



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

# **Abschlussbericht**

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

**Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter  
Ultraschall zur Behandlung von nicht chirurgisch  
behandelbaren sekundären bösartigen Neubildungen  
der Leber und der intrahepatischen Gallengänge**

Stand: 16. März 2017

Unterausschuss Methodenbewertung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

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

## Inhaltsverzeichnis

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

## A Beschluss und Tragende Gründe

# Beschluss



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge**

Vom 16. März 2017

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

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

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

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Tragende Gründe



## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge

Vom 16. März 2017

### Inhalt

1	Rechtsgrundlage.....	2
2	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Anlass, Gegenstand und Grundlage der Bewertung.....	2
2.2	Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode.....	3
2.2.1	Wirkprinzip.....	3
2.2.2	Anwendungsgebiet.....	3
2.3	Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V.....	4
2.3.1	Erstmaligkeit der Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes.....	4
2.3.2	Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse.....	4
2.3.3	Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept.....	6
2.3.4	Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V.....	9
2.4	Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V.....	9
2.4.1	Vorgaben in der Verfahrensordnung.....	9
2.4.2	Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.....	10
2.4.3	Bewertungsergebnis des G-BA.....	10
3	Verfahrensablauf.....	12
4	Fazit.....	13

## 1 Rechtsgrundlage

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

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

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

## 2 Eckpunkte der Entscheidung

### 2.1 Anlass, Gegenstand und Grundlage der Bewertung

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

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

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

## 2.2 Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode

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

### 2.2.1 Wirkprinzip

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

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

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

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

### 2.2.2 Anwendungsgebiet

Die ultraschallgesteuerte hoch-intensive fokussierte Ultraschallbehandlung soll bei Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgisch behandelbaren sekundären bösartigen Neubildungen in der Leber angewendet werden. Sekundäre bösartige Neubildungen in der Leber treten bei unterschiedlichen Primärtumoren auf, die jeweils ein unterschiedliches Wachstumsverhalten aufweisen können, hierunter insbesondere das kolorektale Karzinom und das Mamma-Karzinom aber beispielsweise auch Karzinome des Magens, der Speiseröhre, der Bauchspeicheldrüse oder der Schilddrüse.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **2.3.2 Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse**

##### **2.3.2.1 Maßgeblichkeit des Medizinprodukts**

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



### 2.3.2.2 Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

Das maßgebliche Medizinprodukt ist gemäß CE Zertifikat eines der Klasse IIb gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG. Ein solches Medizinprodukt ist gemäß 2. Kapitel § 30 VerfO dann als Medizinprodukt hoher Risikoklasse einzustufen, wenn es mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirkt.

Für die Bestimmung der gezielten Einwirkung des Medizinprodukts ist seine der Zweckbestimmung entsprechende Anwendung zugrunde zu legen; dabei sind auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten (vgl. 2. Kapitel § 30 Absatz 4a i.V.m. Absatz 3a Satz 2 VerfO).

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

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

Die vorstehend aufgeführten Kriterien sind für die Anwendung des USg-HIFU an der Leber und an den intrahepatischen Gallengängen erfüllt, so dass es als Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse einzustufen ist.

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

Bei den sekundären bösartigen Neubildungen in der Leber handelt es sich um Metastasen von Tumoren anderer Organe, die auch die intrahepatischen Gallenwege infiltrieren können. Daher muss die Gefahr für die Funktion der nicht vom Tumor befallenen Gewebereiche der vorgenannten Organsysteme insgesamt und darüber hinaus auch für die Funktion des Gesamtorganismus betrachtet werden. Eine tumorbefallene Leber oder tumorbefallene intrahepatische Gallengänge unterliegen nämlich der Gefahr, dass sie sämtliche ihrer möglichen Funktionen nicht mehr erfüllen können. Damit geht notwendigerweise auch der drohende Verlust wesentlicher Funktionen einher. Da der USg-HIFU Energie auf die gegenständlichen Tumoren abgibt, mit dem Ziel diese zu verkleinern oder zu beseitigen, wirkt er auf wesentliche Funktionen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge ein.

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

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

### 2.3.3 Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept

#### 2.3.3.1 Vorgaben in der Verfahrensordnung des G-BA

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

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

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

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

oder

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

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

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

oder

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

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

**2.3.3.2 Vorgehen bei der Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Wirkprinzip**

Bei der Prüfung, ob sich das Wirkprinzip des USg-HIFU bei der Behandlung der gegenständlichen Indikation von den Wirkprinzipien der jeweils bereits in die stationäre Versorgung eingeführten systematischen Herangehensweisen derart unterscheidet, dass die veränderte Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits in die stationäre Versorgung eingeführten systematischen Herangehensweisen auf die zu untersuchende Methode medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist, geht der G-BA wie folgt vor:

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

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

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

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

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

**2.3.3.3 Für die Prüfung herangezogene Herangehensweisen**

Für die vorliegend erforderliche Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Wirkprinzip im Vergleich zum USg-HIFU in der Behandlung inoperabler bösartiger Neubildungen in der Leber und den intrahepatischen Gallengängen werden nachfolgend aufgeführten Herangehensweisen betrachtet, die vom informationsübermittelnden Krankenhaus genannt werden oder denen OPS-Codes zugeordnet werden können, herangezogen: Radiofrequenz-Ablation (RFA), perkutane Mikrowellenablation (MWA), Laserablation, irreversible Elektroporation, Kryotherapie, selektive interne Radiotherapie (SIRT), transarterielle Chemoembolisation und die Strahlentherapie. Ebenfalls wurden die Leitlinien<sup>3,4,5</sup> zur Behandlung der wichtigsten Primärtumoren, die zu Lebermetastasen führen, nach empfohlenen Herangehensweisen durchsucht (Kolorektales Karzinom, Mammakarzinom, Magenkarzinom).

