und Ausschlusskriterien.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<b>Intervention und Vergleichsintervention</b>	
<p>Die Studienbehandlung (Intervention) besteht in der primären Anwendung der TACE und im Abstand von wenigen Wochen daran anschließend der USg-HIFU.</p>	<p>Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zur Intervention überein? Wenn nein, wie würden Sie die Intervention definieren und warum?</p>
<p>Die Vergleichsintervention ist die alleinige TACE.</p>	<p>Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Wenn nein, wie würden Sie die Intervention definieren und warum?</p>



Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Endpunkt (primär)</b>	
Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben.	Vorschlag: Endpunkt bildgebende Diagnostik nach ca 3-4 Monaten ab Therapiebeginn.
<b>Endpunkte (sekundär)</b>	
Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen die Dauer der Krankenhausaufenthalte, die Häufigkeit und die Schwere unerwünschter Ereignisse, sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. Weitere therapeutische Interventionen sind ebenfalls zu erfassen.	Sekundäre Endpunkte: Bildgebung, Labor, Anzahl der gesamt benötigten Therapien.
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum/ Zeitrahmen der gesamten Studiendurchführung/ erforderliche Anzahl von Studienzentren</b>	
Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.	Voraussetzung ist das Vorliegen der Geräte, diese sind nur in den Univeritätsklinik Frankfurt am Main und Bonn vorhanden, sowie in mehreren europäischen Zentren: Mailand, Barcelona, Oxford und Pleven (Bulgarien).
Die Personen, die die TACE anwenden müssen vollständig gegenüber der randomisierten Gruppenzuteilung verblindet sein. Die Endpunkterhebung muss soweit möglich verblindet erfolgen.	Die Verblindung ist nur für die erste Behandlung möglich.
Als Nachbeobachtungsdauer sind mindestens 12 Monate angedacht.	Ja
<p><i>ergänzende Fragen:</i></p> <p>Welche Maßnahmen wären erforderlich um eine hochwertige Studie innerhalb von zwei Jahren durchzuführen? Wie viele Einrichtungen/ Studienzentren würden dafür voraussichtlich benötigt? Für wie hoch schätzen Sie die Zahl der Einrichtungen in Deutschland, die prinzipiell aufgrund der Verfügbarkeit der Methode für die Studienteilnahme in Frage kommen könnten?</p> <p>Wie hoch schätzen Sie die Zahl an Patientinnen und Patienten in Deutschland, die prinzipiell unter Berücksichtigung der gewählten Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie geeignet sind?</p>	2 Einrichtungen bieten in Deutschland die Voraussetzungen an, siehe oben.
<b>Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität</b>	
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der	Vorhandensein eines US-gesteuerten HIFU-Gerätes



Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
Methode im Rahmen einer Studie zu stellen?	
<b>Versorgungsrealität / Ergänzende Aspekte</b>	
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Ja
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

#### **IV. Fragen zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie**

Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>	
<p>Die Population entspricht der, die in den Eckpunkten der Studie dargelegt ist, die den Nutzenbeleg erbringen soll.</p> <p>Die Population umfasst Patientinnen und Patienten, die mit der Methode behandelt werden, aber nicht im RCT teilnehmen.</p>	<p>Aus unserer Sicht sind Beobachtungsstudien nicht zwingend erforderlich, da ausreichende Vergleichsstudien aus dem Ausland vorliegen</p>
<b>Intervention</b>	
<p>Die zu erfassende Intervention entspricht der, die in den Eckpunkten der Studie dargelegt ist, die den Nutzenbeleg erbringen soll.</p> <p>Ergänzend ist auch die Kombinationsbehandlung erst USgHIFU, dann bei Bedarf TACE zu erfassen.</p>	<p>Ja</p>
<b>Dokumentationsparameter</b>	
<p>Folgende Parameter sind zu erfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtüberleben,</li> <li>- Dauer der Krankenhausaufenthalte,</li> <li>- Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse,</li> <li>- gesundheitsbezogene Lebensqualität.</li> </ul> <p>Sofern vorhanden, sind validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.</p> <p>Als wesentliche Störvariablen sind zudem Alter, Geschlecht, Tumorstadium, die Schwere einer begleitenden Leberzirrhose und weitere Komorbiditäten zu erfassen.</p>	<p>Bildgebender Progress, Labor, Anzahl der erforderlichen Therapien</p>
<b>Studientyp</b>	
<p>Die Studie ist als prospektive, nicht-vergleichende Beobachtungsstudie durchzuführen.</p>	<p>Ja</p>
<b>Ergänzende Aspekte</b>	
<p>Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

## **V. Studienkosten und Kostenbeteiligung**

Beruhet die technische Anwendung der Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, darf der G-BA einen Beschluss zur Erprobung nur dann fassen, wenn sich die Hersteller dieses Medizinprodukts oder Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter der Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, zuvor gegenüber dem G-BA bereit erklären, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung einschließlich derjenigen zur Erstellung des Studienprotokolls (sogenanntes Studienoverhead; im Folgenden: Overheadkosten) in angemessenem Umfang zu übernehmen (§ 137e Absatz 6 SGB V).

Im Falle der hier zu planenden Studie trifft es zu, dass die technische Anwendung der gegenständlichen Behandlungsmethode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht.

Der Kostenanteil ist als angemessen anzusehen, wenn die beteiligten Unternehmen jeweils den Anteil der Overheadkosten tragen, welcher auf die Untersuchung der Methode unter Verwendung der von ihnen hergestellten oder angebotenen Medizinprodukte entfällt. Zu diesem Anteil zählen bei Vergleichsstudien auch die (bei mehreren zu vergleichenden Methoden: anteiligen) Overheadkosten bezüglich der Untersuchung der Vergleichsintervention. Beteiligen sich mehrere Unternehmen an der Finanzierung einer Methode, deren technische Anwendung auf dem Einsatz desselben Medizinprodukts beruht, so werden die Overheadkosten nach gleichen Anteilen auf diese Beteiligten verteilt.

Die nach dieser Aufteilung grundsätzlich zu tragenden Kosten können, soweit sie nicht die Kosten zur Erstellung des Studienprotokolls betreffen, auf Antrag ermäßigt werden. Eine solche Ermäßigung ist vorgesehen zum einen für kleine und mittelständische Unternehmen und zum anderen für die Erprobung von Methoden, deren Anwendung auf seltene Erkrankungen beschränkt ist. Die Kostenanteile der übrigen beteiligten Unternehmen bleiben von einer danach verminderten Kostentragung unberührt.

<b>Erste Schätzung der Overheadkosten</b>		<b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b>
der Erprobungsstudie für den Nutzenbeleg	<p>Die Schätzung der für die Studie erforderlichen Fallzahl N beruht auf einer zweiseitig formulierten Überlegenheits-Fragestellung und folgenden Festlegungen und Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikanzniveau (<math>\alpha</math>): Als Signifikanzniveau wird <math>\alpha = 5\%</math> zweiseitig festgelegt.</li> <li>• Power (<math>1-\beta</math>): Die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art, <math>\beta</math>, wird auf <math>10\%</math> festgelegt, sodass die Power bei <math>90\%</math> liegt.</li> <li>• Unterschied in den Gesamtüberlebensraten: Es wird für die Vergleichsintervention eine Überlebensrate von <math>50\%</math> nach 6 Monaten angenommen. Für das Hazard Ratio (HR) wird ein Wert von <math>0,50</math> angenommen. Dies entspricht einer Überlebensrate nach 6 Monaten von ca. <math>71\%</math> im Interventionsarm.</li> </ul>	Schätzen Sie diese Kosten für realistisch ein? Mit welcher Kostenhöhe ist zu rechnen?



Erste Schätzung der Overheadkosten		Wie lautet Ihre Einschätzung?
	<p>Auf der Basis der obigen Annahmen und eines 1-jährigen Rekrutierungszeitraums ergibt sich rechnerisch für eine Auswertung über die Zeit bis zum ersten Ereignis (Log-rank-Test) eine Fallzahl von 57 Patientinnen und Patienten pro Gruppe, die in die Studie aufzunehmen sind (Gesamtfallzahl: 114 Patientinnen und Patienten).</p> <p>Es handelt sich um eine Studie mit geringer Fallzahl und normalem Aufwand, für die sich ein studien-spezifischer Aufwand in Höhe von etwa 6500 € je Teilnehmer beziffern lässt.</p> <p>Auf der Basis der vorgenannten Annahmen ergibt sich eine Schätzung der Overheadkosten von 700 000 €.</p>	
der flankierenden Beobachtungsstudie	<p>Der G-BA hat noch keine Schätzung der Studienkosten für die flankierende Beobachtungsstudie vorgenommen.</p>	<p>Wie hoch schätzen Sie die Kosten pro Patientin oder Patient in der flankierenden Beobachtungsstudie ein? Wie hoch schätzen Sie ungefähr die Patientenzahl ein, die nicht im RCT, sondern im Rahmen der zeitgleichen laufenden flankierenden Beobachtungsstudie untersucht wird?</p>
	<p><i>ergänzende Fragen:</i></p> <p>Mit welchen studienbedingten Mehrkosten durch die Begleitstudie (Studienoverheadkosten) ist in Bezug auf die zu erhebenden flankierenden Daten zu rechnen (pro zusätzliches Studienzentrum oder pro zusätzlichem Patient im Studienzentrum nach Abschluss der Rekrutierung für die eigentliche Erprobung)? Inwiefern sind diese Mehrkosten durch die gewonnenen zusätzlichen Erkenntnisse zu rechtfertigen?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls beim nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinom

### Hintergrund

Am 16. März 2017 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Ergebnis der Bewertung einer neuen Behandlungsmethode mit einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse gemäß § 137h Absatz 1 SGB V festgestellt, dass der Nutzen des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls (USg-HIFU) zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC) noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Die Gründe für die Entscheidung sind auf der Internetseite des G-BA abrufbar.<sup>1</sup>

Mit der vorgenannten Potenzialfeststellung hat der G-BA die Beratungen über die hier gegenständliche Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V aufgenommen. In dieser Richtlinie legt der G-BA die Eckpunkte einer klinischen Studie fest, die dazu dienen soll, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der USg-HIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren HCC zu gewinnen.

Die die Beratungen zur gegenständlichen Erprobungs-Richtlinie auslösende Potenzialfeststellung basiert jedoch allein auf den für die Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V von Krankenhäusern und Herstellern übermittelten und ggf. ergänzten Informationen. Die Prüfung, ob diese Informationen vollständig sind, wird derzeit im Rahmen einer systematischen Erfassung und Bewertung der Evidenz durchgeführt. Von diesem Prüfergebnis ist abhängig zu machen, ob die geplante Erprobung tatsächlich erforderlich ist. Der Verzicht auf eine Erprobung ist beispielsweise dann möglich, wenn der G-BA in der systematischen Überprüfung Kenntnis von zusätzlichen Informationen erlangt, aus denen hervorgeht, dass

- der Nutzen der o. g. Methode als hinreichend belegt anzusehen ist,
- sie kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie als schädlich oder unwirksam anzusehen ist, oder
- Studien laufen oder in Planung sind, welche geeignet sind, die zur Bewertung des Nutzens notwendigen Erkenntnisse zu generieren.

### Anforderungen an die Erprobung

Im Gesetz und in der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) sind Anforderungen definiert, die der G-BA bei der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie zu berücksichtigen hat.

So ist festgelegt, dass der G-BA in der Erprobungs-Richtlinie verschiedene Formen der Beteiligung vorzusehen hat. Während es notwendig sein kann, dass eine erforderliche Anzahl von

<sup>1</sup> Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h SGB V: USg-HIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbare hepatozellulären Karzinoms, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2882/> (Zugriff am 6. April 2017).

Krankenhäusern an einer randomisierten, kontrollierten Studie teilnimmt, die den Nutzenbeleg erbringen soll, können – wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der vom G-BA vorgesehenen Studie zum Nutznachweis im engeren Sinne beteiligen und insoweit weitere Krankenhäuser insbesondere aus methodischen Gründen nicht an dieser Studie teilnehmen können – andere Krankenhäuser im Rahmen derselben Erprobung im Sinne einer Beobachtungsstudie flankierende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit liefern und damit ihrer Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung nachkommen (vgl. 2. Kapitel § 37 Absatz 7 Verfo).

Außerdem haben die Anforderungen an die Erprobung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu gewährleisten (§ 137h Absatz 4 Satz 6 SGB V).

Hinsichtlich der Dauer ist vorgegeben, dass die Erprobung in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen ist, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist (§ 137h Absatz 4 Satz 7 SGB V).

### **Ziele des Verfahrens zur Abgabe einer ersten Einschätzung**

In Ergänzung zur vorgenannten systematischen Überprüfung der Evidenz ist der G-BA zum einen daran interessiert, ob Ihnen ggf. Informationen vorliegen, die die Durchführung der Erprobung entbehrlich machen.

Vorbehaltlich der diesbezüglich noch ausstehenden Entscheidung, ruft der G-BA Sie zum anderen bereits jetzt dazu auf, auch eine erste Einschätzung zu den Eckpunkten der beiden vorbezeichneten Formen von Erprobungsstudien abzugeben. Dafür legt der G-BA seine ersten Überlegungen zu den Studieneckpunkten offen. Die Überlegungen basieren auf Vorschlägen zur Konzipierung der Erprobungsstudie des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und den Beratungen im G-BA.<sup>2</sup> Es werden sowohl Überlegungen zu den Eckpunkten der Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll, als auch der Studie zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie dargelegt. Bitte beziehen Sie bei Ihren Einschätzungen auch die Anforderungen an die Erprobung (Berücksichtigung der Versorgungsrealität und Abschluss der Erprobung in der Regel in zwei Jahren) mit ein.

### **Praktische Hinweise zur Abgabe einer ersten Einschätzung**

Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen. Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (s. Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

---

<sup>2</sup> IQWiG-Berichte – Nr. 481, <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/h16-02d-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-bei-boesartigen-neubildungen-der-leber-und-der-intrahepatischen-gallengange-bewertung-gemass-137h-sgb-v.7718.html> (Zugriff am 6. April 2017)

# Fragebogen

## I. Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Beauftragter der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) eV

## II. Fragen zur Erforderlichkeit der Erprobung

Frage	Einschätzung
Kennen Sie zusätzliche Informationen, die für die Bewertung des Nutzens oder des Potenzials der USg-HIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren HCC relevant sind und die der G-BA nicht in die Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V <sup>1</sup> einbezogen hat? Falls ja, welche?	nein
Kennen Sie laufende oder geplante Studien, welche geeignet sind, die zur Bewertung des Nutzens der Methode notwendigen Erkenntnisse zu generieren? Falls ja, welche?	nein
Kennen Sie andere Gründe, aus denen die Erprobung nicht erforderlich ist? Falls ja, welche?	Das Verfahren wurde in anderen Ländern (China, Korea) seit Jahren bei mehreren tausend Patient angewendet

### III. Fragen zur Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll

Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Fragestellung</b>	
<p>Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patienten mit HCC, bei denen Resektion, Radiofrequenzablation (RFA) und Transplantation nicht infrage kommen (Population), die Kombination aus transarterielle Chemoembolisation (TACE) gefolgt von USg-HIFU (Intervention) gegenüber der alleinigen TACE (Vergleichsintervention) das Gesamtüberleben verlängert (Endpunkt), so dass der Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode zulässig ist.</p>	<p>Kann man so machen. Aber wäre nicht eine Vergleichsstudie HIFU / RFA / Mikrowelle auch sinnvoll?</p>
<b>Population</b>	
<p>In der Erprobungsstudie sollen nur Patienten mit HCC untersucht werden,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei denen weder eine Resektion,</li> <li>• noch eine RFA,</li> <li>• noch eine Transplantation</li> </ul> <p>primär infrage kommt und die</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 bis 4 Tumorknoten,</li> <li>• keine extrahepatische Metastasierung,</li> <li>• keine Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium C</li> </ul> <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• maximal einen mäßigen Aszites</li> </ul> <p>aufweisen.</p>	<p>Würde die Tumorzahl auf 1 oder max. 2 HCC beschränken, Größe 5-10 cm</p>
<p><i>ergänzende Fragen:</i> Haben Sie eine andere Auffassung zur Studienpopulation? Wenn ja, wie soll die Studienpopulation definiert werden? Benennen Sie die indikationsspezifischen Ein- und Ausschlusskriterien.</p>	<p>Man muss unbedingt einen Wechsel des Studienarms vorsehen, wenn sich zeigt, dass die Therapie bei einem Pat. nicht anschlägt oder es zu einem Progress kommt (insbesonderer, da ja Endziel das Überleben!) ist</p>
<b>Intervention und Vergleichsintervention</b>	
<p>Die Studienbehandlung (Intervention) besteht in der primären Anwendung der TACE und im Abstand von wenigen Wochen daran anschließend der USg-HIFU.</p>	<p>Nein 1 Arm: 3x TACE, Abstand 6 Wochen. 2 Arm: TACE, innerhalb einer Woche HIFU</p>
<p>Die Vergleichsintervention ist die alleinige TACE.</p>	<p>Wobei TACE nicht gleich TACE ist. Embolisat, Chemotherapeutikum etc müssen genau definiert werden</p>



Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Endpunkt (primär)</b>	
Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben.	Was ist, wenn in der bildgebung Progress z.B. nach 6 Monaten? Wechsel Studienarm?
<b>Endpunkte (sekundär)</b>	
Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen die Dauer der Krankenhausaufenthalte, die Häufigkeit und die Schwere unerwünschter Ereignisse, sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. Weitere therapeutische Interventionen sind ebenfalls zu erfassen.	Plus Bildgebung (nach 3, 6, 12, 18, 24 Monaten), Labor (AFP)
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum/ Zeitrahmen der gesamten Studiendurchführung/ erforderliche Anzahl von Studienzentren</b>	
Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.	Es gibt in Deutschland nur 2 Einrichtungen (Bonn und in letzter Zeit Frankfurt). Zu überlegen wäre daher ggf. eine internationale europäische Studie, mit Beteiligung Mailand (Italien), Barcelona (spanien), Pleven (Bulgarien).
Die Personen, die die TACE anwenden müssen vollständig gegenüber der randomisierten Gruppenzuteilung verblindet sein. Die Endpunkterhebung muss soweit möglich verblindet erfolgen.	Geht nur bei der ersten TACE. Wie soll das im Verlauf gehen? Pat. weiss doch, wie er behandelt wurde.
Als Nachbeobachtungsdauer sind mindestens 12 Monate angedacht.	Überleben als Endpunkt? Besser 2 Jahre
<p><i>ergänzende Fragen:</i></p> <p>Welche Maßnahmen wären erforderlich um eine hochwertige Studie innerhalb von zwei Jahren durchzuführen? Wie viele Einrichtungen/ Studienzentren würden dafür voraussichtlich benötigt? Für wie hoch schätzen Sie die Zahl der Einrichtungen in Deutschland, die prinzipiell aufgrund der Verfügbarkeit der Methode für die Studienteilnahme in Frage kommen könnten?</p> <p>Wie hoch schätzen Sie die Zahl an Patientinnen und Patienten in Deutschland, die prinzipiell unter Berücksichtigung der gewählten Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie geeignet sind?</p>	<p>Es gibt in Deutschland nur 2 Einrichtungen (Bonn und in letzter Zeit Frankfurt). Zu überlegen wäre daher ggf. eine internationale europäische Studie, mit Beteiligung Mailand (Italien), Barcelona (spanien), Pleven (Bulgarien).</p> <p>Maßnahmen: Erstellung Studienprotokoll, Ethikantrag etc.</p>
<b>Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität</b>	
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der	Es muss eine Einrichtung sein, in der ein sonographische-gesteuertes HIFU Gerät zur Verfügung steht; derzeit gibt es in



<b>Überlegungen und Fragen des G-BA</b>	<b>Einschätzung</b>
Methode im Rahmen einer Studie zu stellen?	Deutschland nur 2 solcher Einrichtungen.
<b>Versorgungsrealität / Ergänzende Aspekte</b>	
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Ja
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.



#### **IV. Fragen zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie**

<b>Überlegungen und Fragen des G-BA</b>	<b>Einschätzung</b>
<b>Population</b>	
Die Population entspricht der, die in den Eckpunkten der Studie dargelegt ist, die den Nutzenbeleg erbringen soll. Die Population umfasst Patientinnen und Patienten, die mit der Methode behandelt werden, aber nicht im RCT teilnehmen.	Das Verfahren wurde in anderen Ländern (China, Korea) seit Jahren bei mehreren tausend Patient angewendet
<b>Intervention</b>	
Die zu erfassende Intervention entspricht der, die in den Eckpunkten der Studie dargelegt ist, die den Nutzenbeleg erbringen soll. Ergänzend ist auch die Kombinationsbehandlung erst USgHIFU, dann bei Bedarf TACE zu erfassen.	Was ist mit Sorafenib?
<b>Dokumentationsparameter</b>	
Folgende Paramter sind zu erfassen: <ul style="list-style-type: none"><li>- Gesamtüberleben,</li><li>- Dauer der Krankenhausaufenthalte,</li><li>- Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse,</li><li>- gesundheitsbezogene Lebensqualität.</li></ul> Sofern vorhanden, sind validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden. Als wesentliche Störvariablen sind zudem Alter, Geschlecht, Tumorstadium, die Schwere einer begleitenden Leberzirrhose und weitere Komorbiditäten zu erfassen.	Zusätzlich bildgebende Diagnostik, Labor (AFP etc)
<b>Studientyp</b>	
Die Studie ist als prospektive, nicht-vergleichende Beobachtungsstudie durchzuführen.	ja
<b>Ergänzende Aspekte</b>	
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

## **V. Studienkosten und Kostenbeteiligung**

Beruhet die technische Anwendung der Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, darf der G-BA einen Beschluss zur Erprobung nur dann fassen, wenn sich die Hersteller dieses Medizinprodukts oder Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter der Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, zuvor gegenüber dem G-BA bereit erklären, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung einschließlich derjenigen zur Erstellung des Studienprotokolls (sogenanntes Studienoverhead; im Folgenden: Overheadkosten) in angemessenem Umfang zu übernehmen (§ 137e Absatz 6 SGB V).

Im Falle der hier zu planenden Studie trifft es zu, dass die technische Anwendung der gegenständlichen Behandlungsmethode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht.

Der Kostenanteil ist als angemessen anzusehen, wenn die beteiligten Unternehmen jeweils den Anteil der Overheadkosten tragen, welcher auf die Untersuchung der Methode unter Verwendung der von ihnen hergestellten oder angebotenen Medizinprodukte entfällt. Zu diesem Anteil zählen bei Vergleichsstudien auch die (bei mehreren zu vergleichenden Methoden: anteiligen) Overheadkosten bezüglich der Untersuchung der Vergleichsintervention. Beteiligen sich mehrere Unternehmen an der Finanzierung einer Methode, deren technische Anwendung auf dem Einsatz desselben Medizinprodukts beruht, so werden die Overheadkosten nach gleichen Anteilen auf diese Beteiligten verteilt.

Die nach dieser Aufteilung grundsätzlich zu tragenden Kosten können, soweit sie nicht die Kosten zur Erstellung des Studienprotokolls betreffen, auf Antrag ermäßigt werden. Eine solche Ermäßigung ist vorgesehen zum einen für kleine und mittelständische Unternehmen und zum anderen für die Erprobung von Methoden, deren Anwendung auf seltene Erkrankungen beschränkt ist. Die Kostenanteile der übrigen beteiligten Unternehmen bleiben von einer danach verminderten Kostentragung unberührt.

<b>Erste Schätzung der Overheadkosten</b>		<b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b>
der Erprobungsstudie für den Nutzenbeleg	<p>Die Schätzung der für die Studie erforderlichen Fallzahl N beruht auf einer zweiseitig formulierten Überlegenheits-Fragestellung und folgenden Festlegungen und Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikanzniveau (<math>\alpha</math>): Als Signifikanzniveau wird <math>\alpha = 5\%</math> zweiseitig festgelegt.</li> <li>• Power (<math>1-\beta</math>): Die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art, <math>\beta</math>, wird auf <math>10\%</math> festgelegt, sodass die Power bei <math>90\%</math> liegt.</li> <li>• Unterschied in den Gesamtüberlebensraten: Es wird für die Vergleichsintervention eine Überlebensrate von <math>50\%</math> nach 6 Monaten angenommen. Für das Hazard Ratio (HR) wird ein Wert von <math>0,50</math> angenommen. Dies entspricht einer Überlebensrate nach 6 Monaten von ca. <math>71\%</math> im Interventionsarm.</li> </ul>	<p>Schätzen Sie diese Kosten für realistisch ein? Mit welcher Kostenhöhe ist zu rechnen?</p>



Erste Schätzung der Overheadkosten		Wie lautet Ihre Einschätzung?
	<p>Auf der Basis der obigen Annahmen und eines 1-jährigen Rekrutierungszeitraums ergibt sich rechnerisch für eine Auswertung über die Zeit bis zum ersten Ereignis (Log-rank-Test) eine Fallzahl von 57 Patientinnen und Patienten pro Gruppe, die in die Studie aufzunehmen sind (Gesamtfallzahl: 114 Patientinnen und Patienten).</p> <p>Es handelt sich um eine Studie mit geringer Fallzahl und normalem Aufwand, für die sich ein studien-spezifischer Aufwand in Höhe von etwa 6500 € je Teilnehmer beziffern lässt.</p> <p>Auf der Basis der vorgenannten Annahmen ergibt sich eine Schätzung der Overheadkosten von 700 000 €.</p>	
der flankierenden Beobachtungsstudie	<p>Der G-BA hat noch keine Schätzung der Studienkosten für die flankierende Beobachtungsstudie vorgenommen.</p>	<p>Wie hoch schätzen Sie die Kosten pro Patientin oder Patient in der flankierenden Beobachtungsstudie ein? Wie hoch schätzen Sie ungefähr die Patientenzahl ein, die nicht im RCT, sondern im Rahmen der zeitgleichen laufenden flankierenden Beobachtungsstudie untersucht wird?</p>
	<p><i>ergänzende Fragen:</i></p> <p>Mit welchen studienbedingten Mehrkosten durch die Begleitstudie (Studienoverheadkosten) ist in Bezug auf die zu erhebenden flankierenden Daten zu rechnen (pro zusätzliches Studienzentrum oder pro zusätzlichem Patient im Studienzentrum nach Abschluss der Rekrutierung für die eigentliche Erprobung)? Inwiefern sind diese Mehrkosten durch die gewonnenen zusätzlichen Erkenntnisse zu rechtfertigen?</p>	<p>Eigentlich gibt es genügend Studien aus Fernost</p>

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls beim nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinom

### Hintergrund

Am 16. März 2017 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Ergebnis der Bewertung einer neuen Behandlungsmethode mit einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse gemäß § 137h Absatz 1 SGB V festgestellt, dass der Nutzen des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls (USg-HIFU) zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC) noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Die Gründe für die Entscheidung sind auf der Internetseite des G-BA abrufbar.<sup>1</sup>

Mit der vorgenannten Potenzialfeststellung hat der G-BA die Beratungen über die hier gegenständliche Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V aufgenommen. In dieser Richtlinie legt der G-BA die Eckpunkte einer klinischen Studie fest, die dazu dienen soll, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der USg-HIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren HCC zu gewinnen.

Die die Beratungen zur gegenständlichen Erprobungs-Richtlinie auslösende Potenzialfeststellung basiert jedoch allein auf den für die Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V von Krankenhäusern und Herstellern übermittelten und ggf. ergänzten Informationen. Die Prüfung, ob diese Informationen vollständig sind, wird derzeit im Rahmen einer systematischen Erfassung und Bewertung der Evidenz durchgeführt. Von diesem Prüfergebnis ist abhängig zu machen, ob die geplante Erprobung tatsächlich erforderlich ist. Der Verzicht auf eine Erprobung ist beispielsweise dann möglich, wenn der G-BA in der systematischen Überprüfung Kenntnis von zusätzlichen Informationen erlangt, aus denen hervorgeht, dass

- der Nutzen der o. g. Methode als hinreichend belegt anzusehen ist,
- sie kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie als schädlich oder unwirksam anzusehen ist, oder
- Studien laufen oder in Planung sind, welche geeignet sind, die zur Bewertung des Nutzens notwendigen Erkenntnisse zu generieren.

### Anforderungen an die Erprobung

Im Gesetz und in der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) sind Anforderungen definiert, die der G-BA bei der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie zu berücksichtigen hat.

So ist festgelegt, dass der G-BA in der Erprobungs-Richtlinie verschiedene Formen der Beteiligung vorzusehen hat. Während es notwendig sein kann, dass eine erforderliche Anzahl von

---

<sup>1</sup> Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h SGB V: USg-HIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbare hepatozellulären Karzinoms, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2882/> (Zugriff am 6. April 2017).

Krankenhäusern an einer randomisierten, kontrollierten Studie teilnimmt, die den Nutzenbeleg erbringen soll, können – wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der vom G-BA vorgesehenen Studie zum Nutznachweis im engeren Sinne beteiligen und insoweit weitere Krankenhäuser insbesondere aus methodischen Gründen nicht an dieser Studie teilnehmen können – andere Krankenhäuser im Rahmen derselben Erprobung im Sinne einer Beobachtungsstudie flankierende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit liefern und damit ihrer Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung nachkommen (vgl. 2. Kapitel § 37 Absatz 7 Verfo).

Außerdem haben die Anforderungen an die Erprobung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu gewährleisten (§ 137h Absatz 4 Satz 6 SGB V).

Hinsichtlich der Dauer ist vorgegeben, dass die Erprobung in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen ist, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist (§ 137h Absatz 4 Satz 7 SGB V).

### **Ziele des Verfahrens zur Abgabe einer ersten Einschätzung**

In Ergänzung zur vorgenannten systematischen Überprüfung der Evidenz ist der G-BA zum einen daran interessiert, ob Ihnen ggf. Informationen vorliegen, die die Durchführung der Erprobung entbehrlich machen.

Vorbehaltlich der diesbezüglich noch ausstehenden Entscheidung, ruft der G-BA Sie zum anderen bereits jetzt dazu auf, auch eine erste Einschätzung zu den Eckpunkten der beiden vorbezeichneten Formen von Erprobungsstudien abzugeben. Dafür legt der G-BA seine ersten Überlegungen zu den Studieneckpunkten offen. Die Überlegungen basieren auf Vorschlägen zur Konzipierung der Erprobungsstudie des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und den Beratungen im G-BA.<sup>2</sup> Es werden sowohl Überlegungen zu den Eckpunkten der Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll, als auch der Studie zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie dargelegt. Bitte beziehen Sie bei Ihren Einschätzungen auch die Anforderungen an die Erprobung (Berücksichtigung der Versorgungsrealität und Abschluss der Erprobung in der Regel in zwei Jahren) mit ein.

### **Praktische Hinweise zur Abgabe einer ersten Einschätzung**

Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen. Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (s. Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

---

<sup>2</sup> IQWiG-Berichte – Nr. 481, <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/h16-02d-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-bei-boesartigen-neubildungen-der-leber-und-der-intrahepatischen-gallengange-bewertung-gemass-137h-sgb-v.7718.html> (Zugriff am 6. April 2017)

# Fragebogen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## I. Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR)  
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)

## II. Fragen zur Erforderlichkeit der Erprobung

Frage	Einschätzung
Kennen Sie zusätzliche Informationen, die für die Bewertung des Nutzens oder des Potenzials der USg-HIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren HCC relevant sind und die der G-BA nicht in die Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V <sup>1</sup> einbezogen hat? Falls ja, welche?	nein
Kennen Sie laufende oder geplante Studien, welche geeignet sind, die zur Bewertung des Nutzens der Methode notwendigen Erkenntnisse zu generieren? Falls ja, welche?	nein
Kennen Sie andere Gründe, aus denen die Erprobung nicht erforderlich ist? Falls ja, welche?	Das Verfahren wurde in anderen Ländern (China, Korea) seit Jahren bei mehreren tausend Patient angewendet

### **III. Fragen zur Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll**

<b>Überlegungen und Fragen des G-BA</b>	<b>Einschätzung</b>
<b>Fragestellung</b>	
Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patienten mit HCC, bei denen Resektion, Radiofrequenzablation (RFA) und Transplantation nicht infrage kommen (Population), die Kombination aus transarterielle Chemoembolisation (TACE) gefolgt von USg-HIFU (Intervention) gegenüber der alleinigen TACE (Vergleichsintervention) das Gesamtüberleben verlängert (Endpunkt), so dass der Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode zulässig ist.	Kann man so machen. Aber wäre nicht eine Vergleichsstudie HIFU / RFA / Mikrowelle auch sinnvoll?
<b>Population</b>	
In der Erprobungsstudie sollen nur Patienten mit HCC untersucht werden, <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei denen weder eine Resektion,</li> <li>• noch eine RFA,</li> <li>• noch eine Transplantation</li> </ul> primär infrage kommt und die <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 bis 4 Tumorknoten,</li> <li>• keine extrahepatische Metastasierung,</li> <li>• keine Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium C</li> </ul> und <ul style="list-style-type: none"> <li>• maximal einen mäßigen Aszites</li> </ul> aufweisen.	Würde die Tumorzahl auf 1 oder max. 2 HCC beschränken, Größe 5-10 cm
<i>ergänzende Fragen:</i> Haben Sie eine andere Auffassung zur Studienpopulation? Wenn ja, wie soll die Studienpopulation definiert werden? Benennen Sie die indikationsspezifischen Ein- und Ausschlusskriterien.	Man muss unbedingt einen Wechsel des Studienarms vorsehen, wenn sich zeigt, dass die Therapie bei einem Pat. nicht anschlägt oder es zu einem Progress kommt (insbesonderer, da ja Endziel das Überleben!) ist
<b>Intervention und Vergleichsintervention</b>	
Die Studienbehandlung (Intervention) besteht in der primären Anwendung der TACE und im Abstand von wenigen Wochen daran anschließend der USg-HIFU.	Nein 1 Arm: 3x TACE, Abstand 6 Wochen. 2 Arm: TACE, innerhalb einer Woche HIFU
Die Vergleichsintervention ist die alleinige TACE.	Wobei TACE nicht gleich TACE ist. Embolisat, Chemotherapeutikum etc müssen genau definiert werden



Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Endpunkt (primär)</b>	
Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben.	Was ist, wenn in der Bildgebung Progress z.B. nach 6 Monaten? Wechsel Studienarm?
<b>Endpunkte (sekundär)</b>	
Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen die Dauer der Krankenhausaufenthalte, die Häufigkeit und die Schwere unerwünschter Ereignisse, sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. Weitere therapeutische Interventionen sind ebenfalls zu erfassen.	Plus Bildgebung (nach 3, 6, 12, 18, 24 Monaten), Labor (AFP)
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum/ Zeitrahmen der gesamten Studiendurchführung/ erforderliche Anzahl von Studienzentren</b>	
Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.	Es gibt in Deutschland nur 2 Einrichtungen (Bonn und in letzter Zeit Frankfurt). Zu überlegen wäre daher ggf. eine internationale europäische Studie, mit Beteiligung Mailand (Italien), Barcelona (spanien), Pleven (Bulgarien).
Die Personen, die die TACE anwenden müssen vollständig gegenüber der randomisierten Gruppenzuteilung verblindet sein. Die Endpunkterhebung muss soweit möglich verblindet erfolgen.	Geht nur bei der ersten TACE. Wie soll das im Verlauf gehen? Pat. weiss doch, wie er behandelt wurde.
Als Nachbeobachtungsdauer sind mindestens 12 Monate angedacht.	Überleben als Endpunkt? Besser 2 Jahre
<p><i>ergänzende Fragen:</i></p> <p>Welche Maßnahmen wären erforderlich um eine hochwertige Studie innerhalb von zwei Jahren durchzuführen? Wie viele Einrichtungen/ Studienzentren würden dafür voraussichtlich benötigt? Für wie hoch schätzen Sie die Zahl der Einrichtungen in Deutschland, die prinzipiell aufgrund der Verfügbarkeit der Methode für die Studienteilnahme in Frage kommen könnten?</p> <p>Wie hoch schätzen Sie die Zahl an Patientinnen und Patienten in Deutschland, die prinzipiell unter Berücksichtigung der gewählten Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie geeignet sind?</p>	<p>Es gibt in Deutschland nur 2 Einrichtungen (Bonn und in letzter Zeit Frankfurt). Zu überlegen wäre daher ggf. eine internationale europäische Studie, mit Beteiligung Mailand (Italien), Barcelona (spanien), Pleven (Bulgarien).</p> <p>Maßnahmen: Erstellung Studienprotokoll, Ethikantrag etc.</p>
<b>Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität</b>	
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der	Es muss eine Einrichtung sein, in der ein sonographische-gesteuertes HIFU Gerät zur Verfügung steht; derzeit gibt es in



<b>Überlegungen und Fragen des G-BA</b>	<b>Einschätzung</b>
Methode im Rahmen einer Studie zu stellen?	Deutschland nur 2 solcher Einrichtungen.
<b>Versorgungsrealität / Ergänzende Aspekte</b>	
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Ja
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.