Herangehensweise	OPS-Code
RFA	5-501.5

<sup>3</sup> S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom Kurzversion 1.1 – August 2014 AWMF-Registernummer: 021/007OL  
<sup>4</sup> Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms AWMF-Registernummer: 032 – 045OL  
<sup>5</sup> Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Magenkarzinom: Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagoastralen Übergangs; Langversion [online]. 13.06.2012 [Zugriff: 13.12.2016]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-009l\\_S3\\_Magenkarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Adenokarzinome\\_oesophagoastraler\\_Uebergang\\_2012-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009l_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagoastraler_Uebergang_2012-verlaengert.pdf).)

Herangehensweise	OPS-Code
MWA	5-501.5
Laserablation	5-501.6
irreversible Elektroporation	5-501.7
Kryotherapie	nicht vergeben
SIRT	8-530.a5 8-530.a6 8-530.a8
transarterielle Chemoembolisation	8-836.ka in Verbindung mit 8-83b.10
Strahlentherapie	8-52

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

#### 2.3.3.4 Wesentlichkeit des Unterschieds im Wirkprinzip

Das Wirkprinzip des USg-HIFU unterscheidet sich von

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

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

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

- g) Das Wirkprinzip des USg-HIFU unterscheidet sich offensichtlich wesentlich von dem der transarteriellen Chemoembolisation in gleicher Weise, wie die Wirkprinzipien der vorgenannten Herangehensweisen. Ergänzend erfolgt im Gegensatz zum HIFU bei der Chemoembolisation keine Energieapplikation. Da die Chemoembolisation auch als medikamentöse Therapie gewertet werden kann, gilt schließlich auch das im letzten Absatz von Kapitel 2.3.3.2 Gesagte.
- h) Das Wirkprinzip des USg-HIFU unterscheidet sich von dem der Strahlentherapie dadurch, dass bei erstgenannter der Zelltod durch Hitzeinwirkung herbeigeführt wird, wohingegen bei der Strahlentherapie der Zelltod durch Schädigung der DNA mithilfe ionisierender Strahlung herbeigeführt wird.  
Dieser Unterschied ist auch wesentlich, da der vorgenannte theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der Strahlentherapie, also die Zellerstörung durch Auslösung von Zelltod aufgrund DNA-Schädigung, offensichtlich nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz

des USg-HIFU bezweckten therapeutischen Effekts der Zellzerstörung durch Hitzeeinwirkung zu erklären.

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

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

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

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

##### **2.4.1 Vorgaben in der Verfahrensordnung**

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

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

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

Gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerFO ist der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. Bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen kann es unmöglich oder unangemessen sein, Studien dieser Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen. Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch - auch unter Berücksichtigung der jeweiligen medizinischen Notwendigkeit - zum Schutz der Patientinnen und Patienten umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen

wird. Dafür ist der potentielle Nutzen einer Methode, insbesondere gegen die Risiken der Anwendung bei Patientinnen oder Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen.

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

Am 19. Dezember 2016 wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Prüfung der Informationen beauftragt. Das IQWiG legte dem G-BA am 30. Januar 2017 das Prüfungsergebnis vor<sup>6</sup>. Der IQWiG-Bericht liegt der im Folgenden dargestellten Bewertung des G-BA zugrunde.

#### 2.4.3 Bewertungsergebnis des G-BA

##### 2.4.3.1 Konkretisierung der Fragestellung

Im Übermittlungsformular lassen sich die Angaben zum Anwendungsgebiet des USg-HIFU bei sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge zu meist nicht von den Angaben zu den primären Leberkarzinomen trennen. Die Konkretisierung des Anwendungsgebietes erfolgt anhand der Nennung des ICD-10-Code C78.7; damit sind alle nicht operablen sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge, unabhängig vom Ursprungsort des Primärtumors vom gegenständlichen Bewertungsverfahren umfasst.

Im Übermittlungsformular finden sich keine klaren Angaben zum Patientenkollektiv (Behandlungsindikation) und zu den heranzuziehenden Vergleichstherapien. Verschiedenen Leitlinien zufolge unterscheiden sich die Behandlungsempfehlungen für Lebermetastasen in Abhängigkeit vom vorliegenden Primärtumor.<sup>7,8,9</sup> Je nach klinischer Situation und Art des Primärtumors werden deshalb für die gegenständliche Bewertung sämtliche geeignete Therapieoptionen außer der chirurgischen Resektion als maßgeblicher Vergleich akzeptiert. Diese umfassen insbesondere die systemische Chemotherapie, die Radiofrequenzablation (RFA), und die transarterielle Chemoembolisation (TACE).

##### 2.4.3.2 Darstellung und Bewertung des Studienpools

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

<sup>6</sup> IQWiG-Berichte – Nr. 482, Stand 17.03.2017, [Zugriff: 17.03.2017]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/h16-02e-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultrachalltherapie-bei-sekundaren-boesartigen-neubildungen-der-leber-und-der-intrahepatischen-gallengange-bewertung-gemass-137h-sgb-v-7719.html>

<sup>7</sup> Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Magenkarzinom: Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; Langversion [online]. 13.06.2012 [Zugriff: 13.12.2016]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-009L\\_S3\\_Magenkarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Adenokarzinome\\_oesophagogastraler\\_Uebergang\\_2012-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009L_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2012-verlaengert.pdf)

<sup>8</sup> Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom: Langversion 1.1 [online]. 08.2014 [Zugriff: 13.01.2017]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-007OL\\_S3\\_KRK\\_2014-08-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OL_S3_KRK_2014-08-verlaengert.pdf)

<sup>9</sup> Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 3.0 [online]. 2012 [Zugriff: 13.12.2016]. URL: [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf)

Insgesamt konnten 9 Publikationen mit Bezug zur angefragten Methode identifiziert werden. Acht davon wurden nicht herangezogen, weil sie für die Nutzen- bzw. Potenzialbewertung nicht geeignet sind.<sup>10</sup> Dabei handelt es sich um einen Einzelfallbericht zu USg-HIFU bei kolorektaler Lebermetastase und 7 narrative Übersichten, die als solche keine eigenen Ergebnisse berichten, die für die Bewertung herangezogen werden können.

Die verbleibende Publikation wird für die Bewertung herangezogen (Orsi 2010<sup>11</sup>). Es handelt sich um eine Fallserie (Evidenzstufe IV gemäß VerFO). In die Studie wurden insgesamt 31 Patienten mit unterschiedlichen bösartigen Tumoren eingeschlossen, darunter 17 Patienten mit sekundärem Leberkrebs eines kolorektalen Karzinoms (n = 13), eines Brustkrebses (n = 2) und eines neuroendokrinen Tumors (n = 2). Alle Patienten wiesen Tumore in schwierigen Lokalisationen auf, definiert durch einen Abstand von < 1 cm zwischen Tumor und bestimmten Organen bzw. anatomischen Strukturen. Das Alter der Patienten sowie Lage, Anzahl und Größe der Tumore wurden nur für die Gesamtgruppe berichtet, nicht separat für die Patienten mit Lebermetastasen. Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien sowie weitere Patientencharakteristika, z. B. Allgemeinzustand oder Begleiterkrankungen, lagen nicht vor. Alle Patienten wurden mit USg-HIFU behandelt. Über Vor-, Begleit- oder Nachbehandlungen der Patienten mit Lebermetastasen, insbesondere der Primärerkrankung, lagen keine Angaben vor. Bei allen eingeschlossenen Patienten kamen Resektion, RFA, TACE oder andere Arten der Embolisierung entweder nicht infrage oder wurden vom Patienten abgelehnt. Es kann also angenommen werden, dass als Alternativtherapie keine lokoregionalen Verfahren, sondern allenfalls tumor-modifizierende Therapien (mit oder ohne Chemotherapie) möglich gewesen sein könnten. Da jedoch keine Angaben über zusätzliche Behandlungen vorlagen, ist nicht nachvollziehbar, ob tatsächlich keine begleitenden Therapieoptionen neben dem USg-HIFU zur Verfügung standen.

Im Übrigen sind auch die Ergebnisse der für die Bewertung der *primären* bösartigen Lebertumoren als einschlägig ermittelten Publikationen<sup>12</sup> nicht geeignet, Aussagen zum Potenzial oder zum Nutzen der USg-HIFU bei der hier gegenständlichen Lebermetastase zu treffen. Es handelt sich dabei um Publikationen zum hepatozellulären Karzinom (HCC). Diesbezüglich bestehen nämlich deutliche Unterschiede zwischen Patienten mit HCC einerseits und mit Lebermetastasen andererseits, unter anderem hinsichtlich morphologischer Eigenschaften des Tumors, der Prognose und der Therapieansätze. Zudem ist auch bei den Patienten mit Lebermetastasen nicht von einer homogenen Gruppe auszugehen, was sich schon anhand der je nach Primärtumor unterschiedlichen Therapieempfehlungen zeigt. Eine plausible Begründung zur Übertragbarkeit von Daten zum HCC auf Lebermetastasen wird nicht vorgelegt und ist auch unabhängig davon nicht erkennbar.

#### 2.4.3.3 Studienergebnisse

In der Fallserie von Orsi (2010) werden Ergebnisse für die Patienten mit Lebermetastasen separat für die Endpunkte Überleben, Tumorresponse, Lokalrezidiv und Krankenhausverweildauer berichtet. Es werden 1- bzw. 2-Jahres-Überlebensraten von jeweils 15 von 17 Patienten berichtet, wobei die 2 Todesfälle in den ersten 3 Monaten auftraten. Eine komplette Tumorresponse wird bei 22 von 24 Patienten mit Lebermetastasen berichtet; wie die Diskrepanz in der Gesamtzahl der Patienten (24 versus 17) zustande kommt, ist unklar. Die Ergebnisse zum mittleren Überleben nach USg-HIFU werden ausgewählten Ergebnissen anderer Studien an

<sup>10</sup> Die zugehörigen Quellenangaben können dem Kapitel 2.3.2 des IQWiG-Berichts entnommen werden (Quelle: s. Fußnote 6).

<sup>11</sup> Orsi F, Zhang L, Arnone P, Orgera G, Bonomo G, Vigna PD et al. High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195(3): W245-W252.

<sup>12</sup> IQWiG-Berichte – Nr. 486, Stand 17.03.2017, [Zugriff: 17.03.2017]. URL <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentose-verfahren/h16-02d-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-bei-boesartigen-neubildungen-der-leber-und-der-intrahepatischen-gallengaenge-bewertung-gemass-137h-sqb-v-7718.html>.

Patienten mit Lebermetastasen unter systemischer oder lokoregionaler Therapie gegenübergestellt. Für das eigene Patientenkollektiv der Studie wird eingangs beschrieben, dass keine lokoregionalen Therapieoptionen mit Ausnahme des USg-HIFU infrage kamen, sodass diesem narrativen Vergleich mit Ergebnissen solcher Therapien für die vorliegende Fragestellung nur sehr eingeschränkte Bedeutung beigemessen werden kann. Zum anderen fehlen wesentliche Angaben in der Beschreibung der Patientencharakteristika aller beschriebenen Studien und auch die Auswahl der Studien für den Vergleich war nicht nachvollziehbar.

#### 2.4.3.4 Bewertung des Nutzens und des Potenzials

Orsi (2010) berichtete zwar Ergebnisse der mit USg-HIFU behandelten Patienten mit Lebermetastasen verschiedenen Ursprungs zu den Endpunkten Überleben, Tumorresponse, Lokalrezidive und Krankenhausverweildauer. Die Patienten waren jedoch nur unzureichend beschrieben. Daher bleibt unklar, für welche Patienten die dargestellten Ergebnisse gelten können. Zudem fehlen Angaben, ob eine begleitende tumormodifizierende Therapie erfolgte, sodass nicht beurteilbar ist, inwiefern die Ergebnisse auf die Behandlung mit USg-HIFU zurückzuführen sind. Ebenso wenig können die Daten sinnvoll in Relation zu möglichen Vergleichsinterventionen (inklusive einer rein symptomatischen Behandlung) gesetzt werden, da keine Informationen zu möglichen Behandlungsalternativen vorlagen. Die Ergebnisse der Studie von Orsi (2010) sind somit nicht sinnvoll interpretierbar. Der mögliche Stellenwert der gegenständlichen Methode kann im Sinne einer erforderlichen Behandlungsalternative somit nicht beurteilt werden und insbesondere auch nicht anhand einer einzelnen nicht vergleichenden Studie.