#### **IV. Fragen zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie**

<b>Überlegungen und Fragen des G-BA</b>	<b>Einschätzung</b>
<b>Population</b>	
Die Population entspricht der, die in den Eckpunkten der Studie dargelegt ist, die den Nutzenbeleg erbringen soll. Die Population umfasst Patientinnen und Patienten, die mit der Methode behandelt werden, aber nicht im RCT teilnehmen.	Das Verfahren wurde in anderen Ländern (China, Korea) seit Jahren bei mehreren tausend Patient angewendet
<b>Intervention</b>	
Die zu erfassende Intervention entspricht der, die in den Eckpunkten der Studie dargelegt ist, die den Nutzenbeleg erbringen soll. Ergänzend ist auch die Kombinationsbehandlung erst USgHIFU, dann bei Bedarf TACE zu erfassen.	Was ist mit Sorafenib?
<b>Dokumentationsparameter</b>	
Folgende Parameter sind zu erfassen: <ul style="list-style-type: none"><li>- Gesamtüberleben,</li><li>- Dauer der Krankenhausaufenthalte,</li><li>- Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse,</li><li>- gesundheitsbezogene Lebensqualität.</li></ul> Sofern vorhanden, sind validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden. Als wesentliche Störvariablen sind zudem Alter, Geschlecht, Tumorstadium, die Schwere einer begleitenden Leberzirrhose und weitere Komorbiditäten zu erfassen.	Zusätzlich bildgebende Diagnostik, Labor (AFP etc)
<b>Studientyp</b>	
Die Studie ist als prospektive, nicht-vergleichende Beobachtungsstudie durchzuführen.	ja
<b>Ergänzende Aspekte</b>	
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

## **V. Studienkosten und Kostenbeteiligung**

Beruhet die technische Anwendung der Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, darf der G-BA einen Beschluss zur Erprobung nur dann fassen, wenn sich die Hersteller dieses Medizinprodukts oder Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter der Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, zuvor gegenüber dem G-BA bereit erklären, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung einschließlich derjenigen zur Erstellung des Studienprotokolls (sogenanntes Studienoverhead; im Folgenden: Overheadkosten) in angemessenem Umfang zu übernehmen (§ 137e Absatz 6 SGB V).

Im Falle der hier zu planenden Studie trifft es zu, dass die technische Anwendung der gegenständlichen Behandlungsmethode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht.

Der Kostenanteil ist als angemessen anzusehen, wenn die beteiligten Unternehmen jeweils den Anteil der Overheadkosten tragen, welcher auf die Untersuchung der Methode unter Verwendung der von ihnen hergestellten oder angebotenen Medizinprodukte entfällt. Zu diesem Anteil zählen bei Vergleichsstudien auch die (bei mehreren zu vergleichenden Methoden: anteiligen) Overheadkosten bezüglich der Untersuchung der Vergleichsintervention. Beteiligen sich mehrere Unternehmen an der Finanzierung einer Methode, deren technische Anwendung auf dem Einsatz desselben Medizinprodukts beruht, so werden die Overheadkosten nach gleichen Anteilen auf diese Beteiligten verteilt.

Die nach dieser Aufteilung grundsätzlich zu tragenden Kosten können, soweit sie nicht die Kosten zur Erstellung des Studienprotokolls betreffen, auf Antrag ermäßigt werden. Eine solche Ermäßigung ist vorgesehen zum einen für kleine und mittelständische Unternehmen und zum anderen für die Erprobung von Methoden, deren Anwendung auf seltene Erkrankungen beschränkt ist. Die Kostenanteile der übrigen beteiligten Unternehmen bleiben von einer danach verminderten Kostentragung unberührt.

<b>Erste Schätzung der Overheadkosten</b>		<b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b>
der Erprobungsstudie für den Nutzenbeleg	<p>Die Schätzung der für die Studie erforderlichen Fallzahl N beruht auf einer zweiseitig formulierten Überlegenheits-Fragestellung und folgenden Festlegungen und Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikanzniveau (<math>\alpha</math>): Als Signifikanzniveau wird <math>\alpha = 5\%</math> zweiseitig festgelegt.</li> <li>• Power (<math>1-\beta</math>): Die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art, <math>\beta</math>, wird auf <math>10\%</math> festgelegt, sodass die Power bei <math>90\%</math> liegt.</li> <li>• Unterschied in den Gesamtüberlebensraten: Es wird für die Vergleichsintervention eine Überlebensrate von <math>50\%</math> nach 6 Monaten angenommen. Für das Hazard Ratio (HR) wird ein Wert von <math>0,50</math> angenommen. Dies entspricht einer Überlebensrate nach 6 Monaten von ca. <math>71\%</math> im Interventionsarm.</li> </ul>	Schätzen Sie diese Kosten für realistisch ein? Mit welcher Kostenhöhe ist zu rechnen?



Erste Schätzung der Overheadkosten		Wie lautet Ihre Einschätzung?
	<p>Auf der Basis der obigen Annahmen und eines 1-jährigen Rekrutierungszeitraums ergibt sich rechnerisch für eine Auswertung über die Zeit bis zum ersten Ereignis (Log-rank-Test) eine Fallzahl von 57 Patientinnen und Patienten pro Gruppe, die in die Studie aufzunehmen sind (Gesamtfallzahl: 114 Patientinnen und Patienten).</p> <p>Es handelt sich um eine Studie mit geringer Fallzahl und normalem Aufwand, für die sich ein studien-spezifischer Aufwand in Höhe von etwa 6500 € je Teilnehmer beziffern lässt.</p> <p>Auf der Basis der vorgenannten Annahmen ergibt sich eine Schätzung der Overheadkosten von 700 000 €.</p>	
der flankierenden Beobachtungsstudie	<p>Der G-BA hat noch keine Schätzung der Studienkosten für die flankierende Beobachtungsstudie vorgenommen.</p>	<p>Wie hoch schätzen Sie die Kosten pro Patientin oder Patient in der flankierenden Beobachtungsstudie ein? Wie hoch schätzen Sie ungefähr die Patientenzahl ein, die nicht im RCT, sondern im Rahmen der zeitgleichen laufenden flankierenden Beobachtungsstudie untersucht wird?</p>
	<p><i>ergänzende Fragen:</i></p> <p>Mit welchen studienbedingten Mehrkosten durch die Begleitstudie (Studienoverheadkosten) ist in Bezug auf die zu erhebenden flankierenden Daten zu rechnen (pro zusätzliches Studienzentrum oder pro zusätzlichem Patient im Studienzentrum nach Abschluss der Rekrutierung für die eigentliche Erprobung)? Inwiefern sind diese Mehrkosten durch die gewonnenen zusätzlichen Erkenntnisse zu rechtfertigen?</p>	<p>Eigentlich gibt es genügend Studien aus Fernost</p>

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls beim nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinom

### Hintergrund

Am 16. März 2017 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Ergebnis der Bewertung einer neuen Behandlungsmethode mit einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse gemäß § 137h Absatz 1 SGB V festgestellt, dass der Nutzen des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls (USg-HIFU) zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC) noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Die Gründe für die Entscheidung sind auf der Internetseite des G-BA abrufbar.<sup>1</sup>

Mit der vorgenannten Potenzialfeststellung hat der G-BA die Beratungen über die hier gegenständliche Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V aufgenommen. In dieser Richtlinie legt der G-BA die Eckpunkte einer klinischen Studie fest, die dazu dienen soll, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der USg-HIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren HCC zu gewinnen.

Die die Beratungen zur gegenständlichen Erprobungs-Richtlinie auslösende Potenzialfeststellung basiert jedoch allein auf den für die Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V von Krankenhäusern und Herstellern übermittelten und ggf. ergänzten Informationen. Die Prüfung, ob diese Informationen vollständig sind, wird derzeit im Rahmen einer systematischen Erfassung und Bewertung der Evidenz durchgeführt. Von diesem Prüfergebnis ist abhängig zu machen, ob die geplante Erprobung tatsächlich erforderlich ist. Der Verzicht auf eine Erprobung ist beispielsweise dann möglich, wenn der G-BA in der systematischen Überprüfung Kenntnis von zusätzlichen Informationen erlangt, aus denen hervorgeht, dass

- der Nutzen der o. g. Methode als hinreichend belegt anzusehen ist,
- sie kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie als schädlich oder unwirksam anzusehen ist, oder
- Studien laufen oder in Planung sind, welche geeignet sind, die zur Bewertung des Nutzens notwendigen Erkenntnisse zu generieren.

### Anforderungen an die Erprobung

Im Gesetz und in der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) sind Anforderungen definiert, die der G-BA bei der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie zu berücksichtigen hat.

---

<sup>1</sup> Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h SGB V: USg-HIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbare hepatozellulären Karzinoms, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2882/> (Zugriff am 6. April 2017).

So ist festgelegt, dass der G-BA in der Erprobungs-Richtlinie verschiedene Formen der Beteiligung vorzusehen hat. Während es notwendig sein kann, dass eine erforderliche Anzahl von Krankenhäusern an einer randomisierten, kontrollierten Studie teilnimmt, die den Nutzenbeleg erbringen soll, können – wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der vom G-BA vorgesehenen Studie zum Nutznachweis im engeren Sinne beteiligen und insoweit weitere Krankenhäuser insbesondere aus methodischen Gründen nicht an dieser Studie teilnehmen können – andere Krankenhäuser im Rahmen derselben Erprobung im Sinne einer Beobachtungsstudie flankierende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit liefern und damit ihrer Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung nachkommen (vgl. 2. Kapitel § 37 Absatz 7 Verfo).

Außerdem haben die Anforderungen an die Erprobung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu gewährleisten (§ 137h Absatz 4 Satz 6 SGB V).

Hinsichtlich der Dauer ist vorgegeben, dass die Erprobung in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen ist, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist (§ 137h Absatz 4 Satz 7 SGB V).

### **Ziele des Verfahrens zur Abgabe einer ersten Einschätzung**

In Ergänzung zur vorgenannten systematischen Überprüfung der Evidenz ist der G-BA zum einen daran interessiert, ob Ihnen ggf. Informationen vorliegen, die die Durchführung der Erprobung entbehrlich machen.

Vorbehaltlich der diesbezüglich noch ausstehenden Entscheidung, ruft der G-BA Sie zum anderen bereits jetzt dazu auf, auch eine erste Einschätzung zu den Eckpunkten der beiden vorbezeichneten Formen von Erprobungsstudien abzugeben. Dafür legt der G-BA seine ersten Überlegungen zu den Studieneckpunkten offen. Die Überlegungen basieren auf Vorschlägen zur Konzipierung der Erprobungsstudie des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und den Beratungen im G-BA.<sup>2</sup> Es werden sowohl Überlegungen zu den Eckpunkten der Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll, als auch der Studie zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie dargelegt. Bitte beziehen Sie bei Ihren Einschätzungen auch die Anforderungen an die Erprobung (Berücksichtigung der Versorgungsrealität und Abschluss der Erprobung in der Regel in zwei Jahren) mit ein.

### **Praktische Hinweise zur Abgabe einer ersten Einschätzung**

Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen. Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (s. Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

---

<sup>2</sup> IQWiG-Berichte – Nr. 481, <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/h16-02d-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-bei-boesartigen-neubildungen-der-leber-und-der-intrahepatischen-gallengange-bewertung-gemass-137h-sgb-v.7718.html> (Zugriff am 6. April 2017)

# Fragebogen

## I. Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Vom Hersteller autorisiert

## II. Fragen zur Erforderlichkeit der Erprobung

Frage	Einschätzung
Kennen Sie zusätzliche Informationen, die für die Bewertung des Nutzens oder des Potenzials der USg-HIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren HCC relevant sind und die der G-BA nicht in die Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V <sup>1</sup> einbezogen hat? Falls ja, welche?	Es sind uns keine zusätzliche Informationen bekannt
Kennen Sie laufende oder geplante Studien, welche geeignet sind, die zur Bewertung des Nutzens der Methode notwendigen Erkenntnisse zu generieren? Falls ja, welche?	Nein
Kennen Sie andere Gründe, aus denen die Erprobung nicht erforderlich ist? Falls ja, welche?	Nein

### **III. Fragen zur Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll**

Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Fragestellung</b>	
<p>Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patienten mit HCC, bei denen Resektion, Radiofrequenzablation (RFA) und Transplantation nicht infrage kommen (Population), die Kombination aus transarterielle Chemoembolisation (TACE) gefolgt von USg-HIFU (Intervention) gegenüber der alleinigen TACE (Vergleichsintervention) das Gesamtüberleben verlängert (Endpunkt), so dass der Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode zulässig ist.</p>	<p>Wir stimmen der Fragenstellung zu. Jedoch schlagen wir folgendes Protokoll vor.            Patienten mit Kombination HIFU + TACE: Eine TACE Sitzung plus HIFU nach einer Woche.            Patienten mit nur TACE: Drei TACE Sitzungen mit 4 Wochen Abstand zwischen die Therapie Sitzungen.</p>
<b>Population</b>	
<p>In der Erprobungsstudie sollen nur Patienten mit HCC untersucht werden,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei denen weder eine Resektion,</li> <li>• noch eine RFA,</li> <li>• noch eine Transplantation</li> </ul> <p>primär infrage kommt und die</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 bis 4 Tumorknoten,</li> <li>• keine extrahepatische Metastasierung,</li> <li>• keine Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium C</li> </ul> <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• maximal einen mäßigen Aszites</li> </ul> <p>aufweisen.</p>	<p>Bei der Anzahl und Größe von Tumorknoten schlagen wir vor, maximal 3 Tumore mit einer Größe zwischen 3- 10cm auszuwählen</p> <p>Alle anderen Parameter finden wir angemessen.</p>
<p><i>ergänzende Fragen:</i>            Haben Sie eine andere Auffassung zur Studienpopulation? Wenn ja, wie soll die Studienpopulation definiert werden? Benennen Sie die indikationsspezifischen Ein- und Ausschlusskriterien.</p>	<p>Ohne weiteren Kommentar</p>
<b>Intervention und Vergleichsintervention</b>	
<p>Die Studienbehandlung (Intervention) besteht in der primären Anwendung der TACE und im Abstand von wenigen Wochen daran anschließend der USg-HIFU.</p>	<p>Aua unserer Sicht, wie oben beschrieben, sollte die Vergleichsintervention wie folgt sein: Patienten mit Kombination HIFU + TACE: Eine TACE Sitzung plus HIFU nach einer Woche.            Patienten mit nur TACE: Drei TACE Sitzungen mit 4 Wochen Abstand zwischen die Therapie Sitzungen</p>
<p>Die Vergleichsintervention ist die alleinige TACE.</p>	<p>Ohne weiteren Kommentar</p>



Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Endpunkt (primär)</b>	
Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben.	Ohne weiteren Kommentar
<b>Endpunkte (sekundär)</b>	
Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen die Dauer der Krankenhausaufenthalte, die Häufigkeit und die Schwere unerwünschter Ereignisse, sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. Weitere therapeutische Interventionen sind ebenfalls zu erfassen.	Angemessen. Zusätzlich zu diesen sekundären Endpunkten schlagen wir Labor sowie Bildgebung vor.
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum/ Zeitrahmen der gesamten Studiendurchführung/ erforderliche Anzahl von Studienzentren</b>	
Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.	Ohne weiteren Kommentar
Die Personen, die die TACE anwenden müssen vollständig gegenüber der randomisierten Gruppenzuteilung verblindet sein. Die Endpunkterhebung muss soweit möglich verblindet erfolgen.	Wegen des großen Unterschieds im Ablauf von beiden Therapien wird eine Verblindung nur bis zum erste TACE möglich sein.
Als Nachbeobachtungsdauer sind mindestens 12 Monate angedacht.	Ohne weiteren Kommentar
<p><i>ergänzende Fragen:</i></p> <p>Welche Maßnahmen wären erforderlich um eine hochwertige Studie innerhalb von zwei Jahren durchzuführen? Wie viele Einrichtungen/ Studienzentren würden dafür voraussichtlich benötigt? Für wie hoch schätzen Sie die Zahl der Einrichtungen in Deutschland, die prinzipiell aufgrund der Verfügbarkeit der Methode für die Studienteilnahme in Frage kommen könnten?</p> <p>Wie hoch schätzen Sie die Zahl an Patientinnen und Patienten in Deutschland, die prinzipiell unter Berücksichtigung der gewählten Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie geeignet sind?</p>	<p>Es sollten nur qualifizierte Kliniken, die von Hersteller geschult sind, teilnehmen. In Deutschland haben wir 2 Zentren: Radiologische Universitätsklinik Bonn FE Innere Medizin Sigmund-Freud-Str. 25 53127 Bonn</p> <p>Universitätsklinikum Frankfurt Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie Haus 23C Untergeschoss Theodor-Stern-Kai 7 60590 Frankfurt am Main</p> <p>Interessant wäre auch die Möglichkeit einer europäischen Erprobungsstudie.</p> <p>Istituto Europeo di Oncologia - via Ripamonti 435 Milano, Italien</p> <p>Hospital Universitario Mútua Terrassa - Plaça del Doctor Robert, 5, 08221 Terrassa, Barcelona, Spanien</p>



Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
	Beide Zentren haben fast 10 Jahre Erfahrungen
<b>Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität</b>	
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen?	Es sollten USgHIFU Zentren sein, die vom Hersteller geschult sind.
<b>Versorgungsrealität / Ergänzende Aspekte</b>	
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Ja
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Ohne weiteren Kommentar

#### IV. Fragen zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie

Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<p><b>Population</b></p> <p>Die Population entspricht der, die in den Eckpunkten der Studie dargelegt ist, die den Nutzenbeleg erbringen soll.</p> <p>Die Population umfasst Patientinnen und Patienten, die mit der Methode behandelt werden, aber nicht im RCT teilnehmen.</p>	<p>Das hepatozelluläre Karzinom macht ungefähr 80% der primären malignen Lebertumore bei Erwachsenen aus und ist damit die häufigste Form des Leberkrebses. Das HCC ist die fünfthäufigste Tumorentität weltweit und die dritthäufigste krebsbedingte Todesursache (Parkin, 2001). Jährlich erkranken mehr als 620000 Menschen an primärem Leberkrebs, fast genauso viele (600000) sterben daran. Während in Europa und Nordamerika die Erkrankungsraten bei unter 5 Fällen pro 100000 Einwohnern liegen, erkranken in manchen Regionen Chinas bis zu 100 von 100000 Einwohnern am hepatozellulären Karzinom (Ferlay et al., 2004). Damit werden allein in China mehr als die Hälfte der weltweiten HCC-Erkrankungen diagnostiziert.</p> <p>Aus unserer Herstellersicht ist es nicht zwingend erforderlich, eine Beobachtungsstudie eines ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinomen durchzuführen.</p> <p>Das USgHIFU System hat bereits eine große Anzahl an wissenschaftlichen belegten Studien für das hepatozelluläre Karzinom.</p>
<p><b>Intervention</b></p> <p>Die zu erfassende Intervention entspricht der, die in den Eckpunkten der Studie dargelegt ist, die den Nutzenbeleg erbringen soll.</p> <p>Ergänzend ist auch die Kombinationsbehandlung erst USgHIFU, dann bei Bedarf TACE zu erfassen.</p>	<p>Ohne weiteren Kommentar</p>



Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Dokumentationsparameter</b>	
<p>Folgende Parameter sind zu erfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Gesamtüberleben,</li><li>- Dauer der Krankenhausaufenthalte,</li><li>- Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse,</li><li>- gesundheitsbezogene Lebensqualität.</li></ul> <p>Sofern vorhanden, sind validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.</p> <p>Als wesentliche Störvariablen sind zudem Alter, Geschlecht, Tumorstadium, die Schwere einer begleitenden Leberzirrhose und weitere Komorbiditäten zu erfassen.</p>	<p>Angemessen.</p> <p>Zusätzlich schlagen wir Labor sowie Bildgebung vor?</p>
<b>Studientyp</b>	
Die Studie ist als prospektive, nicht-vergleichende Beobachtungsstudie durchzuführen.	Ohne weiteren Kommentar
<b>Ergänzende Aspekte</b>	
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Ohne weiteren Kommentar

## **V. Studienkosten und Kostenbeteiligung**

Beruhet die technische Anwendung der Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, darf der G-BA einen Beschluss zur Erprobung nur dann fassen, wenn sich die Hersteller dieses Medizinprodukts oder Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter der Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, zuvor gegenüber dem G-BA bereit erklären, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung einschließlich derjenigen zur Erstellung des Studienprotokolls (sogenanntes Studienoverhead; im Folgenden: Overheadkosten) in angemessenem Umfang zu übernehmen (§ 137e Absatz 6 SGB V).

Im Falle der hier zu planenden Studie trifft es zu, dass die technische Anwendung der gegenständlichen Behandlungsmethode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht.

Der Kostenanteil ist als angemessen anzusehen, wenn die beteiligten Unternehmen jeweils den Anteil der Overheadkosten tragen, welcher auf die Untersuchung der Methode unter Verwendung der von ihnen hergestellten oder angebotenen Medizinprodukte entfällt. Zu diesem Anteil zählen bei Vergleichsstudien auch die (bei mehreren zu vergleichenden Methoden: anteiligen) Overheadkosten bezüglich der Untersuchung der Vergleichsintervention. Beteiligen sich mehrere Unternehmen an der Finanzierung einer Methode, deren technische Anwendung auf dem Einsatz desselben Medizinprodukts beruht, so werden die Overheadkosten nach gleichen Anteilen auf diese Beteiligten verteilt.

Die nach dieser Aufteilung grundsätzlich zu tragenden Kosten können, soweit sie nicht die Kosten zur Erstellung des Studienprotokolls betreffen, auf Antrag ermäßigt werden. Eine solche Ermäßigung ist vorgesehen zum einen für kleine und mittelständische Unternehmen und zum anderen für die Erprobung von Methoden, deren Anwendung auf seltene Erkrankungen beschränkt ist. Die Kostenanteile der übrigen beteiligten Unternehmen bleiben von einer danach verminderten Kostentragung unberührt.

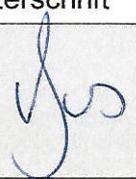
<b>Erste Schätzung der Overheadkosten</b>		<b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b>
der Erprobungsstudie für den Nutzenbeleg	<p>Die Schätzung der für die Studie erforderlichen Fallzahl N beruht auf einer zweiseitig formulierten Überlegenheits-Fragestellung und folgenden Festlegungen und Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikanzniveau (<math>\alpha</math>): Als Signifikanzniveau wird <math>\alpha = 5\%</math> zweiseitig festgelegt.</li> <li>• Power (<math>1-\beta</math>): Die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art, <math>\beta</math>, wird auf <math>10\%</math> festgelegt, sodass die Power bei <math>90\%</math> liegt.</li> <li>• Unterschied in den Gesamtüberlebensraten: Es wird für die Vergleichsintervention eine Überlebensrate von <math>50\%</math> nach 6 Monaten angenommen. Für das Hazard Ratio (HR) wird ein Wert von <math>0,50</math> angenommen. Dies entspricht einer Überlebensrate nach 6 Monaten von ca. <math>71\%</math> im Interventionsarm.</li> </ul>	Zusätzlich möchten wir einen erfahrenen Studiendesigner hinzuziehen.



Erste Schätzung der Overheadkosten		Wie lautet Ihre Einschätzung?
	<p>Auf der Basis der obigen Annahmen und eines 1-jährigen Rekrutierungszeitraums ergibt sich rechnerisch für eine Auswertung über die Zeit bis zum ersten Ereignis (Log-rank-Test) eine Fallzahl von 57 Patientinnen und Patienten pro Gruppe, die in die Studie aufzunehmen sind (Gesamtfallzahl: 114 Patientinnen und Patienten).</p> <p>Es handelt sich um eine Studie mit geringer Fallzahl und normalem Aufwand, für die sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 6500 € je Teilnehmer beziffern lässt.</p> <p>Auf der Basis der vorgenannten Annahmen ergibt sich eine Schätzung der Overheadkosten von 700 000 €.</p>	
der flankierenden Beobachtungsstudie	<p>Der G-BA hat noch keine Schätzung der Studienkosten für die flankierende Beobachtungsstudie vorgenommen.</p>	Wie hoch schätzen Sie die Kosten pro Patientin oder Patient in der flankierenden Beobachtungsstudie ein? Wie hoch schätzen Sie ungefähr die Patientenzahl ein, die nicht im RCT, sondern im Rahmen der zeitgleichen laufenden flankierenden Beobachtungsstudie untersucht wird?
	<p><i>ergänzende Fragen:</i></p> <p>Mit welchen studienbedingten Mehrkosten durch die Begleitstudie (Studienoverheadkosten) ist in Bezug auf die zu erhebenden flankierenden Daten zu rechnen (pro zusätzliches Studienzentrum oder pro zusätzlichen Patient im Studienzentrum nach Abschluss der Rekrutierung für die eigentliche Erprobung)? Inwiefern sind diese Mehrkosten durch die gewonnenen zusätzlichen Erkenntnisse zu rechtfertigen?</p>	Ohne weiteren Kommentar



<b>Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach</b> für die wissenschaftliche Begleitung und Auswertung einer Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinomen		
<b>Unternehmen</b>		
Name		
Medicor Medical Supplies GmbH -Hologic/ Haifu Chongqing Haifu Medical Technology Co. Ltd.		
Anschrift		
Heinrich-Hertz-Straße 6, 50170 Kerpen, Deutschland No. 1 Qingsong Rd. Renhe, Yubei District, 401121 Chongqing-China		
Produkt		
Haifu® Model JC Therapiesystem für die extrakorporale Tumortherapie mit hochfokussiertem Ultraschall		
<b>Kontaktperson</b>		
Name, Vorname		
Herr Dipl.-Ing. Heinz Gerhards/Herr Xiang Peng		
Anschrift		
Heinrich-Hertz-Straße 6, 50170 Kerpen, Deutschland No. 1 Qingsong Rd. Renhe, Yubei District, 401121 Chongqing-China		
E-Mail		
<a href="mailto:gerhards@medicor.de">gerhards@medicor.de</a> / <a href="mailto:pengx@hifu.cn">pengx@hifu.cn</a>		
Telefon- und Telefaxnummer		
Tel.: +49 2273-980812 Fax: 02273-980899 / Tel: 0086-023-67886199		

Hiermit erklärt sich das vorgenannte Unternehmen in Kenntnis der Regelungen des 2. Kapitels Verfo gemäß § 137e Absatz 6 SGB V in Verbindung mit 2. Kapitel § 27 Absatz 2 Satz 1 Verfo dem Grunde nach bereit, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung für die Erprobung der vorgenannten Methode in angemessener Höhe zu übernehmen.		
Ort, Datum	Name in Druckbuchstaben	Unterschrift
Kerpen, 2. Juni 2017	Dipl.-Ing. Winfried Backes	
Hiermit erklärt sich das vorgenannte Unternehmen damit einverstanden, dass allen anderen Unternehmen, die eine zulässige Erklärung zur Übernahme der Kosten dem Grunde nach für die Erprobung der vorgenannten Methode abgegeben haben, seine vorliegende Erklärung übermittelt werden darf (freiwillige Angabe).		
Ort, Datum	Name in Druckbuchstaben	Unterschrift
Kerpen, 2. Juni 2017	Dipl.-Ing. Winfried Backes	

## 2 Stellungnahmeverfahren zum Beschlussentwurf für eine Erprobungs-Richtlinie

### 2.1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 13. Juli 2017 den in Kapitel 2.4.1 aufgeführten Institutionen/Organisationen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme für dieses Beschlussvorhaben erteilt.

Folgenden Organisationen ist Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu geben:

- Bundesärztekammer gemäß §91 Absatz 5 SGB V,
- Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V.

Der UA MB hat folgende weitere Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Einschlägigkeit der in Kapitel 2.4.1 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V (Sitzung am 29. Juni 2017)
- Betroffenheit des in Kapitel 2.4.1 genannten Medizinprodukteherstellers gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 HS 2 SGB V: Chongqing Haifu Medical Technology Co. Ltd. (Sitzung am 29. Juni 2017).

### 2.2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 13.07.2017 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen (s. Kapitel 2.4.3) wurden den Stellungnahmeberechtigten am 13.07.2017 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von vier Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

### 2.3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist.

### 2.4 Übersicht

#### 2.4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde

In der nachfolgenden Tabelle sind die Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme gegeben wurde, aufgelistet und sofern eine solche abgegeben wurde, wurde dies unter Angabe des Eingangsdatums vermerkt.

<b>Stellungnahmeberechtigte</b>	<b>Eingang der Stellungnahme</b>	<b>Bemerkungen</b>
Bundesärztekammer (BÄK)	10.10.2017	Verzicht
<b>Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften</b>		
<b>vom G-BA bestimmt</b>		
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)		
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)		
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)		
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)		
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)		
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	28.07.2017 (verfristet)	
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)		
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)		
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)		
Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM)	09.08.2017	Verzicht auf mündliche Stellungnahme
<b>von AWMF bestimmt</b>		
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)		
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)		
<b>Einschlägige, nicht in AWMF organisierte Fachgesellschaften</b>		
-		
<b>Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V</b>		
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland)		

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesverband der Hörgeräte-Industrie e.V. (BVHI)		
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)		
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)		
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)		
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.		
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)		
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)		
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)		
Verband CPM Therapie e.V.		
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)		
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)		
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)		
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)		
Zentralvereinigung medizintechnischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)		
<b>Betroffene Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V</b>		
Chongqing Haifu Medical Technology Co. Ltd.		

#### 2.4.2 Nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen

Es wurden unaufgefordert keine Positionierungen abgegeben.

## 2.5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

In das Stellungnahmeverfahren wurden die folgenden Unterlagen gegeben:

- Beschlussentwurf
- Tragende Gründe
- Formular zur Abgabe einer Stellungnahme

# Beschlussentwurf



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokus- sierten Ultraschalls bei nicht chirurgisch behan- delbaren hepatozellulären Karzinomen**

Vom Beschlussdatum

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ folgende Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls (USg-HIFU) zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinomen (HCC) beschlossen:

- I. Die Richtlinie zur Erprobung des USg-HIFU zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinomen wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie

Des Gemeinsamen Bundesausschusses

zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls  
zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinomen (Erp-RL-  
USg-HIFU-HCC)

### **1. Abschnitt    Allgemeine Vorgaben**

#### **§ 1    Zielsetzung und Beteiligung**

(1) Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls (USg-HIFU) zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinomen (HCC) durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach § 135 Absatz 1 und § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden.

(2) Die Erprobung muss sich aus zwei Teilstudien zusammensetzen, einer randomisiert kontrollierten Studie gemäß dem 2. Abschnitt (Teilstudie RCT), die den Nutzenbeleg erbringen soll, sowie einer Studie im Sinne eines beobachtenden Ansatzes gemäß dem 3. Abschnitt (Teilstudie Beobachtung), mit der

<b>DKG/KBV/PatV</b>	<b>GKV-SV</b>
flankierende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit generiert werden sollen.	unter forschungspraktischen Erwägungen flankierende Daten zu unerwünschten Ereignissen und zur Sicherheit generiert werden sollen.

(3) Krankenhäuser, die den USg-HIFU zur Behandlung von HCC zu Lasten der Krankenkassen erbringen wollen, sind verpflichtet, an der Erprobung teilzunehmen. Dies erfolgt durch Teilnahme an mindestens einer der beiden durch die Abschnitte 2 und 3 beschriebenen Teilstudien. Krankenhäuser, welche an der Teilstudie RCT teilnehmen, erhalten auch die Möglichkeit, an der Teilstudie Beobachtung teilzunehmen.

DKG/KBV	GKV-SV/PatV
Eine ausschließliche Teilnahme an der Teilstudie Beobachtung ist erst dann möglich, wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der Teilstudie RCT beteiligen und insoweit weitere Krankenhäuser – insbesondere aus methodischen Gründen – nicht an der Teilstudie RCT teilnehmen können.	Ein Einschluss von Patientinnen und Patienten in die Teilstudie Beobachtung ist erst dann möglich, wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der Teilstudie RCT beteiligen und der Abschluss der Teilstudie RCT aufgrund des Rekrutierungsverlaufs innerhalb von zwei Jahren absehbar ist.

(4) Die notwendigen Teilstudien gemäß Abschnitt 2 und 3 sollen durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden.

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
Damit Krankenhäuser die Teilnahmeverpflichtung gemäß § 137h Absatz 4 Satz 5 SGB V erfüllen können, hat die unabhängige wissenschaftliche Institution allen Krankenhäusern in Deutschland, die den USg-HIFU zur Behandlung von HCC einsetzen wollen, die Möglichkeit einer Teilnahme an der Erprobung einzuräumen.	Kein Krankenhaus, das in der Lage ist, den USg-HIFU zur Behandlung von HCC unter Berücksichtigung der in dieser Richtlinie festgelegten Anforderungen zu erbringen, darf von einer Teilnahme an der Erprobung ausgeschlossen werden.

Die Ausgestaltung der Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auf der Basis des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. Bei der Erstellung des Studienprotokolls sind die Vorschläge der an den Kosten beteiligten Unternehmer zu berücksichtigen; das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist zu beachten. Bei der Konzeption der Erprobung ist daneben auch zu berücksichtigen, dass diese gemäß § 137h Absatz 4 Satz 7 SGB V in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen ist, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist. Sofern im vorliegenden Fall auch bei Straffung des Verfahrens eine längere Erprobungszeit für erforderlich erachtet wird, ist dies gegenüber dem G-BA anzuzeigen und zu begründen.

## § 2 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

(1) Die Studienzentren müssen die in Anlage I definierten Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung erfüllen.

(2) Die Behandlung erfolgt gemäß dem Studienprotokoll, welches unter Berücksichtigung aller erforderlichen anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erstellt wurde.

(3) Das Studienprotokoll ist zu veröffentlichen. Die Registrierung der Studie muss in mindestens einem einschlägigen Register für klinische Studien erfolgen. Es ist ein für beide Teilstudien gemeinsamer Abschlussbericht vorzulegen. Die Ergebnisse der Teilstudien sind umfassend nach Abschluss der Studie öffentlich zugänglich zu machen. Hierzu sind die Ergebnisse der Erprobung spätestens drei Monate nach Abnahme des Abschlussberichts durch den

G-BA von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sogenannte Peer-Review) unterzogen werden, einzureichen.

(4) Nähere Bestimmungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution entsprechend dem 2. Kapitel § 25 VerFO vertraglich festgelegt werden.

(5) Patientinnen und Patienten, die auch für eine Teilnahme an der Teilstudie RCT gemäß Abschnitt 2 in Frage kommen, sind vor Einschluss in die Teilstudie Beobachtung über die Möglichkeit zur Teilnahme an der Teilstudie RCT zu informieren.

## **2. Abschnitt    Eckpunkte der Teilstudie RCT**

### **§ 3    Fragestellung**

Die Teilstudie RCT soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit HCC, bei denen Resektion, Radiofrequenzablation (RFA) und Transplantation oder andere kurativ intendierte Verfahren nicht in Frage kommen (Population), die Kombination aus transarterieller Chemoembolisation (TACE) gefolgt von USg-HIFU (Intervention) gegenüber der alleinigen TACE (Vergleichsintervention) das Gesamtüberleben verlängert (Endpunkt).

### **§ 4    Population**

(1) In die Teilstudie RCT sollen nur Patientinnen und Patienten mit HCC eingeschlossen werden, bei denen weder eine Resektion, noch eine RFA, noch eine Transplantation primär infrage kommt.