Auf Basis der eingereichten Unterlagen kann weder ein Nutzen noch ein Potenzial für den USgHIFU in der angefragten Indikation abgeleitet werden.

### 3 Verfahrensablauf

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



#### 4 Fazit

Für den USg-HIFU in der Behandlung von chirurgisch nicht behandelbaren sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge hat der G-BA eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführt, da die entsprechenden Voraussetzungen vorlagen.

Diese Methode bietet nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **B Verfahren zur Ergänzung von Informationen**

### **B-1 Einleitung des Verfahrens**

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

### **B-2 Bekanntgemachte Informationen**

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

[https://www.g-ba.de/downloads/123-1367-83/Informationsuebermittlung\\_Uni-Frankfurt-Main\\_BVh-16-002.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/123-1367-83/Informationsuebermittlung_Uni-Frankfurt-Main_BVh-16-002.pdf)

### **B-3 Ergänzte Informationen**

Bis zum Ende des Ergänzungsverfahrens sind keine weiteren Informationen eingegangen.

## C Beschlussunterlagen mit dissenten Positionen

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

# Beschlussentwurf



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

Vom 16. März 2017

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

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

		aktuellen Wissenstandes der unter Nummer I genannten Methode beauftragen.	medizinischen
--	--	---	---------------

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

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Tragende Gründe



## zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von nicht chirurgisch behandelbaren sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge

Vom Beschlussdatum

### Inhalt

1	Rechtsgrundlage.....	3
2	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Anlass, Gegenstand und Grundlage der Bewertung.....	3
2.2	Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode.....	4
2.2.1	Wirkprinzip.....	4
2.2.2	Anwendungsgebiet.....	4
2.3	Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V.....	5
2.3.1	Erstmaligkeit der Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes.....	5
2.3.2	Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse.....	5
2.3.3	Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept.....	7
2.3.4	Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V.....	10
2.4	Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V.....	10
2.4.1	Vorgaben in der Verfahrensordnung.....	10
2.4.2	Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Position DKG).....	11
2.4.3	Bewertungsergebnis des G-BA (Position DKG).....	11
2.4.4	Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Position GKV-SV).....	14
2.4.5	Bewertungsergebnis des G-BA (Position GKV-SV).....	14

3	Verfahrensablauf.....	17
4	Fazit.....	17

## 1 Rechtsgrundlage

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

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

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

## 2 Eckpunkte der Entscheidung

### 2.1 Anlass, Gegenstand und Grundlage der Bewertung

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

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

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

## 2.2 Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode

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

### 2.2.1 Wirkprinzip

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

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

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

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

### 2.2.2 Anwendungsgebiet

Die ultraschallgesteuerte hoch-intensive fokussierte Ultraschallbehandlung soll bei Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgisch behandelbaren sekundären bösartigen Neubildungen in der Leber angewendet werden. Sekundäre bösartige Neubildungen in der Leber treten bei unterschiedlichen Primärtumoren auf, die jeweils ein unterschiedliches Wachstumsverhalten aufweisen können, hierunter insbesondere das kolorektale Karzinom und das Mamma-Karzinom aber beispielsweise auch Karzinome des Magens, der Speiseröhre, der Bauchspeicheldrüse oder der Schilddrüse.

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **2.3.2 Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse**

##### **2.3.2.1 Maßgeblichkeit des Medizinprodukts**

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

### 2.3.2.2 Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

Das maßgebliche Medizinprodukt ist gemäß CE Zertifikat eines der Klasse IIb gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG. Ein solches Medizinprodukt ist gemäß 2. Kapitel § 30 VerfO dann als Medizinprodukt hoher Risikoklasse einzustufen, wenn es mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirkt.

Für die Bestimmung der gezielten Einwirkung des Medizinprodukts ist seine der Zweckbestimmung entsprechende Anwendung zugrunde zu legen; dabei sind auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten (vgl. 2. Kapitel § 30 Absatz 4a i.V.m. Absatz 3a Satz 2 VerfO).

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

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

Die vorstehend aufgeführten Kriterien sind für die Anwendung des USg-HIFU an der Leber und an den intrahepatischen Gallengängen erfüllt, so dass es als Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse einzustufen ist.

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

Bei den sekundären bösartigen Neubildungen in der Leber handelt es sich um Metastasen von Tumoren anderer Organe, die auch die intrahepatischen Gallenwege infiltrieren können. Daher muss die Gefahr für die Funktion der nicht vom Tumor befallenen Gewebereiche der vorgenannten Organsysteme insgesamt und darüber hinaus auch für die Funktion des Gesamtorganismus betrachtet werden. Eine tumorbefallene Leber oder tumorbefallene intrahepatische Gallengänge unterliegen nämlich der Gefahr, dass sie sämtliche ihrer möglichen Funktionen nicht mehr erfüllen können. Damit geht notwendigerweise auch der drohende Verlust wesentlicher Funktionen einher. Da der USg-HIFU Energie auf die gegenständlichen Tumoren abgibt, mit dem Ziel diese zu verkleinern oder zu beseitigen, wirkt er auf wesentliche Funktionen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge ein.

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

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

### 2.3.3 Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept

#### 2.3.3.1 Vorgaben in der Verfahrensordnung des G-BA

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

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

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

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

oder

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

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

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

oder

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

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

### 2.3.3.2 Vorgehen bei der Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Wirkprinzip

Bei der Prüfung, ob sich das Wirkprinzip des USg-HIFU bei der Behandlung der gegenständlichen Indikation von den Wirkprinzipien der jeweils bereits in die stationäre Versorgung eingeführten systematischen Herangehensweisen derart unterscheidet, dass die veränderte Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits in die stationäre Versorgung eingeführten systematischen Herangehensweisen auf die zu untersuchende Methode medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist, geht der G-BA wie folgt vor:

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

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

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

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

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

### 2.3.3.3 Für die Prüfung herangezogene Herangehensweisen

Für die vorliegend erforderliche Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Wirkprinzip im Vergleich zum USg-HIFU in der Behandlung inoperabler bösartiger Neubildungen in der Leber und den intrahepatischen Gallengängen werden nachfolgend aufgeführten Herangehensweisen betrachtet, die vom informationsübermittelnden Krankenhaus genannt werden oder denen OPS-Codes zugeordnet werden können, herangezogen: Radiofrequenz-Ablation (RFA), perkutane Mikrowellenablation (MWA), Laserablation, irreversible Elektroporation, Kryotherapie, selektive interne Radiotherapie (SIRT), transarterielle Chemoembolisation und die Strahlentherapie. Ebenfalls wurden die Leitlinien<sup>3,4,5</sup> zur Behandlung der wichtigsten Primärtumoren, die zu Lebermetastasen führen, nach empfohlenen Herangehensweisen durchsucht (Kolorektales Karzinom, Mammakarzinom, Magenkarzinom).

Herangehensweise	OPS-Code
RFA	5-501.5

<sup>3</sup> S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom Kurzversion 1.1 – August 2014 AWMF-Registernummer: 021/007OL

<sup>4</sup> Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms AWMF-Registernummer: 032 – 045OL

<sup>5</sup> Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Magenkarzinom: Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagoastralen Übergangs; Langversion [online]. 13.06.2012 [Zugriff: 13.12.2016]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-009l\\_S3\\_Magenkarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Adenokarzinome\\_oesophagoastraler\\_Uebergang\\_2012-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009l_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagoastraler_Uebergang_2012-verlaengert.pdf).)

Herangehensweise	OPS-Code
MWA	5-501.5
Laserablation	5-501.6
irreversible Elektroporation	5-501.7
Kryotherapie	nicht vergeben
SIRT	8-530.a5 8-530.a6 8-530.a8
transarterielle Chemoembolisation	8-836.ka in Verbindung mit 8-83b.10
Strahlentherapie	8-52

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

#### 2.3.3.4 Wesentlichkeit des Unterschieds im Wirkprinzip

Das Wirkprinzip des USg-HIFU unterscheidet sich von

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

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

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

- g) Das Wirkprinzip des USg-HIFU unterscheidet sich offensichtlich wesentlich von dem der transarteriellen Chemoembolisation in gleicher Weise, wie die Wirkprinzipien der vorgenannten Herangehensweisen. Ergänzend erfolgt im Gegensatz zum HIFU bei der Chemoembolisation keine Energieapplikation. Da die Chemoembolisation auch als medikamentöse Therapie gewertet werden kann, gilt schließlich auch das im letzten Absatz von Kapitel 2.3.3.2 Gesagte.
- h) Das Wirkprinzip des USg-HIFU unterscheidet sich von dem der Strahlentherapie dadurch, dass bei erstgenannter der Zelltod durch Hitzeinwirkung herbeigeführt wird, wohingegen bei der Strahlentherapie der Zelltod durch Schädigung der DNA mithilfe ionisierender Strahlung herbeigeführt wird.  
Dieser Unterschied ist auch wesentlich, da der vorgenannte theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der Strahlentherapie, also die Zellzerstörung durch Auslösung von Zelltod aufgrund DNA-Schädigung, offensichtlich nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz

des USg-HIFU bezweckten therapeutischen Effekts der Zellzerstörung durch Hitzeeinwirkung zu erklären.

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

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

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

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

##### **2.4.1 Vorgaben in der Verfahrensordnung**

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

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

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

Gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerFO ist der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. Bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen kann es unmöglich oder unangemessen sein, Studien dieser Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen. Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch - auch unter Berücksichtigung der jeweiligen medizinischen Notwendigkeit - zum Schutz der Patientinnen und Patienten umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen

wird. Dafür ist der potentielle Nutzen einer Methode, insbesondere gegen die Risiken der Anwendung bei Patientinnen oder Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen.

#### Position DKG

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

Am 19. Dezember 2016 wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Prüfung der Informationen beauftragt. Das IQWiG legte dem G-BA am 30. Januar 2017 das Prüfungsergebnis vor<sup>6</sup>. Der IQWiG-Bericht wird als eine Grundlage für die gegenständliche Bewertung herangezogen. Im folgenden Kapitel 2.4.3 (Bewertungsergebnis des G-BA) wurden bestimmte Darstellungen und Aussagen dieses Berichtes demzufolge inhaltlich, teilweise auch wortgleich übernommen.

#### 2.4.3 Bewertungsergebnis des G-BA (Position DKG)

##### 2.4.3.1 Anwendungsgebiet und eingeführte systematische Herangehensweisen

Als Anwendungsgebiet des USg-HIFU lassen sich aus den übermittelten Informationen chirurgisch nicht behandelbare sekundäre bösartige Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge ableiten. Damit sind alle nicht operablen sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge, unabhängig vom Ursprungsort des Primärtumors vom gegenständlichen Bewertungsverfahren umfasst.

Verschiedenen Leitlinien zufolge unterscheiden sich die Behandlungsempfehlungen für Lebermetastasen in Abhängigkeit vom vorliegenden Primärtumor<sup>7,8,9</sup>. Je nach klinischer Situation und Art des Primärtumors werden deshalb für die gegenständliche Bewertung sämtliche geeignete Therapieoptionen außer der chirurgischen Resektion als eingeführte systematische Herangehensweisen akzeptiert. Diese umfassen insbesondere die Radiofrequenzablation (RFA), die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und die Gabe von Tyrosinkinaseinhibitoren.