(2) Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Anzahl der Tumorknoten und Tumorgroße, Geschlecht, Alter, Komorbiditäten, Vorerkrankungen) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Absatz 1 ermöglicht wird. Bei der Definition der Einschlusskriterien bezüglich der Anzahl und Größe der Tumorknoten und der bestehenden Leberfunktion ist zu beachten, dass nach der Behandlung eine ausreichende Restfunktion der Leber erhalten bleiben soll.

### **§ 5    Intervention und Vergleichsintervention**

(1) Die Studienbehandlung (Intervention) besteht in der primären Anwendung der TACE und im Abstand von wenigen Wochen daran anschließend der USg-HIFU.

(2) Die Vergleichsintervention ist die alleinige TACE.

### **§ 6    Endpunkte**

(1) Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben.

(2) Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten,

<b>DKG/KBV/PatV</b>	<b>GKV-SV</b>
die Häufigkeit von Behandlungen mit TACE, der Zeitraum bis zur nächsten erforderlichen TACE,	

die Dauer der Krankenhausaufenthalte, der Schmerz, die Häufigkeit und die Schwere unerwünschter Ereignisse zu erfassen. Weitere therapeutische Interventionen sind ebenfalls zu erfassen.

(3) Für alle genannten patientenberichteten Endpunkte gilt, dass eindeutige Kriterien festzulegen und

GKV-SV/DKG/KBV	PatV
, sofern vorhanden, validierte Erhebungsinstrumente anzuwenden sind.	validierte Erhebungsinstrumente anzuwenden sind.

Die Erhebung weiterer Endpunkte ist jeweils zu begründen.

### § 7 Studientyp und Beobachtungszeitraum

(1) Die Teilstudie RCT ist als randomisierte, kontrollierte Studie zu konzipieren und durchzuführen. Im Studienkonzept sind wirksame Maßnahmen für eine erfolgreiche Rekrutierung zu benennen. Die Zahl der Studienzentren ist abhängig von der zu erwartenden Rekrutierung von Patientinnen und Patienten so zu planen, dass unter Berücksichtigung der medizinisch notwendigen und für die Erkenntnisgenerierung sinnvollen Nachbeobachtungszeit nach Absatz 3 die Studie innerhalb der gesetzlichen Frist von in der Regel zwei Jahren abgeschlossen werden kann. Die tatsächliche Rekrutierung ist engmaschig zu kontrollieren und bei unzureichendem Rekrutierungsverlauf sind geeignete Maßnahmen zur Verbesserung der Rekrutierung zu ergreifen. Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.

(2) Die Personen, die die Endpunkte erheben, müssen soweit möglich gegen die Intervention verblindet sein.

(3) Bei Studieneinschluss sind insbesondere die Ausgangswerte der Endpunktparameter und die Charakteristika der Patientenpopulation zu erfassen. Weitere Messzeitpunkte sind a priori festzulegen; dabei ist die Nachbeobachtungszeit so festzulegen, dass eine Aussage über eine hinreichend anhaltende Wirkung der Intervention, insbesondere hinsichtlich des primären Endpunkts, ermöglicht wird. Bei der Festlegung der Nachbeobachtungszeit ist auch die Vorgabe in § 1 Absatz 4 Satz 5 zu berücksichtigen.

## 3. Abschnitt Eckpunkte der Teilstudie Beobachtung

### § 8 Fragestellung

Die Teilstudie Beobachtung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob und in welchem Umfang bei Patientinnen und Patienten mit chirurgisch nicht behandelbarem HCC, bei denen weder eine Resektion, noch eine RFA, noch eine Transplantation oder andere kurativ intendierte Verfahren primär infrage kommen und die mit USg-HIFU behandelt werden,

DKG, PatV, KBV	GKV-SV
erwünschte und unerwünschte Ereignisse auftreten, um flankierend zur Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll, Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit des USg-HIFU bei der Behandlung des HCC zu erhalten.	seltene unerwünschte Ereignisse auftreten, um die in der Teilstudie RCT erhobenen Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit flankierend zu ergänzen.

## § 9 Population

In die Teilstudie Beobachtung sollen nur Patientinnen und Patienten mit HCC eingeschlossen werden, bei denen weder eine Resektion, noch eine RFA, noch eine Transplantation primär infrage kommt.

## § 10 Intervention

Die Studienbehandlung entspricht der in § 5 Absatz 1 genannten Intervention.

## § 11 Dokumentationsparameter

DKG/KBV	PatV	GKV-SV
(1) Die Dokumentationsparameter der Teilstudie Beobachtung sollen den Endpunkten der Teilstudie RCT gemäß § 6 entsprechen.		(1) In der Teilstudie Beobachtung sind entsprechend der Fragestellung in § 8 nur Parameter zu Sicherheit und unerwünschten Ereignissen zu dokumentieren.
(2) Sofern vorhanden, sind validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.	(2) Es sind validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.	

(3) Es sind zudem Alter, Geschlecht, Tumorstadium, die Schwere einer begleitenden Leberzirrhose und weitere Komorbiditäten zu erfassen.

## § 12 Studientyp und Studiendauer

Die Teilstudie Beobachtung ist als prospektive, nicht-vergleichende Beobachtungsstudie durchzuführen.

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
Die Rekrutierung ist zu beenden, sobald die Rekrutierung der Studie nach Abschnitt 2 beendet ist.	Mit der Aufnahme von Studienzentren in die Teilstudie Beobachtung darf erst begonnen werden, wenn nach § 7 Absatz 1 absehbar ist, dass die Rekrutierung in die Teilstudie RCT im ausreichenden Maße erfolgt und absehbar ist, dass diese innerhalb der gesetzlich vorgesehenen Frist von zwei Jahren abgeschlossen werden kann. Der Einschluss von Patientinnen und Patienten in die Teilstudie Beobachtung ist zu beenden, sobald die Teilstudie RCT, die den Nutzenbeleg liefern soll, beendet ist. Die Teilstudie RCT endet mit der letzten Datenerhebung der letzten Patientin.

## Anlage I

### Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
<p><b>§ 1 Strukturelle Anforderungen an das klinische Studienzentrum</b></p> <p>(1) Im durchführenden Studienzentrum ist eine bettenführende internistische Einrichtung (Klinik oder Fachabteilung) vorhanden.</p> <p>(2) Im durchführenden Studienzentrum ist eine bettenführende viszeralchirurgische Einrichtung (Klinik oder Fachabteilung) vorhanden.</p> <p>(3) Im durchführenden Studienzentrum ist eine radiologische Einrichtung vorhanden (auch in Kooperation), in der neben radiologischer Diagnostik auch interventionelle radiologische Maßnahmen durchgeführt werden.</p> <p>(4) Im durchführenden Studienzentrum besteht die Möglichkeit einer stationären intensivmedizinischen Betreuung.</p> <p>(5) Es besteht eine 24-stündige Erreichbarkeit des Studienzentrums.</p> <p><b>§ 2 Anforderungen an die Indikationsstellung</b></p> <p>Die Indikationsstellung erfolgt gemeinsam durch folgende Ärztinnen und Ärzte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie oder eine Fachärztin oder einen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie</li> <li>• eine Fachärztin oder einen Facharzt für Visceralchirurgie</li> <li>• eine Fachärztin oder einen Facharzt für Radiologie.</li> </ul> <p><b>§ 3 Anforderungen an die Durchführung der Intervention und Kontrollintervention</b></p> <p>(1) Die Durchführung des USg-HIFU erfolgt durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Radiologie oder eine Fachärztin oder</p>	<p><b>§ 1 Strukturelle Anforderungen an das Studienzentrum</b></p> <p>(1) Im durchführenden Studienzentrum sind die folgenden Fachabteilungen am Standort verfügbar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastroenterologie</li> <li>• Visceralchirurgie mit einem Schwerpunkt hepatobiliäre Chirurgie</li> <li>• Hämatonkologie</li> <li>• Intensivstation</li> <li>• Interventionelle Radiologie mit regelmäßiger Durchführung der Radiofrequenzablation und transarterieller Chemoembolisation von Lebertumoren und</li> <li>• Diagnostische Radiologie mit der Möglichkeit zu mehrphasischer Schnittbildgebung sowie kontrastmittelverstärktem MRT und CT</li> </ul> <p>(2) Das durchführende Studienzentrum arbeitet in Kooperation mit einem Lebertransplantationszentrum.</p> <p>(3) Im durchführenden Studienzentrum befindet sich eine hepatologische Ambulanz.</p> <p>(4) Eine fachärztliche Betreuung mit einer ununterbrochenen Verfügbarkeit für die Behandlung stationär behandelter Patientinnen und Patienten und für die ambulante Nachsorge der Patientinnen und Patienten muss gesichert sein (Rufbereitschaft möglich).</p> <p><b>§ 2 Strukturelle Anforderungen für die Postinterventionsphase</b></p> <p>Die Versorgung der Patientinnen und Patienten direkt nach dem Eingriff erfolgt stationär je nach Indikation auf einer gastroenterologischen Station oder einer Intensivstation.</p> <p><b>§ 3 Strukturelle Anforderungen für die ambulante Betreuung</b></p>

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
<p>einen Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie oder eine Fachärztin oder einen Facharzt für Viszeralchirurgie.</p> <p>(2) Die Durchführung des USg-HIFU erfolgt nur durch Ärztinnen und Ärzte, die zuvor entweder durch den Hersteller des USg-HIFU-Gerätes oder durch andere dazu befugte Personen geschult worden sind.</p> <p>(3) Die Durchführung der TACE erfolgt durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Radiologie mit mindestens zweijähriger Erfahrung in der Durchführung interventioneller radiologischer Prozeduren.</p> <p>(4) Die Versorgung der Patientinnen und Patienten nach dem Eingriff erfolgt stationär.</p> <p><b>§ 4 Strukturelle Anforderungen für die Betreuung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer in der Nachbeobachtungsphase</b></p> <p>Die studienspezifische Nachbetreuung erfolgt durch das Studienzentrum.</p> <p><b>§ 5 Sonstige Anforderungen</b></p> <p>Die Indikationsstellung und Durchführung der Intervention und Kontrollintervention erfolgt durch Fachärztinnen und Fachärzte mit abgeschlossener Weiterbildung in den jeweiligen Fachgebieten. Fachärztinnen und Fachärzte der entsprechenden Fachdisziplinen mit älteren als der im Beschluss genannten Bezeichnungen, die gemäß Übergangsbestimmungen dieser oder einer früheren (Muster-)Weiterbildungsordnung weitergeführt werden dürfen, erfüllen die Anforderungen ebenfalls.</p>	<p>(1) Die ambulante Betreuung, Nachbetreuung oder Nachsorge von Studienpatientinnen und -patienten erfolgt im Studienzentrum.</p> <p>(2) Für die ambulante Betreuungsphase muss für Patientinnen und Patienten mit krankheits- oder interventionsspezifischen Komplikationen sichergestellt sein, dass auf einer am Standort des Studienzentrums befindlichen gastroenterologischen, chirurgischen oder hämatonkologischen Station mit Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen Lebererkrankungen und Lebertumoren eine Wiederaufnahme der Patientin/ des Patienten möglich ist.</p> <p><b>§ 4 Anforderungen an die Durchführung der Intervention und Kontrollintervention</b></p> <p>(1) Die Entscheidung über die Indikationsstellung und Möglichkeit der Teilnahme an der Erprobung erfolgt im Rahmen einer regelmäßig stattfindenden Tumorkonferenz mit der folgenden personellen Zusammensetzung.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie mit Erfahrung in der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms,</li> <li>• Fachärztin oder Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie mit Erfahrung in der Hepatologie,</li> <li>• Fachärztin oder Facharzt für Viszeralchirurgie oder Fachärztin oder Facharzt für Chirurgie mit der Zusatz-Weiterbildung spezielle Viszeralchirurgie mit einer mindestens zweijährigen Erfahrung in der hepato biliären Chirurgie,</li> <li>• Fachärztin oder Facharzt für Radiologie mit einer mindestens zweijährigen Erfahrung in der Anwendung und Beurteilung aller empfohlenen bildgebenden und interventionellen Methoden der Diagnose und Therapie von Lebertumoren, insbesondere des HCC.</li> </ul>

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
	<p>(2) Die USg-HIFU durchführenden Ärztinnen und Ärzte sowie das an der Behandlung beteiligte nicht-ärztliche Personal müssen vor der ersten Anwendung der Methode eine Einweisung gemäß § 10 Abs. 1 und 2 MPBetrV durch den Hersteller des Medizinproduktes absolviert haben.</p> <p>(3) Die USg-HIFU darf nur durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Radiologie durchgeführt werden, die oder der die Methode mindestens zwanzigmal bei der Indikation angewandt hat.</p> <p>(4) Das Behandlungsteam besteht mindestens aus einer verantwortlichen Fachärztin oder einem verantwortlichen Facharzt für Radiologie, einer Fachärztin oder einem Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie, welche den unter Absatz 1, 2 und 4 genannten Anforderungen entsprechen.</p>

II. Die Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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 Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch- intensiven fokussierten Ultraschalls bei nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinomen**

Vom Beschlussdatum

### **Inhalt**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Hintergrund .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>Zu Abschnitt 1: Allgemeine Vorgaben.....</b>	<b>3</b>
2.2.1	Zu § 1: Zielsetzung und Beteiligung.....	3
2.2.2	Zu § 2: Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität... 6	6
<b>2.3</b>	<b>Zu Abschnitt 2: Eckpunkte der Teilstudie RCT.....</b>	<b>7</b>
2.3.1	Zu § 3: Fragestellung.....	7
2.3.2	Zu § 4: Population .....	7
2.3.3	Zu § 5: Intervention und Vergleichsintervention .....	8
2.3.4	Zu § 6: Endpunkte: .....	9
2.3.5	Zu § 7: Studientyp und Beobachtungszeitraum.....	9
<b>2.4</b>	<b>Zu Abschnitt 3: Eckpunkte der Teilstudie Beobachtung .....</b>	<b>10</b>
2.4.1	Zu § 8: Fragestellung.....	10
2.4.2	Zu § 9: Population .....	11
2.4.3	Zu § 10: Intervention.....	11
2.4.4	Zu § 11: Dokumentationsparameter.....	11
2.4.5	Zu § 12: Studientyp und Studiendauer.....	12
<b>2.5</b>	<b>Zu Anlage I: Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung.....</b>	<b>12</b>
<b>3.</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen.....</b>	<b>15</b>
<b>4.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung.....</b>	<b>15</b>
<b>5.</b>	<b>Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 Verfo .....</b>	<b>16</b>
<b>6.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>16</b>
<b>7.</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>16</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Wenn der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) feststellt, dass der Nutzen einer Methode unter Anwendung eines Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse zwar als noch nicht hinreichend belegt anzusehen ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, entscheidet er innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V (Erprobungs-Richtlinie, Erp-RL).

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

Krankenhäuser, die die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts zu Lasten der Krankenkassen erbringen wollen, sind verpflichtet, an einer Erprobung nach § 137e SGB V teilzunehmen. Die Anforderungen an die Erprobung haben unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu gewährleisten. Die Erprobung ist in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist (§ 137h Absatz 4 Satz 5, 6 und 7 SGB V).

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

### **2.1 Hintergrund**

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der weltweit fünfthäufigste Tumor. In Deutschland liegt die Inzidenz des HCC bei 9,2-10,7/100.000 für Männer und bei 1,6-3,6/100.000 für Frauen. In der Mehrzahl der Fälle tritt das HCC bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis B- oder C-Infektion oder bei toxischer Lebererkrankung und nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung mit oder ohne Leberzirrhose auf. Die beiden prognosebestimmenden Hauptfaktoren sind das Tumolvolumen und die Funktion des Leberrestgewebes, welche durch die begleitend bestehende Lebererkrankung (infektiös oder nicht-infektiös) wesentlich mitbestimmt wird. [Quelle: AWMF LL: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms; Version 1.0 – Mai 2013; AWMF-Registernummer: 032/053OL]. Anders als in Deutschland überwiegen in ostasiatischen Ländern die infektiösen Hepatitiden als Ursache für einen Leberschaden mit oder ohne Leberzirrhose bei HCC deutlich. Auch die Inzidenz des HCC ist dort höher.

In der Mehrzahl der Fälle wird das HCC in fortgeschrittenen Krankheitsstadien diagnostiziert. Als kurative Ansätze der Therapie werden die Resektion, die Transplantation oder die Radiofrequenzablation (RFA) angesehen. Letztere wird überwiegend bei kleinen inoperablen Tumoren und begrenzter Tumorzahl mit kurativer Intention eingesetzt. Ab einer bestimmten Tumgröße oder -zahl wird die transarterielle Chemoembolisation (TACE), teilweise gefolgt von einer RFA eingesetzt. Bei der TACE handelt es sich um ein zumeist mehrschrittiges Verfahren, wobei das Vorhandensein von Tumorrestgewebe bildgebend beurteilt und ggf. in Abwägung der Schädigung der Leberfunktion eine weitere Intervention durchgeführt wird.

Bei der Anwendung von ultraschallgesteuertem hoch-intensiven fokussierten Ultraschall (USg-HIFU) zur Behandlung des HCC wird therapeutisch wirksamer Ultraschall perkutan auf die Tumorknoten gerichtet. Hierdurch soll eine Koagulationsnekrose ausgelöst und somit das Tumorgewebe zerstört werden. Die Zielführung des therapeutischen Ultraschalls sowie die Kontrolle des Ablationsergebnisses durch die Ärztin oder den Arzt erfolgt dabei auf der Grundlage einer Bildgebung mittels Sonographie. Die Durchführung der USg-HIFU-Therapie

zur Behandlung des HCC wird in Allgemeinanästhesie empfohlen. Die Länge der Therapiesitzungen lag in einer der potenzialbegründenden Studien bei eher kleinen Tumoren im Median bei 4,9 Stunden (Wu 2005). Auch die USg-HIFU-Therapie des HCC kann in Abhängigkeit von der Größe, Lage und Zahl der zu behandelnden Tumoren mehrzeitig durchgeführt werden.

Der G-BA hat am 16. März 2017 in einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V festgestellt, dass der Nutzen des USg-HIFU zur Behandlung bei *nicht chirurgisch behandelbaren* HCC noch nicht hinreichend belegt ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Gleichzeitig hat er beschlossen, das Beratungsverfahren zu einer Richtlinie auf Erprobung dieser Methode aufzunehmen.

Die Methode bietet das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative, da die aus dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden sind, dass die Methode eine Optimierung der Behandlung bedeutet und eine effektivere Behandlung ermöglichen kann.

Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche hat sich der G-BA während seiner Beratungen zur Erp-RL versichert, dass keine abgeschlossenen oder laufenden Studien bestehen, die grundsätzlich geeignet wären, derzeit oder in naher Zukunft einen Nachweis des Nutzens dieser Methode zu liefern. Insofern besteht nach abgeschlossener Bewertung gemäß § 137h SGB V und ergänzender systematischer Literaturrecherche weiterhin die Notwendigkeit, die USg-HIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren HCC gemäß § 137e SGB V zu erproben.

## **2.2 Zu Abschnitt 1: Allgemeine Vorgaben**

### **2.2.1 Zu § 1: Zielsetzung und Beteiligung**

#### **Zu Absatz 1**

Die in Absatz 1 formulierte Zielsetzung dieser Erp-RL verdeutlicht, dass die entsprechend der Vorgaben dieser Erp-RL zu konzipierende Erprobungsstudie geeignet sein soll, die in § 2 konkretisierte Fragestellung beantworten zu können. Damit wird dem G-BA eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

#### **Zu Absatz 2**

Aus Absatz 2 geht hervor, dass Erprobungen, die der G-BA in Folge von Bewertungsentscheidungen nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 2 SGB V beschließt, aus zwei Teilstudien bestehen. Die erste Teilstudie (Teilstudie RCT) ist als randomisierte kontrollierte Studie angelegt und somit geeignet, den Nutzenbeleg zu erbringen. Sie wird im 2. Abschnitt der Erp-RL geregelt. Die zweite Teilstudie (Teilstudie Beobachtung), geregelt im 3. Abschnitt der Erp-RL, verfolgt einen beobachtenden Ansatz und dient der Generierung flankierender Daten

<b>DKG/KBV/PatV</b>	<b>GKV-SV</b>
zur Wirksamkeit und Sicherheit.	zu unerwünschten Ereignissen und zur Sicherheit.

#### **Zu Absatz 3**

Satz 1 und 2 stellen klar, dass für Erprobungen, die der G-BA in Folge von Bewertungsentscheidungen nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 2 SGB V beschließt, gilt, dass Krankenhäuser, die die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse zu Lasten der Krankenkassen erbringen wollen, verpflichtet sind, an der Erprobung teilzunehmen (vgl. 2. Kapitel § 37 Absatz 6 Satz 2 Verfo).

<b>DKG/KBV</b>	<b>GKV-SV</b>
Insofern sieht der G-BA in der Erp-RL verschiedene Beteiligungsformen vor (Absatz 2).	Sofern die Erhebung von Daten für die nach der Erprobung folgende Richtlinienentscheidung erforderlich ist, sieht der G-BA in der Erp-RL verschiedene Beteiligungsformen vor (Absatz 2).

Während es notwendig sein kann, dass eine erforderliche Anzahl von Krankenhäusern an einer randomisierten, kontrollierten Studie teilnimmt, die den Nutzenbeleg erbringen soll, können – wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der vom G-BA vorgesehenen Studie zum Nutznachweis im engeren Sinne beteiligen und insoweit weitere Krankenhäuser insbesondere aus methodischen Gründen nicht an dieser Studie teilnehmen können – andere Krankenhäuser im Rahmen derselben Erprobung im Sinne einer Beobachtungsstudie flankierende Daten zu

<b>DKG/KBV/PatV</b>	<b>GKV-SV</b>
Wirksamkeit und Sicherheit liefern und damit ihrer Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung nachkommen (vgl. 2. Kapitel § 37 Absatz 7 VerfO).	unerwünschten Ereignissen und Sicherheit liefern und damit ihrer Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung nachkommen

Der für die Leistungserbringung verpflichtenden Teilnahme an der Erprobung können Krankenhäuser nachkommen, indem sie sich an mindestens einer der beiden Teilstudien beteiligen. Auf diese Weise kann die Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung mit dem in der Krankenhauversorgung geltenden Prinzip der gesetzlichen „Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt“ vereinbart werden.

Die Sätze 3 und 4 in Absatz 3 regeln das Verhältnis der beiden Teilstudien zueinander. Nach Satz 3 ist es zulässig, dass Krankenhäuser, die an der Teilstudie RCT teilnehmen, Teilnehmer der Teilstudie Beobachtung sind.

<b>DKG/KBV/PatV</b>	<b>GKV-SV</b>
Satz 4 regelt, dass eine ausschließliche Teilnahme an der Teilstudie Beobachtung erst dann möglich ist, wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der Teilstudie RCT beteiligen und insoweit weitere Krankenhäuser – insbesondere aus methodischen Gründen – nicht an der Teilstudie RCT teilnehmen können. Mit dieser Klarstellung soll dem Kernanliegen der Erprobung, die noch fehlenden Daten für die Bewertung des Nutzens zu generieren, besonderer Ausdruck verliehen werden. Die Entscheidung darüber, ob schon genügend Krankenhäuser am RCT teilnehmen, kann bereits auf der Grundlage der Studienplanung getroffen werden.	<p>Eine Aussage darüber, ob bereits genügend Krankenhäuser an der vom G-BA vorgesehenen Teilstudie RCT zum Nutznachweis teilnehmen, ist insbesondere dann möglich, wenn anhand des Rekrutierungsverlaufes die begründete Erwartung besteht, dass die erforderliche Zahl der geplanten Probanden erreicht wird. Durch diese Regelung soll sichergestellt werden, dass die Teilstudie RCT zum Nutznachweise abgeschlossen werden kann und eine eventuelle Verzögerung durch die Rekrutierung vermieden wird. Erfahrungsgemäß gelingt die Rekrutierung bei randomisierten Studien dann besonders schlecht oder gar nicht, wenn die Intervention auch ohne Randomisierung für die Patientinnen und Patienten verfügbar ist.</p> <p>Die Teilstudie Beobachtung, die flankierende Daten zu seltenen unerwünschten Ereignissen und zur Sicherheit der zu untersuchenden Intervention liefern soll, schließt bis zum Abschluss der Teilstudie</p>

	RCT Patientinnen und Patienten ein. Damit ist gewährleistet, dass über den gesamten Erprobungszeitraum prospektiv Daten über die Behandlungsergebnisse erhoben und damit auch zu ggf. sehr selten auftretenden periprozeduralen Risiken oder unerwünschten Ereignissen Informationen gewonnen werden können. Die Anwendung des USg-HIFU erfolgt somit im gesamten Zeitraum unter den qualitätssichernden Vorgaben der Erprobungsrichtlinie und des Studienprotokolls. Aufgrund der geltenden Schutzbestimmungen der guten klinischen Praxis und der darauf basierenden DIN EN ISO 14155 ist bei der Anwendung des Medizinprodukts hoher Risikoklasse mit besonders invasivem Charakter der Patientinnen- und Patientenschutz optimal gewährleistet.
--	---

#### Zu Absatz 4

Mit Satz 1 wird vorgeschrieben, dass eine unabhängige wissenschaftliche Institution mit der Studienplanung, -durchführung und -auswertung, entsprechend den Vorgaben dieser Erp-RL, beauftragt werden soll.

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
Satz 2 regelt, dass die unabhängige wissenschaftliche Institution allen Krankenhäusern in Deutschland, die den USg-HIFU bei HCC zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbringen wollen und die die vom G-BA festgelegten Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung erfüllen, mit geeigneten Maßnahmen die Möglichkeit zur Teilnahme an mindestens einer der beiden Teilstudien der Erprobung einräumen muss.	Satz 2 regelt, dass die unabhängige wissenschaftliche Institution kein Krankenhaus von der Erprobung ausschließen darf, das in der Lage ist, die USg HIFU-Behandlung unter Berücksichtigung dieser Richtlinie zu erbringen.

Auf diese Weise kann die Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung mit dem in der Krankenhauversorgung geltenden Prinzip der gesetzlichen „Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt“ vereinbart werden. Die Regelung nach Satz 2 bedeutet auch, dass geeigneten Krankenhäusern, die sich erst nach Beginn der Erprobung entscheiden, die USg-HIFU-Behandlung bei HCC zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen zu erbringen, zumindest die Teilnahme an der Teilstudie Beobachtung eingeräumt werden muss.

Aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit wird die unabhängige wissenschaftliche Institution mit Satz 3 verpflichtet, sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach § 1 erreicht werden kann. Gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 4 Spiegelstrich 1 VerfO sind die Vorschläge der kostentragenden Unternehmer bei der Erstellung des Studienprotokolls zu berücksichtigen.

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß Satz 4 bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvisiten und der

Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 3 VerfO neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution.

Satz 5 erlegt der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auf, entsprechend der gesetzlichen Vorgaben, bei der Studienplanung zu berücksichtigen, dass die Erprobung in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen ist. Unter diesem 2-Jahres-Zeitraum der Erprobung versteht der G-BA aus Praktikabilitätsgründen den Zeitpunkt des Einschlusses der ersten Patientin oder des ersten Patienten in die Studie („first patient in“) bis zur Vorlage des Abschlussberichts durch die unabhängige wissenschaftliche Institution beim G-BA. Aufgrund der Häufigkeit des Erkrankungsbilds und der im Folgenden definierten Erprobungsanforderungen und -eckpunkte scheint dem G-BA ein Abschluss der Erprobung, auch im Hinblick auf den hierfür erforderlichen Beobachtungszeitraum, innerhalb von zwei Jahren im vorliegenden Fall möglich. Kommt die unabhängige wissenschaftliche Institution, beispielsweise aufgrund der Verfügbarkeit der USg-HIFU-Behandlung in Deutschland und den damit verbundenen erwartbaren Rekrutierungszahlen, jedoch zu der Einschätzung, dass auch bei Straffung des Verfahrens eine längere Erprobungszeit erforderlich ist, ist dies gegenüber dem G-BA anzuzeigen und zu begründen.

Das Vergabeverfahren zur Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution sowie die nach Beauftragung durch den G-BA zu erfolgende Studienprotokollerstellung inklusive der Einholung von Genehmigungen seitens der unabhängigen wissenschaftlichen Institution fällt aus Sicht des G-BA nicht unter diese 2-Jahres-Vorgabe. Würde dieser, durchaus variable Zeitraum nämlich in der 2-Jahres-Vorgabe berücksichtigt, wäre voraussichtlich kein ausreichendes Zeitintervall für Rekrutierung und Nachbeobachtung mehr vorhanden. Es ist aber ein schnellstmöglicher Rekrutierungsbeginn anzustreben und hierfür sind erforderliche Maßnahmen zu ergreifen.

## **2.2.2 Zu § 2: Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität**

### **Zu Absatz 1**

Gemäß § 137e Absatz 2 Satz 1 SGB V regelt der G-BA in der Erp-RL die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Dazu sind in Anlage I Qualitätsanforderungen festgelegt, die die an der Erprobung teilnehmenden Studienzentren bei der Leistungserbringung erfüllen müssen.

### **Zu Absatz 2**

Die Absätze 2 bis 5 regeln die Anforderungen an die wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung. Bei der Teilstudie RCT und der Teilstudie Beobachtung sollen dieselben, hohen wissenschaftlichen Standards eingehalten werden, die in diesem Paragraphen festgelegt sind.

Die International Committee on Harmonisation (ICH)-GCP-Prinzipien sollen, soweit auf Nicht-Arzneimittelstudien übertragbar, auch in den Erprobungsstudien des G-BA angewendet werden.

Die Gute Klinische Praxis (GCP, Good Clinical Practice) ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Studien am Menschen. Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubhaft sind.

### **Zu Absatz 3**

In Bezug auf die Begründung der Studie, deren Konzeption und Ergebnisse ist Transparenz herzustellen: Die Methoden und Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend öffentlich zugänglich zu machen.

Die Registrierung der Studien soll in mindestens einem einschlägigen Register für klinische Studien erfolgen. Die Veröffentlichung des Studienprotokolls ist vorzusehen. Die Erstellung eines vollständigen Abschlussberichtes (entsprechend der ICH-E3 Guideline<sup>1</sup>), der die Ergebnisse zu beiden Teilstudien enthält, ist notwendig. Eine Vollpublikation der (zentralen) Ergebnisse in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sog. Peer-Review) unterzogen werden, ist vorzusehen.

#### **Zu Absatz 4**

Nähere Bestimmungen bzw. vertragliche Vereinbarungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Ausschreibung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution vor der Beauftragung entsprechend 2. Kapitel § 25 VerFO festgelegt werden. Weiterreichende Konkretisierungen der danach vorliegenden Vorgaben für die Erprobung, die keine Rechte Dritter betreffen, sind der unabhängigen wissenschaftlichen Institution bei deren Erstellung des Studienkonzepts und des darauf beruhenden Studienprotokolls vorbehalten; sie bedürfen der Begründung anhand wissenschaftlicher Maßstäbe.

#### **Zu Absatz 5**

Zur Erreichung des Ziels der Erprobung nach § 1 Absatz 1 Erp-RL ist ein erfolgreicher Abschluss der Teilstudie RCT unerlässlich. Daher sollen Patientinnen und Patienten, die für eine Teilnahme an der Teilstudie RCT in Frage kommen, immer über diese Teilnahmemöglichkeit informiert werden, ehe sie in die Teilstudie Beobachtung eingeschlossen werden. So soll ihnen nach umfänglicher Aufklärung (siehe auch Erläuterungen zu § 7 Absatz 1 Erp-RL) eine informierte Entscheidung für oder gegen die Teilnahme an der für die abschließende Nutzenbewertung der Methode erforderlichen Teilstudie RCT ermöglicht werden.

### **2.3 Zu Abschnitt 2: Eckpunkte der Teilstudie RCT**

#### **2.3.1 Zu § 3: Fragestellung**

Mit der hier definierten Fragestellung wird die im Rahmen der Potenzialfeststellung aufgezeigte Erkenntnislücke adressiert. Der USg-HIFU zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HCC, bei denen Resektion, Radiofrequenzablation (RFA) und Transplantation oder andere kurativ intendierte Verfahren nicht in Frage kommen (Population) und die eine Kombination aus transarterieller Chemoembolisation (TACE) gefolgt von USg-HIFU (Intervention) erhalten, hat danach i.S.v. 2. Kapitel § 14 Absatz 3 VerFO das Potenzial, das Gesamtüberleben (Endpunkt) im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die eine alleinige TACE (Vergleichsintervention) erhalten, zu verlängern.

Mit dieser Vorgabe wird i.S. der Zielsetzung in § 1 die Basis für die Studienplanung gelegt.

#### **2.3.2 Zu § 4: Population**

##### **Zu Absatz 1**

Um die unter § 1 genannte Fragestellung zu adressieren, sollen nur Patientinnen und Patienten, bei denen weder eine Resektion, noch eine RFA, noch eine Transplantation primär infrage kommen in die Studie eingeschlossen werden. Die Erprobung soll sich somit auf eine primär nicht potenziell kurativ behandelbare Patientengruppe erstrecken, da zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht klar ist, ob der USg-HIFU in der Behandlung eines HCC auch ein kuratives Potenzial besitzt und somit mit den bereits systematisch eingeführten Methoden zu vergleichen wäre. Bei der Definition der Einschlusskriterien bezüglich der Anzahl und Größe

---

<sup>1</sup> ICH (International Committee on Harmonisation) Harmonised Tripartite Guideline. Structure and Content of Clinical Study Report. E3

der Tumorknoten und der bestehenden Leberfunktion ist es maßgeblich, dass eine ausreichende Restfunktion der Leber nach dem Eingriff erwartet werden kann. Dies entspricht der üblichen Abwägung der erwarteten Vorteile für die Patientin oder den Patienten gegenüber den möglichen Risiken. Sie ist in Form der Einschlusskriterien nachvollziehbar darzustellen.

DKG / KBV	GKV-SV
<p>Entsprechend der Gebrauchsanweisung sind Patientinnen und Patienten mit schwerem Aszites und Patientinnen und Patienten mit schweren Organdysfunktionen nicht Ultraschallablation geeignet.</p>	<p>Patientinnen und Patienten mit schwerem Aszites sind nach Gebrauchsanweisung von der Anwendung der Methode ausgeschlossen.</p> <p>Die Gebrauchsanweisung schließt darüber hinaus Patientinnen und Patienten mit „schweren Dysfunktionen der Leber“ aus. Des Weiteren sollte bei der Planung von Intervention und Kontrollintervention die Funktion des verbleibenden nichttumorösen Lebergewebes berücksichtigt werden, welches in Abhängigkeit von einer häufig zusätzlich bestehenden Lebererkrankung (infektiös und nicht-infektiös) variieren kann.</p>

#### Zu Absatz 2

Zur Sicherung der externen Validität der Studienergebnisse wird in Absatz 2 gefordert, dass die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Anzahl der Tumorknoten und Tumorgroße, Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Vorerkrankungen) so festzulegen sind, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse in der Studienpopulation auf die Zielpopulation gemäß Absatz 1 ermöglicht wird.

### 2.3.3 Zu § 5: Intervention und Vergleichsintervention

#### Zu Absatz 1

Die Studienbehandlung (Intervention) besteht in der primären Anwendung der TACE und im Abstand von wenigen Wochen daran anschließend der USg-HIFU. Die Kriterien für die Anwendung der TACE sowie das Chemotherapieregime sollen soweit möglich im Studienprotokoll festgelegt werden, um eine möglichst einheitliche Behandlung für alle Studienteilnehmer anzustreben, damit gemessene Effekte auf die Intervention und nicht auf unterschiedliche TACE-Anwendungen zurückzuführen sind.