<sup>6</sup> IQWiG-Berichte – Nr. 482, Stand **TT.MM.** 2017, [Zugriff: **TT.MM.** 2017]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/h16-02e-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultrachalltherapie-bei-sekundaren-boesartigen-neubildungen-der-leber-und-der-intrahepatischen-gallengaenge-bewertung-gemass-137h-sgb-v-7719.html>

<sup>7</sup> Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Magenkarzinom: Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; Langversion [online]. 13.06.2012 [Zugriff: 13.12.2016]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-009L\\_S3\\_Magenkarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Adenokarzinome\\_oesophagogastraler\\_Uebergang\\_2012-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009L_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2012-verlaengert.pdf)

<sup>8</sup> Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom: Langversion 1.1 [online]. 08.2014 [Zugriff: 13.01.2017]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-007OL\\_S3\\_KRK\\_2014-08-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OL_S3_KRK_2014-08-verlaengert.pdf)

<sup>9</sup> Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 3.0 [online]. 2012 [Zugriff: 13.12.2016]. URL: [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf)

## Position DKG

### 2.4.3.2 Darstellung und Bewertung des Studienpools

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

Insgesamt konnten neun Publikationen mit Bezug zur angefragten Methode identifiziert werden. Acht davon wurden nicht herangezogen, weil sie für die Nutzen- bzw. Potenzialbewertung nicht geeignet sind.<sup>10</sup> Dabei handelt es sich um einen Einzelfallbericht zu USg-HIFU bei kolorektaler Lebermetastase und sieben narrative Übersichten, die als solche keine eigenen Ergebnisse berichten, die für die Bewertung herangezogen werden können.

Die verbleibende Publikation wird für die Bewertung herangezogen (Orsi 2010<sup>11</sup>). Es handelt sich um eine Fallserie (Evidenzstufe IV gemäß VerFO). In die Studie wurden insgesamt 31 Patienten mit unterschiedlichen bösartigen Tumoren eingeschlossen, darunter 17 Patienten mit sekundärem Leberkrebs eines kolorektales Karzinoms (n = 13), eines Brustkrebses (n = 2) und eines neuroendokrinen Tumors (n = 2). Alle Patienten wiesen Tumore in schwierigen Lokalisationen auf, definiert durch einen Abstand von < 1 cm zwischen Tumor und bestimmten Organen bzw. anatomischen Strukturen. Das Alter der Patienten sowie Lage, Anzahl und Größe der Tumore wurden nur für die Gesamtgruppe berichtet, nicht separat für die Patienten mit Lebermetastasen. Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien sowie weitere Patientencharakteristika, z. B. Allgemeinzustand oder Begleiterkrankungen, lagen nicht vor. Alle Patienten wurden mit USg-HIFU behandelt. Über Vor-, Begleit- oder Nachbehandlungen der Patienten mit Lebermetastasen, insbesondere der Primärerkrankung, lagen keine Angaben vor. Bei allen eingeschlossenen Patienten kamen Resektion, RFA, TACE oder andere Arten der Embolisation entweder nicht infrage oder wurden vom Patienten abgelehnt. Es kann also angenommen werden, dass als Alternativtherapie keine lokoregionalen Verfahren, sondern allenfalls tumormodifizierende Therapien (mit oder ohne Chemotherapie) möglich gewesen sein könnten. Da jedoch keine Angaben über zusätzliche Behandlungen vorlagen, ist nicht nachvollziehbar, ob tatsächlich keine begleitenden Therapieoptionen neben dem USg-HIFU zur Verfügung standen.

### 2.4.3.3 Studienergebnisse

Nachstehend werden die Studienergebnisse der zur Bewertung herangezogenen Studie zu patientenrelevanten Endpunkten und Surrogatendpunkten berichtet: In der Studie von Orsi 2010<sup>11</sup> zeigt sich im Vorher-Nachher-Vergleich eine komplette Tumorresponse bei 22 von 24 Lebermetastasen. Die Krankenhausverweildauer betrug bei allen 17 Patienten einen Tag. Bei sechs von 17 Patienten trat im Verlauf ein Lokalrezidiv auf. Es werden 1- bzw. 2-Jahres-Überlebensraten von jeweils 15 von 17 Patienten berichtet, wobei die zwei Todesfälle in den ersten drei Monaten auftraten. Das 2-Jahres-Überleben lag bei 88,2%, besser als die von den Autoren der Studie aus der Literatur herangezogenen Daten zur Chemotherapie, und vergleichbar zu invasiven Verfahren wie der Radiofrequenzablation [11].

Es traten in der Fallserie keine unerwünschten Ereignisse und keine Schmerzen nach der Behandlung auf.

<sup>10</sup> Die zugehörigen Quellenangaben können dem Kapitel 2.3.2 des IQWiG-Berichts entnommen werden (Quelle: s. Fußnote 12).

<sup>11</sup> Orsi F, Zhang L, Arnone P, Orgera G, Bonomo G, Vigna PD et al. High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195(3): W245-W252.



<b>Position DKG</b>
---------------------

#### **2.4.3.4 Bewertung des Nutzens und des Potenzials**

##### 2.4.3.4.1 Medizinischer Hintergrund

Die Bewertung des Nutzens und des Potenzials erfolgt für den Einsatz des USg-HIFU bei Patientinnen und Patienten mit chirurgisch nicht behandelbaren sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallenwege. Nicht chirurgisch behandelbare sekundäre bösartige Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge sind fast immer Metastasen eines kolorektalen Karzinoms, aber auch andere Primärherde wie Haut- und Brustkrebs sind möglich. Sobald es einmal zur Metastasierung gekommen ist, ist die Erkrankung fast immer derart fortgeschritten, dass zumeist nur noch eine palliative Behandlung möglich ist. Die Patientinnen und Patienten sind schwerkrank. Die Lebenserwartung ist gering.

##### 2.4.3.4.2 Bewertung des Nutzens

Der Nutzen des USg-HIFU bei Patientinnen und Patienten mit chirurgisch nicht behandelbaren sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge ist unter Berücksichtigung der übermittelten Informationen als noch nicht hinreichend belegt anzusehen. Dazu fehlt es an geeigneten Studien mit entsprechenden Ergebnissen. Die bislang vorliegenden und unter Kapitel 2.4.3.2 dargestellten Studien sind aufgrund ihres Studiendesigns und ihrer methodischen Schwächen jedenfalls nicht geeignet, bereits eine abschließende Bewertung des Nutzens vorzunehmen.

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

##### 2.4.3.4.3 Bewertung des Potenzials

Ist der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt, kann sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bieten, was demnach im vorliegenden Fall im nächsten Schritt zu prüfen ist.

Das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative kann sich etwa ergeben, wenn sie aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann (2. Kapitel § 32 Abs. 2 Satz 1 VerfO).

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

Somit unterscheidet sich die Methode von den etablierten Behandlungsverfahren wie Radiofrequenzablation, transarterielle Chemoembolisation und Gabe von Tyrosinkinaseinhibitoren.

Die Methode USg-HIFU kann demnach eine Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit inoperablen sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen

**Position DKG**

Gallenwege darstellen. Eine Rationale der Methode besteht dabei im Einsatz anstatt invasiver interventioneller Verfahren oder nebenwirkungsreicher Chemotherapeutika und zusätzlich zu palliativen Behandlung, um die Behandlung zu optimieren.

Daneben werden die nachfolgend aufgeführten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und Surrogatendpunkten aus der Studie zur Potenzialbewertung herangezogen.

Insgesamt zeigte die vorgelegte Fallserie im Vorher-Nachher-Vergleich eine vollständige Tumorresponse in nahezu allen Metastasen, eine geringe Krankenhausverweildauer und im Vergleich zu Daten anderer systematischer Herangehensweisen gute Daten zum Überleben bei Patientinnen und Patienten nach Behandlung mit USg-HIFU.

Im Rahmen der Bewertung der Methode ist auch zu prüfen inwieweit konkrete Erkenntnisse zu einer möglichen Unwirksamkeit oder zu möglichen Schäden vorliegen, die der Zuerkennung des Potenzials entgegenstehen. Zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse liegen Ergebnisse aus der herangezogenen Fallserie vor. Es traten keine unerwünschten Ereignisse und keine Schmerzen nach der Behandlung auf. Für den G-BA ergibt sich daher keine ausreichende Grundlage für eine positive Feststellung dahingehend, dass die Methode unwirksam noch schädlich ist. Auch im Bericht des IQWiG wird eine solche Feststellung nicht getroffen.

Damit kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Methode USg-HIFU bei Patientinnen und Patienten mit chirurgisch nicht behandelbaren sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzt.

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

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

Am 19. Dezember 2016 wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Prüfung der Informationen beauftragt. Das IQWiG legte dem G-BA am 30. Januar 2017 das Prüfungsergebnis vor<sup>12</sup>. Der IQWiG-Bericht liegt der im Folgenden dargestellten Bewertung des G-BA zugrunde.

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

Im Übermittlungsformular lassen sich die Angaben zum Anwendungsgebiet des USg-HIFU bei sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge zumeist nicht von den Angaben zu den primären Leberkarzinomen trennen. Die Konkretisierung des Anwendungsgebietes erfolgt anhand der Nennung des ICD-10-Code C78.7;

<sup>12</sup> IQWiG-Berichte – Nr. 482, Stand TT.MM.2017, [Zugriff: TT.MM.2017]. URL <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/h16-02e-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-bei-sekundaren-boesartigen-neubildungen-der-leber-und-der-intrahepatischen-gallengaenge-bewertung-gemass-137h-sgb-v-7719.html>.

**Position GKV-SV**

damit sind alle nicht operablen sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge, unabhängig vom Ursprungsort des Primärtumors vom gegenständlichen Bewertungsverfahren umfasst.

Im Übermittlungsformular finden sich keine klaren Angaben zum Patientenkollektiv (Behandlungsindikation) und zu den heranzuziehenden Vergleichstherapien. Verschiedenen Leitlinien zufolge unterscheiden sich die Behandlungsempfehlungen für Lebermetastasen in Abhängigkeit vom vorliegenden Primärtumor.<sup>13,14,15</sup> Je nach klinischer Situation und Art des Primärtumors werden deshalb für die gegenständliche Bewertung sämtliche geeignete Therapieoptionen außer der chirurgischen Resektion als maßgeblicher Vergleich akzeptiert. Diese umfassen insbesondere die systemische Chemotherapie, die Radiofrequenzablation (RFA), und die transarterielle Chemoembolisation (TACE).

**2.4.5.2 Darstellung und Bewertung des Studienpools**

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

Insgesamt konnten 9 Publikationen mit Bezug zur angefragten Methode identifiziert werden. Acht davon wurden nicht herangezogen, weil sie für die Nutzen- bzw. Potenzialbewertung nicht geeignet sind.<sup>16</sup> Dabei handelt es sich um einen Einzelfallbericht zu USg-HIFU bei kolorektaler Lebermetastase und 7 narrative Übersichten, die als solche keine eigenen Ergebnisse berichten, die für die Bewertung herangezogen werden können.

Die verbleibende Publikation wird für die Bewertung herangezogen (Orsi 2010<sup>17</sup>). Es handelt sich um eine Fallserie (Evidenzstufe IV gemäß VerO). In die Studie wurden insgesamt 31 Patienten mit unterschiedlichen bösartigen Tumoren eingeschlossen, darunter 17 Patienten mit sekundärem Leberkrebs eines kolorektales Karzinoms (n = 13), eines Brustkrebses (n = 2) und eines neuroendokrinen Tumors (n = 2). Alle Patienten wiesen Tumore in schwierigen Lokalisationen auf, definiert durch einen Abstand von < 1 cm zwischen Tumor und bestimmten Organen bzw. anatomischen Strukturen. Das Alter der Patienten sowie Lage, Anzahl und Größe der Tumore wurden nur für die Gesamtgruppe berichtet, nicht separat für die Patienten mit Lebermetastasen. Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien sowie weitere Patientencharakteristika, z. B. Allgemeinzustand oder Begleiterkrankungen, lagen nicht vor. Alle Patienten wurden mit USg-HIFU behandelt. Über Vor-, Begleit- oder Nachbehandlungen der Patienten mit Lebermetastasen, insbesondere der Primärerkrankung, lagen keine Angaben vor. Bei allen eingeschlossenen Patienten kamen Resektion, RFA, TACE oder andere Arten der Embolisation entweder nicht infrage oder wurden vom Patienten abgelehnt. Es kann also angenommen werden, dass als Alternativtherapie keine lokoregionalen

<sup>13</sup> Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Magenkarzinom: Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; Langversion [online]. 13.06.2012 [Zugriff: 13.12.2016]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-009l\\_S3\\_Magenkarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Adenokarzinome\\_oesophagogastraler\\_Uebergang\\_2012-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009l_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2012-verlaengert.pdf).