DKG	GKV-SV
<p>Eine Behandlung mit TACE erfolgt in der Regel bei Vorliegen eines fortgeschrittenen Tumorstadiums. Vor allem bei großen Tumorumfängen ist eine komplette Nekrose des HCC mit der TACE allein üblicherweise nicht zu erreichen. Die nicht abgetöteten Tumorzellen können Lokalrezidive oder Fernmetastasen hervorrufen. Eine wenige Wochen auf eine TACE folgende Therapie mit USg-HIFU könnte das Tumorumfang weiter reduzieren und somit eine effektivere Behandlung als die alleinige TACE bewirken.</p>	<p>Die TACE wird als fester Bestandteil der nicht-kurativen Behandlung des HCC angesehen und war Bestandteil der Intervention in den potenzialbegründenden Studien.</p>

Die Reihenfolge der Therapien resultiert aus den Empfehlungen zu anderen Kombinationsbehandlungen.	
--	--

### Zu Absatz 2

Die Vergleichsintervention ist die alleinige TACE. Auch hier sollen die Kriterien für die Anwendung der TACE sowie das Chemotherapieregime soweit möglich im Studienprotokoll festgelegt werden, um eine möglichst einheitliche Behandlung für alle Studienteilnehmer anzustreben, damit gemessene Effekte auf die Intervention und nicht auf unterschiedliche TACE-Anwendungen zurückzuführen sind.

DKG	GKV-SV
Dies entspricht dem gegenwärtigen Therapiestandard.	Der G-BA geht aufgrund der vorgelegten Studienergebnisse davon aus, dass der USg-HIFU-Behandlung keine für ein Potenzial ausreichende Aussicht auf eine kurative Therapie des HCC bietet und somit auch nicht mit einer kurativen Therapie verglichen werden kann.

### 2.3.4 Zu § 6: Endpunkte:

#### Zu Absatz 1

Als primärer Endpunkt wird das Gesamtüberleben festgelegt. Dieser patientenrelevante Endpunkt ist geeignet, den Nutzen des USg-HIFU in der Behandlung des HCC zu belegen.

#### Zu Absatz 2

Zur Abschätzung weiterer Effekte im Zusammenhang mit der Intervention fordert der G-BA die Erhebung der aufgeführten sekundären Endpunkte.

Ergänzung GKV-SV/KBV/PatV
Neben dem Gesamtüberleben, das durch die USg-HIFU-Behandlung verlängert werden soll, steht die Lebensqualität in dieser verlängerten Lebenszeit im Vordergrund.

#### Zu Absatz 3

Die unabhängige wissenschaftliche Institution kann weitere aus ihrer Sicht sinnvolle Endpunkte im Rahmen der Studie erheben. Die Auswahl der zusätzlichen Endpunkte ist gegenüber dem G-BA plausibel zu begründen.

### 2.3.5 Zu § 7: Studientyp und Beobachtungszeitraum

#### Zu Absatz 1

Für die Aussagekraft jeder Interventionsstudie ist es entscheidend, dass die gemessenen Effekte sicher auf die jeweilige Intervention zurückzuführen sind. Hierfür ist in Satz 1 geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie zu konzipieren und durchzuführen ist. Nur so lässt sich ein Unterschied in den Effekten auch tatsächlich den jeweiligen Behandlungen zuzurechnen.

Zur erfolgreichen Umsetzung der für die Nutzenbewertung erforderlichen randomisierten, kontrollierten Studie sind bereits im Studienkonzept wirksame Maßnahmen für eine erfolgreiche Rekrutierung zu benennen. Für den Erfolg der Studie, vor allem im Hinblick auf die Rekrutierung der benötigten Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, ist eine ausgewogene und umfassende Aufklärung der Patientinnen und Patienten erforderlich.

Ein erfolgreicher Abschluss der Studie innerhalb der gesetzlichen Frist von in der Regel zwei Jahren soll von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution angestrebt werden. Dafür gilt grundsätzlich, dass sich die Planung der Studie und die Festlegung der Zahl der Studienzentren an der erwartbaren Patientinnen- und Patientenrekrutierung ausrichten soll (Satz 3). Um die Studie zeitgerecht abzuschließen, ist die Rekrutierung engmaschig zu kontrollieren und bei unzureichendem Rekrutierungsverlauf sind – je nach Ursache der Rekrutierungsprobleme – geeignete Maßnahmen zur Verbesserung der Rekrutierung zu ergreifen (Satz 4).

Es wird darüber hinaus auch festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll. Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei unizentrischen Studien. Das liegt insbesondere daran, dass eine Beeinflussung des Ergebnisses durch lokale Besonderheiten vermieden wird. Mit der durch die verschiedenen Zentren erreichbaren Streubreite der Merkmale der Patientinnen und Patienten sowie der Behandelnden kann eine mögliche verdeckte faktische Homogenisierung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vermieden werden. Außerdem ermöglicht die Rekrutierung in mehreren Zentren eine schnellere Rekrutierung der Patientenzahl, die gemäß Fallzahlschätzung erforderlich ist, um die benötigte Ergebnissicherheit zu erreichen.

### **Zu Absatz 2**

Die Personen, die die Endpunkte erheben, müssen soweit möglich gegen die Intervention verblindet sein, um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzuordnung entstehen können, zu vermeiden.

### **Zu Absatz 3**

In Absatz 3 wird gefordert, dass die Nachbeobachtungszeit so festzulegen ist, dass eine Aussage über eine hinreichend anhaltende Wirkung der Intervention ermöglicht wird.

Die Nachbeobachtungszeit ist durch die Wissenschaftliche Institution so festzulegen, dass eine Aussage über eine hinreichend anhaltende Wirkung der Intervention, insbesondere hinsichtlich des primären Endpunkts, ermöglicht wird.

Auch die gesetzliche Vorgabe zur Erprobungszeit nach § 137h Absatz 4 Satz 7 SGB V ist bei der Festlegung der Nachbeobachtungszeit durch die unabhängige wissenschaftliche Institution zu beachten (vgl. § 1 Absatz 4 Satz 5 der Erp-RL).

## **2.4 Zu Abschnitt 3: Eckpunkte der Teilstudie Beobachtung**

### **2.4.1 Zu § 8: Fragestellung**

<b>DKG/KBV</b>	<b>GKV-SV</b>
Die Teilstudie Beobachtung soll flankierende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit des USg-HIFU bei der Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinomen generieren, sodass dabei erwünschte und unerwünschte Ereignisse bei Patientinnen und Patienten aufgezeigt werden können, die nicht an der Teilstudie RCT teilnehmen.	Die Teilstudie Beobachtung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob und in welchem Umfang bei Patientinnen und Patienten mit chirurgisch nicht behandelbaren hepatozellulären Karzinomen, die mit USg-HIFU behandelt werden, seltene unerwünschte Ereignisse auftreten, um die in der Teilstudie RCT erhobenen Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit flankierend zu ergänzen.

## 2.4.2 Zu § 9: Population

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
Eine Eingrenzung auf die Population der Teilstudie RCT erfolgt nicht, da mit dieser Studie gerade auch den Patientinnen und Patienten die Behandlungschance der Methode nicht vorenthalten werden soll, die z. B. aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien nicht an der Teilstudie RCT teilnehmen können.	Die Population der Teilstudie Beobachtung darf in ihren Eigenschaften allenfalls insoweit von der RCT-Population abweichen, als diese Abweichung sich aufgrund methodischer Anforderungen an die Teilstudie RCT ergibt, welche den Nutznachweis im engeren Sinne erbringen soll (z. B. statistische Fallzahlberechnungen für die Größe einer Studie).

## 2.4.3 Zu § 10: Intervention

Die Studienbehandlung in der Teilstudie Beobachtung entspricht der Intervention der Teilstudie RCT, um zur Beantwortung der unter § 8 definierten Fragestellung flankierend zur Teilstudie RCT Informationen zu

DKG / KBV/PatV	GKV-SV
Wirksamkeit und Sicherheit der Methode zu erhalten.	unerwünschten Ereignissen und Sicherheit der Methode zu erhalten.

## 2.4.4 Zu § 11: Dokumentationsparameter

KBV/DKG/ PatV	GKV-SV
<p><b>Zu Absatz 1:</b></p> <p>Um ein möglichst umfassendes Bild zu Wirksamkeit und Sicherheit der Methode generieren zu können, werden in der Teilstudie Beobachtung die gleichen Parameter erhoben wie in der Teilstudie RCT.</p>	<p><b>Zu Absatz 1:</b></p> <p>Die Dokumentationsparameter richten sich nach den Erkenntnissen, die die Teilstudie Beobachtung liefern soll. Da die Teilstudie Beobachtung in erster Linie geeignet ist, seltene unerwünschte Ereignisse zu entdecken, sind Schmerz sowie weitere unerwünschte Ereignisse sowie deren Häufigkeit und Schwere zu dokumentieren.</p>

DKG /KBV	PatV	GKV-SV
<b>Zu Absatz 2:</b> Um möglichst aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, sollen, sofern vorhanden, validierte Instrumente zur Erhebung der Dokumentationsparameter verwendet werden.	<b>Zu Absatz 2:</b> Um möglichst aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, sollen validierte Instrumente zur Erhebung der Dokumentationsparameter verwendet werden.	[Absatz 2 entfällt]

### Zu Absatz 3:

Die Erfassung von Variablen, die das Studienergebnis potenziell beeinflussen können, ist wichtig, um ihren Einfluss auf das Studienergebnis bei der statistischen Auswertung kontrollieren zu können. Es sind jedenfalls Alter und Komorbiditäten zu erfassen. Weitere Variablen kann die unabhängige wissenschaftliche Institution begründet festlegen.

### 2.4.5 Zu § 12: Studientyp und Studiendauer

Gemäß der in § 8 definierten Fragestellung und der Vorgaben des 2. Kapitels § 37 Absatz 7 Satz 2 Verfo ist die Teilstudie Beobachtung als prospektive, nicht-vergleichende Beobachtungsstudie durchzuführen.

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
Um eine gleichzeitige Auswertung beider Teilstudien in einem Abschlussbericht zu gewährleisten und eine Einbeziehung der Ergebnisse der Teilstudie Beobachtung in die Gesamtbewertung des G-BA zu ermöglichen, wird festgelegt, dass die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten für die Teilstudie Beobachtung zu beenden ist, sobald die Rekrutierung der Teilstudie RCT beendet ist.	Die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten für die Teilstudie Beobachtung soll nicht mit der Rekrutierung der Teilstudie RCT, die die Nutzenfrage beantworten soll, konkurrieren oder letztere behindern. Es ist daher festgelegt, dass mit der Rekrutierung für die Beobachtungsstudie erst begonnen werden soll, wenn absehbar ist, dass genügend Studienzentren an der Teilstudie RCT teilnehmen. Eine Aussage darüber, ob bereits genügend Krankenhäuser an der Teilstudie RCT teilnehmen, ist insbesondere dann möglich, wenn anhand des Rekrutierungsverlaufes die begründete Erwartung besteht, dass die erforderliche Zahl der geplanten Probandinnen und Probanden erreicht wird.

### 2.5 Zu Anlage I: Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
Gemäß § 2 Absatz 2 der Richtlinie ist sicherzustellen, dass in jedem Studienzentrum die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller	Die Anlage I regelt die Anforderungen an die Qualifikation des beteiligten ärztlichen und nichtärztlichen Personals sowie an die

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
<p>erforderlichen anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt. Damit sind auch bereits Aspekte der Qualitätssicherung und -kontrolle adressiert.</p> <p>Mit den in Anlage I aufgestellten sächlichen und personellen Anforderungen an die Leistungserbringung konzentriert sich der G-BA insbesondere auf die aus der Indikation abzuleitenden Rahmenbedingungen, wie beispielsweise vorzuhaltende Fachdisziplinen, Vorgaben an die Indikationsstellung und Durchführung der Leistungen sowie zur Nachbetreuung bzw. -beobachtung. Diese Anforderungen wurden unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität im Hinblick auf die tatsächliche Durchführung der Erprobung und der Leistungserbringung getroffen.</p> <p>Die Indikationsstellung und Durchführung der Intervention und Kontrollintervention erfolgt durch Fachärztinnen und Fachärzte mit abgeschlossener Weiterbildung in den jeweiligen Fachgebieten. Fachärztinnen und Fachärzte der entsprechenden Fachdisziplinen mit älteren als der im Beschluss genannten Bezeichnungen, die gemäß Übergangsbestimmungen dieser oder einer früheren (Muster-) Weiterbildungsordnung weitergeführt werden dürfen, erfüllen die Anforderungen ebenfalls.</p>	<p>strukturellen Voraussetzungen der Erprobung.</p> <p><b>Zu § 1 Absatz 1</b></p> <p>Absatz 1 regelt die institutionellen Voraussetzungen einschließlich der räumlichen Verbundenheit der an der Behandlung der Studienpatinnen und -patienten im Rahmen der Erprobung direkt oder indirekt beteiligten Einzelinstitutionen. Die hier festgelegten, institutionellen Voraussetzungen sollen Einschränkungen der Qualität in der Durchführung von Intervention und Kontrollintervention, der leitliniengerechten postinterventionellen Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Lebertumoren und diesen häufig zugrunde liegenden Erkrankungen der Leber einschließlich aller durch diese Erkrankungen verursachten Komplikationen sowie der Behandlung aller bei Durchführung der Studie auftretenden unerwünschten Wirkungen vorbeugen.</p> <p>Bei der USg-HIFU-Behandlung des HCC handelt es sich um ein neues Verfahren mit einem Hochrisikomedizinprodukt, welches in der deutschen Versorgung als experimentell zu bezeichnen ist. Laut Bedienungshandbuch zum Gerät kann „Die Energie des hochintensiven fokussierten Ultraschalls, der durch das System erzeugt wird, [kann] Tumorzellen und gesunde Zellen schädigen. Daher besteht bei einer ungenauen Zielansteuerung, einer ungeeigneten Scanning-Bahn, der Auswahl übermäßiger Ultraschallenergie oder einer falschen Bedienung die Gefahr schwerer Verletzungen des Patienten“. Die Studienintervention wird in einer Klinik oder Abteilung für interventionelle Radiologie durchgeführt. Im Sinne der Patientensicherheit sind in Absatz 1 daher Bedingungen formuliert, die neben einer fachgerechten Anwendung auch sicherstellen sollen, dass im Falle von Komplikationen schnellstmöglich interveniert werden kann. Hierzu sind insbesondere eine räumliche Nähe der benötigten Behandlungsorte und die Verfügbarkeit der erforderlichen Personen Voraussetzung.</p>

**Zu § 1 Absatz 2 bis 5 sowie zu § 2**

§ 1 Absatz 2 bis 5 sowie §2 regeln die qualitativen Anforderungen an das Studienzentrum und an die an der Studie direkt oder indirekt beteiligten Einzelinstitutionen während der Interventions- und Postinterventionsphase (stationäre Betreuungsphase nach Studienprotokoll).

Absatz 2 soll eine den aktuellen Anforderungen entsprechende Untersuchung und Auswahl der Patientinnen und Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom und etwaiger zugrundeliegender Erkrankung der Leber für eine Lebertransplantation (Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Erprobung) gewährleisten. Durch die in den Absätzen 3 – 5 geregelten, qualitativen Rahmenbedingungen sollen angemessene personelle Voraussetzungen für die Durchführung von Intervention und Kontrollintervention, für eine leitliniengerechte, postinterventionelle Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Lebertumoren und diesen häufig zugrunde liegenden Erkrankungen der Leber einschließlich aller durch diese Erkrankungen verursachten Komplikationen sowie für die Behandlung aller bei Durchführung der Studie auftretenden unerwünschten Ereignisse (z.B. Blutung, interventionsbedingte, schwere Störung der Leberfunktion, schwere Verletzungen benachbarter Organe, Hautverbrennungen über dem angezielten Gewebeareal) gewährleistet werden. Durch die Regelung des qualitativen Rahmens soll der Verfälschung eines gemessenen Effektes der Intervention oder Kontrollintervention durch Lernkurveneffekte vorgebeugt werden.

**Zu § 3**

§ 3 regelt die strukturellen Anforderungen für die ambulante Betreuungsphase (Studienbesuche nach Studienprotokoll, ambulante Betreuung, Nachbetreuung oder Nachsorge) und für eine in dieser Phase auftretende, stationäre Behandlungsbedürftigkeit (schwere unerwünschte Ereignisse; stationäre Behandlungsbedürftigkeit der Grunderkrankung).

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
	<p><b>Zu § 4 Absatz 1 und 2</b></p> <p>§ 4 Absatz 1 und 2 regeln die personellen Anforderungen an die die Diagnose und Therapieindikation stellende Tumorkonferenz, insbesondere im Hinblick auf die Teilnahme an der Erprobung ausschließende Krankheitsmerkmale und therapeutische Alternativen.</p> <p><b>Zu § 4 Absatz 3 bis 5</b></p> <p>§ 4 Absatz 3 bis 5 regeln die qualitativen Anforderungen an das die Intervention und Kontrollintervention durchführende und begleitende ärztliche und nicht-ärztliche Personal. Hierdurch soll eine dem aktuellen Stand entsprechende Durchführung von Intervention, Kontrollintervention sowie Begleittherapien gewährleistet sein. Dies dient zum einen der Patientensicherheit, soll aber darüber hinaus auch gewährleisten, dass Studienergebnisse nicht durch technische Fehler verzerrt werden. Die Bedienung des Gerätes, das Befolgen der Sicherheitsvorschriften sowie die Wartung müssen durch das ärztliche und nicht-ärztliche Personal spezifisch erlernt werden. Diese Kompetenzen sollen am Ort der Anwendung verfügbar sein. In Absatz 4 ist die Qualifikation des die Intervention durchführenden ärztlichen Personals in einer Weise geregelt, die einer eventuellen Verfälschung des Erprobungsergebnisses durch Lernkurveneffekte vorbeugen soll. Diese ist aus Sicht des G-BA nach etwa zwanzig Anwendungen des USg HIFU gegeben.</p>

### 3. Würdigung der Stellungnahmen

[Kapitel wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt.]

### 4. Bürokratiekostenermittlung

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

## **5. Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerFO**

Die Schätzung der für die Studie erforderlichen Fallzahl N beruht auf einer zweiseitig formulierten Überlegenheits-Fragestellung und folgenden Festlegungen und Annahmen:

- Signifikanzniveau ( $\alpha$ ): Als Signifikanzniveau wird  $\alpha = 5\%$  zweiseitig festgelegt.
- Power ( $1-\beta$ ): Die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art,  $\beta$ , wird auf  $10\%$  festgelegt, sodass die Power bei  $90\%$  liegt.
- Unterschied in den Gesamtüberlebensraten: Es wird für die Vergleichsintervention eine Überlebensrate von  $50\%$  nach 6 Monaten angenommen. Für das Hazard Ratio (HR) wird ein Wert von  $0,50$  angenommen. Dies entspricht einer Überlebensrate nach 6 Monaten von ca.  $71\%$  im Interventionsarm.

Auf der Basis der obigen Annahmen und eines 1-jährigen Rekrutierungszeitraums ergibt sich rechnerisch für eine Auswertung über die Zeit bis zum ersten Ereignis (Log-rank-Test) eine Fallzahl von 57 Patientinnen und Patienten pro Gruppe, die in die Studie aufzunehmen sind (Gesamtfallzahl: 114 Patientinnen und Patienten). Unter Berücksichtigung einer Drop-Out-Rate von  $15\%$  beträgt die Gesamtfallzahl für die Teilstudie RCT somit 131 Patientinnen und Patienten.

Es handelt sich um eine Studie mit geringer Fallzahl und normalem Aufwand, für die sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa  $6500\text{ €}$  je Teilnehmer beziffern lässt.

Auf der Basis der vorgenannten Annahmen ergibt sich eine Schätzung der Overheadkosten von  $850.000\text{ €}$

Unter der Annahme, dass die Studienzentren der Teilstudie Beobachtung vornehmlich auch an der Teilstudie RCT teilnehmen und insofern auf der für die Teilstudie RCT implementierten Infrastruktur aufgebaut werden kann und außerdem die infrastrukturellen Voraussetzungen auch bei der wissenschaftlichen Institution durch die Teilstudie RCT insoweit gegeben sind, dass diese für die Teilstudie Beobachtung nicht komplett neu zu schaffen sind, wird geschätzt, dass der studienspezifische Aufwand je Teilnehmerin bzw. Teilnehmer an der Teilstudie Beobachtung  $20-30\%$  des für die Teilstudie RCT geschätzten Aufwands beträgt ( $1300$  bis  $2000\text{ €}$  je Teilnehmerin oder Teilnehmer). Unter der zusätzlichen Annahme, dass  $50$  bis  $75$  Patientinnen oder Patienten an der Teilstudie Beobachtung teilnehmen, werden die Kosten der Teilstudie Beobachtung auf  $65.000$  bis  $150.000\text{ €}$  geschätzt.

Die Kostenschätzung der Erprobung beläuft sich somit insgesamt auf  $915.000\text{ €}$  bis  $1\text{ Million €}$

## **6. Verfahrensablauf**

[Wird zu einem späteren Zeitpunkt ergänzt.]

## **7. Fazit**

Der G-BA beschließt eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschall zur Behandlung des chirurgisch nicht behandelbaren HCC.

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Stellungnehmende Organisation bzw. Person
Datum der Stellungnahme

**Stellungnahme zu dem Beschlussentwurf (BE) über eine Richtlinie zur Erprobung**

Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinomen

<b>Verortung im BE (§)</b>	<b>Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
	Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme bzw. Änderungsvorschläge jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

## 2.6 Schriftliche Stellungnahmen

Folgende schriftliche Stellungnahmen wurden abgegeben:

- Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. (DNEbM), 10.08.201
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM), 14.08.2017 (verfristet)

Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)
--

28.07.2017
------------

**Stellungnahme zu dem Beschlussentwurf (BE) über eine Richtlinie zur Erprobung**

Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinomen

Leider wurden unsere Anmerkungen im Fragebogen zur „Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls beim nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinom“ in keiner Weise berücksichtigt. Wir haben sie deshalb nochmals angefügt und bitten Sie, diese jetzt in Ihrem Beschluss zu berücksichtigen!!

Da wir jedoch davon ausgehen, dass Sie dies auch diesmal nicht tun, fügen wir eine handschriftlich korrigierte Version Ihrer „Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls bei nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinomen“ bei, auf der wir die von uns als weniger sinnvoll erachteten Vorschläge durchgestrichen haben.

<b>Verortung im BE (§)</b>	<b>Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
	s.o.	s.o.

# Fragebogen

## I. Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Beauftragter der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) eV

## II. Fragen zur Erforderlichkeit der Erprobung

Frage	Einschätzung
Kennen Sie zusätzliche Informationen, die für die Bewertung des Nutzens oder des Potenzials der USg-HIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren HCC relevant sind und die der G-BA nicht in die Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V <small>Fehler! Textmarke nicht definiert.</small> einbezogen hat? Falls ja, welche?	nein
Kennen Sie laufende oder geplante Studien, welche geeignet sind, die zur Bewertung des Nutzens der Methode notwendigen Erkenntnisse zu generieren? Falls ja, welche?	nein
Kennen Sie andere Gründe, aus denen die Erprobung nicht erforderlich ist? Falls ja, welche?	Das Verfahren wurde in anderen Ländern (China, Korea) seit Jahren bei mehreren tausend Patient angewendet

### III. Fragen zur Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll

Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Fragestellung</b>	
<p>Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patienten mit HCC, bei denen Resektion, Radiofrequenzablation (RFA) und Transplantation nicht infrage kommen (Population), die Kombination aus transarterielle Chemoembolisation (TACE) gefolgt von USg-HIFU (Intervention) gegenüber der alleinigen TACE (Vergleichsintervention) das Gesamtüberleben verlängert (Endpunkt), so dass der Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode zulässig ist.</p>	<p>Kann man so machen. Aber wäre nicht eine Vergleichsstudie HIFU / RFA / Mikrowelle auch sinnvoll?</p>
<b>Population</b>	
<p>In der Erprobungsstudie sollen nur Patienten mit HCC untersucht werden,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei denen weder eine Resektion,</li> <li>• noch eine RFA,</li> <li>• noch eine Transplantation</li> </ul> <p>primär infrage kommt und die</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 bis 4 Tumorknoten,</li> <li>• keine extrahepatische Metastasierung,</li> <li>• keine Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium C</li> </ul> <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• maximal einen mäßigen Aszites</li> </ul> <p>aufweisen.</p>	<p>Würde die Tumorzahl auf 1 oder max. 2 HCC beschränken, Größe 5-10 cm</p>
<p><i>ergänzende Fragen:</i> Haben Sie eine andere Auffassung zur Studienpopulation? Wenn ja, wie soll die Studienpopulation definiert werden? Benennen Sie die indikationsspezifischen Ein- und Ausschlusskriterien.</p>	<p>Man muss unbedingt einen Wechsel des Studienarms vorsehen, wenn sich zeigt, dass die Therapie bei einem Pat. nicht anschlägt oder es zu einem Progress kommt (insbesonderer, da ja Endziel das Überleben!) ist</p>
<b>Intervention und Vergleichsintervention</b>	
<p>Die Studienbehandlung (Intervention) besteht in der primären Anwendung der TACE und im Abstand von wenigen Wochen daran anschließend der USg-HIFU.</p>	<p><b>Nein</b> 1 Arm: 3x TACE, Abstand 6 Wochen. 2 Arm: TACE, innerhalb einer Woche HIFU</p>
<p>Die Vergleichsintervention ist die alleinige TACE.</p>	<p>Wobei TACE nicht gleich TACE ist. Embolisat, Chemotherapeutikum etc müssen genau definiert werden</p>



Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Endpunkt (primär)</b>	
Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben.	Was ist, wenn in der bildgebung Progress z.B. nach 6 Monaten? Wechsel Studienarm?
<b>Endpunkte (sekundär)</b>	
Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen die Dauer der Krankenhausaufenthalte, die Häufigkeit und die Schwere unerwünschter Ereignisse, sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. Weitere therapeutische Interventionen sind ebenfalls zu erfassen.	Plus Bildgebung (nach 3, 6, 12, 18, 24 Monaten), Labor (AFP)
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum/ Zeiträumen der gesamten Studiendurchführung/ erforderliche Anzahl von Studienzentren</b>	
Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.	Es gibt in Deutschland nur 2 Einrichtungen (Bonn und in letzter Zeit Frankfurt). Zu überlegen wäre daher ggf. eine internationale europäische Studie, mit Beteiligung Mailand (Italien), Barcelona (spanien), Pleven (Bulgarien).
Die Personen, die die TACE anwenden müssen vollständig gegenüber der randomisierten Gruppenzuteilung verblindet sein. Die Endpunkterhebung muss soweit möglich verblindet erfolgen.	Geht nur bei der ersten TACE. Wie soll das imVerlauf gehen? Pat. weiss doch, wie er behandelt wurde.
Als Nachbeobachtungsdauer sind mindestens 12 Monate angedacht.	Überleben als Endpunkt? Besser 2 Jahre
<p><i>ergänzende Fragen:</i></p> <p>Welche Maßnahmen wären erforderlich um eine hochwertige Studie innerhalb von zwei Jahren durchzuführen? Wie viele Einrichtungen/ Studienzentren würden dafür voraussichtlich benötigt? Für wie hoch schätzen Sie die Zahl der Einrichtungen in Deutschland, die prinzipiell aufgrund der Verfügbarkeit der Methode für die Studienteilnahme in Frage kommen könnten?</p> <p>Wie hoch schätzen Sie die Zahl an Patientinnen und Patienten in Deutschland, die prinzipiell unter Berücksichtigung der gewählten Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie geeignet sind?</p>	<p>Es gibt in Deutschland nur 2 Einrichtungen (Bonn und in letzter Zeit Frankfurt). Zu überlegen wäre daher ggf. eine internationale europäische Studie, mit Beteiligung Mailand (Italien), Barcelona (spanien), Pleven (Bulgarien).</p> <p>Maßnahmen: Erstellung Studienprotokoll, Ethikantrag etc.</p>
<b>Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität</b>	
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen	Es muss eine Einrichtung sein, in der ein sonographische-gesteuertes HIFU Gerät



<b>Überlegungen und Fragen des G-BA</b>	<b>Einschätzung</b>
Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen?	zur Verfügung steht; derzeit gibt es in Deutschland nur 2 solcher Einrichtungen.
<b>Versorgungsrealität / Ergänzende Aspekte</b>	
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Ja
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

#### IV. Fragen zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie

Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>	
<p>Die Population entspricht der, die in den Eckpunkten der Studie dargelegt ist, die den Nutzenbeleg erbringen soll.</p> <p>Die Population umfasst Patientinnen und Patienten, die mit der Methode behandelt werden, aber nicht im RCT teilnehmen.</p>	<p>Das Verfahren wurde in anderen Ländern (China, Korea) seit Jahren bei mehreren tausend Patient angewendet</p>
<b>Intervention</b>	
<p>Die zu erfassende Intervention entspricht der, die in den Eckpunkten der Studie dargelegt ist, die den Nutzenbeleg erbringen soll.</p> <p>Ergänzend ist auch die Kombinationsbehandlung erst USgHIFU, dann bei Bedarf TACE zu erfassen.</p>	<p>Was ist mit Sorafenib?</p>
<b>Dokumentationsparameter</b>	
<p>Folgende Paramter sind zu erfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtüberleben,</li> <li>- Dauer der Krankenhausaufenthalte,</li> <li>- Häufigkeit und Schwere unerwünschter Ereignisse,</li> <li>- gesundheitsbezogene Lebensqualität.</li> </ul> <p>Sofern vorhanden, sind validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.</p> <p>Als wesentliche Störvariablen sind zudem Alter, Geschlecht, Tumorstadium, die Schwere einer begleitenden Leberzirrhose und weitere Komorbiditäten zu erfassen.</p>	<p>Zusätzlich bildgebende Diagnostik, Labor (AFP etc)</p>
<b>Studientyp</b>	
<p>Die Studie ist als prospektive, nicht-vergleichende Beobachtungsstudie durchzuführen.</p>	<p>ja</p>
<b>Ergänzende Aspekte</b>	
<p>Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

## V. Studienkosten und Kostenbeteiligung

Beruhet die technische Anwendung der Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, darf der G-BA einen Beschluss zur Erprobung nur dann fassen, wenn sich die Hersteller dieses Medizinprodukts oder Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter der Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, zuvor gegenüber dem G-BA bereit erklären, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung einschließlich derjenigen zur Erstellung des Studienprotokolls (sogenanntes Studienoverhead; im Folgenden: Overheadkosten) in angemessenem Umfang zu übernehmen (§ 137e Absatz 6 SGB V).

Im Falle der hier zu planenden Studie trifft es zu, dass die technische Anwendung der gegenständlichen Behandlungsmethode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht.

Der Kostenanteil ist als angemessen anzusehen, wenn die beteiligten Unternehmen jeweils den Anteil der Overheadkosten tragen, welcher auf die Untersuchung der Methode unter Verwendung der von ihnen hergestellten oder angebotenen Medizinprodukte entfällt. Zu diesem Anteil zählen bei Vergleichsstudien auch die (bei mehreren zu vergleichenden Methoden: anteiligen) Overheadkosten bezüglich der Untersuchung der Vergleichsintervention. Beteiligen sich mehrere Unternehmen an der Finanzierung einer Methode, deren technische Anwendung auf dem Einsatz desselben Medizinprodukts beruht, so werden die Overheadkosten nach gleichen Anteilen auf diese Beteiligten verteilt.

Die nach dieser Aufteilung grundsätzlich zu tragenden Kosten können, soweit sie nicht die Kosten zur Erstellung des Studienprotokolls betreffen, auf Antrag ermäßigt werden. Eine solche Ermäßigung ist vorgesehen zum einen für kleine und mittelständische Unternehmen und zum anderen für die Erprobung von Methoden, deren Anwendung auf seltene Erkrankungen beschränkt ist. Die Kostenanteile der übrigen beteiligten Unternehmen bleiben von einer danach verminderten Kostentragung unberührt.

Erste Schätzung der Overheadkosten	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>der Erprobungsstudie für den Nutzenbeleg</p> <p>Die Schätzung der für die Studie erforderlichen Fallzahl N beruht auf einer zweiseitig formulierten Überlegenheits-Fragestellung und folgenden Festlegungen und Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signifikanzniveau (<math>\alpha</math>): Als Signifikanzniveau wird <math>\alpha = 5\%</math> zweiseitig festgelegt.</li> <li>• Power (<math>1-\beta</math>): Die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art, <math>\beta</math>, wird auf <math>10\%</math> festgelegt, sodass die Power bei <math>90\%</math> liegt.</li> <li>• Unterschied in den Gesamtüberlebensraten: Es wird für die Vergleichsintervention eine Überlebensrate von <math>50\%</math> nach 6 Monaten angenommen. Für das Hazard Ratio (HR) wird ein Wert von <math>0,50</math> angenommen. Dies entspricht einer Überlebensrate nach 6 Monaten von ca. <math>71\%</math> im Interventionsarm.</li> </ul> <p>Auf der Basis der obigen Annahmen und eines 1-jährigen Rekrutierungszeitraums ergibt sich rechnerisch für eine Auswertung über die Zeit bis zum ersten Ereignis (Log-rank-Test) eine Fallzahl von 57 Patientinnen und Patienten pro</p>	<p>Schätzen Sie diese Kosten für realistisch ein? Mit welcher Kostenhöhe ist zu rechnen?</p>



Erste Schätzung der Overheadkosten		Wie lautet Ihre Einschätzung?
	<p>Gruppe, die in die Studie aufzunehmen sind (Gesamtfallzahl: 114 Patientinnen und Patienten).</p> <p>Es handelt sich um eine Studie mit geringer Fallzahl und normalem Aufwand, für die sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 6500 € je Teilnehmer beziffern lässt.</p> <p>Auf der Basis der vorgenannten Annahmen ergibt sich eine Schätzung der Overheadkosten von 700 000 €.</p>	
der flankierenden Beobachtungsstudie	<p>Der G-BA hat noch keine Schätzung der Studienkosten für die flankierende Beobachtungsstudie vorgenommen.</p>	<p>Wie hoch schätzen Sie die Kosten pro Patientin oder Patient in der flankierenden Beobachtungsstudie ein? Wie hoch schätzen Sie ungefähr die Patientenzahl ein, die nicht im RCT, sondern im Rahmen der zeitgleichen laufenden flankierenden Beobachtungsstudie untersucht wird?</p>
	<p><i>ergänzende Fragen:</i></p> <p>Mit welchen studienbedingten Mehrkosten durch die Begleitstudie (Studienoverheadkosten) ist in Bezug auf die zu erhebenden flankierenden Daten zu rechnen (pro zusätzliches Studienzentrum oder pro zusätzlichen Patient im Studienzentrum nach Abschluss der Rekrutierung für die eigentliche Erprobung)? Inwiefern sind diese Mehrkosten durch die gewonnenen zusätzlichen Erkenntnisse zu rechtfertigen?</p>	<p>Eigentlich gibt es genügend Studien aus Fernost</p>

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch- intensiven fokussierten Ultraschalls bei nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinomen**

Vom **Beschlussdatum:**

### **Inhalt**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Hintergrund .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>Zu Abschnitt 1: Allgemeine Vorgaben.....</b>	<b>3</b>
2.2.1	Zu § 1: Zielsetzung und Beteiligung .....	3
2.2.2	Zu § 2: Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität... 6	6
<b>2.3</b>	<b>Zu Abschnitt 2: Eckpunkte der Teilstudie RCT.....</b>	<b>7</b>
2.3.1	Zu § 3: Fragestellung .....	7
2.3.2	Zu § 4: Population .....	7
2.3.3	Zu § 5: Intervention und Vergleichsintervention .....	8
2.3.4	Zu § 6: Endpunkte: .....	9
2.3.5	Zu § 7: Studientyp und Beobachtungszeitraum.....	9
<b>2.4</b>	<b>Zu Abschnitt 3: Eckpunkte der Teilstudie Beobachtung .....</b>	<b>10</b>
2.4.1	Zu § 8: Fragestellung.....	10
2.4.2	Zu § 9: Population .....	11
2.4.3	Zu § 10: Intervention.....	11
2.4.4	Zu § 11: Dokumentationsparameter.....	11
2.4.5	Zu § 12: Studientyp und Studiendauer.....	12
<b>2.5</b>	<b>Zu Anlage I: Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung.....</b>	<b>12</b>
<b>3.</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen.....</b>	<b>15</b>
<b>4.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>15</b>
<b>5.</b>	<b>Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerFO .....</b>	<b>16</b>
<b>6.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>16</b>
<b>7.</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>16</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Wenn der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) feststellt, dass der Nutzen einer Methode unter Anwendung eines Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse zwar als noch nicht hinreichend belegt anzusehen ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, entscheidet er innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V (Erprobungs-Richtlinie, Erp-RL).

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

Krankenhäuser, die die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts zu Lasten der Krankenkassen erbringen wollen, sind verpflichtet, an einer Erprobung nach § 137e SGB V teilzunehmen. Die Anforderungen an die Erprobung haben unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu gewährleisten. Die Erprobung ist in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist (§ 137h Absatz 4 Satz 5, 6 und 7 SGB V).

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

### **2.1 Hintergrund**

Das hepatozelluläre Karzinom (HCC) ist der weltweit fünfthäufigste Tumor. In Deutschland liegt die Inzidenz des HCC bei 9,2-10,7/100.000 für Männer und bei 1,6-3,6/100.000 für Frauen. In der Mehrzahl der Fälle tritt das HCC bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Hepatitis B- oder C-Infektion oder bei toxischer Lebererkrankung und nicht-alkoholischer Fettlebererkrankung mit oder ohne Leberzirrhose auf. Die beiden prognosebestimmenden Hauptfaktoren sind das Tumolvolumen und die Funktion des Leberrestgewebes, welche durch die begleitend bestehende Lebererkrankung (infektiös oder nicht-infektiös) wesentlich mitbestimmt wird. [Quelle: AWMF LL: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms; Version 1.0 – Mai 2013; AWMF-Registernummer: 032/053OL]. Anders als in Deutschland überwiegen in ostasiatischen Ländern die infektiösen Hepatitiden als Ursache für einen Leberschaden mit oder ohne Leberzirrhose bei HCC deutlich. Auch die Inzidenz des HCC ist dort höher.

In der Mehrzahl der Fälle wird das HCC in fortgeschrittenen Krankheitsstadien diagnostiziert. Als kurative Ansätze der Therapie werden die Resektion, die Transplantation oder die Radiofrequenzablation (RFA) angesehen. Letztere wird überwiegend bei kleinen inoperablen Tumoren und begrenzter Tumorzahl mit kurativer Intention eingesetzt. Ab einer bestimmten Tumorgöße oder -zahl wird die transarterielle Chemoembolisation (TACE), teilweise gefolgt von einer RFA eingesetzt. Bei der TACE handelt es sich um ein zumeist mehrschrittiges Verfahren, wobei das Vorhandensein von Tumorrestgewebe bildgebend beurteilt und ggf. in Abwägung der Schädigung der Leberfunktion eine weitere Intervention durchgeführt wird.

Bei der Anwendung von ultraschallgesteuertem hoch-intensiven fokussierten Ultraschall (USg-HIFU) zur Behandlung des HCC wird therapeutisch wirksamer Ultraschall perkutan auf die Tumorknoten gerichtet. Hierdurch soll eine Koagulationsnekrose ausgelöst und somit das Tumorgewebe zerstört werden. Die Zielführung des therapeutischen Ultraschalls sowie die Kontrolle des Ablationsergebnisses durch die Ärztin oder den Arzt erfolgt dabei auf der Grundlage einer Bildgebung mittels Sonographie. Die Durchführung der USg-HIFU-Therapie

zur Behandlung des HCC wird in Allgemeinanästhesie empfohlen. Die Länge der Therapiesitzungen lag in einer der potenzialbegründenden Studien bei eher kleinen Tumoren im Median bei 4,9 Stunden (Wu 2005). Auch die USg-HIFU-Therapie des HCC kann in Abhängigkeit von der Größe, Lage und Zahl der zu behandelnden Tumoren mehrzeitig durchgeführt werden.

Der G-BA hat am 16. März 2017 in einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V festgestellt, dass der Nutzen des USg-HIFU zur Behandlung bei *nicht chirurgisch behandelbaren* HCC noch nicht hinreichend belegt ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Gleichzeitig hat er beschlossen, das Beratungsverfahren zu einer Richtlinie auf Erprobung dieser Methode aufzunehmen.

Die Methode bietet das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative, da die aus dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden sind, dass die Methode eine Optimierung der Behandlung bedeutet und eine effektivere Behandlung ermöglichen kann.

Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche hat sich der G-BA während seiner Beratungen zur Erp-RL versichert, dass keine abgeschlossenen oder laufenden Studien bestehen, die grundsätzlich geeignet wären, derzeit oder in naher Zukunft einen Nachweis des Nutzens dieser Methode zu liefern. Insofern besteht nach abgeschlossener Bewertung gemäß § 137h SGB V und ergänzender systematischer Literaturrecherche weiterhin die Notwendigkeit, die USg-HIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren HCC gemäß § 137e SGB V zu erproben.

## 2.2 Zu Abschnitt 1: Allgemeine Vorgaben

### 2.2.1 Zu § 1: Zielsetzung und Beteiligung

#### Zu Absatz 1

Die in Absatz 1 formulierte Zielsetzung dieser Erp-RL verdeutlicht, dass die entsprechend der Vorgaben dieser Erp-RL zu konzipierende Erprobungsstudie geeignet sein soll, die in § 2 konkretisierte Fragestellung beantworten zu können. Damit wird dem G-BA eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

#### Zu Absatz 2

Aus Absatz 2 geht hervor, dass Erprobungen, die der G-BA in Folge von Bewertungsentscheidungen nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 2 SGB V beschließt, aus zwei Teilstudien bestehen. Die erste Teilstudie (Teilstudie RCT) ist als randomisierte kontrollierte Studie angelegt und somit geeignet, den Nutzenbeleg zu erbringen. Sie wird im 2. Abschnitt der Erp-RL geregelt. Die zweite Teilstudie (Teilstudie Beobachtung), geregelt im 3. Abschnitt der Erp-RL, verfolgt einen beobachtenden Ansatz und dient der Generierung flankierender Daten

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
zur Wirksamkeit und Sicherheit.	zu unerwünschten Ereignissen und zur Sicherheit.

#### Zu Absatz 3

Satz 1 und 2 stellen klar, dass für Erprobungen, die der G-BA in Folge von Bewertungsentscheidungen nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 2 SGB V beschließt, gilt, dass Krankenhäuser, die die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse zu Lasten der Krankenkassen erbringen wollen, verpflichtet sind, an der Erprobung teilzunehmen (vgl. 2. Kapitel § 37 Absatz 6 Satz 2 VerfO).

<b>DKG/KBV</b>	<b>GKV-SV</b>
Insofern sieht der G-BA in der Erp-RL verschiedene Beteiligungsformen vor (Absatz 2).	Sofern die Erhebung von Daten für die nach der Erprobung folgende Richtlinienentscheidung erforderlich ist, sieht der G-BA in der Erp-RL verschiedene Beteiligungsformen vor (Absatz 2).

Während es notwendig sein kann, dass eine erforderliche Anzahl von Krankenhäusern an einer randomisierten, kontrollierten Studie teilnimmt, die den Nutzenbeleg erbringen soll, können – wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der vom G-BA vorgesehenen Studie zum Nutznachweis im engeren Sinne beteiligen und insoweit weitere Krankenhäuser insbesondere aus methodischen Gründen nicht an dieser Studie teilnehmen können – andere Krankenhäuser im Rahmen derselben Erprobung im Sinne einer Beobachtungsstudie flankierende Daten zu

<b>DKG/KBV/PatV</b>	<b>GKV-SV</b>
Wirksamkeit und Sicherheit liefern und damit ihrer Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung nachkommen (vgl. 2. Kapitel § 37 Absatz 7 Verfo).	unerwünschten Ereignissen und Sicherheit liefern und damit ihrer Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung nachkommen

Der für die Leistungserbringung verpflichtenden Teilnahme an der Erprobung können Krankenhäuser nachkommen, indem sie sich an mindestens einer der beiden Teilstudien beteiligen. Auf diese Weise kann die Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung mit dem in der Krankenhauversorgung geltenden Prinzip der gesetzlichen „Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt“ vereinbart werden.

Die Sätze 3 und 4 in Absatz 3 regeln das Verhältnis der beiden Teilstudien zueinander. Nach Satz 3 ist es zulässig, dass Krankenhäuser, die an der Teilstudie RCT teilnehmen, Teilnehmer der Teilstudie Beobachtung sind.

<b>DKG/KBV/PatV</b>	<b>GKV-SV</b>
Satz 4 regelt, dass eine ausschließliche Teilnahme an der Teilstudie Beobachtung erst dann möglich ist, wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der Teilstudie RCT beteiligen und insoweit weitere Krankenhäuser – insbesondere aus methodischen Gründen – nicht an der Teilstudie RCT teilnehmen können. Mit dieser Klarstellung soll dem Kernanliegen der Erprobung, die noch fehlenden Daten für die Bewertung des Nutzens zu generieren, besonderer Ausdruck verliehen werden. Die Entscheidung darüber, ob schon genügend Krankenhäuser am RCT teilnehmen, kann bereits auf der Grundlage der Studienplanung getroffen werden.	<p>Eine Aussage darüber, ob bereits genügend Krankenhäuser an der vom G-BA vorgesehenen Teilstudie RCT zum Nutznachweis teilnehmen, ist insbesondere dann möglich, wenn anhand des Rekrutierungsverlaufes die begründete Erwartung besteht, dass die erforderliche Zahl der geplanten Probanden erreicht wird. Durch diese Regelung soll sichergestellt werden, dass die Teilstudie RCT zum Nutznachweise abgeschlossen werden kann und eine eventuelle Verzögerung durch die Rekrutierung vermieden wird. Erfahrungsgemäß gelingt die Rekrutierung bei randomisierten Studien dann besonders schlecht oder gar nicht, wenn die Intervention auch ohne Randomisierung für die Patientinnen und Patienten verfügbar ist.</p> <p>Die Teilstudie Beobachtung, die flankierende Daten zu seltenen unerwünschten Ereignissen und zur Sicherheit der zu untersuchenden Intervention liefern soll, schließt bis zum Abschluss der Teilstudie</p>

	<p>RCT Patientinnen und Patienten ein. Damit ist gewährleistet, dass über den gesamten Erprobungszeitraum prospektiv Daten über die Behandlungsergebnisse erhoben und damit auch zu ggf. sehr selten auftretenden periprozeduralen Risiken oder unerwünschten Ereignissen Informationen gewonnen werden können. Die Anwendung des USg-HIFU erfolgt somit im gesamten Zeitraum unter den qualitätssichernden Vorgaben der Erprobungsrichtlinie und des Studienprotokolls. Aufgrund der geltenden Schutzbestimmungen der guten klinischen Praxis und der darauf basierenden DIN EN ISO 14155 ist bei der Anwendung des Medizinprodukts hoher Risikoklasse mit besonders invasivem Charakter der Patientinnen- und Patientenschutz optimal gewährleistet.</p>
--	--

**Zu Absatz 4**

Mit Satz 1 wird vorgeschrieben, dass eine unabhängige wissenschaftliche Institution mit der Studienplanung, -durchführung und -auswertung, entsprechend den Vorgaben dieser Erp-RL, beauftragt werden soll.

<b>DKG/KBV/PatV</b>	<b>GKV-SV</b>
<p>Satz 2 regelt, dass die unabhängige wissenschaftliche Institution allen Krankenhäusern in Deutschland, die den USg-HIFU bei HCC zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbringen wollen und die die vom G-BA festgelegten Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung erfüllen, mit geeigneten Maßnahmen die Möglichkeit zur Teilnahme an mindestens einer der beiden Teilstudien der Erprobung einräumen muss.</p>	<p>Satz 2 regelt, dass die unabhängige wissenschaftliche Institution kein Krankenhaus von der Erprobung ausschließen darf, das in der Lage ist, die USg HIFU-Behandlung unter Berücksichtigung dieser Richtlinie zu erbringen.</p>

Auf diese Weise kann die Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung mit dem in der Krankenhauversorgung geltenden Prinzip der gesetzlichen „Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt“ vereinbart werden. Die Regelung nach Satz 2 bedeutet auch, dass geeigneten Krankenhäusern, die sich erst nach Beginn der Erprobung entscheiden, die USg-HIFU-Behandlung bei HCC zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen zu erbringen, zumindest die Teilnahme an der Teilstudie Beobachtung eingeräumt werden muss.

Aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit wird die unabhängige wissenschaftliche Institution mit Satz 3 verpflichtet, sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach § 1 erreicht werden kann. Gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 4 Spiegelstrich 1 VerFO sind die Vorschläge der kostentragenden Unternehmer bei der Erstellung des Studienprotokolls zu berücksichtigen.

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß Satz 4 bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvisiten und der

Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 3 VerFO neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution.

Satz 5 erlegt der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auf, entsprechend der gesetzlichen Vorgaben, bei der Studienplanung zu berücksichtigen, dass die Erprobung in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen ist. Unter diesem 2-Jahres-Zeitraum der Erprobung versteht der G-BA aus Praktikabilitätsgründen den Zeitpunkt des Einschlusses der ersten Patientin oder des ersten Patienten in die Studie („first patient in“) bis zur Vorlage des Abschlussberichts durch die unabhängige wissenschaftliche Institution beim G-BA. Aufgrund der Häufigkeit des Erkrankungsbilds und der im Folgenden definierten Erprobungsanforderungen und -eckpunkte scheint dem G-BA ein Abschluss der Erprobung, auch im Hinblick auf den hierfür erforderlichen Beobachtungszeitraum, innerhalb von zwei Jahren im vorliegenden Fall möglich. Kommt die unabhängige wissenschaftliche Institution, beispielsweise aufgrund der Verfügbarkeit der USg-HIFU-Behandlung in Deutschland und den damit verbundenen erwartbaren Rekrutierungszahlen, jedoch zu der Einschätzung, dass auch bei Straffung des Verfahrens eine längere Erprobungszeit erforderlich ist, ist dies gegenüber dem G-BA anzuzeigen und zu begründen.

Das Vergabeverfahren zur Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution sowie die nach Beauftragung durch den G-BA zu erfolgende Studienprotokollerstellung inklusive der Einholung von Genehmigungen seitens der unabhängigen wissenschaftlichen Institution fällt aus Sicht des G-BA nicht unter diese 2-Jahres-Vorgabe. Würde dieser, durchaus variable Zeitraum nämlich in der 2-Jahres-Vorgabe berücksichtigt, wäre voraussichtlich kein ausreichendes Zeitintervall für Rekrutierung und Nachbeobachtung mehr vorhanden. Es ist aber ein schnellstmöglicher Rekrutierungsbeginn anzustreben und hierfür sind erforderliche Maßnahmen zu ergreifen.

## **2.2.2 Zu § 2: Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität**

### **Zu Absatz 1**

Gemäß § 137e Absatz 2 Satz 1 SGB V regelt der G-BA in der Erp-RL die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Dazu sind in Anlage I Qualitätsanforderungen festgelegt, die die an der Erprobung teilnehmenden Studienzentren bei der Leistungserbringung erfüllen müssen.

### **Zu Absatz 2**

Die Absätze 2 bis 5 regeln die Anforderungen an die wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung. Bei der Teilstudie RCT und der Teilstudie Beobachtung sollen dieselben, hohen wissenschaftlichen Standards eingehalten werden, die in diesem Paragraphen festgelegt sind.

Die International Committee on Harmonisation (ICH)-GCP-Prinzipien sollen, soweit auf Nicht-Arzneimittelstudien übertragbar, auch in den Erprobungsstudien des G-BA angewendet werden.

Die Gute Klinische Praxis (GCP, Good Clinical Practice) ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Studien am Menschen. Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubhaft sind.

### **Zu Absatz 3**

In Bezug auf die Begründung der Studie, deren Konzeption und Ergebnisse ist Transparenz herzustellen: Die Methoden und Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend öffentlich zugänglich zu machen.

Die Registrierung der Studien soll in mindestens einem einschlägigen Register für klinische Studien erfolgen. Die Veröffentlichung des Studienprotokolls ist vorzusehen. Die Erstellung eines vollständigen Abschlussberichtes (entsprechend der ICH-E3 Guideline<sup>1</sup>), der die Ergebnisse zu beiden Teilstudien enthält, ist notwendig. Eine Vollpublikation der (zentralen) Ergebnisse in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sog. Peer-Review) unterzogen werden, ist vorzusehen.

#### **Zu Absatz 4**

Nähere Bestimmungen bzw. vertragliche Vereinbarungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Ausschreibung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution vor der Beauftragung entsprechend 2. Kapitel § 25 VerFO festgelegt werden. Weiterreichende Konkretisierungen der danach vorliegenden Vorgaben für die Erprobung, die keine Rechte Dritter betreffen, sind der unabhängigen wissenschaftlichen Institution bei deren Erstellung des Studienkonzepts und des darauf beruhenden Studienprotokolls vorbehalten; sie bedürfen der Begründung anhand wissenschaftlicher Maßstäbe.

#### **Zu Absatz 5**

Zur Erreichung des Ziels der Erprobung nach § 1 Absatz 1 Erp-RL ist ein erfolgreicher Abschluss der Teilstudie RCT unerlässlich. Daher sollen Patientinnen und Patienten, die für eine Teilnahme an der Teilstudie RCT in Frage kommen, immer über diese Teilnahmemöglichkeit informiert werden, ehe sie in die Teilstudie Beobachtung eingeschlossen werden. So soll ihnen nach umfänglicher Aufklärung (siehe auch Erläuterungen zu § 7 Absatz 1 Erp-RL) eine informierte Entscheidung für oder gegen die Teilnahme an der für die abschließende Nutzenbewertung der Methode erforderlichen Teilstudie RCT ermöglicht werden.

### **2.3 Zu Abschnitt 2: Eckpunkte der Teilstudie RCT**

#### **2.3.1 Zu § 3: Fragestellung**

Mit der hier definierten Fragestellung wird die im Rahmen der Potenzialfeststellung aufgezeigte Erkenntnislücke adressiert. Der USg-HIFU zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HCC, bei denen Resektion, Radiofrequenzablation (RFA) und Transplantation oder andere kurativ intendierte Verfahren nicht in Frage kommen (Population) und die eine Kombination aus transarterieller Chemoembolisation (TACE) gefolgt von USg-HIFU (Intervention) erhalten, hat danach i.S.v. 2. Kapitel § 14 Absatz 3 VerFO das Potenzial, das Gesamtüberleben (Endpunkt) im Vergleich zu Patientinnen und Patienten, die eine alleinige TACE (Vergleichsintervention) erhalten, zu verlängern.

Mit dieser Vorgabe wird i.S. der Zielsetzung in § 1 die Basis für die Studienplanung gelegt.

#### **2.3.2 Zu § 4: Population**

##### **Zu Absatz 1**

Um die unter § 1 genannte Fragestellung zu adressieren, sollen nur Patientinnen und Patienten, bei denen weder eine Resektion, noch eine RFA, noch eine Transplantation primär infrage kommen in die Studie eingeschlossen werden. Die Erprobung soll sich somit auf eine primär nicht potenziell kurativ behandelbare Patientengruppe erstrecken, da zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht klar ist, ob der USg-HIFU in der Behandlung eines HCC auch ein kuratives Potenzial besitzt und somit mit den bereits systematisch eingeführten Methoden zu vergleichen wäre. Bei der Definition der Einschlusskriterien bezüglich der Anzahl und Größe

---

<sup>1</sup> ICH (International Committee on Harmonisation) Harmonised Tripartite Guideline. Structure and Content of Clinical Study Report. E3

der Tumorknoten und der bestehenden Leberfunktion ist es maßgeblich, dass eine ausreichende Restfunktion der Leber nach dem Eingriff erwartet werden kann. Dies entspricht der üblichen Abwägung der erwarteten Vorteile für die Patientin oder den Patienten gegenüber den möglichen Risiken. Sie ist in Form der Einschlusskriterien nachvollziehbar darzustellen.

DKG / KBV	GKV-SV
<p>Entsprechend der Gebrauchsanweisung sind Patientinnen und Patienten mit schwerem Aszites und Patientinnen und Patienten mit schweren Organdysfunktionen nicht Ultraschallablation geeignet.</p>	<p>Patientinnen und Patienten mit schwerem Aszites sind nach Gebrauchsanweisung von der Anwendung der Methode ausgeschlossen.</p> <p>Die Gebrauchsanweisung schließt darüber hinaus Patientinnen und Patienten mit „schweren Dysfunktionen der Leber“ aus. Des Weiteren sollte bei der Planung von Intervention und Kontrollintervention die Funktion des verbleibenden nichttumorösen Lebergewebes berücksichtigt werden, welches in Abhängigkeit von einer häufig zusätzlich bestehenden Lebererkrankung (infektiös und nicht-infektiös) variieren kann.</p>

#### Zu Absatz 2

Zur Sicherung der externen Validität der Studienergebnisse wird in Absatz 2 gefordert, dass die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Anzahl der Tumorknoten und Tumorgroße, Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Vorerkrankungen) so festzulegen sind, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse in der Studienpopulation auf die Zielpopulation gemäß Absatz 1 ermöglicht wird.

### 2.3.3 Zu § 5: Intervention und Vergleichsintervention

#### Zu Absatz 1

Die Studienbehandlung (Intervention) besteht in der primären Anwendung der TACE und im Abstand von wenigen Wochen daran anschließend der USg-HIFU. Die Kriterien für die Anwendung der TACE sowie das Chemotherapieregime sollen soweit möglich im Studienprotokoll festgelegt werden, um eine möglichst einheitliche Behandlung für alle Studienteilnehmer anzustreben, damit gemessene Effekte auf die Intervention und nicht auf unterschiedliche TACE-Anwendungen zurückzuführen sind.

DKG	GKV-SV
<p>Eine Behandlung mit TACE erfolgt in der Regel bei Vorliegen eines fortgeschrittenen Tumorstadiums. Vor allem bei großen Tumorumfängen ist eine komplette Nekrose des HCC mit der TACE allein üblicherweise nicht zu erreichen. Die nicht abgetöteten Tumorzellen können Lokalrezidive oder Fernmetastasen hervorrufen. Eine wenige Wochen auf eine TACE folgende Therapie mit USg-HIFU könnte das Tumorumfang weiter reduzieren und somit eine effektivere Behandlung als die alleinige TACE bewirken.</p>	<p>Die TACE wird als fester Bestandteil der nicht-kurativen Behandlung des HCC angesehen und war Bestandteil der Intervention in den potenzialbegründenden Studien.</p>

Die Reihenfolge der Therapien resultiert aus den Empfehlungen zu anderen Kombinationsbehandlungen.	
--	--

**Zu Absatz 2**

Die Vergleichsintervention ist die alleinige TACE. Auch hier sollen die Kriterien für die Anwendung der TACE sowie das Chemotherapieregime soweit möglich im Studienprotokoll festgelegt werden, um eine möglichst einheitliche Behandlung für alle Studienteilnehmer anzustreben, damit gemessene Effekte auf die Intervention und nicht auf unterschiedliche TACE-Anwendungen zurückzuführen sind.

DKG	GKV-SV
Dies entspricht dem gegenwärtigen Therapiestandard.	Der G-BA geht aufgrund der vorgelegten Studienergebnisse davon aus, dass der USg-HIFU-Behandlung keine für ein Potenzial ausreichende Aussicht auf eine kurative Therapie des HCC bietet und somit auch nicht mit einer kurativen Therapie verglichen werden kann.

**2.3.4 Zu § 6: Endpunkte:**

**Zu Absatz 1**

Als primärer Endpunkt wird das Gesamtüberleben festgelegt. Dieser patientenrelevante Endpunkt ist geeignet, den Nutzen des USg-HIFU in der Behandlung des HCC zu belegen.

*2  
Zeit?*

**Zu Absatz 2**

Zur Abschätzung weiterer Effekte im Zusammenhang mit der Intervention fordert der G-BA die Erhebung der aufgeführten sekundären Endpunkte.

Ergänzung GKV-SV/KBV/PatV
Neben dem Gesamtüberleben, das durch die USg-HIFU-Behandlung verlängert werden soll, steht die Lebensqualität in dieser verlängerten Lebenszeit im Vordergrund.

*man in der verlängerten?*

**Zu Absatz 3**

Die unabhängige wissenschaftliche Institution kann weitere aus ihrer Sicht sinnvolle Endpunkte im Rahmen der Studie erheben. Die Auswahl der zusätzlichen Endpunkte ist gegenüber dem G-BA plausibel zu begründen.

**2.3.5 Zu § 7: Studientyp und Beobachtungszeitraum**

**Zu Absatz 1**

Für die Aussagekraft jeder Interventionsstudie ist es entscheidend, dass die gemessenen Effekte sicher auf die jeweilige Intervention zurückzuführen sind. Hierfür ist in Satz 1 geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie zu konzipieren und durchzuführen ist. Nur so lässt sich ein Unterschied in den Effekten auch tatsächlich den jeweiligen Behandlungen zuzurechnen.

Zur erfolgreichen Umsetzung der für die Nutzenbewertung erforderlichen randomisierten, kontrollierten Studie sind bereits im Studienkonzept wirksame Maßnahmen für eine erfolgreiche Rekrutierung zu benennen. Für den Erfolg der Studie, vor allem im Hinblick auf die Rekrutierung der benötigten Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, ist eine ausgewogene und umfassende Aufklärung der Patientinnen und Patienten erforderlich.

Ein erfolgreicher Abschluss der Studie innerhalb der gesetzlichen Frist von in der Regel zwei Jahren soll von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution angestrebt werden. Dafür gilt grundsätzlich, dass sich die Planung der Studie und die Festlegung der Zahl der Studienzentren an der erwartbaren Patientinnen- und Patientenrekrutierung ausrichten soll (Satz 3). Um die Studie zeitgerecht abzuschließen, ist die Rekrutierung engmaschig zu kontrollieren und bei unzureichendem Rekrutierungsverlauf sind – je nach Ursache der Rekrutierungsprobleme – geeignete Maßnahmen zur Verbesserung der Rekrutierung zu ergreifen (Satz 4).

Es wird darüber hinaus auch festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll. Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei unizentrischen Studien. Das liegt insbesondere daran, dass eine Beeinflussung des Ergebnisses durch lokale Besonderheiten vermieden wird. Mit der durch die verschiedenen Zentren erreichbaren Streubreite der Merkmale der Patientinnen und Patienten sowie der Behandelnden kann eine mögliche verdeckte faktische Homogenisierung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vermieden werden. Außerdem ermöglicht die Rekrutierung in mehreren Zentren eine schnellere Rekrutierung der Patientenzahl, die gemäß Fallzahlschätzung erforderlich ist, um die benötigte Ergebnissicherheit zu erreichen.

#### **Zu Absatz 2**

Die Personen, die die Endpunkte erheben, müssen soweit möglich gegen die Intervention verblindet sein, um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzuordnung entstehen können, zu vermeiden.

#### **Zu Absatz 3**

In Absatz 3 wird gefordert, dass die Nachbeobachtungszeit so festzulegen ist, dass eine Aussage über eine hinreichend anhaltende Wirkung der Intervention ermöglicht wird.

Die Nachbeobachtungszeit ist durch die Wissenschaftliche Institution so festzulegen, dass eine Aussage über eine hinreichend anhaltende Wirkung der Intervention, insbesondere hinsichtlich des primären Endpunkts, ermöglicht wird.

Auch die gesetzliche Vorgabe zur Erprobungszeit nach § 137h Absatz 4 Satz 7 SGB V ist bei der Festlegung der Nachbeobachtungszeit durch die unabhängige wissenschaftliche Institution zu beachten (vgl. § 1 Absatz 4 Satz 5 der Erp-RL).

### **2.4 Zu Abschnitt 3: Eckpunkte der Teilstudie Beobachtung**

#### **2.4.1 Zu § 8: Fragestellung**

<b>DKG/KBV</b>	<b>GKV-SV</b>
Die Teilstudie Beobachtung soll flankierende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit des USg-HIFU bei der Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinomen generieren, sodass dabei erwünschte und unerwünschte Ereignisse bei Patientinnen und Patienten aufgezeigt werden können, die nicht an der Teilstudie RCT teilnehmen.	Die Teilstudie Beobachtung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob und in welchem Umfang bei Patientinnen und Patienten mit chirurgisch nicht behandelbaren hepatozellulären Karzinomen, die mit USg-HIFU behandelt werden, seltene unerwünschte Ereignisse auftreten, um die in der Teilstudie RCT erhobenen Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit flankierend zu ergänzen.

#### 2.4.2 Zu § 9: Population

<b>DKG/KBV/PatV</b>	<b>GKV-SV</b>
Eine Eingrenzung auf die Population der Teilstudie RCT erfolgt nicht, da mit dieser Studie gerade auch den Patientinnen und Patienten die Behandlungschance der Methode nicht vorenthalten werden soll, die z. B. aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien nicht an der Teilstudie RCT teilnehmen können.	Die Population der Teilstudie Beobachtung darf in ihren Eigenschaften allenfalls insoweit von der RCT-Population abweichen, als diese Abweichung sich aufgrund methodischer Anforderungen an die Teilstudie RCT ergibt, welche den Nutznachweis im engeren Sinne erbringen soll (z. B. statistische Fallzahlberechnungen für die Größe einer Studie).

#### 2.4.3 Zu § 10: Intervention

Die Studienbehandlung in der Teilstudie Beobachtung entspricht der Intervention der Teilstudie RCT, um zur Beantwortung der unter § 8 definierten Fragestellung flankierend zur Teilstudie RCT Informationen zu

<b>DKG / KBV/PatV</b>	<b>GKV-SV</b>
Wirksamkeit und Sicherheit der Methode zu erhalten.	unerwünschten Ereignissen und Sicherheit der Methode zu erhalten.

#### 2.4.4 Zu § 11: Dokumentationsparameter

<b>KBV/DKG/ PatV</b>	<b>GKV-SV</b>
<p><b>Zu Absatz 1:</b></p> <p>Um ein möglichst umfassendes Bild zu Wirksamkeit und Sicherheit der Methode generieren zu können, werden in der Teilstudie Beobachtung die gleichen Parameter erhoben wie in der Teilstudie RCT.</p>	<p><b>Zu Absatz 1:</b></p> <p>Die Dokumentationsparameter richten sich nach den Erkenntnissen, die die Teilstudie Beobachtung liefern soll. Da die Teilstudie Beobachtung in erster Linie geeignet ist, seltene unerwünschte Ereignisse zu entdecken, sind Schmerz sowie weitere unerwünschte Ereignisse sowie deren Häufigkeit und Schwere zu dokumentieren.</p>

<b>DKG /KBV</b>	<b>PatV</b>	<b>GKV-SV</b>
<b>Zu Absatz 2:</b> Um möglichst aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, sollen, sofern vorhanden, validierte Instrumente zur Erhebung der Dokumentationsparameter verwendet werden.	<b>Zu Absatz 2:</b> Um möglichst aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, sollen validierte Instrumente zur Erhebung der Dokumentationsparameter verwendet werden.	[Absatz 2 entfällt]

### Zu Absatz 3:

Die Erfassung von Variablen, die das Studienergebnis potenziell beeinflussen können, ist wichtig, um ihren Einfluss auf das Studienergebnis bei der statistischen Auswertung kontrollieren zu können. Es sind jedenfalls Alter und Komorbiditäten zu erfassen. Weitere Variablen kann die unabhängige wissenschaftliche Institution begründet festlegen.

### 2.4.5 Zu § 12: Studientyp und Studiendauer

Gemäß der in § 8 definierten Fragestellung und der Vorgaben des 2. Kapitels § 37 Absatz 7 Satz 2 VerfO ist die Teilstudie Beobachtung als prospektive, nicht-vergleichende Beobachtungsstudie durchzuführen.

<b>DKG/KBV/PatV</b>	<b>GKV-SV</b>
Um eine gleichzeitige Auswertung beider Teilstudien in einem Abschlussbericht zu gewährleisten und eine Einbeziehung der Ergebnisse der Teilstudie Beobachtung in die Gesamtbewertung des G-BA zu ermöglichen, wird festgelegt, dass die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten für die Teilstudie Beobachtung zu beenden ist, sobald die Rekrutierung der Teilstudie RCT beendet ist.	Die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten für die Teilstudie Beobachtung soll nicht mit der Rekrutierung der Teilstudie RCT, die die Nutzenfrage beantworten soll, konkurrieren oder letztere behindern. Es ist daher festgelegt, dass mit der Rekrutierung für die Beobachtungsstudie erst begonnen werden soll, wenn absehbar ist, dass genügend Studienzentren an der Teilstudie RCT teilnehmen. Eine Aussage darüber, ob bereits genügend Krankenhäuser an der Teilstudie RCT teilnehmen, ist insbesondere dann möglich, wenn anhand des Rekrutierungsverlaufes die begründete Erwartung besteht, dass die erforderliche Zahl der geplanten Probandinnen und Probanden erreicht wird.

### 2.5 Zu Anlage I: Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung

<b>DKG/KBV/PatV</b>	<b>GKV-SV</b>
Gemäß § 2 Absatz 2 der Richtlinie ist sicherzustellen, dass in jedem Studienzentrum die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller	Die Anlage I regelt die Anforderungen an die Qualifikation des beteiligten ärztlichen und nichtärztlichen Personals sowie an die

<b>DKG/KBV/PatV</b>	<b>GKV-SV</b>
<p>erforderlichen anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt. Damit sind auch bereits Aspekte der Qualitätssicherung und -kontrolle adressiert.</p> <p>Mit den in Anlage I aufgestellten sächlichen und personellen Anforderungen an die Leistungserbringung konzentriert sich der G-BA insbesondere auf die aus der Indikation abzuleitenden Rahmenbedingungen, wie beispielsweise vorzuhaltende Fachdisziplinen, Vorgaben an die Indikationsstellung und Durchführung der Leistungen sowie zur Nachbetreuung bzw. -beobachtung. Diese Anforderungen wurden unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität im Hinblick auf die tatsächliche Durchführung der Erprobung und der Leistungserbringung getroffen.</p> <p>Die Indikationsstellung und Durchführung der Intervention und Kontrollintervention erfolgt durch Fachärztinnen und Fachärzte mit abgeschlossener Weiterbildung in den jeweiligen Fachgebieten. Fachärztinnen und Fachärzte der entsprechenden Fachdisziplinen mit älteren als der im Beschluss genannten Bezeichnungen, die gemäß Übergangsbestimmungen dieser oder einer früheren (Muster-) Weiterbildungsordnung weitergeführt werden dürfen, erfüllen die Anforderungen ebenfalls.</p>	<p>strukturellen Voraussetzungen der Erprobung.</p> <p><b>Zu § 1 Absatz 1</b></p> <p>Absatz 1 regelt die institutionellen Voraussetzungen einschließlich der räumlichen Verbundenheit der an der Behandlung der Studienpatientinnen und -patienten im Rahmen der Erprobung direkt oder indirekt beteiligten Einzelinstitutionen. Die hier festgelegten, institutionellen Voraussetzungen sollen Einschränkungen der Qualität in der Durchführung von Intervention und Kontrollintervention, der leitliniengerechten postinterventionellen Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Lebertumoren und diesen häufig zugrunde liegenden Erkrankungen der Leber einschließlich aller durch diese Erkrankungen verursachten Komplikationen sowie der Behandlung aller bei Durchführung der Studie auftretenden unerwünschten Wirkungen vorbeugen.</p> <p>Bei der USg-HIFU-Behandlung des HCC handelt es sich um ein neues Verfahren mit einem Hochrisikomedizinprodukt, welches in der deutschen Versorgung als experimentell zu bezeichnen ist. Laut Bedienungshandbuch zum Gerät kann „Die Energie des hochintensiven fokussierten Ultraschalls, der durch das System erzeugt wird, [kann] Tumorzellen und gesunde Zellen schädigen. Daher besteht bei einer ungenauen Zielansteuerung, einer ungeeigneten Scanning-Bahn, der Auswahl übermäßiger Ultraschallenergie oder einer falschen Bedienung die Gefahr schwerer Verletzungen des Patienten“. Die Studienintervention wird in einer Klinik oder Abteilung für interventionelle Radiologie durchgeführt. Im Sinne der Patientensicherheit sind in Absatz 1 daher Bedingungen formuliert, die neben einer fachgerechten Anwendung auch sicherstellen sollen, dass im Falle von Komplikationen schnellstmöglich interveniert werden kann. Hierzu sind insbesondere eine räumliche Nähe der benötigten Behandlungsorte und die Verfügbarkeit der erforderlichen Personen Voraussetzung.</p>

### **Zu § 1 Absatz 2 bis 5 sowie zu § 2**

§ 1 Absatz 2 bis 5 sowie §2 regeln die qualitativen Anforderungen an das Studienzentrum und an die an der Studie direkt oder indirekt beteiligten Einzelinstitutionen während der Interventions- und Postinterventionsphase (stationäre Betreuungsphase nach Studienprotokoll).

Absatz 2 soll eine den aktuellen Anforderungen entsprechende Untersuchung und Auswahl der Patientinnen und Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom und etwaiger zugrundeliegender Erkrankung der Leber für eine Lebertransplantation (Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Erprobung) gewährleisten. Durch die in den Absätzen 3 – 5 geregelten, qualitativen Rahmenbedingungen sollen angemessene personelle Voraussetzungen für die Durchführung von Intervention und Kontrollintervention, für eine leitliniengerechte, postinterventionelle Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Lebertumoren und diesen häufig zugrunde liegenden Erkrankungen der Leber einschließlich aller durch diese Erkrankungen verursachten Komplikationen sowie für die Behandlung aller bei Durchführung der Studie auftretenden unerwünschten Ereignisse (z.B. Blutung, interventionsbedingte, schwere Störung der Leberfunktion, schwere Verletzungen benachbarter Organe, Hautverbrennungen über dem angezielten Gewebeareal) gewährleistet werden. Durch die Regelung des qualitativen Rahmens soll der Verfälschung eines gemessenen Effektes der Intervention oder Kontrollintervention durch Lernkurveneffekte vorgebeugt werden.

### **Zu § 3**

§ 3 regelt die strukturellen Anforderungen für die ambulante Betreuungsphase (Studienbesuche nach Studienprotokoll, ambulante Betreuung, Nachbetreuung oder Nachsorge) und für eine in dieser Phase auftretende, stationäre Behandlungsbedürftigkeit (schwere unerwünschte Ereignisse; stationäre Behandlungsbedürftigkeit der Grunderkrankung).

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
	<p><b>Zu § 4 Absatz 1 und 2</b></p> <p>§ 4 Absatz 1 und 2 regeln die personellen Anforderungen an die die Diagnose und Therapieindikation stellende Tumorkonferenz, insbesondere im Hinblick auf die Teilnahme an der Erprobung ausschließende Krankheitsmerkmale und therapeutische Alternativen.</p> <p><b>Zu § 4 Absatz 3 bis 5</b></p> <p>§ 4 Absatz 3 bis 5 regeln die qualitativen Anforderungen an das die Intervention und Kontrollintervention durchführende und begleitende ärztliche und nicht-ärztliche Personal. Hierdurch soll eine dem aktuellen Stand entsprechende Durchführung von Intervention, Kontrollintervention sowie Begleittherapien gewährleistet sein. Dies dient zum einen der Patientensicherheit, soll aber darüber hinaus auch gewährleisten, dass Studienergebnisse nicht durch technische Fehler verzerrt werden. Die Bedienung des Gerätes, das Befolgen der Sicherheitsvorschriften sowie die Wartung müssen durch das ärztliche und nicht-ärztliche Personal spezifisch erlernt werden. Diese Kompetenzen sollen am Ort der Anwendung verfügbar sein. In Absatz 4 ist die Qualifikation des die Intervention durchführenden ärztlichen Personals in einer Weise geregelt, die einer eventuellen Verfälschung des Erprobungsergebnisses durch Lernkurveneffekte vorbeugen soll. Diese ist aus Sicht des G-BA nach etwa zwanzig Anwendungen des USg HIFU gegeben.</p>

### 3. Würdigung der Stellungnahmen

[Kapitel wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt.]

### 4. Bürokratiekostenermittlung

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

## 5. Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerfO

Die Schätzung der für die Studie erforderlichen Fallzahl N beruht auf einer zweiseitig formulierten Überlegenheits-Fragestellung und folgenden Festlegungen und Annahmen:

- Signifikanzniveau ( $\alpha$ ): Als Signifikanzniveau wird  $\alpha = 5\%$  zweiseitig festgelegt.
- Power ( $1-\beta$ ): Die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art,  $\beta$ , wird auf  $10\%$  festgelegt, sodass die Power bei  $90\%$  liegt.
- Unterschied in den Gesamtüberlebensraten: Es wird für die Vergleichsintervention eine Überlebensrate von  $50\%$  nach 6 Monaten angenommen. Für das Hazard Ratio (HR) wird ein Wert von  $0,50$  angenommen. Dies entspricht einer Überlebensrate nach 6 Monaten von ca.  $71\%$  im Interventionsarm.

Auf der Basis der obigen Annahmen und eines 1-jährigen Rekrutierungszeitraums ergibt sich rechnerisch für eine Auswertung über die Zeit bis zum ersten Ereignis (Log-rank-Test) eine Fallzahl von 57 Patientinnen und Patienten pro Gruppe, die in die Studie aufzunehmen sind (Gesamtfallzahl: 114 Patientinnen und Patienten). Unter Berücksichtigung einer Drop-Out-Rate von  $15\%$  beträgt die Gesamtfallzahl für die Teilstudie RCT somit 131 Patientinnen und Patienten.

Es handelt sich um eine Studie mit geringer Fallzahl und normalem Aufwand, für die sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa  $6500\text{ €}$  je Teilnehmer beziffern lässt.

Auf der Basis der vorgenannten Annahmen ergibt sich eine Schätzung der Overheadkosten von  $850.000\text{ €}$ .

Unter der Annahme, dass die Studienzentren der Teilstudie Beobachtung vornehmlich auch an der Teilstudie RCT teilnehmen und insofern auf der für die Teilstudie RCT implementierten Infrastruktur aufgebaut werden kann und außerdem die infrastrukturellen Voraussetzungen auch bei der wissenschaftlichen Institution durch die Teilstudie RCT insoweit gegeben sind, dass diese für die Teilstudie Beobachtung nicht komplett neu zu schaffen sind, wird geschätzt, dass der studienspezifische Aufwand je Teilnehmerin bzw. Teilnehmer an der Teilstudie Beobachtung  $20-30\%$  des für die Teilstudie RCT geschätzten Aufwands beträgt ( $1300$  bis  $2000\text{ €}$  je Teilnehmerin oder Teilnehmer). Unter der zusätzlichen Annahme, dass  $50$  bis  $75$  Patientinnen oder Patienten an der Teilstudie Beobachtung teilnehmen, werden die Kosten der Teilstudie Beobachtung auf  $65.000$  bis  $150.000\text{ €}$  geschätzt.

Die Kostenschätzung der Erprobung beläuft sich somit insgesamt auf  $915.000\text{ €}$  bis  $1\text{ Million €}$ .

## 6. Verfahrensablauf

[Wird zu einem späteren Zeitpunkt ergänzt.]

## 7. Fazit

Der G-BA beschließt eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuertem hoch-intensiven fokussierten Ultraschall zur Behandlung des chirurgisch nicht behandelbaren HCC.

Berlin, den Beschlussdatum



Dr. med. Dagmar Lühmann für das Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e. V. (DNEbM)

09.08.2017

### **Stellungnahme zu dem Beschlussentwurf (BE) über eine Richtlinie zur Erprobung**

Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinomen

<b>Verortung im BE (§)</b>	<b>Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
§1 (2)	Das DNEbM schließt sich dem Formulierungsvorschlag des GKV-SV an.	<p>Randomisierte kontrollierte Interventionsstudien (RCT) stellen den Goldstandard zur Überprüfung der Wirksamkeit von medizinischen Verfahren dar. Nur in diesem Studiendesign lassen sich systematisch verzerrende Effekte auf die Ergebnisse weitgehend kontrollieren und – vorausgesetzt es konnte eine ausreichend große Zahl von Teilnehmerinnen und Teilnehmern eingeschlossen werden - lässt sich statistisch prüfen, ob erwartete positive Effekte (=Wirksamkeit) der Intervention im Vergleich zur Kontrollintervention tatsächlich eingetreten sind.</p> <p>Diese Voraussetzungen sind bei Beobachtungsstudien nicht gegeben. Vor allem fehlt der Vergleich der Ergebnisse der Intervention mit denen einer strukturgleichen Kontrollgruppe, um eine Aussage zur Wirksamkeit zu machen zu können. Ergebnisse aus Beobachtungsstudien sind in erster Linie geeignet, auf unerwartete unerwünschte Ereignisse oder Sicherheitsprobleme hinzuweisen, die in einer RCT aufgrund der Studienbedingungen oder aufgrund der begrenzten Teilnehmerzahl nicht nachweisbar waren.</p>
§ 1 (3)	Das DNEbM schließt sich dem Formulierungsvorschlag des GKV-SV/PatV an.	<p>Die aus der Erprobung eines Verfahrens nach § 137e SGB V gewonnen Erkenntnisse sollen die Grundlage für eine anschließende Nutzenbewertung bilden. Aus diesem Grund vertritt das DNEbM die Ansicht, dass die Umsetzung der Teilstudie RCT zur Gewinnung von Daten</p>



		<p>zur Wirksamkeit der HiFU Vorrang haben muss vor der Umsetzung der Beobachtungsstudie zur Generierung von flankierenden Daten zu unerwünschten Ereignissen und Sicherheit. Der vom GKV-SV/PatV eingebrachte Formulierungsvorschlag präzisiert das Kriterium, anhand dessen zu beurteilen ist, ob die RCT im Beobachtungszeitraum abzuschließen ist und schließt gleichzeitig aus, dass die RCT durch die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten in die Beobachtungsstudie potenzielle Teilnehmer/-innen entzogen werden.</p>
§ 6 (3)	<p>Das DNEbM schließt sich dem Formulierungsvorschlag des GKV-SV/DKG/KBV an.</p>	<p>Die Verwendung von validierten Erhebungsinstrumenten für patientenrelevante Endpunkte trägt dazu bei, den „detection bias“ in klinischen Studien zu minimieren, insofern ist die Verwendung von validierten Instrumenten unverzichtbar (z. B. sind das für die genannten patientenberichteten Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Schmerz). Es sind jedoch auch indikationsspezifische patientenrelevante Endpunkte denkbar, für die möglicherweise kein validiertes Messinstrument existiert. Um solche Endpunkte nicht von vornherein aus der Beurteilung auszuschließen, spricht sich das DNEbM dafür aus, den Formulierungsvorschlag von GKV-SV/DKG/KBV zu übernehmen.</p>
§8 (1)	<p>Das DNEbM schließt sich dem Formulierungsvorschlag des GKV-SV an.</p>	<p>vergl. Kommentar zu §1 (2)</p>
§ 11	<p>Das DNEbM schließt sich dem Formulierungsvorschlag des GKV-SV an.</p>	<p>vergl. Kommentar zu §1 (2)</p>
§ 12	<p>Das DNEbM schließt sich dem Formulierungsvorschlag des GKV-SV an.</p>	<p>vergl. Kommentar zu §1 (3)</p>
Anlage 1	<p>Das DNEbM schließt sich dem Formulierungsvorschlag des GKV-SV an.</p>	<p>Strukturelle Anforderungen als auch Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung dienen zum einen dem Schutz von Patientinnen und Patienten, zum anderen stellen sie im Studienkontext sicher, dass alle Studienzentren in der Lage sind, die Intervention in gleichartig hoher Qualität umzusetzen. Das DNEbM spricht sich</p>



		<p>dafür aus, den Formulierungsvorschlägen des GKV-SV zu folgen, da diese deutlich präziser sind und weniger Spielraum für Auslegungen und Interpretation lassen. Die Präzisierung betrifft v.a. die Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• infrastrukturelle Vorgaben für das Studienzentrum (auch: für den Nachsorgezeitraum)</li><li>• Interdisziplinarität (auch: Anbindung der Indikationsstellung an eine interdisziplinäre Tumorkonferenz)</li><li>• Qualifikationsanforderungen (auch: Vorgabe für Erfahrung mit dem Verfahren – Lernkurve!)</li></ul>
--	--	--

# Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung der Beratung über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches Sozialgesetzbuch:

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

Vom T. Monat 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat 2023 folgenden Beschluss gefasst:

Die Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinomen gemäß § 137e des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) werden eingestellt.

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 T. Monat 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über die Einstellung der Beratung über eine Richtlinie zur  
Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches  
Sozialgesetzbuch:

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

Vom T. Monat 2023

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Anlass und Hintergrund der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>Beschreibung der Methode</b> .....	<b>3</b>
<b>2.3</b>	<b>Evidenzlage</b> .....	<b>4</b>
<b>2.4</b>	<b>Fragestellung der Erprobungsstudie</b> .....	<b>4</b>
2.4.1	Versorgungsrelevanz .....	4
2.4.2	Laufende und geplante Studie im gegenständlichen Anwendungsgebiet .....	5
2.4.3	Konsequenzen mit Blick auf die Erfolgsaussicht einer Erprobungsstudie .....	5
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>5</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>5</b>
<b>5.</b>	<b>Fazit</b> .....	<b>6</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Stellt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) fest, dass für die zu bewertende Methode weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V), entscheidet er innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach § 137h Absatz 1 Nummer 3 SGB V im Anschluss über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen.

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

### **2.1 Anlass und Hintergrund der Entscheidung**

Der G-BA hat im Rahmen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V alte Fassung (a. F.) mit Beschluss vom 16. März 2017 festgestellt, dass der Nutzen des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls (USg-HIFU) zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinomen (HCC) noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet.<sup>1</sup> Dies erfolgte anlässlich und basierend auf den von einem Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelten Informationen, die im Auftrag des G-BA vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertet wurden<sup>2</sup>. Mit dem vorgenannten Beschluss hat der G-BA ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet.

In der Folge hat sich der G-BA der Richtigkeit seiner vorgenannten Feststellung mittels einer systematischer Überprüfung der Evidenz zu der gegenständlichen Methode durch das IQWiG versichert.<sup>3</sup> Ergebnis dieser Überprüfung war auch, dass die Voraussetzungen einer Aussetzung des Beratungsverfahrens über die Richtlinie zur Erprobung im Sinne des 2. Kapitels § 14 Absatz 1 VerfO nicht vorlagen.

Gemäß § 137h Absatz 4 SGB V hatte der G-BA somit über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V zu entscheiden, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen. Die gemäß 2. Kapitel § 22 Absatz 2 VerfO darin festzulegenden Eckpunkte einer Erprobungsstudie müssen entsprechend 2. Kapitel § 14 Absatz 2 VerfO geeignet sein, die Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau vorzunehmen.

---

<sup>1</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 [online]. Berlin (GER): G-BA. [Zugriff: 19.10.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2882/2017-03-16\\_137h\\_BVh-16-002\\_USgHIFU-hepatozellulaeres-Karzinom\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2882/2017-03-16_137h_BVh-16-002_USgHIFU-hepatozellulaeres-Karzinom_BAnz.pdf).

<sup>2</sup> IQWiG-Berichte – Nr. 486, Stand 17.03.2017, [Zugriff: 24.10.2022]. <https://www.iqwig.de/projekte/h16-02d.html>.

<sup>3</sup> <https://www.iqwig.de/projekte/h17-02.html>

Dazu war zunächst die medizinische Fragestellung, die die Studie beantworten soll, zu formulieren (s. Kapitel 2.4).

Mit dem Entwurf einer Erprobung-Richtlinie und den zugehörigen Tragenden Gründen wurde am 13.07.2017 das Stellungnahmeverfahren nach 1. Kapitel <sup>3</sup>10 VerFO eingeleitet (s. Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation, dort **Kapitel 1 und 2**).

Der G-BA hat am Ende der inhaltlichen Beratung über den Entwurf einer Erprobungs-Richtlinie mit Beschluss vom 21. September 2017 festgestellt, dass es an der nach damaliger Rechtslage für die Beschlussfassung der Richtlinie erforderlichen Bereitschaft zur Kostenübernahme eines betroffenen Medizinprodukteherstellers fehlte und die Vorbereitung des Abschlusses des Beratungsverfahrens veranlasst<sup>4</sup>. Mit Inkrafttreten des Terminservice- und Versorgungsgesetzes am 11. Mai 2019 wurde u. a. eine Neuregelung bezüglich der Kostentragung einer Erprobungsstudie eingeführt: Entscheiden sich Medizinproduktehersteller gegen die Möglichkeit, die wissenschaftliche Begleitung und Auswertung einer Erprobung selbst und auf eigene Kosten in Auftrag zu geben oder lassen sie die vom G-BA gesetzte Frist für diese Entscheidung verstreichen, trägt der G-BA die Kosten einer von ihm beauftragten wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung der Erprobung. Vor diesem Hintergrund wurde die Beratung über eine Erprobungs-Richtlinie zur gegenständlichen Methode im Mai 2019 wieder aufgenommen und das IQWiG mit einer Update-Recherche zur systematischen Erfassung und Bewertung der Evidenz beauftragt. Erneut wurden keine laufenden Studien gefunden, die eine Aussetzung der Beratungen gerechtfertigt hätten<sup>5</sup>.

Im Ergebnis der weiteren Beratungen, in denen gemäß § 137h Absatz 4 Satz 8 SGB V unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität (s. Kapitel 2.4.1) die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu berücksichtigen war, ist der G-BA zu der Entscheidung gelangt, die Beratungen zu der Erprobungsstudie einzustellen.

## **2.2 Beschreibung der Methode**

Gemäß Informationsübermittlung soll der USg-HIFU bei Patientinnen und Patienten, bei denen weder eine Resektion noch eine Radiofrequenz-Ablation (RFA) noch eine Transplantation primär infrage kommen, angewendet werden.

Bei der Anwendung des USg-HIFU wird therapeutisch wirksamer Ultraschall perkutan auf das HCC gerichtet. Hierdurch soll eine Koagulationsnekrose ausgelöst und somit das Karzinom zerstört werden. Die Zielführung des therapeutischen Ultraschalls sowie die Kontrolle des Ablationsergebnisses durch die Ärztin oder den Arzt erfolgt dabei auf der Grundlage einer Bildgebung mittels Sonographie.

Bei der Behandlung des HCC sind unterschiedliche Faktoren, beispielsweise die Anzahl und Größe der Tumorknoten und die bestehende Leberfunktion, zu berücksichtigen. Für die vorgenannte Patientengruppe kommen folgende Behandlungsoptionen, die zu Lasten der Krankenkassen erbringbar sind, in Betracht: die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und die systemische Chemotherapie oder rein supportive Therapie.

---

<sup>4</sup> Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über das Verfahren zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls bei Uterusmyomen: Fehlen der nach § 137e Abs. 6 SGB V erforderlichen Kostenübernahmebereitschaft, [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3068/2017-09-21\\_Fehlen-Kostenuebernahme\\_Erp-RL\\_USgHIFU\\_hepatozell-Karz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3068/2017-09-21_Fehlen-Kostenuebernahme_Erp-RL_USgHIFU_hepatozell-Karz.pdf) (Zugriff am 24. Oktober 2022)

<sup>5</sup> <https://www.iqwig.de/projekte/h19-03.html>

## 2.3 Evidenzlage

Zur Bewertung des USgHIFU bei primären Lebertumoren im Jahr 2017 lagen Ergebnisse aus zwei vergleichenden Studien vor mit Ergebnissen zu den Endpunkten Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse.

Die Gesamtschau der Studien deutete hin auf positive Effekte von

- TACE + USgHIFU im Vergleich zur alleinigen TACE und
- USgHIFU + soweit indiziert TACE im Vergleich zur alleinigen TACE.

Beide Vergleiche bezogen sich auf Patientinnen und Patienten mit bis zu vier HCC-Herden, bei denen weder Transplantation noch RFA möglich war und weder massiver Aszites noch eine Zirrhose im Child-Pugh-Stadium C vorlag.

Damit ließ sich auf Basis der eingereichten Bewertungsunterlagen für den USgHIFU in zwei Therapiestrategien im Vergleich zur alleinigen TACE bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem HCC und den oben genannten Charakteristika ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten, welches insbesondere auf den vorhandenen Erkenntnissen zum Gesamtüberleben beruhte. Bei den unerwünschten Ereignissen zeigte sich in einer der beiden bewerteten Studien kein statistisch signifikanter und in der anderen ein augenscheinlich geringfügiger Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen.

Im Rahmen der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V a. F. konnte der G-BA auf Basis der mit der Informationsübermittlung eingereichten Studien zwar keinen hinreichenden Nutzen, aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative des USg-HIFU beim HCC ableiten, woraufhin Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung der vorgenannten Methode aufgenommen worden sind.

## 2.4 Fragestellung der Erprobungsstudie

Die Erprobung sollte der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen und Patienten mit HCC, bei denen Resektion, RFA und Transplantation oder andere kurativ intendierte Verfahren nicht in Frage kommen, die Kombination aus TACE gefolgt von USg-HIFU gegenüber der alleinigen TACE das Gesamtüberleben verlängert.

Zur Beantwortung der vorgenannten Fragestellung entschied sich der G-BA für eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT), die das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte nach Möglichkeit unter Berücksichtigung definierter klinisch relevanter Veränderungen untersuchen sollte. Zur Ermittlung des Behandlungserfolgs wurde der patientenrelevante Endpunkt „Gesamtüberleben“ als geeignet angesehen.

### 2.4.1 Versorgungsrelevanz

Derzeit gibt es in Deutschland zwei Standorte (Universitätskliniken Bonn und Frankfurt), an denen potenziell Behandlungen mit USg-HIFU durchgeführt werden könnten. Der G-BA hat an beiden Standorten Erkundigungen eingeholt, in welchem Umfang dort Patientinnen und Patienten mit der Indikation hepatozelluläres Karzinom behandelt werden. Das Universitätsklinikum Frankfurt teilte mit, dass sie im Zeitraum von 2016 bis 2020 10 Patientinnen und Patienten mit invasiven Lebertumoren im Rahmen von Pilotevaluationen mit USg-HIFU behandelt haben; seitdem wird USg-HIFU in dieser Indikation nicht mehr eingesetzt. Das Universitätsklinikum Bonn berichtet, dass im Zeitraum von 2014 bis 2020

Patientinnen oder Patienten mit HCC nur vereinzelt ein USg-HIFU erhielten und auch derzeit nur selten weitere Behandlungen geplant sind.

#### 2.4.2 Laufende und geplante Studie im gegenständlichen Anwendungsgebiet

Die systematischen Überprüfungen der Evidenz zu der gegenständlichen Methode durch das IQWiG in den Jahren 2017 und 2019 (s. Kapitel 2.1) sowie eine in 2022 vom G-BA durchgeführte erneute Update-Recherche ergaben, dass keine abgeschlossenen Studien den o. g. Feststellungen entgegenstehen sowie keine laufenden Studien vorliegen, die grundsätzlich geeignet wären, derzeit oder in naher Zukunft einen Nachweis des Nutzens dieser Methode zu liefern.

#### 2.4.3 Konsequenzen mit Blick auf die Erfolgsaussicht einer Erprobungsstudie

Die Erfolgsaussicht einer Erprobungsstudie zum USg-HIFU bei Patientinnen und Patienten mit einem nicht chirurgisch behandelbaren HCC wird als äußerst gering eingeschätzt. Ein erstes Hemmnis stellt bereits die geringe Anzahl potenzieller Studienzentren (maximal zwei Studienzentren, s.o.) dar. Zusammen mit der Tatsache, dass der Anwendungsbereich der Methode (s. Kapitel 2.2) nur einen relativ geringen Anteil der von einem HCC betroffenen Patientinnen und Patienten umfasst, da etwa 75 % bis 85 % der Patientinnen und Patienten mit RFA und weitere etwa 10 % bis 20 % chirurgisch behandelt werden können, lassen sich schon jetzt erhebliche Rekrutierungsschwierigkeiten für eine solche Studie antizipieren. Hierzu hatte das IQWiG bereits in seinem Bericht zur Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V a. F. angemerkt, dass die Anzahl von (damals) zwei Zentren für den Erfolg einer Erprobungsstudie als kritisch gesehen wird.

Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse der mehrfachen Überprüfung der international verfügbaren Literatur sowie von Studienregistern, dass die Methode auch in der Forschungslandschaft keine bedeutende Rolle einzunehmen scheint.

Somit erscheint es nach derzeitigem Kenntnisstand weder tatsächlich umsetzbar noch erforderlich, angemessen oder in sonstiger Weise sinnvoll, eine Erprobungsstudie für die gegenständliche Methode auf den Weg zu bringen.

### 3. Bürokratiekostenermittlung

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

### 4. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
16.03.2017	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
21.04.2017		<ul style="list-style-type: none"> <li>Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen (gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO) sowie zur Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller</li> </ul>

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Bekanntmachung zur Beteiligung an der Kostentragung und Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach gemäß § 4 Absatz 1 der Anlage IV zum 2. Kapitel VerFO</li> </ul>
13.07.2017	UA MB	Einleitung des 1. Stellungnahmeverfahrens
21.09.2017	Plenum	Beschluss über das Fehlen der nach § 137e Absatz 6 SGB V erforderlichen Kostenübernahmebereitschaft und Beauftragung des UA MB, den Abschluss der Verfahren vorzubereiten.
23.05.2019	UA MB	Wiederaufnahme der Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie aufgrund des Terminservice- und Versorgungsgesetzes und der darin enthaltenen Neuregelung zur Kostentragung.
13.06.2019	UA MB	Beauftragung des IQWiG mit einem Update der systematischen Erfassung und Bewertung der Evidenz
23.08.2019		IQWiG-Addendum
13.04.2023	UA MB	Einleitung des 2. Stellungnahmeverfahrens
	UA MB	Anhörung
	UA MB	Würdigung der Stellungnahmen und abschließende Beratung der Beschlussempfehlung
	Plenum	Abschließende Beratung und Beschlussfassung

## 5. Fazit

Die Beratung über eine Richtlinie zur Erprobung des USg-HIFU zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinomen gemäß § 137e SGB V wird eingestellt.

Eine Änderung des Leistungs- oder Leistungserbringungsrechts ist mit diesem Einstellungsbeschluss ausdrücklich nicht verbunden.

Berlin, den T. Monat 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

**Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung des Beratungsverfahrens bzgl. einer Richtlinie zur Erprobung:**

**Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinoms (Erp-RL BVh-16-002)**

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.

Bitte klicken Sie hier und fügen das Datum Ihrer Stellungnahme ein

<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme bzw. Änderungsvorschläge jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

**Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.**

Die Anhörung findet voraussichtlich im Juni 2023 statt

<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
<b>Wir nehmen teil.</b>	<b>Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt</b>	<b>Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein</b>
<b>Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.</b>	<b>Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt</b>	<b>Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein</b>
<b>Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.</b>	<b>Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.</b>	<b>Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein</b>



**Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung des Beratungsverfahrens bzgl. einer Richtlinie zur Erprobung:**

**Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinoms (Erp-RL BVh-16-002)**

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), Berlin
15.4.2023

<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
Einstellungsbeschluss des GBA	Die DGCH schließt sich der Beurteilung des GBA an. Sollte das Verfahren unter palliativen Gesichtspunkten noch einmal aufgegriffen werden, sollten als Zielgrößen ausschließlich PROMs gewählt werden. Für eine solche Studie stände die Studienzentrale der DGCH (SDGC) zur Verfügung.

## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie		
Die Anhörung findet voraussichtlich im Juni 2023 statt		
<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
<b>Wir nehmen teil.</b>	<b>Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt</b>	Wir nehmen teil.
<b>Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.</b>	<b>Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt</b>	Wir nehmen teil, haben aber bis zum 20. Juni keine Terminvalenzen.
<b>Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.</b>	<b>Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.</b>	<b>Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein</b>

**Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung des Beratungsverfahrens bzgl. einer Richtlinie zur Erprobung:**

**Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinoms (Erp-RL BVh-16-002)**

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
10.05.2023

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Die DGVS hat keine Einwände zu dem vorgesehenen Beschluss:</p> <p><b>„Die Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinomen gemäß § 137e des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) werden eingestellt.“</b></p>	<p>Der Beschluss ist mit der aktuellen Datenlage, der zu erwartenden Daten in den nächsten Jahren und dem klinischen Alltag in Deutschland nachvollziehbar begründet.</p>

## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

<b>Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)</b>		
Die Anhörung findet voraussichtlich im Juni 2023 statt		
<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
<b>Wir nehmen teil.</b>	<b>Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt</b>	<b>Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein</b>
<b>Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.</b>	<b>Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt</b>	<b>Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein</b>
<b>Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.</b>	<b>Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.</b>	<b>Wir nehmen nicht teil.</b>

**Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung des Beratungsverfahrens bzgl. einer Richtlinie zur Erprobung:**

**Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinoms (Erp-RL BVh-16-002)**

Chirurgische AG Leber, Galle, Pankreas der Deutschen Gesellschaft für Allgemein und Viszeralchirurgie
11.5.2023

<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
Keine Änderungsvorschläge	Wir folgen als Arbeitsgemeinschaft in der Fachgesellschaft der Empfehlung. Wir fördern und fordern Evidenz-basierte Ergebnisse der Klasse I und II vor Einzug in die klinische Praxis, mindestens jedoch eine Entwicklung einer Therapie entsprechend den IDEAL Guidelines zu (chirurgischer) Innovation.

## Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

CALGP der DGAV		
Die Anhörung findet voraussichtlich im Juni 2023 statt		
<b>Teilnahmeoptionen</b>	<b>Einladung</b>	<b>Ihre Rückmeldung zur Teilnahme</b>
<b>Wir nehmen teil.</b>	<b>Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt</b>	Wir nehmen teil.
<b>Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.</b>	<b>Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt</b>	<b>Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein</b>
<b>Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.</b>	<b>Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.</b>	<b>Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein</b>



**Chongqing Haifu Medical Technology Co., LTD**  
No.359 Jingdongfang Avenue, Beibei District,  
400714 Chongqing, P. R. China

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Gutenbergstraße 13  
D-10587 Berlin

2023.05.11

Dear Madam or Sir,

We regret to learn about the recent decision by the G-BA to discontinue consultation regarding the USg-HIFU technology. We firmly believe in the potential and versatility of this technology, and we would like to take this opportunity to emphasise its unique capabilities and benefits.

USg-HIFU technology offers two key features that set it apart from other treatment options:

- Thermal ablation: Only a few manufacturers in the marketplace can produce HIFU equipment with the energy output necessary for thermal ablation to occur. This feature allows for the precise and controlled destruction of targeted tissue, making it highly effective in treating various conditions.
- Cavitation at the cellular level: The ultrasonic waves generated by HIFU technology induce cavitation within cells, stimulating an immune response. This immune stimulation is a valuable addition to tumour treatment, as it can further enhance the body's ability to combat cancerous cells.

The following publications provide further support for the efficacy and potential of USg-HIFU technology (detailed documents also attached to this letter):

- High-intensity focused ultrasound ablation of liver tumors in difficult locations
- Modeling of interaction between therapeutic ultrasound propagation and cavitation bubbles

The research on the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) has focused on non-resectable and non-transplantable HCC indications which could not be treated by RFA either. This limitation in patient recruitment has constrained the HIFU technology's ability to fully exhibit its potential. We believe that broadening the scope of research to include additional indications would provide a more accurate representation of the technology's capabilities.



**Chongqing Haifu Medical Technology Co., LTD**  
No.359 Jingdongfang Avenue, Beibei District,  
400714 Chongqing, P. R. China

In light of this, we kindly request that the G-BA reconsider its decision and remain open to initiating new research on other indications that HIFU technology may treat effectively. These may include, but are not limited to, uterine fibroids, uterine adenomyosis, breast fibroadenoma, pancreatic cancer, kidney cancer, and bone metastasis.

We appreciate your attention to this matter and hope that you will give serious consideration to our request. We believe that continued exploration of USg-HIFU technology could have a tremendous impact on the lives of patients suffering from a wide range of conditions.

Thank you very much for your time, and we look forward to the possibility of continuing our work in this important area of research.

Sincerely yours,

A handwritten signature in black ink, appearing to be the name "George Haoran Xiong" in Chinese characters.

George Haoran Xiong  
Sales Manager, Europe

# Modeling of interaction between therapeutic ultrasound propagation and cavitation bubbles

Marko Liebler \*, Thomas Dreyer, Rainer E. Riedlinger

*Institut für Höchstfrequenztechnik und Elektronik / Akustik, Universität Karlsruhe, Kaiserstrasse 12, D-76128 Karlsruhe, Germany*

Available online 31 July 2006

## Abstract

In medical applications of high intense focused ultrasound the mechanism of interaction between ultrasound waves and cavitation bubbles is responsible for several therapeutic effects as well as for undesired side effects. Based on a two-phase continuum approach for bubbly liquids, in this paper a numerical model is presented to simulate these interactions. The numerical results demonstrate the influence of the cavitation bubble cloud on ultrasound propagation. In the case of a lithotripter pulse an increased bubble density leads to significant changes in the tensile part of the pressure waveform. The calculations are verified by measurements with a fiber optical hydrophone and by experimental results of the bubble cloud dynamics.

© 2006 Elsevier B.V. All rights reserved.

*Keywords:* Cavitation; Therapeutic ultrasound; Bubbly liquid

## 1. Introduction

The emerging field of therapeutic ultrasound applications is based on the ability of high intense focused ultrasound to deposit acoustic energy deep within the patients body. Beside established therapies like lithotripsy, new applications like shock wave therapy in orthopedics, the thermal treatment of tumors (HIFU) or the use of contrast agents for therapeutic purpose are currently investigated. This extension of applications requires an improvement in understanding the related physical and biological effects. In therapeutic ultrasound the interaction between focused ultrasonic fields and cavitation bubbles is responsible for several therapeutic effects as well as for undesired side effects. For example in lithotripsy the collapse of bubbles near the surface of the stone accelerates the stone comminution and in HIFU applications cavitation bubbles enhance the heating effect. On the other hand bubbles are strong scatters of ultrasound and therefore influence the sound propagation and the violent bubble collapse has the potential of causing mechanical tissue damage outside

the focal region. To further develop therapeutic applications in terms of using cavitation control for a more efficient therapy by simultaneously decreasing side effects it is essential to gain more knowledge of these complex interactions. In this paper a numerical model is presented to simulate the dynamical interaction between nonlinear ultrasound propagation and cavitation bubbles under *in vitro* conditions. Using this model numerical investigations are performed for the propagation of a lithotripter pulse and the spatial and temporal evolution of the corresponding bubble cloud. The calculations are validated by pressure measurements, photographic data and signals of a dual passive cavitation detector (PCD).

## 2. Mathematical model

A continuum model based on effective equations for the propagation of nonlinear ultrasound waves in a liquid containing cavitation bubbles [1,2] is used. The bubbly liquid can be described as a two-phase mixture with the liquid phase as the matrix and the gas bubbles as the dispersed phase. Provided that the size of the bubbles and the inter-bubble distances are small compared to the typical

\* Corresponding author. Fax: +49 721 608 6525.  
E-mail address: [marko.liebler@ihe.uka.de](mailto:marko.liebler@ihe.uka.de) (M. Liebler).

length scale of the wave propagation process, the mixture can be treated as a continuous medium. Furthermore a dilute mixture is assumed, which means that the local number density of bubbles per unit volume  $n(\vec{x}, t)$  remains small and therefore direct bubble–bubble interactions can be neglected. In this approach the bubble radius  $R(\vec{x}, t)$  is treated as a field variable that specifies some average radius for bubbles in the neighborhood of a point  $\vec{x}$ . This model is appropriate for cases, where the gas volume fraction is less than a few percent. In the following equations the subscript  $\ell$  indicates variables related to the liquid phase, whereas the subscript ‘g’ refers to values of the gas phase. On condition that all bubbles keep their spherical shape the gas volume fraction  $\beta$  is given by

$$\beta = \frac{4}{3} \pi n R^3. \quad (1)$$

The mixture density  $\rho$  is given by

$$\rho = (1 - \beta)\rho_\ell + \beta\rho_g, \quad (2)$$

with the liquid density  $\rho_\ell$  and the gas density  $\rho_g$  or, since  $\rho_g \ll \rho_\ell$  and  $\beta \ll 1$

$$\rho \simeq (1 - \beta)\rho_\ell. \quad (3)$$

Neglecting the convective derivatives, which is valid for low gas volume fractions [3], the relative motion of liquid and bubbles is governed by

$$\frac{\partial \vec{u}_g}{\partial t} = \frac{\partial \vec{u}_\ell}{\partial t} - \frac{2}{\rho_\ell} \nabla p - \frac{9\mu_\ell}{\rho_\ell R^2} (\vec{u}_g - \vec{u}_\ell). \quad (4)$$

Here  $\mu_\ell$  represents the liquid viscosity;  $\vec{u}_\ell$  and  $\vec{u}_g$  are the velocities of the liquid and the gas phase, respectively; and  $p$  is the averaged pressure over the mixture resulting from

$$p = (1 - \beta)p_\ell + \beta p_g - \frac{2\sigma}{R} \beta. \quad (5)$$

Here  $\sigma$  is the coefficient of surface tension. The average mixture velocity is given by

$$\vec{u} = (1 - \beta)\vec{u}_\ell + \beta\vec{u}_g. \quad (6)$$

The conservation of mass and momentum demands that

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla[\rho\vec{u}_\ell] = 0, \quad (7)$$

$$\begin{aligned} & \frac{\partial}{\partial t}(\rho\vec{u}_\ell) + \nabla(\rho\vec{u}_\ell\vec{u}_\ell + p) \\ & = -\nabla \left( \rho_\ell \beta \left[ \left( \frac{\partial R}{\partial t} \right)^2 + \frac{1}{2} (\vec{u}_g - \vec{u})^2 \right] \right). \end{aligned} \quad (8)$$

Fragmentation or coalescence of cavitation bubbles is neglected and therefore the bubble number density has to satisfy the conservation equation

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \nabla[n\vec{u}_g] = 0. \quad (9)$$

For the pressure in the liquid the adiabatic nonlinear equation of state can be written as

$$p_\ell = p_{\ell 0} + c_0^2(\rho_\ell - \rho_{\ell 0}) + \frac{c_0^2}{\rho_{\ell 0}} \frac{B}{2A} (\rho_\ell - \rho_{\ell 0})^2, \quad (10)$$

where  $c_0$  represents the sound speed;  $\rho_{\ell 0}$  the density at rest;  $p_{\ell 0}$  the hydrostatic pressure and  $B/A$  the acoustic nonlinearity parameter of the liquid. In general the cavitation bubbles contain noncondensable gases and the vapor of the surrounding liquid, which is assumed to be water. For this gas mixture a van der Waals type equation of state [4] is used

$$p_g = \frac{N_{\text{tot}}(t)kT(t)}{\frac{4\pi}{3}[(R(t))^3 - (R_0(t)/8.86)^3]}, \quad (11)$$

where  $k$  represents the Boltzmann constant. The total number of particles  $N_{\text{tot}}(t) = N_g + N_v(t)$  as the sum of the gas  $N_g$  and vapor particles  $N_v$  is allowed to vary due to the condensation and evaporation of water vapor. Corresponding to Eq. (11) the temperature  $T(t)$  within the bubble and the equilibrium radius  $R_0(t)$  are time dependent variables and the effects of vapor diffusion and heat flux are included following the boundary layer approach of Ref. [4]. Mass diffusion of the noncondensable gases is neglected. Finally, the macroscopic model for the ultrasound propagation in a bubbly liquid (Eqs. (1)–(11)) is coupled with the Gilmore equation [5] to calculate the microscopic radial bubble dynamics ( $R, \partial R/\partial t$ ).

For the numerical implementation of the presented system of equations in cylindrical coordinates a two-dimensional high-order FDTD algorithm is chosen. The numerical treatment uses an acoustic approach and is described in detail in [6]. The Gilmore equation is solved numerically using an explicit fifth-order Runge–Kutta scheme with adaptive time steps.

### 3. Simulations and experiments

Simulations and experiments are performed for a lithotripter arrangement to verify the numerical model. Further the numerical results and the measurements are used to exemplify the effect of interaction between cavitation bubbles and ultrasound wave propagation under therapeutic ultrasound conditions. The experiments are done using a prototype of the double-layered self-focusing piezoelectric lithotripter [7] Piezolith 3000 (Richard Wolf GmbH, Germany). The presented pressure measurements are done with a fiber optical hydrophone (FOPH300, 35 MHz bandwidth, 100  $\mu\text{m}$  diam. of sensitive fiber tip). The hydrophone signals are recorded with a digital sampling oscilloscope (LeCroy, WaveRunner6051A) at a sampling rate of 2.5 GS/s. The presented signals are the mean results of 40 measurements, which are recorded consecutively at a pulse repetition frequency (PRF) of 0.5 Hz and directly averaged by the oscilloscope. Direct averaging is justified due to the very stable signal of the piezoelectric source and has been checked by comparing single pulse measurements with averaged results. In order to investigate the influence of cavitation bubbles on sound propagation the measurements are performed under different water conditions with respect to the gas content. The gas content is measured using a dissolved oxygen meter (HANNA instruments,

HI 9143). The measurements are performed at room temperature  $T \approx 20^\circ\text{C}$ .

Fig. 1 shows the lithotripter setup and in Fig. 2 the measured pressure signals at the acoustical focus are plotted for the investigated conditions of degassed water (oxygen content  $\text{O}_2 = 0.9\text{ mg/l}$ ), partly degassed water ( $\text{O}_2 = 3.8\text{ mg/l}$ ) and tap water ( $\text{O}_2 = 6.4\text{ mg/l}$ ). The measurements demonstrate that the first positive part of the pressure signal is nearly unaffected by the presence of gas bubbles. The peak pressure amplitude of the first positive part decreases with increasing gas content (by 7.7% from  $0.9\text{ mg/l}$  to  $3.8\text{ mg/l}$  and 12.2% from  $0.9\text{ mg/l}$  to  $6.4\text{ mg/l}$ ), but there is no influence on the pulse shape. However, increasing the gas content leads to significant changes in the tensile part of the waveform. The tensile phase gets shortened and is followed by stronger secondary oscillations. At the highest gas content strong cavitation occurs and the measured pressure signal does not return to the baseline after the shock wave has passed. This is hypothesized to be an artefact in pressure measurements due to collapsing bubbles surrounding

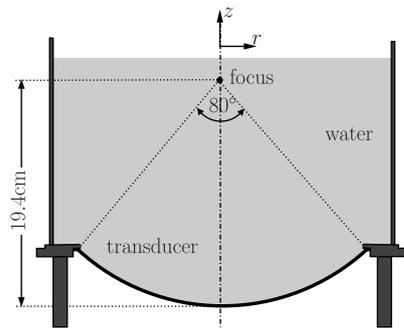


Fig. 1. Geometry of the double-layered self-focusing piezoelectric lithotripter. The details of the shock wave source are described in [7].

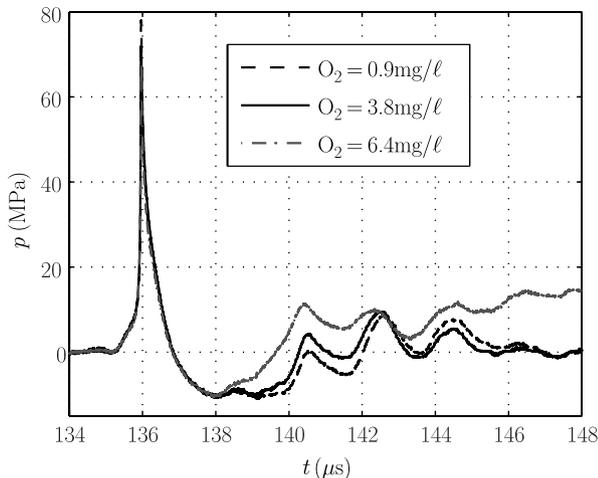


Fig. 2. Comparison of averaged focal pressure signals, measured in degassed water ( $\text{O}_2 = 0.9\text{ mg/l}$ ), partly degassed water ( $\text{O}_2 = 3.8\text{ mg/l}$ ) and tap water ( $\text{O}_2 = 6.4\text{ mg/l}$ ). Increasing the gas content leads to a truncation of the tensile part of the wave followed by a stronger secondary positive pressure part. The first positive part of the shock wave is nearly unaffected by the gas content; PRF = 0.5 Hz.

the fiber and emitting acoustic pressure waves. These bubbles may also cause a mechanical deformation of the fiber cable resulting in a light deflection.

For the same setup numerical simulations are performed. Based on prior comparisons between simulation results and experimental data [8] a value of  $n_0 = 5/\text{cm}^3$  for the initial bubble number density is chosen in the case of partly degassed water. Typical values of the initial bubble radius  $R_0$  in water are in the range from  $R_0 = 1\ \mu\text{m}$  to  $R_0 = 20\ \mu\text{m}$  [9]. In Fig. 3 the comparison of the calculated focal pressure signals for different values of  $R_0$  and  $n_0$  demonstrate, that the simulation result does not depend on the initial bubble radius but on the bubble concentration. According to the experimental conditions, in Fig. 4 the simulated focal pressure signals for three different initial

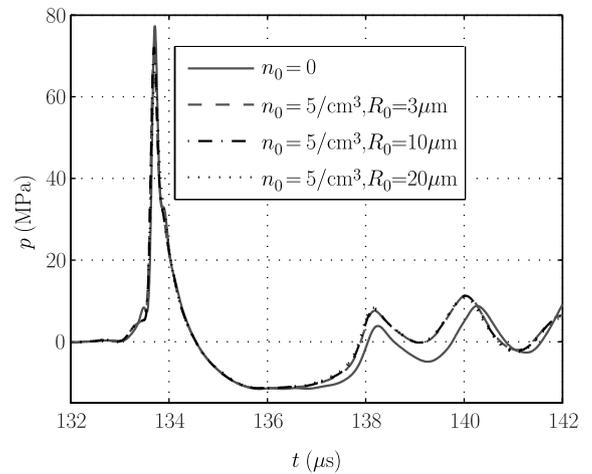


Fig. 3. Simulated focal pressure signals for  $n_0 = 5/\text{cm}^3$  and three different values of  $R_0$ , compared to the calculated result for pure liquid. The calculated focal pressure waveform is independent on the initial bubble radius but depends on the bubble concentration.

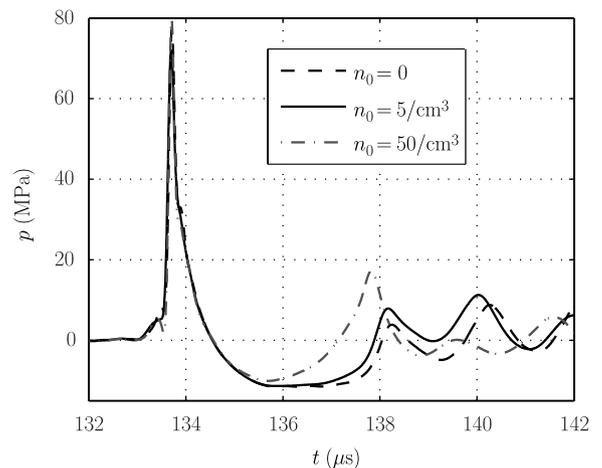


Fig. 4. Simulated focal pressure signals for three different initial bubble number densities;  $R_0 = 10\ \mu\text{m}$ . The simulation results are in accordance with the main qualitative findings of the measured pressure signals. Increasing the bubble density leads to a reduction of the tensile phase and a more pronounced positive pressure part following the negative trail.

bubble concentrations are presented. Based on the comparison with the experimental data a value of  $n_0 = 50/\text{cm}^3$  is chosen to represent the tap water condition. The simulation results agree well with the main qualitative findings of the experiments, namely a reduction of the negative pressure phase and a more pronounced second positive pressure part. In accordance with the experiments a reduction of the maximum peak pressure is calculated in the case of  $n_0 = 5/\text{cm}^3$ . In contrast to the measurements the simulation predicts a re-increase in peak pressure for  $n_0 = 50/\text{cm}^3$ . Analysing the numerical data reveals that the changes in pulse shape are caused by the different propagation of the negative trail following the positive part of the shock wave and in particular by the different propagation of the diffraction wave passing through the expanding bubble cloud. The bubble expansion changes the mixture properties, e.g. reduces the density, which results in a different pressure propagation and superposition of the direct and diffraction wave.

In Fig. 5 the calculated spatial and temporal evolution of the void fraction in a small region centered around the focus ( $r = 0$ ,  $z = 19.4 \text{ cm}$ ) is presented for  $R_0 = 10 \text{ }\mu\text{m}$  and  $n_0 = 5/\text{cm}^3$  to get a picture of the overall bubble cloud dynamics. The expansion of the bubble cloud is visible for the times  $t = 200 \text{ }\mu\text{s}$  till  $t = 350 \text{ }\mu\text{s}$ . The following collapse proceeds from the outer region to the center of the bubble cloud, which is in agreement with experimental data [10]. It is interesting to note, that at  $t = 450 \text{ }\mu\text{s}$  the inner bubbles are still collapsing, whereas bubbles in the outer region are already in the rebound phase. The rebound of the center bubbles is shown at  $t = 520 \text{ }\mu\text{s}$  in Fig. 5. To compare these data with experimental results, the overall void fraction in a cylindrical reference volume  $V_{\text{ref}} = \pi \times 10 \times 10 \times 80 \text{ mm}^3$ ,

according to the computational domain presented in Fig. 5, is calculated. The temporally resolved void fraction  $\beta(t)$  is plotted in Fig. 6 and compared to an experimentally obtained void fraction presented in Ref. [10]. For these experiments a piezoelectric transducer identical in construction and similar initial conditions as for the numerical calculations are used. The bubble cloud dynamics is recorded optically using a stroboscopic imaging technique [10]. From the processed image data the void fraction  $\beta(t)$  is determined as the sum over all volumes occupied by the cavitation bubbles at a given time. The comparison of calculated and photographic results shows a good qualitative agreement for the dynamic behaviour of the bubble cloud. After the main cloud collapse approximately around  $t = 420 \text{ }\mu\text{s}$  a rebound process is visible, which is slightly overestimated by the simulation. This rebound of the whole bubble cloud can also be identified in the last two frames of Fig. 5. Fig. 7 shows the computed bubble dynamics of an initial bubble at the geometrical focus of the lithotripter. The violent collapse of the single bubble at  $t \approx 455 \text{ }\mu\text{s}$  occurs in the last period of the bubble cloud collapse phase (compare Fig. 7 with Figs. 5 and 6). This single bubble dynamics calculation is validated by acoustic emissions recorded by a dual passive cavitation detector (PCD), plotted in Fig. 8. The PCD system consists of a pair of identical brass backed spherical piezoelectric receivers with a resonance frequency of 1 MHz, aperture diameter of 64 mm and focal length of 100 mm. The measured full width half maximum diameter of the focal region is 3.2 mm. The PCD transducers are aligned orthogonal and confocally with the lithotripter axis, which ensures that the recorded signals are emitted from a very small confined volume around the focus of the lithotripter.

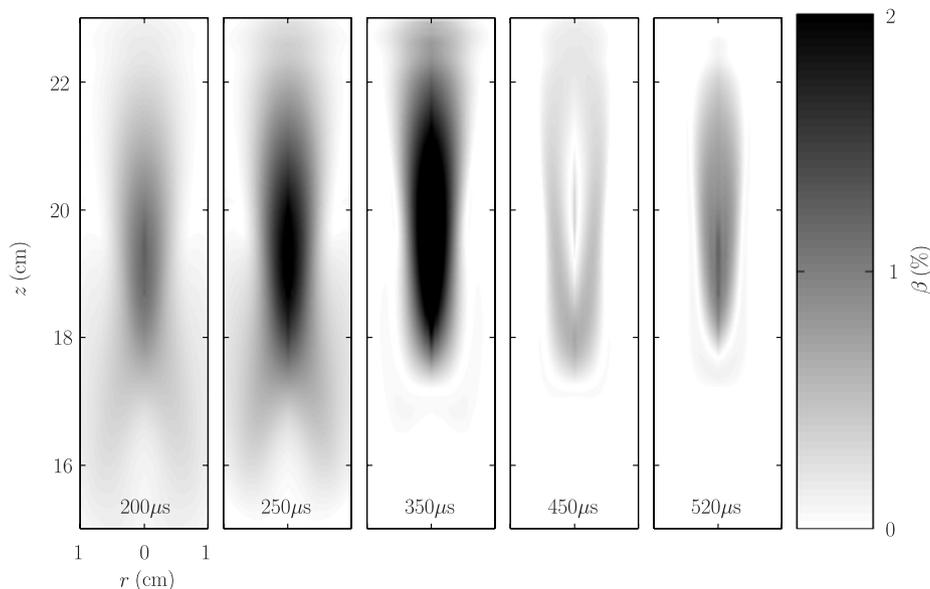


Fig. 5. Calculated spatial and temporal evolution of the void fraction  $\beta$ ;  $n_0 = 5/\text{cm}^3$ ,  $R_0 = 10 \text{ }\mu\text{m}$ .

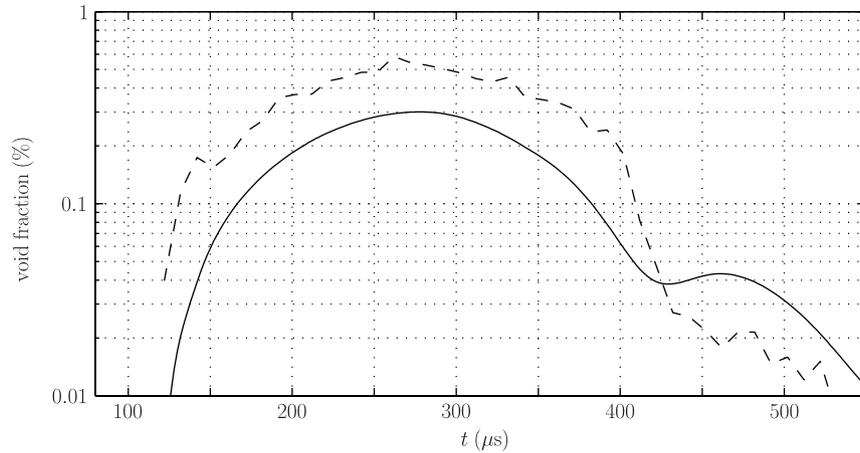


Fig. 6. Comparison of calculated (–) and experimentally obtained (– –) results for the temporally resolved void fraction  $\beta(t)$ .

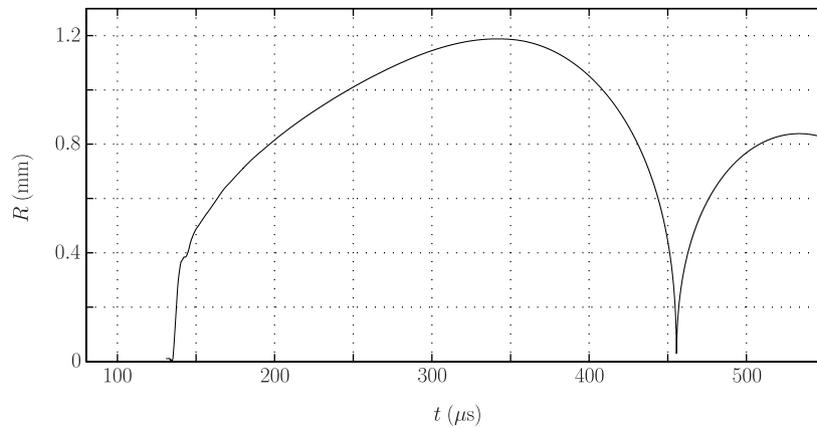


Fig. 7. Computed radial bubble dynamics of a cavitation nucleus ( $R_0 = 10 \mu\text{m}$ ) at the geometrical focus;  $n_0 = 5/\text{cm}^3$ .

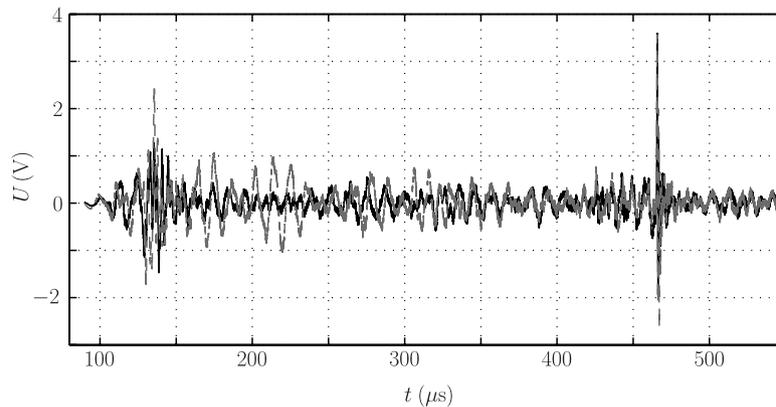


Fig. 8. Acoustic emissions recorded by the two spherical piezoelectric hydrophones of a dual passive cavitation detector.

#### 4. Conclusion

Numerical and experimental investigations were presented demonstrating that even for the propagation of a single shock wave the pressure waveform is significantly influenced by the activity of cavitation bubbles, which are induced by the shock wave itself. For the overall dynamics

of the bubble cloud the calculated and experimental results are in good agreement. Therefore the presented numerical model is a useful tool to investigate the complex dynamic interactions between therapeutic ultrasound and cavitation bubbles. Provided that the assumptions of the model are verified, the presented model is appropriate also for other therapeutic applications, like HIFU. With this model further

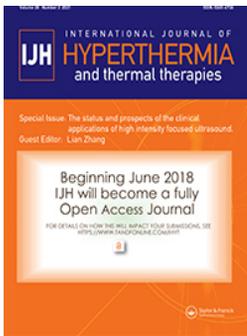
simulations will be done to investigate the effect of different pressure waveforms on the spatial and temporal cavitation bubble dynamics in order to achieve a controlled cavitation activity. Such results can be useful for the design of new therapeutic devices. Yet, the presented results indicate that the shock wave parameters belonging to the tensile phase of the wave are not adequate for the characterization of lithotripter devices without standardized water conditions.

### Acknowledgements

Parts of this work were supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) under Grant No. Wi 1044/14-1. The authors are thankful to Manish Arora and Claus-Dieter Ohl (University of Twente, The Netherlands) for the photographic data of bubble cloud dynamics and inspiring discussions on cavitation effects.

### References

- [1] A. Biesheuvel, L. van Wijngaarden, Two-phase flow equations for a dilute dispersion of gas bubbles in liquid, *J. Fluid. Mech.* 148 (1984) 301–318.
- [2] D. Zhang, A. Prosperetti, Ensemble phase-averaged equations for bubbly flows, *Phys. Fluids* 6 (9) (1994) 2956–2970.
- [3] Y. Matsumoto, M. Kameda, Propagation of shock waves in dilute bubbly liquids, *JSME Int. J. Ser. B* 39 (2) (1996) 264–272.
- [4] R. Toegel, B. Gompf, R. Pecha, D. Lohse, Does water vapor upscaling sonoluminescence? *Phys. Rev. Lett.* 85 (15) (2000) 3165–3168.
- [5] F. Gilmore, The growth or collapse of a spherical bubble in a viscous compressible liquid, Report No. 26-4, California Institute of Technology, Hydrodynamics Laboratory, Pasadena, California (1952).
- [6] S. Ginter, M. Liebler, E. Steiger, T. Dreyer, R. Riedlinger, Full wave modeling of therapeutic ultrasound: nonlinear ultrasound propagation in ideal fluids, *J. Acoust. Soc. Am.* 111 (5) (2002) 2049–2059.
- [7] R. Riedlinger, T. Dreyer, W. Krauss, Small aperture piezo sources for lithotripsy, in: 17th International Congress on Acoustics, Rome, 2001.
- [8] M. Arora, C. Ohl, M. Liebler, Characterization and modification of cavitation pattern in shock wave lithotripsy, *J. Phys.: Conf. Ser.* 1 (2004) 155–160.
- [9] F. Hammit, *Cavitation and Multiphase Flow Phenomena*, McGraw-Hill, New York, 1980.
- [10] M. Arora, L. Junge, C. Ohl, Cavitation cluster dynamics in shock-wave lithotripsy: Part 1. free field, *Ultrasound Med. Biol.* 31 (6) (2005) 827–839.



## High-intensity focused ultrasound ablation of liver tumors in difficult locations

Simon H. Tsang, Ka Wing Ma, Wong Hoi She, Ferdinand Chu, Vince Lau, Shuk Wan Lam, Tan To Cheung & Chung Mau Lo

To cite this article: Simon H. Tsang, Ka Wing Ma, Wong Hoi She, Ferdinand Chu, Vince Lau, Shuk Wan Lam, Tan To Cheung & Chung Mau Lo (2021) High-intensity focused ultrasound ablation of liver tumors in difficult locations, International Journal of Hyperthermia, 38:2, 56-64, DOI: [10.1080/02656736.2021.1933217](https://doi.org/10.1080/02656736.2021.1933217)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/02656736.2021.1933217>



© 2021 The Author(s). Published with license by Taylor & Francis Group, LLC



Published online: 23 Aug 2021.



Submit your article to this journal [↗](#)



Article views: 703



View related articles [↗](#)



View Crossmark data [↗](#)

## High-intensity focused ultrasound ablation of liver tumors in difficult locations

Simon H. Tsang<sup>a</sup> , Ka Wing Ma<sup>a</sup>, Wong Hoi She<sup>a</sup>, Ferdinand Chu<sup>b</sup>, Vince Lau<sup>b</sup>, Shuk Wan Lam<sup>c</sup>,  
Tan To Cheung<sup>a</sup> and Chung Mau Lo<sup>a</sup> 

<sup>a</sup>Department of Surgery, The University of Hong Kong, Hong Kong, China; <sup>b</sup>Department of Radiology, Queen Mary Hospital, Hong Kong, China; <sup>c</sup>Department of Anaesthesiology, The University of Hong Kong, Hong Kong, China

### ABSTRACT

High-intensity focused ultrasound (HIFU) has been shown to be a valuable tool in the management of small liver tumors such as hepatocellular carcinoma (HCC). It has been shown to be a safe and effective means to ablate small HCC even in the presence of advanced cirrhosis. This review examines the challenges faced during HIFU ablation when the target tumors are located in difficult locations such as the liver dome, close to the rib cage, near large blood vessels or the heart, or adjacent to hollow viscera; and the special maneuvers employed to tackle such lesions.

### ARTICLE HISTORY

Received 20 February 2021  
Revised 15 April 2021  
Accepted 11 May 2021

### KEYWORDS

High intensity focused ultrasound; thermal ablation; imaging; liver tumor; interventional radiology

### Introduction

The majority of patients presenting with hepatocellular carcinoma (HCC) present with surgically unresectable disease. Despite advances in surgical technique, as few as 25% of HCC patients are amenable to curative surgical resection. The low resection rate for HCC has often been secondary to the presence of marginal liver functional reserve in the presence of cirrhosis of the liver with chronic liver disease [1]. For patients with cirrhosis of the liver and small HCC, locoregional percutaneous ablation techniques such as radiofrequency ablation (RFA) have been increasingly attractive treatment options over the past two decades due to their effectiveness and relative simplicity [2,3]. Although the risk of serious complications relating to RFA is less than 0.5%, overall complication rates of RFA may approach 9% [4,5]. Complications of RFA include bleeding, thermal injury to surrounding structures, as well as direct tumor seeding associated with needle puncture into a major blood vessel. Advanced cirrhosis of a Child–Pugh score greater than 9 is considered a contraindication to RFA [6], as the risks of bleeding complications and decompensation of liver function following such a procedure may outweigh the therapeutic benefits. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) against HCC, by virtue of its transcatheter nature, attempts to overcome the limitations of RFA; unfortunately, SBRT has a limited role in managing HCC in patients with Child–Pugh B disease, due to the markedly increased risk of radiation-induced liver disease [7]. Although liver transplantation may be offered to patients with small HCC and advanced cirrhosis [8], it may not be a viable option for many patients residing

in regions suffering from a scarcity of suitable liver donors and long waiting lists for organ transplantation.

High-intensity focused ultrasound ablation (HIFU) has been shown to be a valuable tool in the management of small HCC, even in the presence of advanced cirrhosis and gross ascites [9]. By raising the target tissue temperature to greater than 60°C, its transcatheter delivery of focused ultrasound energy results in thermal protein coagulation of the target tissue within the HCC, resulting in ablation of the target. The HIFU system utilizes a unique frequency of ultrasound of 0.8–3.5 MHz, which can be focused onto the target tissue by an externally-located transducer. The resultant heating of the target tumor tissue upon energy delivery is very localized, thereby sparing collateral thermal damage to the surrounding healthy tissue. Initial results have demonstrated that complete ablation rates of up to 28.5–68% after a single treatment can be achieved. It has also been shown that ascitic fluid can act as an effective acoustic medium during HIFU, sometimes aiding energy propagation toward the target tissue inside the liver; in practice, the procedure has been well-tolerated in patients with ascites [9,10]. HIFU, therefore, has a unique advantage where patients suffering from small HCC can undergo potentially curative ablation even in the presence of advanced cirrhosis.

The safe and effective delivery of HIFU energy to the HCC relies on the absence of any intervening tissue, such as air in the lungs, which may impair visualization of the target and delivery of energy to the target. HIFU ablation of HCC located in the liver dome, which forms parts of segments 7 and 8 situated close to the diaphragm, presents unique challenges. The liver dome is related to the anterior, lateral and

**CONTACT** Simon H. Tsang  [drsimontsang@gmail.com](mailto:drsimontsang@gmail.com)  Department of Surgery, The University of Hong Kong, 102, Pokfulam Road, Hong Kong, China.

© 2021 The Author(s). Published with license by Taylor & Francis Group, LLC

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

posterior aspects of the diaphragm, the lung parenchyma surrounded by the pleura, and the rib cage. Medially the liver dome is related to the cardia and the inferior vena cava (IVC) anteriorly; the vertebral column posteriorly. The proximity of the liver dome to the lung may result in poor sonographic visualization of the target lesion due to the intervening air. The HIFU energy may also potentially injure the lung or the diaphragm in the absence of an acoustic fluid medium in the intervening tissue. The difficulties are compounded by the fact that the liver becomes increasingly subcostal in position in patients who are under general anesthesia, due to their relatively shallow respirations when anesthetized [11]. Ribs are strong reflectors of ultrasound energy, and their presence in close proximity to the target tumor for HIFU may affect the deposition of ultrasound energy in the target, decreasing treatment efficacy, and may also increase the risk of adverse events [12]. We, therefore, consider the liver dome to be a difficult location for HIFU ablation.

Thermal ablation of tumors carries the risk of injuring surrounding structures. The heart, the diaphragm, the rib cage; hollow structures such as the stomach, bowel, major blood vessels, the bile ducts and the gallbladder are particularly vulnerable to thermal injury if ablations are performed in close proximity [13–16]. Especially vulnerable are relatively thin-walled hollow viscera such as the bowel and the gallbladder, since the thermal injury to these structures may result in peritonitis. Tumors close to such structures should also be considered as difficult locations for treatment by HIFU.

For the purposes of HIFU ablation, our center defines an HCC to be situated in a difficult location when it is located in the dome of the liver or partially obscured by the rib cage, or within 1 cm of the following structures: the stomach, bowel, gallbladder, the heart, major blood vessels or bile ducts. We shall describe our management strategies when faced with such lesions. This is followed by a literature review on the current evidence for safe and effective ablation of such lesions.

## HIFU at the University of Hong Kong

### Eligibility for HIFU

The diagnosis of HCC is based on two typical imaging findings, as well as any histology if previous surgery or biopsy had been performed. A lesion is considered to be HCC on magnetic resonance imaging (MRI) if it exhibits the typical vascular enhancement pattern of HCC which is hypervascular in the arterial phase, with hypovascular washout of contrast in the portovenous phase, as well as an increase in signal in T2W and diffusion-weighted images (DWI). A serum alpha-fetoprotein level of greater than 200 ng/ml or rising, with any of the above features on imaging, is also considered to be significantly diagnostic of HCC.

Following the diagnosis of HCC, the treatment plan is formulated. Surgical resection is offered to patients with suitable tumors and whose liver function, as judged by liver volumetry and indocyanine green retention test, allows. Percutaneous or open RFA is offered to patients with tumor

sizes of under 5 cm, and if liver resection is deemed too risky. The approach (whether percutaneous or open) for RFA is decided in conjunction with a senior interventional radiologist. HCC patients with a poor liver function whose tumors are unresectable but who fulfill the UCSF criteria are considered for liver transplantation. HIFU ablation is offered to those who are unsuitable for liver resection or RFA, but whose general condition allows them to undergo general anesthesia. Contraindications to HIFU ablation include unsuitability for general anesthesia, tumor invasion into a major vascular structure, failure to locate the tumor on ultrasound examination, extrahepatic extension or metastasis, and patients who are receiving any treatment which may result in a skin complication.

### HIFU screening procedure

HIFU ablation is the accepted standard treatment at our center for unresectable HCC if they are also considered unsuitable for RFA. The referral and application criteria for HIFU are sanctioned by the Central Technology Office of the Hospital Authority of Hong Kong. Our center utilizes the JC HIFU system (Chongqing Haifu Technology, Chongqing, China) for HCC ablations, which comprises a real-time ultrasound diagnostic imaging unit, a therapeutic unit, a degassed water circulation unit (including a water bath where the site to be treated is submerged), and a control computer console. The real-time diagnostic unit provides B-mode sonographic visualization of the tumor; the therapeutic unit contains an ultrasound energy transducer that focuses the ultrasound energy to a 12-cm focal point; the entire system is managed by the control computer.

All patients with HCC in difficult locations undergo pretreatment ultrasound screening using the diagnostic ultrasound unit within the HIFU system. This is to ensure that the HCC is located and visualized with the same machine used in ablation and to minimize the risk of injury to surrounding vital structures in the subsequent treatment session. Patients are excluded from HIFU treatment and offered alternative therapy options if there is any intervening bowel or omentum between the transducer and the tumor, or if the tumor is within 5 mm of a portal tract or the gallbladder or the stomach or a segment of the bowel. On the other hand, HIFU ablation is considered safe if the tumor only abuts a hepatic vein, or if it is located at least 5 mm from any of the hollow structures mentioned above. Pretreatment ultrasound screening has the added benefit in that it allows the operator to plan the patient's positioning during the treatment session.

### HIFU treatment session

Informed consent is obtained from patients who are scheduled to undergo HIFU ablation of HCC. They are subjected to general anesthesia for the procedure in order to minimize patient discomfort, as well as to allow for controlled periods of breath-holding during active ablation. Valsalva maneuver under general anesthesia is utilized intermittently to improve



**Figure 1.** Artificial right pleural effusion technique. The patient is placed in the left-lateral position, and pleural puncture is performed under aseptic technique through the right fourth intercostal space along the mid-axillary line using a 16-gauge epidural needle with Tuohy bevel (B., Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany). Ventilation is suspended in the expiratory phase with an open adjustable pressure limit valve when the needle is introduced into the pleural cavity. Correct placement is confirmed when there is a passive loss of resistance to a falling column of fluid. Approximately 800 ml of warm normal saline is infused into the right pleural cavity.

the exposure of the dome of the liver. For HCC located in the liver dome, artificial right pleural effusion is routinely employed to displace the lung parenchyma away from the tumor ablation site, to allow for better visualization of the tumor and surrounding structures, and to provide a satisfactory acoustic window for HIFU ablation. For tumors in close proximity to the bowel, the patient is placed on a fluid diet and prescribed mechanical bowel preparation on the day before the procedure in addition to the pre-anesthetic fasting.

Following induction of general anesthesia and endotracheal intubation, the patient's skin is degassed and degreased, and a urinary catheter is inserted. For HIFU ablation of liver tumors in segments 7 and 8, we perform an artificial right pleural effusion (Figure 1). During infusion of pleural effusion, the puncture site and the surrounding chest wall are monitored for any sign of edema which would signify an incorrect needle position. Upon completion of infusion, the patient is re-positioned in the right-lateral position in the water bath containing degassed water.

For HCC located in the left liver, a nasogastric tube is inserted to decompress the stomach in order to improve visualization of the liver tumor and to minimize the risk of thermal injury to the stomach. The patient is then repositioned in the prone position in the water bath. Extra attention is paid to tumors in segment 2 in close proximity to the

heart, as the ultrasound energy transducer must be tilted toward the cephalad direction in order to minimize the risk of cardiac injury by the ultrasound path.

HIFU treatment is performed under real-time ultrasound guidance, where target tumors are localized by a 3.6 MHz diagnostic ultrasound probe (Philips) incorporated in the transducer therapeutic unit. Planning is performed according to tumor size and location, as shown on the computer monitoring module, and synchronized with the real-time diagnostic imaging probe. Parallel 5 mm slices of the target tumor are scanned and then ablated slice-by-slice with focused ultrasound energy produced by the transducer at 0.8 MHz. The tissue of each tumor slice is completely ablated from deep to the superficial with successive sweeps of the treatment transducer (sonication). During sonication, gray-scale changes in the ablation zone would represent effective ablation.

General anesthesia is reversed upon the conclusion of HIFU ablation. The patient's vital signs including blood pressure, pulse oximetry and urine output are routinely monitored. Routine blood tests for complete blood picture, liver and renal function and prothrombin time are taken daily until discharge from hospital. A chest radiograph is taken to rule out the presence of any significant pneumothorax. The artificial pleural effusion is not routinely drained. The patient is closely monitored for any potential complications arising from the HIFU procedure and artificial right pleural effusion according to an established protocol.

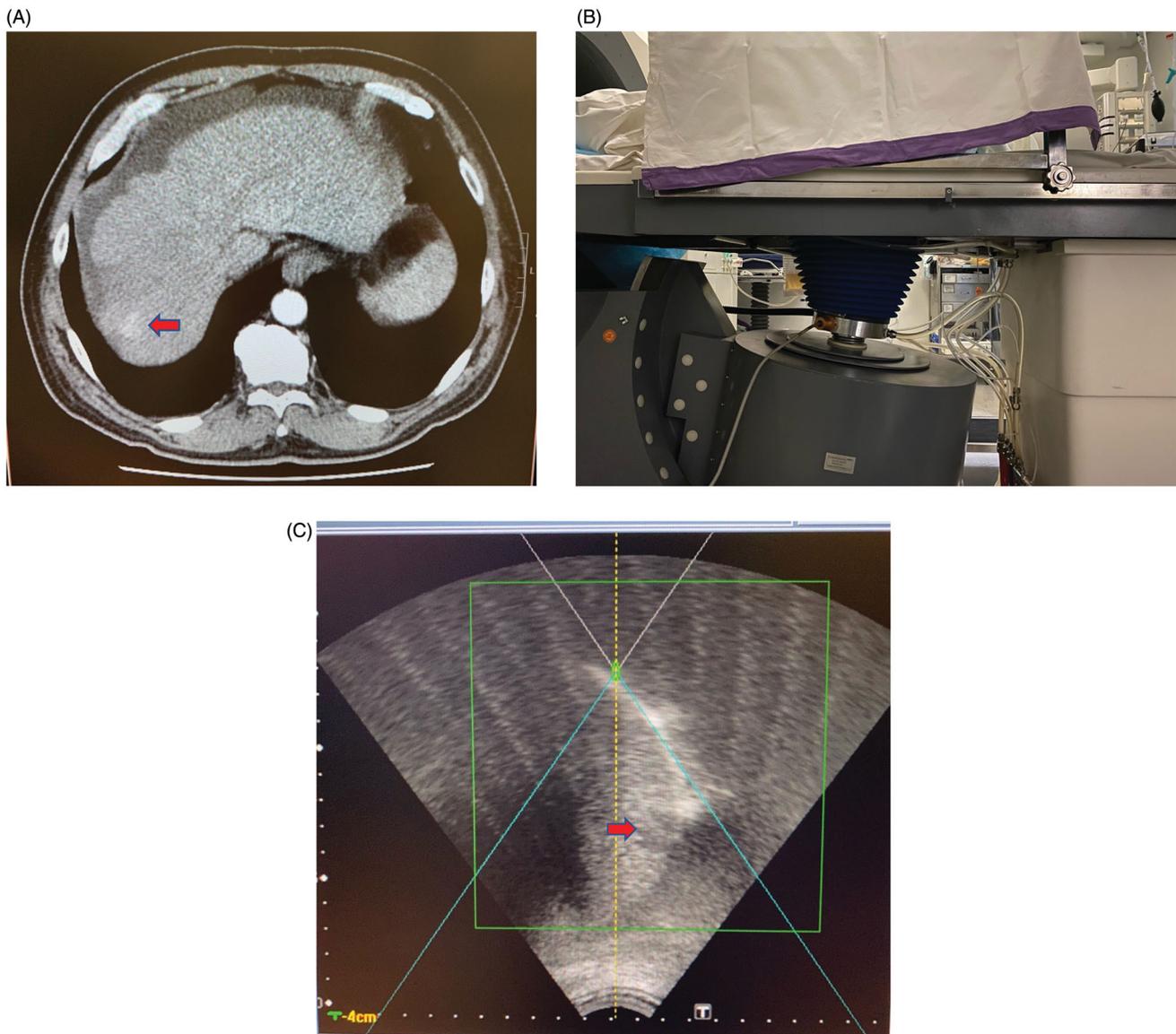
Tumor response to HIFU is assessed by contrast MRI which is performed 1 month after the procedure. Complete tumor ablation is indicated by the complete absence of hyperintensity signal in T2W images as well as the complete absence of contrast enhancement within the region of the target tumor.

### Safe and complete HIFU ablation of tumors in the liver dome

HIFU ablation has been shown to be a safe treatment modality against liver tumors, even in the presence of advanced cirrhosis [9]. However, the challenge lies in the effective ablation of target tissue in difficult locations without damaging the surrounding tissue. A number of strategies have been proposed to achieve this goal.

#### Positioning the ultrasound transducer

The patient under treatment for a tumor in the liver dome is typically placed in the right lateral decubitus position, with the ultrasound transducer located underneath the patient and submerged in the water bath. The act of angulating the HIFU transducer, along with the in-built diagnostic ultrasound probe, toward the cephalad direction is the basic first step to improving sonographic visualization and access to the liver dome [17] (Figure 2). Experienced operators in the percutaneous drainage of liver abscesses had described the ideal subcostal approach [18], but unfortunately due to the design limitations of the current HIFU transducer and the



**Figure 2.** This patient with cirrhosis and HCC located in segment 7 of the liver being treated with HIFU. (A) CT image showing the location of the tumor (red arrow) which was in the liver dome and close to the diaphragm. (B) Tilting the HIFU transducer probe toward the cephalad direction, which is the right-hand side of this photo, in order to obtain an optimal view of the liver dome and the tumor. The patient is lying in the water bath in a right-lateral position. (C) HIFU sonographic image of the liver dome and the tumor (red arrow) obtained by this maneuver.

importance of not allowing the transducer to be in direct contact with the skin in order to avoid burns, the only viable route would instead be the intercostal approach.

Following the same principle, tumors situated high in segment 2 and in close proximity to the heart have been safely ablated in our center by tilting the HIFU transducer in the cephalad direction after the patient is placed in a prone position. Our center has never experienced any cardiac injury following HIFU [9].

#### **Sonographic localization of the liver tumor**

There are occasions where real-time sonographic examination during the HIFU procedure may not readily visualize the entire target tumor as depicted by the pre-procedural contrast CT or MR scans, despite optimal positioning of the transducer. This may be secondary to the limitations due to the positioning of the transducer in the HIFU system when

viewing the liver dome, as well as the reduced sensitivity of detecting small tumors with ultrasound in a cirrhotic liver. Careful examination of the procedural CT or MR images enables the operator to gain a thorough understanding of the target tumor's relationships with the surrounding blood vessels, calcifications and bones. Extrapolation of the tumor position using readily-identified internal reference anatomical landmarks such as the hepatic veins, the inferior vena cava, the portal pedicles, the diaphragm and the chest or abdominal wall was found to be highly accurate, up to 98%, in percutaneous interventional procedures on the liver [19]. However, this study by Sainani et al. [19] was based on CT-guided procedures, and its value in ultrasound detection of smaller lesions may be hampered by a cirrhotic liver.

Means to alter the acoustic environment of the liver tumor include the administration of an iodized oil emulsion by transarterial chemoembolization (TACE) 1–2 weeks prior to HIFU ablation, or the injection of a microbubble contrast

agent such as SonoVue (Bracco, Italy, 8  $\mu$ l sulfur hexafluoride microbubbles per milliliter) during HIFU ablation [20,21]. The changes in echogenicity in the target tumor, in contrast with the surrounding non-tumor liver, following administration of these agents may help in identifying the lesions in difficult-to-image areas in the liver such as the dome. Huang et al. [20] proposed that such agents may not only aid localization but also have the benefit of enhancing the ablation effects of HIFU. Additionally, HIFU aided by SonoVue enabled a single attendance for definitive treatment, without the need for pretreatment with TACE [20].

### Ascites

The presence of ascites improves visualization of the liver dome since the accumulated fluid acts as an acoustic medium separating a portion of the dome from the diaphragm (Figure 3). By displacing the liver from part of the diaphragm, fluid in the peritoneal cavity may also insulate the diaphragm from thermal injury during ablation; the technique of artificially-induced ascites has been described to safely ablate liver dome tumors by percutaneous RFA [22–25]. Cheung et al. [9] noted that the presence of underlying gross ascites did not increase the complication rate of HIFU, and also reported that the ascites not only provided clear images for the diagnostic ultrasound probe, but it also acted as a good medium for energy transfer to the target tissue during sonication. For patients without underlying ascites, however, artificial ascites for HIFU may carry additional risks due to needle puncture. The prolonged treatment of HIFU, sometimes exceeding three hours in duration, would require frequent re-infusion due to the constant dissipation of fluid around the peritoneal cavity. Moreover, the hydro dissection effect may not be effective in the presence of

peritoneal adhesions from previous surgical resection, TACE or thermal ablation [17].

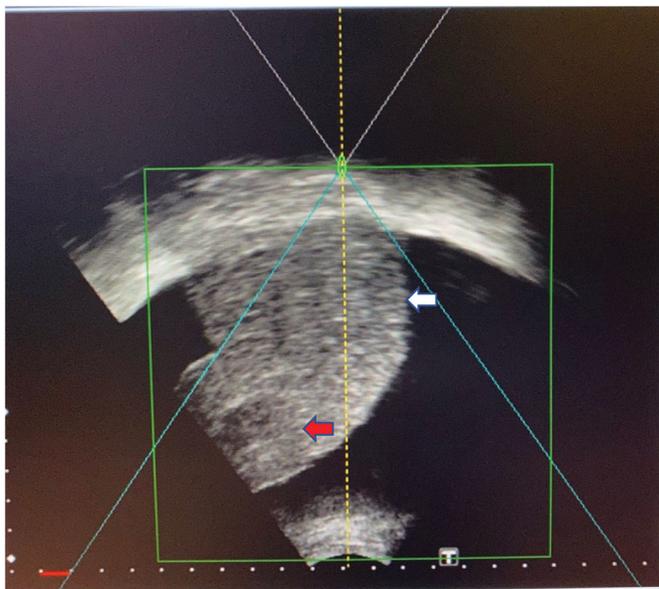
### Artificial pleural effusion

The creation of an artificial pleural effusion to improve visualization of the liver dome by means of instillation of fluid into the right pleural cavity was described by Shibata et al. [26] in 2002 when performing percutaneous RFA. Fluid in the right pleural cavity provides an acoustic window where even the bare area of the liver, which is in direct contact with the diaphragm and not lined with peritoneum, can be visualized by ultrasound via the intercostal approach. When performing radiofrequency ablations on a series of 25 liver dome tumors, Koda et al. found that artificial pleural effusion allowed the operator to visualize the whole tumor on gray-scale sonography in 22 lesions that were not detectable or were poorly visible, and to obtain a safer and easier puncture line in 14 lesions [27]. A large series of percutaneous RFA of liver dome lesions assisted by artificial pleural effusion on 587 patients demonstrated that hydrothorax could safely be achieved without any increase in major complication rate [28].

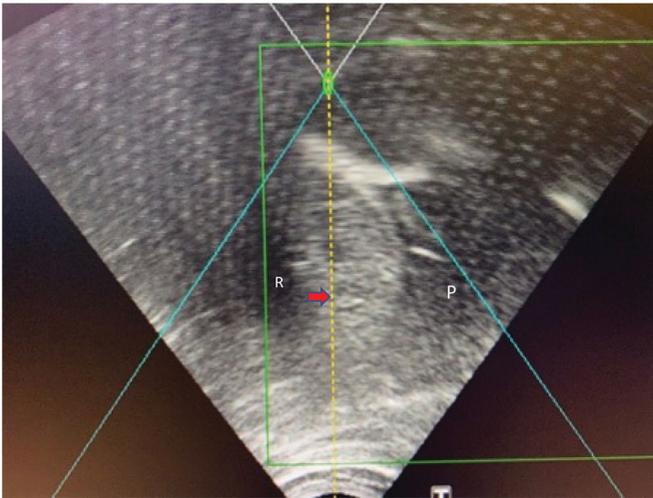
Dubinsky et al. [29] suggested that during HIFU, reflections of the ablating ultrasound energy by the air within the lung parenchyma and bowel gas could result in burns to the abdominal wall. By displacing the lung parenchyma with fluid, an artificial right pleural effusion may therefore be protective against burns, in addition to providing an acoustic window for safe HIFU. An animal study conducted with MR-guided HIFU of the liver dome, assisted by artificial pleural effusion, confirmed good temperature increases within the target liver tissue without any macroscopic or microscopic injury to surrounding vital structures such as the diaphragm, lung or pleura [30].

When examining a series of 49 patients undergoing ultrasound-guided HIFU for HCC less than 3 cm in diameter in various locations within the liver [31], the complete ablation rate by HIFU, as determined by MRI assessment after treatment, was 90.6%. For larger tumors, the complete ablation rate was 58.8%. These remarkable results included 31 patients who received artificial pleural effusion during HIFU, as well as 18 others who did not require this adjunct. The same authors also demonstrated that the use of artificial pleural effusion did not compromise the complete ablation rate [31]. Within the series, for the 31 patients with liver dome HCC undergoing HIFU aided by artificial pleural effusion, one (3.2%) developed bruising over the chest wall secondary to the needle puncture injuring an intercostal vessel but there was no pulmonary or diaphragmatic injury in any patient [31].

Complications following HIFU with artificial pleural effusion were uncommon. A series of 53 patients who underwent the procedure reported that 38 patients had asymptomatic pleural effusions which persisted for at least 2 weeks after HIFU, but no intervention was required; there was the inadvertent introduction of saline into the lung parenchyma in one case, and one patient suffered from a pneumothorax after treatment [32]. A rare delayed



**Figure 3.** HIFU sonographic image of a patient with preexisting ascites and segment 6 HCC (red arrow). The patient is lying in the right-lateral position. The ascites has separated the liver dome (white arrow) from the diaphragm, allowing excellent sonographic visualization of the liver dome.



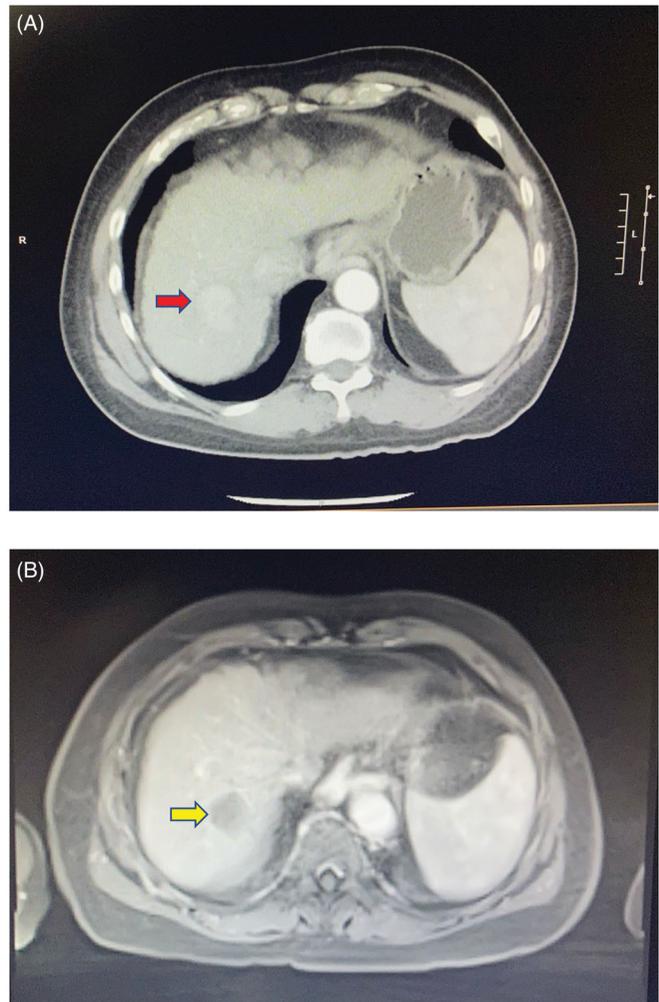
**Figure 4.** HIFU sonographic image of a small HCC in segment 8 (red arrow) being treated, after the instillation of 800 ml of normal saline into the right pleural cavity as artificial right pleural effusion (area denoted by 'P'). A rib (denoted by 'R') is partially obscuring the liver in this intercostal view, therefore breath-holding is mandatory during sonication.

complication of a diaphragmatic rupture was reported 2 years after curative treatment of a liver dome HCC, which resulted in herniation of the colon through the defect [32]. In another center that routinely employed artificial pleural effusion for ablations of tumors in segments 7 and 8, Cheung et al. found no increase in complication rates for HIFU of lesions in those segments [9].

Artificial pleural effusion results in alveolar collapse and some intrapulmonary shunting to a modest degree; it is not considered to be overtly detrimental due to the relatively small volume of infused fluid [33]. Drainage is not routinely required after the HIFU procedure since the intrapleural fluid is readily absorbed from the chest cavity due to the increased lymphatic drainage in response to the additional fluid [34]. Unpublished data from our hospital found that in a recent series of 19 patients who underwent artificial pleural effusion for HIFU, of median age 66 (range 47–79 years), the median length of hospital stay after HIFU was 1 day (range 1–9 days). One patient developed symptomatic right hydro-pneumothorax a few hours after HIFU, which required drainage by a chest tube and a 9-day hospital stay for monitoring after the procedure, but all the other patients made uneventful recoveries after HIFU. There were no hospital re-admissions due to complications from HIFU with artificial pleural effusion. The current clinical evidence therefore strongly suggests that artificial pleural effusion is an invaluable adjunct to safe and precise HIFU ablation of tumors situated in the liver dome (Figures 4 and 5).

#### Additional strategies to ablate liver tumors partially obscured by the rib cage

Much of the right liver is covered by ribs. HIFU of target tumors in close proximity to the rib cage may result in ineffective energy transfer due to the ribs acting as reflectors of ultrasound energy. Moreover, the ribs may in turn reflect the energy to the overlying skin, leading to excessive heating of



**Figure 5.** A 66-year-old man with cirrhosis and HCC in segment 7 of the liver. (A) Contrast CT scan showing the hypervascular tumor (red arrow). The patient subsequently underwent HIFU ablation of the tumor, facilitated by artificial right pleural effusion. (B) Contrast MRI taken 1 month after treatment shows no arterial enhancement in the tumor (yellow arrow), which is in keeping with good treatment response.

the skin and subcutaneous tissue which in some cases may even lead to skin burns [21,35].

#### Intermittent breath holding

Temporarily halting respirations during sonication stops the movement of the liver, allowing smaller lesions to be safely ablated by HIFU energy applied in between the intercostal spaces [9,31]. The intermittent breath-holding can be performed during conventional ventilation through a single-lumen endotracheal tube, with the breath-holding performed under sustained airway pressures during sonication [33]. Intermittent breath-holding (up to 30 s each time) should be performed with greater caution in any patient with compromised cerebral circulation such as in the elderly, since these short periods of high airway pressure may have a detrimental effect on cerebral blood flow [36,37]. Propofol-based total intravenous anesthesia (TIVA) is the preferred anesthetic regime in order to provide for uninterrupted anesthesia during frequent breath-holds [33], and it has the added

advantage of attenuating the detrimental effects of breath-holds on cerebral perfusion [38].

### **Surgical rib removal**

Owing to the inherent physical barrier of the ribs, and the technical limitations of the HIFU transducers, HIFU of larger HCC partially obscured by the rib cage presents a unique challenge. In order to provide an unimpeded acoustic pathway for HIFU ablation, Zhu et al. [12] removed part of the rib cages of 16 patients, 2 weeks prior to HIFU for HCC. The rib removal procedures were performed under general anesthesia, where most patients underwent partial removal of the 7th to 9th ribs between the right mid-clavicular line and the posterior axillary line, while their skin flaps were preserved. Apart from one case of wound seroma following rib removal, and one case of skin burn after HIFU in a patient who previously underwent rib removal, no other serious complications were encountered. None of the patients who underwent partial rib resection developed any impairment in their lung function. In these 16 patients, there were 23 tumors treated with HIFU, with a mean tumor diameter of  $7.0 \pm 2.1$  cm (range 5–10 cm), and a complete ablation rate of 69.6% following one session of HIFU. Despite such reports, the practice of rib removal has fallen into decline due to recent improvements in less-invasive localization techniques as mentioned earlier, along with treatment adjuncts such as TACE with HIFU which have achieved satisfactory ablation results without ever resorting to an invasive procedure such as surgery.

### **HIFU of tumors close to other vital structures**

#### **Proximity to blood vessels**

Traditional methods of liver ablation such as those employing RFA, microwave ablation, cryoablation, ethanol ablation, have been shown to offer local tumor control in the liver. However, if the liver tumor to be treated lies in close proximity to a vascular structure, the effectiveness of such techniques may be limited by the possibility of thermal vascular injury or injury due to the puncture; moreover, the presence of a fast-flowing blood vessel adjacent to the ablation target tissue may reduce the efficacy of ablation due to the heat-sink effect [39]. By performing a 3-dimensional finite element method (FEM) simulation, Zhang et al. [40] found that the presence of large blood vessels did not have a significant effect on temperature distribution and thermal dose profile in HIFU ablation of a simulated tumor, provided that the sonication of the tissue adjacent to the vessel lasted less than 2 s or where the distance of the large blood vessel from the tumor was greater than 2 mm. Animal studies also drew the conclusion regarding the safety of HIFU for juxtavascular tumors and also demonstrated that the heat-sink effect may be less significant in HIFU when compared with other ablation modalities [41–43].

Zhang et al. [44] reported a series of HIFU for juxtavascular HCC, where the distance between the tumor and a major

blood vessel (the inferior vena cava, the main hepatic vein branches, or the portal vein and its branches) was less than 1 cm. In these 39 patients with 42 tumors, the average tumor size was  $7.36 \pm 4.25$  cm (range of 1.5–22 cm); the complete tumor necrosis rate following initial ablation was 50%. Lesions with residual active tumor as seen on imaging 2 weeks after initial ablation were treated with the second session of HIFU. Apart from 7 patients who developed mild skin burns or blisters after HIFU, there was no other significant complication. No injuries to bile ducts or blood vessels were reported. The authors demonstrated the safety of HIFU on juxtavascular HCC, and that HIFU can safely achieve virtually complete necrosis of tumors close to major blood vessels. The seemingly inferior rate of complete ablation may be accounted for by the relatively large tumors in this particular series, as well as the cooling heat sink effect of the larger blood vessels on these tumors.

#### **Proximity to other organs and structures**

Orsi et al. [45] performed HIFU on 30 liver tumors in 23 patients, of which 6 tumors were HCC and 24 tumors were metastases to the liver. All tumors were located within 1 cm of a major blood vessel, the stomach, the heart, bile duct, the gallbladder, or the bowel. Careful bowel preparations were made for 3 days prior to the treatment of lesions close to the stomach or bowel, including placing the patient on a liquid diet (without milk), fasting for 12 h prior to treatment, and an enema early in the morning of treatment. The average energy delivered to the liver lesions ( $2.2 \pm 1.0$  cm in diameter) was  $570,558 \pm 496,776$  J, which resulted in complete ablation of 22 out of 24 liver metastatic lesions and all of the HCC. Clinical observations after the procedures, and post-procedural CT or MRI evaluations, recorded no complications. After a median of 12 months (range 1–18 months) follow-up, local recurrence was detected in 6 out of 17 patients with liver metastases, but no recurrence was seen in those who underwent treatment for HCC.

### **Conclusion**

HIFU is a promising treatment for HCC. Its application on tumors situated in the liver dome, close to the rib cage, or in close proximity to the stomach, bowel, gallbladder, heart, major blood vessels or bile ducts presents unique challenges. However, meticulous pre-procedural preparation and special maneuvers during HIFU can achieve complete ablation with few complications.

### **Disclosure statement**

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

### **ORCID**

Simon H. Tsang  <http://orcid.org/0000-0003-3868-3196>  
Chung Mau Lo  <http://orcid.org/0000-0002-3964-5995>

## References

- [1] Fan ST. Surgical therapy of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver. *Swiss Surg.* 1999;5(3):107–110.
- [2] Poon RT, Fan ST, Tsang FH, et al. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon's perspective. *Ann Surg.* 2002;235(4):466–486.
- [3] Cheung TT, Ng KK, Chok KS, et al. Combined resection and radiofrequency ablation for multifocal hepatocellular carcinoma: prognosis and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2010;16(24):3056–3062.
- [4] Cheung TT, Ng KK, Poon RT, et al. Tolerance of radiofrequency ablation by patients of hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16(5):655–660.
- [5] Mulier S, Mulier P, Ni Y, et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg.* 2002;89(10):1206–1222.
- [6] Maeda M, Saeki I, Sakaida I, et al. Complications after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a multicenter study involving 9,411 Japanese patients. *Liver Cancer.* 2020;9(1):50–62.
- [7] Culleton S, Jiang H, Haddad CR, et al. Outcomes following definitive stereotactic body radiotherapy for patients with Child-Pugh B or C hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol.* 2014;111(3):412–417.
- [8] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334(11):693–699.
- [9] Cheung TT, Chu FS, Jenkins CR, et al. Tolerance of high-intensity focused ultrasound ablation in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 2012;36(10):2420–2427.
- [10] Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in China: an overview. *Ultrason Sonochem.* 2004;11(3–4):149–154.
- [11] Drummond GB, Allan PL, Logan MR. Changes in diaphragmatic position in association with the induction of anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1986;58(11):1246–1251.
- [12] Zhu H, Zhou K, Zhang L, et al. High intensity focused ultrasound (HIFU) therapy for local treatment of hepatocellular carcinoma: role of partial rib resection. *Eur J Radiol.* 2009;72(1):160–166.
- [13] Koda M, Ueki M, Maeda N, et al. Diaphragmatic perforation and hernia after hepatic radiofrequency ablation. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(6):1561–1562.
- [14] Ishiko T, Beppu T, Sugiyama S, et al. Radiofrequency ablation with hand-assisted laparoscopic surgery for the treatment of hepatocellular carcinoma in the caudate lobe. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2008;18(3):272–276.
- [15] Kim YS, Rhim H, Sung JH, et al. Bronchobiliary fistula after radiofrequency thermal ablation of hepatic tumor. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16(3):407–410.
- [16] Akahane M, Koga H, Kato N, et al. Complications of percutaneous radiofrequency ablation for hepato-cellular carcinoma: imaging spectrum and management. *Radiographics.* 2005;25(1):S57–S68.
- [17] Kambadakone A, Baliyan V, Kordbacheh H, et al. Imaging guided percutaneous interventions in hepatic dome lesions: tips and tricks. *World J Hepatol.* 2017;9(19):840–849.
- [18] Johnson RD, Mueller PR, Ferrucci JT, Jr, et al. Percutaneous drainage of pyogenic liver abscesses. *AJR Am J Roentgenol.* 1985;144(3):463–467.
- [19] Sainani NI, Schlett CL, Hahn PF, et al. Computed tomography-guided percutaneous biopsy of isoattenuating focal liver lesions. *Abdom Imaging.* 2014;39(3):633–644.
- [20] Huang L, Zhou K, Zhang J, et al. Efficacy and safety of high-intensity focused ultrasound ablation for hepatocellular carcinoma by changing the acoustic environment: microbubble contrast agent (SonoVue) and transcatheter arterial chemoembolization. *Int J Hyperthermia.* 2019;36(1):244–252.
- [21] Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: treatment with high-intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial embolization. *Radiology.* 2005;235(2):659–667.
- [22] Kang TW, Rhim H, Lee MW, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma abutting the diaphragm: comparison of effects of thermal protection and therapeutic efficacy. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(4):907–913.
- [23] Song I, Rhim H, Lim HK, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma abutting the diaphragm and gastrointestinal tracts with the use of artificial ascites: safety and technical efficacy in 143 patients. *Eur Radiol.* 2009;19(11):2630–2640.
- [24] Rhim H, Lim HK. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma abutting the diaphragm: the value of artificial ascites. *Abdom Imaging.* 2009;34(3):371–380.
- [25] Rhim H, Lim HK, Kim YS, et al. Percutaneous radiofrequency ablation with artificial ascites for hepatocellular carcinoma in the hepatic dome: initial experience. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(1):91–98.
- [26] Shibata T, Imuro Y, Ikai I, et al. Percutaneous radiofrequency ablation therapy after intrathoracic saline solution infusion for liver tumor in the hepatic dome. *J Vasc Interv Radiol.* 2002;13(3):313–315.
- [27] Koda M, Ueki M, Maeda Y, et al. Percutaneous sonographically guided radiofrequency ablation with artificial pleural effusion for hepatocellular carcinoma located under the diaphragm. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(3):583–588.
- [28] Kondo Y, Yoshida H, Tateishi R, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of liver cancer in the hepatic dome using the intrapleural fluid infusion technique. *Br J Surg.* 2008;95(8):996–1004.
- [29] Dubinsky TJ, Cuevas C, Dighe MK, et al. High-intensity focused ultrasound: current potential and oncologic applications. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(1):191–199.
- [30] Wijlemans JW, de Greef M, Schubert G, et al. Intrapleural fluid infusion for MR-guided high-intensity focused ultrasound ablation in the liver dome. *Acad Radiol.* 2014;21(12):1597–1602.
- [31] Ng KK, Poon RT, Chan SC, et al. High-intensity focused ultrasound for hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Ann Surg.* 2011;253(5):981–987.
- [32] Jung SE, Cho SH, Jang JH, et al. High-intensity focused ultrasound ablation in hepatic and pancreatic cancer: complications. *Abdom Imaging.* 2011;36(2):185–195.
- [33] Yao CL, Trinh T, Wong GT, et al. Anaesthesia for high intensity focused ultrasound (HIFU) therapy. *Anaesthesia.* 2008;63(8):865–872.
- [34] Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J.* 1997;10(1):219–225.
- [35] Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2004;11(12):1061–1069.
- [36] Prabhakar H, Bithal PK, Suri A, et al. Intracranial pressure changes during Valsalva manoeuvre in patients undergoing a neuroendoscopic procedure. *Minim Invasive Neurosurg.* 2007;50(2):98–101.
- [37] Tiecks FP, Lam AM, Matta BF, et al. Effects of the valsalva maneuver on cerebral circulation in healthy adults. A transcranial Doppler Study. *Stroke.* 1995;26(8):1386–1392.
- [38] Marval PD, Perrin ME, Hancock SM, et al. The effects of propofol or sevoflurane on the estimated cerebral perfusion pressure and zero flow pressure. *Anesth Analg.* 2005;100(3):835–840.
- [39] Bertot LC, Sato M, Tateishi R, et al. Mortality and complication rates of percutaneous ablative techniques for the treatment of liver tumors: a systematic review. *Eur Radiol.* 2011;21(12):2584–2596.
- [40] Zhang CX, Zhang Z, Zhang Z, et al. Effects of Large Blood Vessel Locations during High Intensity Focused Ultrasound Therapy for Hepatic Tumors: a finite element study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2005;2006:209–212.
- [41] Carling U, Barkhatov L, Reims HM, et al. Can we ablate liver lesions close to large portal and hepatic veins with MR-guided HIFU? An experimental study in a porcine model. *Eur Radiol.* 2019;29(9):5013–5021.

- [42] Kopelman D, Inbar Y, Hanannel A, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS): ablation of liver tissue in a porcine model. *Eur J Radiol.* 2006;59(2):157–162.
- [43] Solomon SB, Nicol TL, Chan DY, et al. Histologic evolution of high-intensity focused ultrasound in rabbit muscle. *Invest Radiol.* 2003;38(5):293–301.
- [44] Zhang L, Zhu H, Jin C, 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.
- [45] Orsi F, Zhang L, Arnone P, 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.

# Wortprotokoll



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall (USg-HIFU) bei hepatozellulären Karzinomen (BVh-16-002)**

Vom 8. Juni 2023

<b>Vorsitzende:</b>	Frau Dr. Lelgemann
<b>Beginn:</b>	11:00 Uhr
<b>Ende:</b>	11:11 Uhr
<b>Ort:</b>	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschuss Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

## **Teilnehmer der Anhörung**

Chongqing Haifu Medical Technology Co. Ltd.  
Heinz Gerhards

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Schönen guten Morgen! Ich darf Sie ganz herzlich zu unserer Sitzung des Unterausschusses Methodenbewertung begrüßen. Wir starten heute Morgen mit einer mündlichen Anhörung, und zwar zu folgendem Beratungsthema:

Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall (USg-HIFU) bei hepatozellulären Karzinomen (BVh-16-002)

Angemeldet zu der Anhörung ist Herr Prof. Uhl für die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie. Herr Prof. Uhl, sind Sie da, hören Sie uns? – Herr Prof. Uhl ist noch nicht da.

Dann begrüßen wir noch Herrn Gerhards. Er ist Berater der Haifu Medical Technology, guten Morgen, Herr Gerhards! – Herr Prof. Uhl für die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie ist noch nicht anwesend. – Wir fangen jetzt an, wir wissen nicht, wo Herr Prof. Uhl ist. – Noch einmal ganz herzlich willkommen, Herr Gerhards. Sie sind heute hier für die Haifu Medical Technology GmbH bzw. Co. Ltd. Schön, dass Sie an dieser Anhörung teilnehmen.

Wir erzeugen von dieser Anhörung eine Aufzeichnung, die wir hinterher im Rahmen der zentralen Dokumentation zur Verfügung stellen.

Wir haben Ihre Stellungnahme gelesen. Gleichwohl geben wir Ihnen jetzt die Möglichkeit, Ihre Position noch einmal darzustellen, es geht um unseren Ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschall bei hepatozellulären Karzinomen, ein sehr altes Verfahren, und wir planen, das Beratungsverfahren dazu einzustellen. Bitte, Herr Gerhards, Sie haben das Wort.

**Herr Gerhards (Chongqing Haifu Medical Technology Co. Ltd.):** Schönen Dank. Unsererseits laufen im Rahmen dieses neuen Verfahrens mehrere Indikationen, wir haben das Gebärmuttermyom, das ja schon etabliert ist. Wir haben sehr neue Resultate zum Pankreaskarzinom, die jetzt auch veröffentlicht werden. Und für mich ist natürlich auch die Leber eine Indikation, die in der Zukunft hierbei ins Auge gefasst werden sollte.

Jedoch: Die Daten sind noch nicht so weit. Wir sind noch am Anfang mit diesem Verfahren, gute Studien zu produzieren. Und wir müssen noch mehr Systeme in Deutschland aufstellen, um diesen Daten zu erzeugen; bisher kommen die meisten Daten aus Südostasien. Es gibt nur zwei Installationen in Deutschland, weswegen wir derzeit nicht so viele Daten erzeugen können. Aber vom Prinzip her, von der Physik her und vom Verfahren her erwarten wir schon noch weitere Fortschritte mit diesem Verfahren.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Gerhards. Gibt es Fragen aus dem Kreis des Unterausschusses an Herrn Gerhards? – Ich glaube, es gibt keine Fragen mehr, weil wir uns schon so lange mit dem Thema beschäftigt haben und alle Fragen schon mal adressiert worden sind.

Gibt es von Ihnen noch Ergänzungsbedarf? – Das ist nicht der Fall. – Dann bedanke ich mich ganz herzlich dafür, dass Sie teilgenommen und von der Möglichkeit der Stellungnahme Gebrauch gemacht haben, und wünsche Ihnen noch einen guten Tag!

Schluss der Anhörung: 11:11 Uhr