<sup>14</sup> Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom: Langversion 1.1 [online]. 08.2014 [Zugriff: 13.01.2017]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-007OLL\\_S3\\_KRK\\_2014-08-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLL_S3_KRK_2014-08-verlaengert.pdf).

<sup>15</sup> Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 3.0 [online]. 2012 [Zugriff: 13.12.2016]. URL: [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf).

<sup>16</sup> Die zugehörigen Quellenangaben können dem Kapitel 2.3.2 des IQWiG-Berichts entnommen werden (Quelle: s. Fußnote 12).

<sup>17</sup> Orsi F, Zhang L, Arnone P, Orgera G, Bonomo G, Vigna PD et al. High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195(3): W245-W252.

**Position GKV-SV**

Verfahren, sondern allenfalls tumormodifizierende Therapien (mit oder ohne Chemotherapie) möglich gewesen sein könnten. Da jedoch keine Angaben über zusätzliche Behandlungen vorlagen, ist nicht nachvollziehbar, ob tatsächlich keine begleitenden Therapieoptionen neben dem USg-HIFU zur Verfügung standen.

Im Übrigen sind auch die Ergebnisse der für die Bewertung der *primären* bösartigen Lebertumoren als einschlägig ermittelten Publikationen<sup>18</sup> nicht geeignet, Aussagen zum Potenzial oder zum Nutzen der USg-HIFU bei der hier gegenständlichen Lebermetastasen zu treffen. Es handelt sich dabei um Publikationen zum hepatozellulären Karzinom (HCC). Diesbezüglich bestehen nämlich deutliche Unterschiede zwischen Patienten mit HCC einerseits und mit Lebermetastasen andererseits, unter anderem hinsichtlich morphologischer Eigenschaften des Tumors, der Prognose und der Therapieansätze. Zudem ist auch bei den Patienten mit Lebermetastasen nicht von einer homogenen Gruppe auszugehen, was sich schon anhand der je nach Primärtumor unterschiedlichen Therapieempfehlungen zeigt. Eine plausible Begründung zur Übertragbarkeit von Daten zum HCC auf Lebermetastasen wird nicht vorgelegt und ist auch unabhängig davon nicht erkennbar.

**2.4.5.3 Studienergebnisse**

In der Fallserie von Orsi (2010) werden Ergebnisse für die Patienten mit Lebermetastasen separat für die Endpunkte Überleben, Tumorresponse, Lokalrezidiv und Krankenhausverweildauer berichtet. Es werden 1- bzw. 2-Jahres-Überlebensraten von jeweils 15 von 17 Patienten berichtet, wobei die 2 Todesfälle in den ersten 3 Monaten auftraten. Eine komplette Tumorresponse wird bei 22 von 24 Patienten mit Lebermetastasen berichtet; wie die Diskrepanz in der Gesamtzahl der Patienten (24 versus 17) zustande kommt, ist unklar. Die Ergebnisse zum mittleren Überleben nach USg-HIFU werden ausgewählten Ergebnissen anderer Studien an Patienten mit Lebermetastasen unter systemischer oder lokoregionaler Therapie gegenübergestellt. Für das eigene Patientenkollektiv der Studie wird eingangs beschrieben, dass keine lokoregionalen Therapieoptionen mit Ausnahme des USg-HIFU infrage kamen, sodass diesem narrativen Vergleich mit Ergebnissen solcher Therapien für die vorliegende Fragestellung nur sehr eingeschränkte Bedeutung beigemessen werden kann. Zum anderen fehlen wesentliche Angaben in der Beschreibung der Patientencharakteristika aller beschriebenen Studien und auch die Auswahl der Studien für den Vergleich war nicht nachvollziehbar.

**2.4.5.4 Bewertung des Nutzens und des Potenzials**

Orsi (2010) berichtete zwar Ergebnisse der mit USg-HIFU behandelten Patienten mit Lebermetastasen verschiedenen Ursprungs zu den Endpunkten Überleben, Tumorresponse, Lokalrezidive und Krankenhausverweildauer. Die Patienten waren jedoch nur unzureichend beschrieben. Daher bleibt unklar, für welche Patienten die dargestellten Ergebnisse gelten können. Zudem fehlen Angaben, ob eine begleitende tumormodifizierende Therapie erfolgte, sodass nicht beurteilbar ist, inwiefern die Ergebnisse auf die Behandlung mit USg-HIFU zurückzuführen sind. Ebenso wenig können die Daten sinnvoll in Relation zu möglichen Vergleichsinterventionen (inklusive einer rein symptomatischen Behandlung) gesetzt werden, da keine Informationen zu möglichen Behandlungsalternativen vorlagen. Die Ergebnisse der Studie von Orsi (2010) sind somit nicht sinnvoll interpretierbar. Der mögliche

<sup>18</sup> IQWiG-Berichte – Nr. 486, Stand TT.MM.2017, [Zugriff: TT.MM.2017]. URL <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/h16-02d-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-bei-boesartigen-neubildungen-der-leber-und-der-intrahepatischen-gallengaenge-bewertung-gemass-137h-sqb-v-7718.html>.

<b>Position GKV-SV</b>
Stellenwert der gegenständlichen Methode kann im Sinne einer erforderlichen Behandlungsalternative somit nicht beurteilt werden und insbesondere auch nicht anhand einer einzelnen nicht vergleichenden Studie.
Auf Basis der eingereichten Unterlagen kann weder ein Nutzen noch ein Potenzial für den USgHIFU in der angefragten Indikation abgeleitet werden.

**3 Verfahrensablauf**

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

**4 Fazit**

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

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken