



Zusammenfassende Dokumentation

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

Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) bei weder
resezierbarem noch abladierbarem hepatozellulären
Karzinomen (HCC) im BCLC-Stadium A oder B:
ER-21-003

Vom 18.04.2024

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



Inhalt

A	Beschluss und Tragende Gründe	5
A-1	Anhang	5
A-1.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens	5
A-1.2	IQWiG-Beauftragung und -Abschlussbericht	5
B	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	6
B-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen	6
B-2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens.....	6
B-3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	6
B-4	Übersicht	7
B-4.1	Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde	7
B-4.2	Nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen	8
B-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	9
B-6	Schriftliche Stellungnahmen.....	9
B-6.1	Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen	10
B-6.2	Auswertung von verfristet eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen	61
B-6.3	Auswertung von unaufgefordert eingesandten Positionierungen.....	68
B-7	Mündliche Stellungnahmen	75
B-7.1	Teilnahme und Offenlegung von Interessenkonflikten.....	75
B-7.2	Wortprotokoll der Anhörung zum Stellungnahmeverfahren.....	76
B-7.3	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen.....	77
B-8	Würdigung der Stellungnahmen.....	77
C	Anlagen	78

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BAnz	Bundesanzeiger
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RL	Richtlinie
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

A Beschluss und Tragende Gründe

Der Beschluss zur Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V und die Tragenden Gründe zum Beschluss sind im Kapitel C abgebildet.

Das Bewertungsverfahren ist unter folgendem Link dokumentiert: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/255/>.

A-1 Anhang

A-1.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

A-1.1.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger

Die Bundesanzeiger-Veröffentlichung zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens ist in Kapitel C abgebildet.

A-1.1.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen

Der Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen ist in Kapitel C abgebildet.

A-1.1.3 Eingegangene Einschätzungen

Die eingegangenen Einschätzungen sind in Kapitel C abgebildet.

A-1.2 IQWiG-Beauftragung und -Abschlussbericht

Die Potenzialbewertung des IQWiG zur Selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) bei hepatozellulären Karzinomen (HCC) (Auftrag E21-05, Version 1.0, Stand: 07.10.2021) und die Addenda zum Auftrag E21-09, E22-03 sowie E22-05 sind nach Veröffentlichung abrufbar unter www.iqwig.de. Sie werden vom G-BA als eine Grundlage für die weiteren Beratungen unter Anwendung der Vorgaben der VerfO genutzt.

B Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 28. September 2023 den in Kapitel B-4.1 aufgeführten Institutionen/Organisationen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme für dieses Beschlussvorhaben erteilt.

Folgenden Organisationen ist Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu geben:

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

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

- Einschlägigkeit der in Kapitel B-4.3 genannten Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V (Sitzung am 27. Oktober 2022);
- Betroffenheit der in Kapitel B-4.3 genannten Medizinproduktehersteller (Sitzung am 28. Oktober 2023).

B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 28. September 2023 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen (s. Kapitel C) wurden den Stellungnahmeberechtigten am 28. September 2023 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von vier Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

B-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

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

B-4 Übersicht

B-4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesärztekammer (BÄK)	26.10.2023	Verzicht
Strahlenschutzkommission (SSK)	20.10.2023	Verzicht
Einschlägige, in der AWMF organisierte Fachgesellschaften		
vom G-BA bestimmt		
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- & Viszeralchirurgie (DGAV)	03.11.2023	Verfristet
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)		
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- & Stoffwechselkrankheiten (DGVS)		
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)		
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	17.10.2023	Teilnahme mdl. Anhörung
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)		
von AWMF bestimmt		
DGf Endoskopie und Bildgebende Verfahren e.V. (DGE-BV)		
DGf Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	30.10.2023	Verfristet
DGf Innere Medizin e.V. (DGIM)		
DGf Palliativmedizin e.V. (DGP)		
DGf Pathologie e.V. (DGP)		
DGf Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)		
Deutsche Röntgengesellschaft		
Gesellschaft für Medizinische Radiologie e.V. (DRG)	20.10.2023	<ul style="list-style-type: none"> • SN gemeinsam mit DGf interventionelle Radiologie und minimalinvasive Therapie (DeGIR) • Teilnahme an mdl. Anhörung
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)		
Einschlägige, nicht in AWMF organisierte Fachgesellschaften		
Deutsche Leberstiftung	24.10.2023	Teilnahme mdl. Anhörung

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland)		
Bundesverband der Hörgeräte-Industrie e.V. (BVHI)		
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)		
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)		
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)		
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.		
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)	16.10.2023	Teilnahme mdl. Anhörung
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel e.V. (eurocom)		
Deutscher Bundesverband der Epithetiker e.V. (dbve)		
Verband CPM Therapie e.V		
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)		
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)		
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)		
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)		
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)		
Betroffene Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Boston Scientific Medizintechnik GmbH	26.10.2023	Teilnahme mdl. Anhörung
SirteX	25.10.2023	Teilnahme mdl. Anhörung
Terumo Europe NV	26.10.2023	Teilnahme mdl. Anhörung

B-4.2 Nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen

Die folgenden nicht zur Stellungnahme berechtigte Organisationen/Institutionen haben unaufgefordert eine Positionierung eingereicht:

Organisation/Institution	Eingang der Positionierung	Bemerkungen
Deutsche Gesellschaft für interventionelle Radiologie und minimalinvasive Therapie (DeGIR)	20.10.2023	Kenntnisnahme

B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Die Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens sind in Kapitel C abgebildet.

B-6 Schriftliche Stellungnahmen

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind in Kapitel C abgebildet

B-6.1 Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen

Im Folgenden finden Sie die Auswertung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen, der stellungnahmeberechtigten Organisationen / Institutionen. Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind in Kapitel C abgebildet. In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben.

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlusentwurf
Titel / Methode der Erprobungs-Studie					
1.	BVMed	Abgrenzung der gegenständlichen Methode dieses Verfahrens zum gesamten Anwendungsbereich der SIRT – Bitte um Klarstellung in den öffentlichen Beschlussdokumenten	<p>Titel des G-BA Beratungsverfahren/Bekanntmachen/Beschlusses ist derzeit „SIRT beim HCC“</p> <p>Die Formulierung „SIRT beim HCC“ halten wir für irreführend, da sie alle Tumorstadien des HCC und alle unterschiedlichen Therapieansätze der Radioembolisation (SIRT/TARE) beim Leberzellkarzinom (HCC) umfasst. Das geht weit über die antragsgegenständliche Methode dieses Verfahrens hinaus. Diese beinhaltet u.a. „bridging to transplant“ und „downstaging“. Zur SIRT gehören allerdings auch der kurative und der palliative Einsatz. In den unterschiedlichen Tumorstadien sind zudem unterschiedliche Vergleichstherapien von Bedeutung (Resektion, Ablation, Chemotherapien, Immuntherapien oder aber die TACE).</p> <p>Daraus ergibt sich, dass eine wissenschaftliche Betrachtung über eine Gleichwertigkeit oder Überlegenheit einer Therapie je nach Staging der Erkrankung andere Vergleichsinterventionen benötigt, wie auch andere Endpunkte. Dieses</p>	Der bislang gewählte Titel ‚SIRT bei HCC‘ entspricht der gängigen G-BA Systematik, im Titel die Intervention und Indikation aufzuführen. Gleichzeitig greift der G-BA die vorgetragenen Bedenken zur Versorgungsproblematik auf. Entsprechend wird eine Konkretisierung im Titel vorgenommen.	Der Titel wird wie folgt geändert: „SIRT bei weder resezierbarem noch abladierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B“

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>Verfahren jedoch vergleicht die SIRT „nur“ mit der TACE.</p> <p>Aufgrund unserer obigen Ausführungen zur Population sehen wir den derzeitigen Titel des Verfahrens als problematisch, da der Eindruck entstehen könnte, dass das Verfahren sich auf den gesamten Einsatz der SIRT bei allen Stadien des HCC bezieht. Dieser Umstand führt häufig bei Leistungserbringern und Kostenträgern zu offenen Fragen bezüglich der Patientenversorgung mit der SIRT. Wir bitten daher den Titel wie folgt zu ändern:</p> <p>„SIRT beim nicht operablen HCC in den BCLC-Stadien A1, A2 und B zum “bridging to transplant“ oder „downstaging to transplant“.</p> <p>Zudem sollte klargestellt werden, dass die in diesem Verfahren bewertete Methode nur einen Bruchteil des Versorgungsspektrums der SIRT abbildet.</p>		
2.	SIRTeX	Abgrenzung der vorliegenden Nutzenbewertung zum weitaus breiteren Anwendungsgebiet der SIRT in der medizinischen Praxis - Klarstellung in	Die Behandlungsstrategie für das HCC richtet sich in der derzeitigen Praxis vor allem nach der Klassifizierung der Krankheit gemäß dem BCLC-Staging-System. Dies spiegelt sich auch in den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien (S3, EASL, ESMO) wider. In der klinischen Praxis wird die SIRT derzeit in allen Stadien des HCC mit unterschiedlichen Behandlungszielen angewendet und bietet	Vgl. lfd. Nr.1	Vgl. lfd. Nr. 1

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		öffentlichen Dokumenten	<p>verschiedene Vorteile für Patienten je nach Stadium der Krankheit.</p> <p>Die Behandlungsmöglichkeiten variieren je nach BCLC-Stadium. Eine Transplantation ist zum Beispiel nur für die Stadien A1 und A2 vorgesehen. Für die BCLC-Stadien B, C und D werden jeweils andere Therapieoptionen empfohlen, wie TACE, SIRT, und systemische Therapien. Eine erfolgreiche Behandlung kann dazu führen, dass der Patient vom palliativen Stadium B in das kurative Stadium A übergeht und sich somit potenziell kurativen Therapien wie Transplantation ("Downstaging/Bridging") oder Resektion/Ablation unterziehen kann.</p> <p>Bei der Wahl der richtigen Therapie für jeden einzelnen Patienten müssen auch andere Faktoren berücksichtigt werden. Anzahl der Läsionen, Größe der Läsion(en), Leberfunktion, Allgemeinzustand des Patienten und die zugrunde liegende Lebererkrankung (z. B. chronische Leberzellschäden). Dies spiegelt sich auch in der deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung des HCC wider. (Kapitel 3.4.5. Seite 93, siehe Anhang)</p> <p>Der Titel des aktuell hier diskutierten G-BA Verfahrens lautet derzeit "SIRT beim HCC".</p> <p>Daraus folgt, dass eine wissenschaftliche Betrachtung der Gleichwertigkeit oder Überlegenheit der SIRT in der gesamten Behandlungslandschaft des HCC unterschiedliche Komparatoren je nach Stadium der Erkrankung</p>		

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>sowie unterschiedliche Endpunkte erfordert. In der palliativen Situation muss der Therapieerfolg anders bewertet werden als in der kurativen Situation. Zudem haben die verschiedenen Therapieoptionen auch Kontraindikationen, wie z.B. die Pfortader-Infiltration bei der TACE; hier ist jedoch die SIRT möglich.</p> <p>Unseres Erachtens ist die Formulierung "SIRT beim HCC" irreführend, da sie alle Tumorstadien des HCC und alle unterschiedlichen Therapieansätze der SIRT beim hepatozellulären Karzinom (HCC) beschreibt. Die in der vorliegenden G-BA-Bewertung beschriebene Population ist jedoch nur ein Bruchteil aller mit SIRT behandelten HCC-Patienten und avisiert „nur“ einen Vergleich der SIRT zur TACE.</p> <p>Ausgehend von unseren obigen Ausführungen zur unklaren G-BA-Definition, der in den Geltungsbereich dieser Bewertung fallenden Population sehen wir den derzeitigen Titel als problematisch an, da der Eindruck entstehen könnte, dass sich das Verfahren auf den gesamten Einsatz von SIRT in allen Stadien des HCC bezieht. Dies führt bereits heute zu Unklarheiten in der Versorgung und schränkt den Zugang von Patienten ein, die von einer SIRT-Behandlung profitieren würden.</p> <p>Wir bitten daher den G-BA um eine Klarstellung des Titels der Bewertung und schlagen folgende Formulierung vor:</p>		

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>"SIRT bei inoperablem HCC in den BCLC-Stadien A1, A2 und B als "Bridging oder Downstaging to Transplant".</p> <p>Dies verdeutlicht unseres Erachtens die eigentliche Intention des G-BA, die wir sehr befürworten. Damit wird den Patienten die SIRT als Behandlungsoption für eine schwere Erkrankung weiterhin zur Verfügung stehen und die Verwirrung in der Patientenversorgung wird beseitigt. Ein Vergleich der SIRT mit der TACE, wie er in diesem Bewertungsprozess vorgesehen ist, spiegelt nur einen kleinen Teil der SIRT bei HCC und der SIRT im Allgemeinen wider.</p>		
3.	SIRTeX	Wir empfehlen eine Änderung der Beschreibung der Methode in Abschnitt 2.2	<p>Im aktuellen Beschlussentwurf des G-BA wird die SIRT wie folgt beschrieben:</p> <p>"Bei Patienten mit weder resektablem noch ablaierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B sollte SIRT eingesetzt werden."</p> <p>Für dieses konkrete Verfahren unterstützen wir den Fokus auf der o.g. Population, allerdings wird die SIRT, wie oben erwähnt, auch in weiteren BCLC-Stadien eingesetzt.</p> <p>Zudem möchten wir hervorheben, dass die SIRT auch bei Metastasen in der Leber anderer Primärtumore mit großem Erfolg eingesetzt wird. Der Ausdruck deckt somit nur einen kleinen Teil des tatsächlichen Anwendungsbereichs der SIRT ab. Nach Angaben des InEK wurden im Jahr 2022</p>	Der G-BA hat am 2. Dezember 2021 den Antrag auf Erprobung der selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) von hepatozellulären Karzinomen (HCC) positiv beschieden. Das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung schließt Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladierbarem HCC im	Kein Änderungsbedarf

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>nur etwa 35% aller SIRT-Behandlungen in Deutschland in der Indikation HCC durchgeführt. Unseres Erachtens erweckt die derzeitige Beschreibung der Methode den Eindruck, dass der Einsatz der SIRT auf die beschriebenen Patienten beschränkt ist. Dies führt bereits heute zu Einschränkungen in der Patientenversorgung, was sicherlich nicht im Sinne des G-BA und des Gesundheitssystems ist.</p> <p>Wir bitten um eine Klarstellung, dass andere Entitäten und andere BCLC-Stadien im HCC von dieser Bewertung nicht betroffen sind und der Zugang für Patienten zur SIRT im Allgemeinen nicht eingeschränkt ist. Darüber hinaus ist es wichtig, innerhalb der BCLC A1, A2 oder B-Patientenpopulation klarzustellen, dass sich die Bewertung nur auf das Bridging oder Downstaging zur Transplantation bezieht. Zusammenfassend wird die SIRT in wesentlich mehr Behandlungssituationen eingesetzt, als dieses Verfahren betrachtet. Genaue Zahlen gibt es hierzu leider nicht. Wir schätzen, dass dieses Verfahren nur circa 10% der tatsächlich erbrachten SIRT in Deutschland widerspiegelt.</p>	<p>Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-Stadium A oder B ein. Diese Patientenpopulation erfüllt entweder bereits die Transplantationskriterien und soll mittels SIRT oder Transarterielle Chemoembolisation (TACE) auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden (Bridging) oder die Transplantationskriterien werden nicht erfüllt, jedoch besteht grundsätzlich eine Chance, mittels SIRT oder TACE die Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging). Die Ausführungen in den Tragenden Gründen im Abschnitt 2.2 erscheinen dem G-BA dahingehend ausreichend, als dass die zu erprobende Methode hinsichtlich Patientenpopulation,</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
				Intervention und Vergleichsintervention hinreichend genug beschrieben ist. Entsprechend bedarf es keiner Darstellung, welche Entitäten nicht betroffen sind.	
4.	BVMed	Beschreibung der Methode	<p>In der aktuellen Beschlussvorlage wird die SIRT wie folgt beschrieben: „Für Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B soll die SIRT angewendet werden“.</p> <p>Die Beschreibung umfasst lediglich circa 1/3 des eigentlichen Anwendungsbereichs der SIRT. Die SIRT ist zur Anwendung primärer und sekundärer Lebertumore zugelassen und findet hauptsächlich Anwendung bei der Behandlung von Metastasen in der Leber. Die aktuell genutzte Beschreibung der Methode erweckt bei den Kostenträgern den Eindruck, dass die SIRT nur in dem vom G-BA beschriebenen Spektrum Anwendung findet. Wir bitten um Klarstellung, dass andere Tumor-Entitäten oder BCLC-Stadien im HCC von diesem Verfahren unberührt bleiben. Die aktuelle Formulierung führt bereits heute bei Leistungserbringern und Kostenträgern zu Verwirrung, was die Patientenversorgung</p>	Vgl. lfd. Nr. 3	Vgl. lfd. Nr. 3

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			einschränkt. Insbesondere bei der Frage, in welchen Indikationen die SIRT-Anwendung findet.		
5.	BSCI	Anmerkung	<p>Titel des G-BA Beratungsverfahren/Bekanntmachen/Beschlusses ist derzeit „SIRT beim HCC“</p> <p>Aufgrund unserer obigen Ausführungen zur Population sehen wir den derzeitigen Titel des Verfahrens als problematisch, da der Eindruck entstehen könnte, dass das Verfahren sich auf den gesamten Einsatz der SIRT bei allen Populationen bezieht. Dieser Umstand führt häufig auf lokaler Ebene zu Problemen. Wir bitten daher den Titel wie folgt zu ändern: „SIRT beim nicht operablen HCC in den BCLC-Stadien A1, A2 und B zum “bridging to transplant“ oder „downstaging to transplant“</p>	Vgl. lfd. Nr. 1	Vgl. lfd. Nr. 1
6.	Terumo	<p>Population „Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) von</p>	<p>Unseres Erachtens ist die Formulierung „SIRT von HCC“ in der Überschrift problematisch, da sie alle Tumorstadien sowie alle unterschiedlichen Anwendungen der Radioembolisation (SIRT/TARE) beim Leberzellkarzinom (HCC) umfasst. Bei den unterschiedlichen Tumorstadien sind auch verschiedene Vergleichstherapien in Betracht zu ziehen, Resektion, Ablation, systemische Therapien oder aber die TACE.</p> <p>Wir schlagen daher vor, den Titel dieses Erprobungsverfahrens wie folgt zu ändern: „Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) von weder resezierbaren noch abladierebaren hepatozellulären Karzinomen</p>	Vgl. lfd. Nr. 1	Vgl. lfd. Nr. 1

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		hepatozellulären Karzinomen (HCC)“	(HCC) in den BCLC Stadien A und B beim “bridging to transplant oder „downstaging to transplant“		
Aussagen zur Evidenz / zur Mandarin-Studie					
7.	BVMed	Was ist der Erkenntnisgewinn des gesamten Verfahrens?	<p>Aktuell gibt es in Deutschland 3 zugelassene Medizinprodukte, mit denen die SIRT durchgeführt werden kann. Dies ist seit vielen Jahren der Fall und insbesondere die Y-90 basierten Medizinprodukte der Firmen Sirtex Medical Europe und Boston Scientific blicken auf eine über 10-jährige Historie mit vielen tausend Behandlungen zurück.</p> <p>Alle Medizinproduktehersteller sind verpflichtet eine Marktüberwachung (Post Market Surveillance) durchzuführen, mit der sichergestellt wird, dass die grundlegenden Anforderungen durch das Medizinprodukt dauerhaft erfüllt werden. Die Medizinprodukte aller drei Hersteller haben im Rahmen dieser Marktüberwachung keinerlei Auffälligkeiten gezeigt und ihre Leistungsfähigkeit unter Beweis gestellt.</p> <p>Die Leistungsfähigkeit und die Sicherheit der Medizinprodukte ist außerdem durch zahlreiche MDD und MDR (Re-) Zertifizierungen belegt (jüngste Zertifizierung Sommer 2023). Im Rahmen der Zertifizierungen werden immer höhere Evidenzstandards gefordert, welche bereits</p>	<p>Für die Bewertung der Evidenzlage der gegenständlichen Methode wurden vier Studien</p> <ul style="list-style-type: none"> – TRACE (NCT01381211), – Pitton 2015 (NCT01798160), – PREMIERE (NCT00956930), – SIRTACE (NCT00867750) <p>sowie die systematische Übersicht Lemieux 2021 eingeschlossen. Eine präzise Schätzung des Gesamteffekts der SIRT gegenüber der TACE zum Gesamtüberleben, ist bislang anhand der vorliegenden Studiendaten der vier RCT aufgrund eines</p>	Kein Änderungsbedarf.

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>Leistungsfähigkeit, Sicherheit und Nutzen der Methode hinreichend belegen.</p> <p>Es stellt sich daher die generelle Frage, welchen zusätzlichen Erkenntnisgewinn dieses Verfahren in Bezug auf eine sehr kleine Subpopulation des Anwendungsgebiets bringt.</p> <p>Die SIRT wird in europäischen und nationalen Leitlinien empfohlen. So auch in einer deutschen S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. Dort empfehlen 36 Fachgesellschaften und Fachverbände die SIRT mit Empfehlungsgrad A bei Evidenzlevel 1: „Für das Bridging sollen Lokalablation, Resektion, oder transarterielle Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden.“(AWMF, 2022). Fraglich scheint es, wieso die Expertise der medizinischen Fachgesellschaften und die vorliegenden Leitlinien in dem Verfahren keine nachvollziehbare Würdigung erfährt.</p> <p>Noch dazu ist es fraglich, ob die Erkenntnisse aus der chinesischen MANDARIN-Studie auf den deutschen Versorgungskontext überhaupt zu übertragen sind.</p> <p>Dies könnte unter Umständen dazu führen, dass den deutschen Patienten ein Verfahren entzogen wird, welches schon seit Jahren angewandt wird und von den Leitlinien für bestimmte Patienten auch empfohlen wird.</p>	<p>uneinheitlichen Bildes in den Ergebnissen nicht möglich.</p> <p>Die Ergebnisse der Studien Pitton 2015 und SIRTACE, welche die Behandlungshäufigkeiten im deutschem Versorgungskontext untersuchten, zeigten für den Endpunkt Behandlungshäufigkeit, dass die SIRT im Vergleich zur TACE jeweils statistisch signifikant mit weniger Behandlungen verbunden ist. In der aktuellen AWMF S3-Leitlinie wird empfohlen, dass die TACE in der Regel mindestens zweimal angewendet wird. In der konkreten Anwendungssituation bei den hier betroffenen Patientinnen und Patienten hat eine geringere Behandlungshäufigkeit Vorhersagekraft für</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
				<p>mehrere patientenrelevante Endpunkte insbesondere für die Vermeidung von behandlungsassoziierter Morbidität. Die vorliegenden Daten zeigen in Bezug auf die weiteren Endpunkte Gesamtüberleben, Progression und schwere unerwünschte Ereignisse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen SIRT und TACE. Bezüglich des Endpunkts Gesamtüberleben lag die Punktschätzung der metaanalytischen Auswertung deutlich zugunsten der SIRT. Insbesondere in der Studie TRACE zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der SIRT. Aus den Studien Pitton 2015 und PREMIERE resultieren dagegen sehr unpräzise, nicht</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
				<p>statistisch signifikante Ergebnisse mit Punktschätzungen vergleichsweise nahe dem Nulleffekt. Aus der Studie SIRTACE ergibt sich auf Basis der Angaben zu den Überlebensraten ein nicht statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der SIRT. Insbesondere die bisher vorliegenden Daten aus der TRACE-Studie rechtfertigen jedoch die Erwartung, dass die SIRT gleichwertig in Hinblick auf das Gesamtüberleben, wenn nicht sogar besser als die TACE sein könnte.</p> <p>Auch für den Endpunkt Progression, operationalisiert über die Zeit bis zum Ereignis, lag die Punktschätzung deutlich zugunsten der SIRT.</p> <p>Für die Endpunkte Transplantation und</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
				<p>gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen in der Auswertung der Studien PREMIERE und Pitton 2015 (Endpunkt Transplantation) bzw. in der Auswertung der Studie SIRTACE (Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen SIRT und TACE vor und deuten diesbezüglich auf gleichwertige Ergebnisse durch die SIRT im Vergleich zur TACE hin.</p> <p>In der aktuellen Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome (Version 4.0 – August 2023 AWMF-Registernummer: 032-053OL) wird im Abschnitt 3.4.2.3 zur Transarterielle Radioembolisation (TARE) dargestellt, dass</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
				<p>„prinzipiell es aktuell einige Studien gibt, die eine Vergleichbarkeit der TARE (i.S. SIRT) mit der TACE belegen – jedoch keine Überlegenheit eines der beiden Verfahren herausarbeiten konnten.“</p> <p>Aufgrund dessen bedarf es der Beantwortung der Frage, ob eine SIRT bei Patientinnen und Patienten mit HCC gegenüber einer TACE einen patientenrelevanten Nutzen i. S. von Vorteilen in der Morbidität bei gleichzeitiger Nichtunterlegenheit im Gesamtüberleben aufweist.</p> <p>Die MANDARIN-Studie dient dem ergänzenden Erkenntnisgewinn. Bei der Übertragbarkeit der Erkenntnisse der MANDARIN-Studie in die metaanalytische</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
				<p>Auswertung geht es um die Vergleichbarkeit der Effekte. Entscheidend für den G-BA ist die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips der gegenständlichen Methode mit der Kontrollintervention TACE.</p> <p>Das IQWiG hat biostatistische Annahmen getroffen für die geplante Metaanalyse. Auf dessen Basis ist davon auszugehen, dass mit Einbeziehung der Ergebnisse der MANDARIN-Studie der Nachweis des Nutzens des Einsatzes der SIRT von HCC in naher Zukunft erbracht werden kann.</p>	
8.	DGN	Nutzen bereits ausreichend belegt	Weiterhin ist aus den zu erwartenden Ergebnissen der MANDARIN-Studie, die sich lediglich durch eine geringfügig höhere Patientenzahl von der TRACE-Studie unterscheidet (72 vs. 90), kein signifikanter Erkenntnisgewinn für eine europäische Population zu erwarten, da beide Studien	Vgl. lfd. Nr. 7	Kein Änderungsbedarf

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>bezüglich des Designs wie auch der zu messenden Effektgrößen weitgehend übereinstimmen. MANDARIN überprüft die Ergebnisse der TRACE Studie für eine asiatische Population.</p> <p>TRACE ist eine randomisierte, kontrollierte und prospektive Studie, in der die DEB-TACE mit der SIRT in einer europäischen Population verglichen wurde. Die Ergebnisse zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse waren so eindeutig, dass die Studie geplant vorzeitig beendet wurde. Sowohl die Zeit zum Progress als auch das Gesamtüberleben waren im SIRT-Arm gegenüber dem Kontrollarm verdoppelt. Dies bedeutet, dass auch bei einer beliebig größeren Studienpopulation medizinstatistisch keine relevanten Änderungen zu erwarten sind.</p> <p>Daher sehen wir nach wie vor den Nutzen bereits als belegt an.</p>		
9.	DRG	Nutzen bereits ausreichend belegt	<p>Weiterhin ist aus den zu erwartenden Ergebnissen der MANDARIN-Studie, die sich lediglich durch eine geringfügig höhere Patientenzahl von der TRACE-Studie unterscheidet (72 vs. 90), kein signifikanter Erkenntnisgewinn für eine europäische Population zu erwarten, da beide Studien bezüglich des Designs wie auch der zu messenden Effektgrößen weitgehend übereinstimmen. MANDARIN überprüft die Ergebnisse der TRACE Studie für eine asiatische Population.</p>	Vgl. lfd. Nr. 7	Kein Änderungsbedarf

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>TRACE ist eine randomisierte, kontrollierte und prospektive Studie, in der die DEB-TACE mit der SIRT in einer europäischen Population verglichen wurde. Die Ergebnisse zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse waren so eindeutig, dass die Studie geplant vorzeitig beendet wurde. Sowohl die Zeit zum Progress als auch das Gesamtüberleben waren im SIRT-Arm gegenüber dem Kontrollarm verdoppelt. Dies bedeutet, dass auch bei einer beliebig größeren Studienpopulation medizinstatistisch keine relevanten Änderungen zu erwarten sind.</p> <p>Daher sehen wir nach wie vor den Nutzen bereits als belegt an.</p>		
10.	BSCI	Nutzen bereits ausreichend belegt	<p>Weiterhin ist aus den zu erwartenden Ergebnissen der MANDARIN Studie, die sich lediglich durch eine geringfügig höhere Patientenzahl von der TRACE – Studie unterscheidet (72 vs. 90), kein signifikanter Erkenntnisgewinn für eine europäische Population zu erwarten, da beide Studien bezüglich des Designs wie auch der zu messenden Effektgrößen weitgehend übereinstimmen. MANDARIN überprüft die Ergebnisse der TRACE Studie für eine asiatische Population TRACE ist eine randomisierte, kontrollierte und prospektive Studie, in der die DEB-TACE mit der SIRT in einer europäischen Population verglichen wurde. Die Ergebnisse zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse waren so eindeutig, dass die</p>	Vgl. lfd. Nr. 7	Kein Änderungsbedarf

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>Studie geplant vorzeitig beendet wurde. Sowohl die Zeit zum Progress als auch das Gesamtüberleben waren im SIRT-Arm gegenüber dem Kontrollarm verdoppelt. Dies bedeutet, dass auch bei einer beliebig größeren Studienpopulation medizinisch keine relevanten Änderungen zu erwarten sind.</p> <p>Daher sehen wir nach wie vor den Nutzen bereits als belegt an.</p>		
11.	Terumo	<p><u>Fehlender Nutzen</u></p> <p>„Auf der Basis dieser Studien allein ließ sich jedoch kein Beleg für einen mindestens vergleichbaren Nutzen der SIRT im Vergleich zur TACE ableiten.“</p> <p>Terumo ist anderer Auffassung und sieht den Nutzen der SIRT in der gegenständlichen Population bereits als belegt an.</p> <p>Sollte der G-BA sich der Auffassung, dass der Nutzen der SIRT bereits belegt ist,</p>	<p>Die veröffentlichten Ergebnisse der bestehenden RCTs (Dhondt et al. 2020; Seinstra et al. 2012; Pitton et al. 2015; Salem et al. 2016; Kolligs et al. 2015) und der Metaanalysen (Lemieux et al. 2021; Casadei Gardini et al. 2018; Brown et al. 2022) in Verbindung mit weiteren Studien, die eine verbesserte Lebensqualität zeigen (Salem et al. 2013; Kirchner et al. 2019) ermöglichen bereits die abschließende Einschätzung zum Nutzen der Methode.</p> <p>Alle vorhandenen RCTs und Metaanalysen zeigen die Non-Inferiority bezüglich Overall Survival, Time to Progression und Progression-free Survival der SIRT gegenüber der TACE.</p> <p>Und die SIRT ist darüber hinaus weniger aufwändig und weniger invasiv für den Patienten, da die SIRT je nach uni- oder bilobärem Ansatz im Allgemeinen in einer oder zwei Sitzungen durchgeführt wird, während die TACE mehrfach wiederholt wird (Kolligs et al. 2015; Pitton et al. 2015).</p>	Vgl. lfd. Nr. 7	Kein Änderungsbedarf

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		<p>nicht anschließen und die MANDARIN Studie aus oben genannten Gründen nicht dafür ausgelegt sein, neue Erkenntnisse zu bringen, besteht das Risiko, dass nach Beendigung der MANDARIN Studie erneut keine Entscheidung getroffen werden kann. Daher schlägt der Hersteller folgende Alternativen vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine von einer Fachgesellschaft durchgeführte Registerstudie • Eine deutsche Erprobungs-Studie, im vom G-BA vorgeschlagenem Umfang 	<p>Dies wird in den aktualisierten Leitlinien bereits berücksichtigt (S3-Leitlinie AWMF-Registernummer: 032/053OL; ESMO Clinical Practice Guidelines; Weber et al. 2022).</p> <p>Dort wird die TARE/SIRT der TACE gleichgestellt, oder ist überlegen (TRACE Studie (Dhondt et al. 2022)).</p> <p>Eine weitere Meta-Analyse ist somit nicht notwendig. (Für weitere Details siehe auch schriftliche Antwort von Terumo im Einschätzungsverfahren.)</p> <p>Sollte der G-BA sich unserer Auffassung, dass der Nutzen der SIRT bereits belegt ist, nicht anschließen, schlägt der Hersteller eine von der Fachgesellschaft/den Fachgesellschaften geführte Registerstudie vor, um die vom G-BA gesehene Wissenslücke zu schließen. Damit würden „Real-World“ Daten für die deutsche Population erzeugt, um die Ergebnisse der vorliegenden RCTs und weiterer Studien auch außerhalb von Studienkriterien zu prüfen und die Sicherheit und Effektivität der Therapieoptionen weiter zu vergleichen.</p> <p>Sollte der G-BA eine Registerstudie nicht für ausreichend halten, schlägt der Hersteller (ggf. in Ergänzung zu einer Registerstudie) eine deutsche Erprobungs-Studie vor. Hierfür halten wir die bereits laufende HOMIE Studie in Vorbereitung auf eine Studie nach dem Vorbild des</p>	<p>Zum Vorschlag einer prospektiven, nicht-randomisierten Registerstudie als Erprobungsstudie: Gemäß 2.Kapitel § 13 Verfo 1 ist der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I (also randomisierte kontrollierte Studien) mit</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>Studienvorschlags, der mit dem Erprobungsantrag eingereicht wurde, für geeignet. Entsprechend den Ausführungen des G-BAs im Beschlussentwurf kann die Patientenzahl ggf. aufgrund neuer Erkenntnisse angepasst werden.</p> <p>Die HOMIE Studie ist eine Phase II Studie, mit der weitere Evidenz für die Sicherheit und Effektivität für die 166Ho-TARE gesammelt wird. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf der personalisierten Dosimetrie mit 166Ho, die für den Therapieerfolg eine entscheidende Rolle spielt (für Ausführungen zur Relevanz der personalisierten Dosimetrie für den Therapieerfolg siehe Antwort im Einschätzungsverfahren auf Frage 5).</p> <p>Wir sind der Überzeugung, dass mithilfe der personalisierten Ho166-Dosimetrie und den zusätzlichen durch die HOMIE Studie gewonnen Erkenntnissen, eine anschließende, entsprechend geplante deutsche Studie den Nutzen der TARE gegenüber der TACE in der gegenständlichen Population zeigen wird.</p> <p>Eine solche deutsche Erprobungs-Studie würde die oben beschriebenen Schwächen der MANDARIN Studie ausgleichen, da die Population entsprechend der gegenständlichen Population definiert wäre und die Einschränkungen bezüglich der Übertragbarkeit asiatischer</p>	<p>patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein.</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			Studienergebnisse auf deutsche Populationen nicht bestünde.		
12.	DGN	Aussetzung aufgrund von MANDARIN-Studie nicht sinnvoll	<p>Wir halten die Aussetzung des Verfahrens mit Verweis auf die chinesische Studie „MANDARIN“ bei der Betrachtung der Therapie der Radioembolisation bei am Leberzellkarzinom erkrankten Patienten aus mehreren Gründen für nicht zielführend.</p> <p>Unseres Erachtens ist die Formulierung „SIRT beim HCC“ unbrauchbar, da sie alle Tumorstadien sowie alle unterschiedlichen Therapieansätze der Radioembolisation (SIRT/TARE) beim Leberzellkarzinom (HCC) umfasst. Also sowohl ein „bridging to transplant“ als auch ein „downstaging“ sowie den kurativen und den palliativen Einsatz. Bei den unterschiedlichen Tumorstadien sind verschiedene Vergleichstherapien in Betracht zu ziehen, Resektion, Ablation, Chemotherapien, Immuntherapien oder aber die TACE.</p> <p>Der G-BA hat in seinem Anschreiben zum Einschätzungsverfahren die Population wie folgt beschrieben:</p> <p><i>„... Diese [Patientenpopulation] umfasst Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B [Anm.: Abk. für Barcelona Clinic Liver Cancer], die entweder bereits die Transplantationskriterien erfüllen und mittels SIRT oder TACE [Anm.: Transarterieller</i></p>	Vgl. lfd. Nr. 1	Kein Änderungsbedarf

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p><i>Chemoembolisation] auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden (Bridging) oder die die Transplantationskriterien nicht erfüllen und bei denen grundsätzlich eine Chance besteht, mittels SIRT oder TACE die Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging).</i></p> <p>In den frühen Stadien sind andere Behandlungsoptionen indiziert als in den späteren. Hierbei sind auch eine eventuelle chronische Leberzellschädigung wie auch andere Indikatoren bei der Therapiewahl zu berücksichtigen. Wie in der deutschen S3 Leitlinie zum HCC zusammengefasst im Kapitel „3.4.5 Therapiealgorithmus, Seite 80“ ausgeführt, unterscheiden sich die jeweiligen Therapieoptionen je nach Stadium der Erkrankung.</p> <p>Eine Transplantation beispielsweise ist nur für die Stadien A1 und A2 vorgesehen. Bei den Stadien B, C und D sind jeweils andere Therapieoptionen empfohlen. Es kann durch erfolgreiche Behandlung aber durchaus vorkommen, dass der Patient vom palliativen Stadium B in das kurative Stadium A wechselt und somit einer Transplantation oder Resektion/Ablation zugeführt werden kann („Downstaging“).</p> <p>Daraus folgt, dass eine wissenschaftliche Betrachtung über eine Gleichwertigkeit oder Überlegenheit einer Methode je nach Staging der</p>	Vgl. Würdigung lfd. Nr. 3	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>Erkrankung andere Vergleichsinterventionen benötigt, wie auch andere Endpunkte. Im palliativen Setting sind die Therapieerfolge anders zu bewerten als im kurativen. Hinzu kommt, dass die verschiedenen Therapieoptionen auch Kontraindikationen aufweisen, wie bei der TACE die Pfortaderinfiltration. Hier ist eine SIRT / TARE aber durchführbar.</p> <p>Die MANDARIN-Studie ist aus folgenden Gründen nicht ausgelegt, die TACE mit der TARE/SIRT bezüglich des Behandlungserfolges beim „bridging to transplant“ zu untersuchen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studie untersucht nicht spezifisch die antragsgegenständliche Population. • Die Studie untersucht den Einsatz nur einer spezifischen transarteriellen Embolisation (cTACE). • Die Studie wird in einer ausschließlich chinesischen Patientenpopulation durchgeführt, was die Übertragbarkeit in Frage stellt. <p>Aber auch bei der Betrachtung des Stadiums B, hier ist die SIRT wie auch die TACE als Therapieoption in der deutschen S3-Leitlinie empfohlen, gibt es mehrere Gründe, warum die MANDARIN-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und den Endpunkten nicht</p>	Vgl. lfd. Nr. 7	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode bei der zu prüfenden Therapie zu liefern.</p> <p>Vor allem ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus asiatischen HCC-Populationen auf kaukasische / europäische HCC-Patienten aus medizinischer Sicht nur sehr eingeschränkt gegeben: Die Tumore von asiatischen HCC-Patienten unterscheiden sich signifikant von kaukasischen/europäischen HCC-Patienten – dieses sowohl molekulargenetisch als auch ätiologisch sowie immunologisch. Hierzu im Anhang eine Auswahl an wissenschaftlichen Publikationen, aus denen klar hervorgeht, dass es einen signifikanten Unterschied der Populationen beim HCC gibt. (s. Anhang)</p> <p>Auch der Interventionsarm und Vergleichsinterventionsarm ist aus unserer Sicht zu einseitig. Für die TARE/SIRT sind in Deutschland drei verschiedene Produkte kommerziell erhältlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SirSpheres (Resinsphären beladen mit Yttrium-90), • TheraSphere (Glassphären beladen mit Yttrium-90) und • QuiremSpheres (Mikrosphären beladen mit Holmium-166). 	<p>Der G-BA hat insbesondere auf der Grundlage</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>In der MANDARIN Studie wird hingegen nur der Einsatz eines dieser Produkte (TheraSphere) betrachtet.</p> <p>Bei der Embolisation werden vor allem zwei TACE-Techniken eingesetzt, die konventionelle TACE (c-TACE) und die TACE mit wirkstofffreisetzenden Beads (DEB-TACE). Bei der TACE gibt es bezüglich der Wahl der Embolisate und des Chemotherapeutikums noch keine allgemein akzeptierten Standards. In der MANDARIN-Studie wird als Vergleichsintervention allerdings nur die cTACE betrachtet.</p> <p>Zusammenfassend:</p> <p>Die MANDARIN-Studie ist aus den folgenden Gründen nicht ausgelegt, die TACE mit der TARE/SIRT bezüglich des Behandlungserfolges beim Stadium B zu untersuchen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studie untersucht nicht spezifisch die antragsgegenständliche Population. • Die Studie untersucht den Einsatz nur einer spezifischen transarteriellen Embolisation (cTACE) <p>Die Studie wird in einer ausschließlich chinesischen Patientenpopulation durchgeführt, was die Übertragbarkeit in Frage stellt.</p>	<p>wissenschaftlichen Erkenntnisse des IQWiG zur Potenzialbewertung, der systematischen Überprüfung der Evidenz sowie der Auswertung des Studienprotokolls zur laufenden MANARIN-Studie als Kernmerkmal der SIRT die Katheter gestützte Applikation von mit radioaktiven Partikeln beladenen Mikrosphären in die arteriellen Blutgefäße, die den Tumor versorgen, angesehen. Die Mikrosphären sollen sich im Tumor anlagern und diesen von innen bestrahlen; gleichzeitig sollen sie die Blutversorgung des Tumors blockieren. Die Mikrosphären stellen ein dauerhaftes Implantat dar.</p> <p>Bei dem antragsgegenständlichen Medizinprodukt handelt es sich um ¹⁶⁶Holmium-</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
				<p>(Ho)-Mikrosphären. In den im Erprobungsantrag eingereichten Studien sowie in der zusätzlich identifizierten MANDARIN-Studie wurde bzw. wird die SIRT mit verschiedenen Medizinprodukten (ganz überwiegend Studien mit ⁹⁰Yttrium-(Y)-Mikrosphären) eingesetzt.</p> <p>Der G-BA geht derzeit davon aus, dass die Anwendung der Methode sowohl mit ¹⁶⁶Ho- als auch mit ⁹⁰Y-beladenen Mikrosphären möglich ist und die verfahrensspezifischen Unterschiede keinen Einfluss auf das Wirkprinzip haben, da der therapeutische Effekt jeweils auf der Emission von Beta-Strahlen basiert. Der G-BA geht ebenfalls davon aus, dass die gegenständliche Methode unter</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
				<p>Verwendung von ¹⁶⁶Ho-Mikrophären nicht zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten führt, dass eine Übertragung der zur ⁹⁰Y-SIRT vorgelegten bzw. gewonnenen Erkenntnisse auf die ¹⁶⁶Ho-SIRT im Rahmen der Nutzenbewertung nicht zu rechtfertigen wäre. Eine Übertragung der zur SIRT mit ⁹⁰Y-Mikrosphären vorliegenden Erkenntnisse auf die gegenständliche Methode einschließlich etwaiger Risiken erscheint für die Bewertung des Nutzens ausreichend und medizinisch-wissenschaftlich gerechtfertigt.</p> <p>Des Weiteren wird auf die Würdigung der laufenden Nummer 7 verwiesen.</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>Tumorwachstum bremst oder den Tumor verkleinert, so dass eine Lebertransplantation durchgeführt werden kann (Endpunkt).</p> <p>Dieses bei Betrachtung der Erfolgsquote sowie der Lebensqualität und weiterer Endpunkte. So wäre ein Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode im Sinne der Antragsstellung zulässig.</p> <p>Das Studienprotokoll sollte dabei den Ansatz der personalisierten Dosimetrie bei der Radioembolisation wie auch den leitliniengerechten Einsatz der TACE berücksichtigen.</p>		
14.	DRG	Aussetzung aufgrund von MANDARIN-Studie nicht sinnvoll	<p>Wir halten die Aussetzung des Verfahrens mit Verweis auf die chinesische Studie „MANDARIN“ bei der Betrachtung der Therapie der Radioembolisation bei am Leberzellkarzinom erkrankten Patienten aus mehreren Gründen für nicht zielführend.</p> <p>Unseres Erachtens ist die Formulierung „SIRT beim HCC“ unbrauchbar, da sie alle Tumorstadien sowie alle unterschiedlichen Therapieansätze der Radioembolisation (SIRT/TARE) beim Leberzellkarzinom (HCC) umfasst. Also sowohl ein „bridging to transplant“ als auch ein „downstaging“ sowie den kurativen und den palliativen Einsatz. Bei den unterschiedlichen Tumorstadien sind verschiedene Vergleichstherapien in Betracht zu ziehen,</p>	Vgl. lfd. Nr. 1	Kein Änderungsbedarf

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>Resektion, Ablation, Chemotherapien, Immuntherapien oder aber die TACE.</p> <p>Der G-BA hat in seinem Anschreiben zum Einschätzungsverfahren die Population wie folgt beschrieben:</p> <p><i>„... Diese [Patientenpopulation] umfasst Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladiertbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B [Anm.: Abk. für Barcelona Clinic Liver Cancer], die entweder bereits die Transplantationskriterien erfüllen und mittels SIRT oder TACE [Anm.: Transarterieller Chemoembolisation] auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden (Bridging) oder die die Transplantationskriterien nicht erfüllen und bei denen grundsätzlich eine Chance besteht, mittels SIRT oder TACE die Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging).</i></p> <p>In den frühen Stadien sind andere Behandlungsoptionen indiziert als in den späteren. Hierbei sind auch eine eventuelle chronische Leberzellschädigung wie auch andere Indikatoren bei der Therapiewahl zu berücksichtigen. Wie in der deutschen S3 Leitlinie zum HCC zusammengefasst im Kapitel „3.4.5 Therapiealgorithmus, Seite 80“ ausgeführt, unterscheiden sich die jeweiligen Therapieoptionen je nach Stadium der Erkrankung.</p>	<p>Vgl. lfd. Nr. 3</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>Eine Transplantation beispielsweise ist nur für die Stadien A1 und A2 vorgesehen. Bei den Stadien B, C und D sind jeweils andere Therapieoptionen empfohlen. Es kann durch erfolgreiche Behandlung aber durchaus vorkommen, dass der Patient vom palliativen Stadium B in das kurative Stadium A wechselt und somit einer Resektion/Ablation bzw. nach einer Wartezeit auch einer Transplantation zugeführt werden kann („Downstaging“).</p> <p>Daraus folgt, dass eine wissenschaftliche Betrachtung über eine Gleichwertigkeit oder Überlegenheit einer Methode je nach Staging der Erkrankung andere Vergleichsinterventionen benötigt, wie auch andere Endpunkte. Im palliativen Setting sind die Therapieerfolge anders zu bewerten als im kurativen. Hinzu kommt, dass die verschiedenen Therapieoptionen auch Kontraindikationen aufweisen, wie bei der TACE die Pfortaderinfiltration. Hier ist eine SIRT / TARE aber durchführbar.</p> <p>Die MANDARIN-Studie ist aus folgenden Gründen nicht ausgelegt, die TACE mit der TARE/SIRT bezüglich des Behandlungserfolges beim „bridging to transplant“ zu untersuchen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studie untersucht nicht spezifisch die antragsgegenständliche Population. 	<p>Vgl. lfd. Nr. 7</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<ul style="list-style-type: none"> • Die Studie untersucht den Einsatz nur einer spezifischen transarteriellen Embolisation (cTACE). • Die Studie wird in einer ausschließlich chinesischen Patientenpopulation durchgeführt, was die Übertragbarkeit in Frage stellt. <p>Aber auch bei der Betrachtung des Stadiums B, hier ist die SIRT wie auch die TACE als Therapieoption in der deutschen S3-Leitlinie empfohlen, gibt es mehrere Gründe, warum die MANDARIN-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und den Endpunkten nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode bei der zu prüfenden Therapie zu liefern.</p> <p>Vor allem ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus asiatischen HCC-Populationen auf kaukasische / europäische HCC-Patienten aus medizinischer Sicht nur sehr eingeschränkt gegeben: Die Tumore von asiatischen HCC-Patienten unterscheiden sich signifikant von kaukasischen/europäischen HCC-Patienten – dieses sowohl molekulargenetisch als auch ätiologisch sowie immunologisch. Hierzu im Anhang eine Auswahl an wissenschaftlichen Publikationen, aus denen klar hervorgeht, dass es</p>		

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>einen signifikanten Unterschied der Populationen beim HCC gibt.</p> <p>Auch der Interventionsarm und Vergleichsinterventionsarm ist aus unserer Sicht zu einseitig. Für die TARE/SIRT sind in Deutschland drei verschiedene Produkte kommerziell erhältlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SirSpheres (Resinsphären beladen mit Yttrium-90), • TheraSphere (Glassphären beladen mit Yttrium-90) und • QuiremSpheres (Mikrosphären beladen mit Holmium-166). <p>In der MANDARIN Studie wird hingegen nur der Einsatz eines dieser Produkte (TheraSphere) betrachtet.</p> <p>Bei der Embolisation werden vor allem zwei TACE-Techniken eingesetzt, die konventionelle TACE (c-TACE) und die TACE mit wirkstofffreisetzenden Beads (DEB-TACE). Bei der TACE gibt es bezüglich der Wahl der Embolisate und des Chemotherapeutikums noch keine allgemein akzeptierten Standards. In der MANDARIN-Studie wird als Vergleichsintervention allerdings nur die cTACE betrachtet.</p> <p>Zusammenfassend:</p>	<p>Vgl. lfd. Nr. 12</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>Die MANDARIN-Studie ist aus den folgenden Gründen nicht ausgelegt, die TACE mit der TARE/SIRT bezüglich des Behandlungserfolges beim Stadium B zu untersuchen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studie untersucht nicht spezifisch die antragsgegenständliche Population. • Die Studie untersucht den Einsatz nur einer spezifischen transarteriellen Embolisation (cTACE) <p>Die Studie wird in einer ausschließlich chinesischen Patientenpopulation durchgeführt, was die Übertragbarkeit in Frage stellt.</p>		
15.	DRG	<p>Wenn die MANDARIN-Studie aus oben genannten Gründen nicht dafür ausgelegt ist, neue Erkenntnisse zu bringen und so die Gefahr besteht, dass nach Beendigung der Mandarin-Studie erneut keine Entscheidung getroffen werden kann, schlagen wir folgende Alternativen vor:</p>	<p>1. Betrachtung der SIRT / TARE) bei allen Leberzellkarzinomen:</p> <p>Eine von der Fachgesellschaft/den Fachgesellschaften durchgeführte Registerstudie, welche bundesweit alle Arten der Radioembolisation vor Lebertransplantation, im kurativen Ansatz als auch für das „Downstaging“ einschließt und dokumentiert (Stadien A, B und C). <i>Hier bietet sich die Nutzung des bereits breit etablierten DeGIR-QS-Registers an, das mit geringem Aufwand für eine prospektive Registerstudie genutzt werden könnte. Entsprechende Erfahrungen hat die DeGIR Lenkungsgruppe Wissenschaft und Forschung bereits mit einer prospektiven Studie zur Therapie der portalen Hypertonie gewonnen.</i></p>	Vgl. lfd. Nr. 11	Kein Änderungsbedarf

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>Damit würden „Real-World“-Daten für die deutsche Population erzeugt, um die Ergebnisse der vorliegenden RCTs und weiterer Studien auch außerhalb von Studienkriterien zu prüfen und die Sicherheit und Effektivität der Therapieoptionen zu vergleichen. Dieses für alle Therapieansätze der TARE/SIRT beim HCC gegen die Ergebnisse der Studien der TACE beim HCC.</p> <p>2. Betrachtung der SIRT / TARE beim „bridging to transplant“:</p> <p>Eine deutsche Erprobungs-Studie der SIRT im Vergleich zur TACE bei Bridging oder Downstaging. Eine Erprobung der Therapie soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei (europäischen) Patienten mit HCC in den Stadien A1 und A2 und B, bei denen eine Operation nicht in Frage kommt (Population), der Einsatz einer Radioembolisation mit allen drei Produkten (Intervention) gegenüber der beiden TACE-Varianten (Vergleichsintervention) das Tumorwachstum bremst oder den Tumor verkleinert, so dass eine Lebertransplantation durchgeführt werden kann (Endpunkt).</p> <p>Dieses bei Betrachtung der Erfolgsquote sowie der Lebensqualität und weiterer Endpunkte. So wäre ein Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode im Sinne der Antragsstellung zulässig.</p>	<p>Vgl. lfd. Nr. 7</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			Das Studienprotokoll sollte dabei den Ansatz der personalisierten Dosimetrie bei der Radioembolisation wie auch den leitliniengerechten Einsatz der TACE berücksichtigen.		
16.	Deutsche Leberstiftung	Allgemeine Bewertung	Die MANDARIN-Studie ist sicher in einigen Teilaspekten zur Beurteilung der SIRT geeignet, entsprechende Einschränkungen ergeben sich aber wie unten angegeben.	Vgl. lfd. Nr. 7	Kein Änderungsbedarf
17.	Deutsche Leberstiftung	Studienpopulation	Die Studienpopulation der MANDARIN-Studie ist nur eingeschränkt mit der Population der HCC-Patienten in Deutschland vergleichbar, sowohl in Hinblick auf die Ätiologie (sehr hoher Anteil von HBV-assoziiertem HCC in China), Anteil von Zirrhosepatienten (geringer Anteil in China) und Patientenalter (jüngere Patienten in China). Hier ergeben sich voraussichtlich vor allem Unterschiede bei der Verträglichkeit der Therapie (bessere Verträglichkeit bei jüngeren Patienten und Patienten ohne Zirrhose).	Vgl. lfd. Nr. 7	Kein Änderungsbedarf
18.	Deutsche Leberstiftung	Studiendesign	Aus den vorliegenden Informationen zur MANDARIN-Studie geht leider nicht hervor, wie selektiv die SIRT bzw. TACE im Rahmen des Studienprotokolls durchgeführt werden. Auch sind keine Angaben zur Dosimetrie vorhanden. Erst nach Abschluss und Veröffentlichung der Studie bzw. des Studienprotokolls können hier etwaige Limitationen, die sich aus dem Studiendesign ergeben, beurteilt werden.	Vgl. lfd. Nr. 7	Kein Änderungsbedarf

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>Die Indikationen für SIRT und TACE sind – auch wenn das gleiche Tumorstadium behandelt wird – je nach Tumorcharakteristika unterschiedlich: Die SIRT wird eher bei großen singulären Tumoren angewandt, die TACE kommt eher bei kleineren multifokalen Herden zur Anwendung.</p> <p>Weiterhin wird die SIRT, nicht aber die TACE, mit Erfolg bei zentraler Makrogefäßinvasion der Tumoren angewandt (Ahn et al. J Nucl Med. 2021 Dec; 62(12): 1692–1701). Diese Subgruppe von Patienten mit auf die Leber beschränkten Tumoren im Stadium BCLC C wird hier aber nicht untersucht.</p>		
19.	Deutsche Leberstiftung	Studienendpunkte	<p>In der MANDARIN-Studie wird ein Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 18 Monaten angegeben. Bei einer zu erwartenden Überlebenszeit von >2,5 Jahre im Stadium BCLC B (Reig et al., J Hepatol, Volume 76, Issue 3, March 2022, Pages 681-693) ist es fraglich, ob hinreichend Daten für den Studienendpunkt Gesamtüberleben nach Abschluss der Studie vorhanden sein werden. Es werden jedoch voraussichtlich ausreichend Daten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens zu erwarten.</p>	Kenntnisnahme	-
20.	SIRTeX	MANDARIN ist nicht geeignet, um den Nutzen von SIRT gegenüber TACE zu bewerten	<p>Unserer Ansicht nach ist die MANDARIN-Studie aus mehreren Gründen nicht geeignet, relevante Erkenntnisse über den Nutzen der Methode in der vom G-BA beschriebenen Population zu gewinnen. Dies betrifft sowohl die</p>	Vgl. lfd. Nr. 7	Kein Änderungsbedarf

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>Studienpopulation, die Testintervention, die Vergleichsintervention als auch die Endpunkte.</p> <p>Erstens ist aus medizinischer Sicht die Übertragbarkeit der Ergebnisse von asiatischen HCC-Populationen auf kaukasische/europäische HCC-Patienten sehr eingeschränkt: Die Tumore asiatischer HCC-Patienten unterscheiden sich sowohl molekularbiologisch und ätiologisch als auch immunologisch deutlich von denen kaukasischer/europäischer HCC-Patienten. Im Anhang finden Sie eine Auswahl wissenschaftlicher Publikationen, die eindeutig einen signifikanten Unterschied zwischen den Populationen beim HCC zeigen. (Anhang).</p> <p>Zweitens, für die SIRT sind in Deutschland drei verschiedene Produkte kommerziell erhältlich: SIR-Spheres (mit Yttrium-90 beladene Harzsphären), TheraSphere (mit Yttrium-90 beladene Glassphären) und QuiremSpheres (mit Holmium-166 beladene Mikrosphären). In der MANDARIN-Studie wird jedoch nur die Verwendung eines dieser Produkte (TheraSphere) betrachtet.</p> <p>Drittens werden in Deutschland verschiedene embolisierende "TACE-Techniken" eingesetzt: Konventionelle TACE (c-TACE), TACE mit Drug-eluting Beads (DEB-TACE) und DSM-TACE (TACE mit abbaubaren Stärkepartikeln in Kombination mit einem Chemotherapeutikum). Für die TACE</p>	<p>Vgl. lfd. Nr. 12</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>gibt es noch keine allgemein anerkannten Standards für die Wahl des Embolisations- und Chemotherapeutikums. In der MANDARIN-Studie wird jedoch nur die cTACE als vergleichende Intervention betrachtet.</p> <p>Viertens ist die Mandarin-Studie nicht darauf ausgelegt, TACE mit SIRT im Hinblick auf den Behandlungserfolg im Stadium B zu vergleichen, denn die Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> • untersucht nicht speziell die vom G-BA beschriebene Population • untersucht den Einsatz nur einer spezifischen transarteriellen Embolisation (cTACE) • wird an einer ausschließlich chinesischen Patientenpopulation durchgeführt, was die Übertragbarkeit in Frage stellt. 		
21.	SIRTeX	Wenn die Mandarin-Studie aus den oben genannten Gründen nicht darauf ausgelegt ist, neue Beweise zu liefern, und daher eine Entscheidung nicht nach Abschluss der MANDARIN-Studie getroffen	<p>1. Real-World-Evidence</p> <p>Wir schlagen eine von der/den medizinischen Fachgesellschaft(en) durchgeführte Registerstudie vor, die darauf abzielen sollte, die in diesem Prozess beschriebene Patientenpopulation zu bewerten.</p> <p>Damit würden "reale" Daten, für die vom G-BA anvisierte Population generiert, die die</p>	Vgl. lfd. Nr. 11	Kein Änderungsbedarf

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		werden kann, schlagen wir andere Wege der Evidenzgenerierung vor, um den Nutzen der SIRT in der hier beschriebenen Patientenpopulation zu belegen.	<p>Ergebnisse der bisher in diesem Prozess berücksichtigten Studien bestätigen können.</p> <p>2. Prospektive klinische Studie</p> <p>Eine vom G-BA initiierte Studie zu SIRT versus TACE bei "SIRT bei inoperablem HCC in den BCLC-Stadien A1, A2 und B als "Bridging to Transplant" oder "Downstaging to Transplant".</p> <p>Die Studie kann so angelegt sein, dass sie die Fragen beantwortet, die der G-BA benötigt, um die Evidenzlücke zu schließen. Alle 3 SIRT-Produkte und verschiedene TACE-Arten können in dieser Studie berücksichtigt werden. Wir schlagen auch vor, den Ansatz der personalisierten Dosimetrie bei der Radioembolisation zu berücksichtigen.</p>	Vgl. lfd. Nr. 7	
22.	BSCI	Aussetzung aufgrund von MANDARIN-Studie nicht sinnvoll	<p>Wir halten die Aussetzung des Verfahrens mit Verweis auf die chinesische Studie „MANDARIN“ bei der Betrachtung der Therapie der Radioembolisation bei am Leberzellkarzinom erkrankten Patienten aus mehreren Gründen für nicht zielführend.</p> <p>Unseres Erachtens ist die Formulierung „SIRT beim HCC“ unbrauchbar, da sie alle Tumorstadien sowie alle unterschiedlichen Therapieansätze der Radioembolisation (SIRT/TARE) beim Leberzellkarzinom (HCC) umfasst. Also sowohl ein „bridging to transplant“ als auch ein „downstaging“ sowie den kurativen und den</p>	Vgl. lfd. Nr. 1	Kein Änderungsbedarf

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>palliativen Einsatz. Bei den unterschiedlichen Tumorstadien sind verschiedene Vergleichstherapien in Betracht zu ziehen, Resektion, Ablation, Chemotherapien, Immuntherapien oder aber die TACE.</p> <p>Der G-BA hat in seinem Anschreiben zum Einschätzungsverfahren die Population wie folgt beschrieben: „.... Umfasst von diesem Beschluss sind Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladiertbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B (Abk. für Barcelona Clinic Liver Cancer), die entweder bereits Transplantationskriterien erfüllen und mittels SIRT oder Transarterieller Chemoembolisation (TACE) auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden sollen (Bridging) oder die Transplantationskriterien nicht erfüllen und bei denen grundsätzlich eine Chance besteht, mittels SIRT oder TACE Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging).“</p> <p>In den frühen Stadien sind andere Behandlungsoptionen indiziert als in den späteren, hierbei ist auch eine eventuelle chronische Leberzellschädigung wie auch andere Indikatoren bei der Therapiewahl zu berücksichtigen. Wie in der deutschen S3 Leitlinie zum HCC zusammengefasst im Kapitel „3.4.5 Therapiealgorithmus, Seite 80“ ausgeführt, unterscheiden sich die jeweiligen Therapieoptionen je nach Stadium der Erkrankung.</p>	Vgl. lfd. Nr. 3	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>Eine Transplantation beispielsweise ist nur für die Stadien A1 und A2 vorgesehen. Bei den Stadien B, C und D sind jeweils andere Therapieoptionen empfohlen. Es kann durch erfolgreiche Behandlung aber durchaus vorkommen, dass der Patient vom palliativen Stadium B in das kurative Stadium A wechselt und somit einer Transplantation oder Resektion/Ablation zugeführt werden kann („downstaging“).</p> <p>Daraus folgt, dass eine wissenschaftliche Betrachtung über eine Gleichwertigkeit oder Überlegenheit einer Methode je nach Staging der Erkrankung andere Vergleichsinterventionen benötigt, wie auch andere Endpunkte. Im palliativen Setting sind die Therapieerfolge anders zu bewerten als im kurativen. Hinzu kommt, dass die verschiedenen Therapieoptionen auch Kontraindikationen aufweisen, wie bei der TACE die Pfortaderinfiltration, hier ist eine SIRT / TARE aber durchführbar.</p> <p>Die Mandarin-Studie ist aus folgenden Gründen nicht ausgelegt, die TACE mit der TARE/SIRT bezüglich des Behandlungserfolges beim „bridging to transplant“ zu untersuchen: die Studie untersucht nicht spezifisch die antragsgegenständliche Population.</p>	<p>Vgl. lfd. Nr. 7</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<ul style="list-style-type: none"> • die Studie untersucht den Einsatz nur einer spezifischen transarteriellen Embolisation (cTACE) • die Studie wird in einer ausschließlich chinesischen Patientenpopulation durchgeführt, was die Übertragbarkeit in Frage stellt <p>Aber auch bei der Betrachtung des Stadiums B, hier ist die SIRT wie auch die TACE als Therapieoption in der deutschen S3-Leitlinie empfohlen, gibt es mehrere Gründe, warum die MANDARIN-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und den Endpunkten nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode bei der zu prüfenden Therapie zu liefern.</p> <p>Zuerst ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus asiatischen HCC-Populationen auf kaukasische / europäische HCC-Patienten aus medizinischer Sicht nur sehr eingeschränkt gegeben: Die Tumore von asiatischen HCC-Patienten unterscheiden sich signifikant von kaukasischen/europäischen HCC-Patienten, dieses sowohl molekulargenetisch als auch ätiologisch sowie immunologisch. Hierzu im Anhang eine Auswahl an wissenschaftlichen Publikationen, aus denen klar hervorgeht, dass es</p>		

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>einen signifikanten Unterschied der Populationen beim HCC gibt. (Anhang)</p> <p>Auch der Interventionsarm und Vergleichsinterventionsarm ist aus unserer Sicht zu einseitig. Für die TARE/SIRT sind in Deutschland 3 verschiedene Produkte kommerziell erhältlich: SirSpheres (Resinsphären beladen mit Yttrium-90), TheraSphere (Glassphären beladen mit Yttrium-90) und QuiremSpheres (Mikrosphären beladen mit Holmium-166). In der MANDARIN Studie wird hingegen nur der Einsatz eines dieser Produkte (TheraSphere) betrachtet.</p> <p>Bei der Embolisation werden vor allem zwei TACE-Techniken eingesetzt, die konventionelle TACE (c-TACE) und die TACE mit wirkstoffreisetzenden Beads (DEB-TACE). Bei der TACE gibt es bezüglich der Wahl der Embolisate und des Chemotherapeutikums noch keine allgemein akzeptierten Standards. In der MANDARIN Studie wird als Vergleichsintervention allerdings nur die cTACE betrachtet.</p> <p>Zusammenfassend:</p> <p>Die Mandarin-Studie ist aus den folgenden Gründen nicht ausgelegt, die TACE mit der TARE/SIRT bezüglich des Behandlungserfolges beim Stadium B zu untersuchen:</p>	<p>Vgl. lfd. Nr. 12</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<ul style="list-style-type: none"> • die Studie untersucht nicht spezifisch die antragsgegenständliche Population. • die Studie untersucht den Einsatz nur einer spezifischen transarteriellen Embolisation (cTACE) <p>die Studie wird in einer ausschließlich chinesischen Patientenpopulation durchgeführt, was die Übertragbarkeit in Frage stellt.</p>		
23.	BSCI	<p>Wenn die Mandarin-Studie aus oben genannten Gründen nicht dafür ausgelegt ist, neue Erkenntnisse zu bringen und so die Gefahr besteht, dass nach Beendigung der Mandarin-Studie erneut keine Entscheidung getroffen werden kann, schlagen wir folgende Alternativen vor:</p>	<p>1) (Betrachtung der SIRT / TARE) bei allen Leberzellkarzinomen)</p> <p>Eine von der Fachgesellschaft/den Fachgesellschaften durchgeführte Registerstudie, welche bundesweit alle Arten der Radioembolisation vor Lebertransplantation, im kurativen Ansatz als auch für das „downstaging“ einschließt und dokumentiert. (Stadien A, B und C)</p> <p>Damit würden „Real-World“ Daten für die deutsche Population erzeugt, um die Ergebnisse der vorliegenden RCTs und weiterer Studien auch außerhalb von Studienkriterien zu prüfen und die Sicherheit und Effektivität der Therapieoptionen zu vergleichen. Dieses für alle Therapieansätze der TARE/SIRT beim HCC gegen die Ergebnisse der Studien der TACE beim HCC.</p> <p>2) (Betrachtung der SIRT / TARE beim „bridging to transplant“)</p>	Vgl. lfd. Nr. 11	Kein Änderungsbedarf

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		Verfahrensrechtlicher Aspekt:	<p>Eine deutsche Erprobungs-Studie der SIRT im Vergleich zur TACE bei Bridging oder Downstaging. Eine Erprobung der Therapie soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei [europäischen] Patienten mit HCC in den Stadien A1 und A2 und B, bei denen eine Operation nicht infrage kommt (Population), der Einsatz einer Radioembolisation mit allen 3 Produkten (Intervention) gegenüber der beiden TACE-Varianten (Vergleichsintervention) das Tumorstadium bremst oder den Tumor verkleinert, sodass eine Lebertransplantation durchgeführt werden kann (Endpunkt).</p> <p>Dieses bei Betrachtung der Erfolgsquote sowie der Lebensqualität und weiterer Endpunkte. So wäre ein Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode im Sinne der Antragsstellung zulässig.</p> <p>Das Studienprotokoll sollte dabei den Ansatz der personalisierten Dosimetrie bei der Radioembolisation wie auch den leitliniengerechten Einsatz der TACE berücksichtigen.</p> <p>Dem hier gegenständlichen Beratungsverfahren liegt ein Antrag eines Medizinprodukteherstellers auf Erprobung gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zu</p>	Vgl. lfd. Nr. 7	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>Grunde. Dieser sieht wörtlich in folgendem Fall eine Antragsbefugnis vor:</p> <p>„Unabhängig von einem Beratungsverfahren nach § 135 oder § 137c können Hersteller eines Medizinprodukts, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode maßgeblich beruht, [...], beim Gemeinsamen Bundesausschuss beantragen, dass dieser eine Richtlinie zur Erprobung der neuen Methode nach Absatz 1 beschließt.“</p> <p>Gemäß § 2a Abs. 5 der Verfahrensordnung ist „maßgeblich für die Einschätzung, dass es sich um eine neue Methode im Sinne von § 35 Absatz 1 Satz 1 SGB V handelt, ist, ob die angefragte Leistung auf einem eigenen theoretisch-wissenschaftlichen Konzept beruht, welches sich in Wirkprinzip oder Anwendungsgebiet wesentlich von den theoretisch-wissenschaftlichen Konzepten der bereits in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen erbringbaren Methoden unterscheidet.“</p> <p>Hier verweist die Norm darauf, dass die Regelungen in § 31 Absatz 3 bis 6 der Verfahrensordnung entsprechende Anwendung finden. Dort wiederum ist geregelt, dass eine Methode dann „ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept (...) auf[weist], wenn sich ihr Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet</p>		

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>von anderen, in der stationären Versorgung bereits eingeführten systematischen Herangehensweisen wesentlich unterscheidet.</p> <p>Gemäß § 31 Absatz 2 Satz 3 Verfahrensordnung gilt „[a]ls in eine bereits in der stationären Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise (...) 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 in der am 23. Juli 2015 geltenden Fassung aufgeführt sind.“</p> <p>Hieraus folgt, dass es Wille des Gesetzgebers und des G-BA war, bereits etablierte Methoden einer Methodenbewertung zu entziehen. Die selektive intravasculäre Radionuklid-Therapie (SIRT) mit Yttrium-90-markierten Mikrosphären hatte zum genannten Stichtag bereits den Prozedurenschlüssel „8-530.a5“. Dieser bestand bereits seit 2012.</p> <p>Aus diesem Grund hätte der Antrag auf Erlass einer Erprobungsrichtlinie für die selektive intravasculäre Radionuklid-Therapie (SIRT) mit Holmium-markierten Mikrosphären, für die zum Stichtag noch kein Prozedurenschlüssel bestand und die damit gemäß der oben genannten Definition kein Prozedurenschlüssel bestand und</p>	<p>Die Auslegung, wonach „es Wille des Gesetzgebers und des G-BA war, bereits etablierte Methoden einer</p>	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>damit nicht als bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise galt, nicht auf die selektive intravaskuläre Radionuklid-Therapie (SIRT) mit Yttrium-90-markierten Mikrosphären erstreckt werden dürfen. Hiermit wird der Wille des Gesetzgebers konterkariert und die Verfahrensordnung des G-BA verletzt.</p> <p>Die in der Verfahrensordnung nur auf eine „vertragsärztliche Erstattung“ abzielende Formulierung berücksichtigt nicht Verfahren, welche (nur) stationär erbracht werden können oder dürfen, wie beispielsweise im vorliegenden Fall die geltenden Strahlenschutzbestimmungen, welche die Therapie auf die stationäre Versorgung eingrenzt.</p> <p>Wir ersuchen daher um entsprechende Klärung auch für zukünftige Verfahren.</p>	<p>Methodenbewertung zu entziehen“, ist rechtlich unzutreffend.</p> <p>Die zitierte Norm ist in ihrem Anwendungsbereich beschränkt auf das Verfahren nach § 137h SGB V.</p>	
24.	Terumo	<p><u>MANDARIN als Aussetzungsgrund</u></p> <p>„Es ist erwartbar, dass die MANDARIN-Studie die noch vorhandene Wissenslücke zum Nutzen der Methode schließen kann, indem sie insbesondere Ergebnisse zum Gesamtüberleben liefert.“</p>	<p>Aus unserer Sicht ist aus den zu erwartenden Ergebnissen der MANDARIN Studie, kein signifikanter Erkenntnisgewinn in der antragsgegenständlichen Population (HCC „bridge to transplant“ und „downstage to transplant“) zu erwarten.</p> <p>Gerade für die hier zugrunde liegende Betrachtung der beratungsgegenständlichen Population „Bridging to transplant“ (siehe Stellungnahme zu Population) können keine weiteren Erkenntnisse erwartet werden, da das Studiendesign nicht auf eine Betrachtung des</p>	Vgl. lfd. Nr. 3 und 7	Kein Anpassungsbedarf

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		Terumo ist anderer Auffassung und hält die MANDARIN Studie für nicht geeignet, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.	<p>Bridging mittels SIRT versus TACE vor einer Transplantation abzielt.</p> <p>Zudem ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus asiatischen HCC Populationen auf kaukasische HCC Patienten nur sehr eingeschränkt gegeben: Die Tumoren von asiatischen HCC Patienten unterscheiden sich von kaukasischen HCC Patienten molekulargenetisch, ätiologisch sowie immunologisch signifikant. Dies hat Auswirkungen auf das Gesamtüberleben der HCC Patientenpopulationen (Duan et al. 2021; Le et al. 2017).</p>		
Intervention					
25.	Terumo	Terumo stimmt zu, keine Änderungsvorschläge	<p><u>Intervention</u></p> <p>“ Der G-BA geht derzeit davon aus, dass die Anwendung der Methode sowohl mit 166Ho- als auch mit 90Y-beladenen Mikrosphären möglich ist und die verfahrensspezifischen Unterschiede keinen Einfluss auf das Wirkprinzip haben, da der therapeutische Effekt jeweils auf der Emission von Beta-Strahlen basiert. Der G-BA geht ebenfalls davon aus, dass die gegenständliche Methode unter Verwendung von 166Ho-Mikrosphären nicht zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten führt, dass eine Übertragung der zur 90Y-SIRT vorgelegten bzw. gewonnenen Erkenntnisse auf die 166Ho-SIRT im Rahmen der</p>	Kenntnisnahme	-

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			Nutzenbewertung nicht zu rechtfertigen wäre. Eine Übertragung der zur SIRT mit 90Y-Mikrosphären vorliegenden Erkenntnisse auf die gegenständliche Methode einschließlich etwaiger Risiken erscheint für die Bewertung des Nutzens ausreichend und medizinisch-wissenschaftlich gerechtfertigt.“		
Vergleichsintervention					
26.	Terumo	Terumo stimmt zu, keine Änderungsvorschläge	<p><u>Vergleichsintervention</u> „im Vergleich zur als angemessenen Vergleichsintervention grundsätzlich in Betracht kommenden Methode Transarterielle Chemoembolisation (TACE) (inklusive der konventionellen LipiodolTACE (cTACE) und der Drug Eluting-TACE (oder Doxorubicin-eluting Bead TACE; DEB-TACE))“</p> <p>Die Leitlinie unterscheidet in Ihrem Empfehlungen nicht zwischen cTACE und DEB-TACE (S3-Leitlinie AWMF-Registernummer: 032/0530L, siehe z.B. S. 57). Außerdem spiegelt es die klinische Realität wider, dass beide TACE Verfahren eingesetzt werden</p>	Kenntnisnahme	-

B-6.2 Auswertung von verfristet eingegangenen Stellungnahmen von stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlusentwurf
27.	DGHO	<p>Sehr geehrte Damen und Herren, zunächst bedanken wir uns für die Gelegenheit zur Stellungnahme. Die Therapie des hepatozellulären Karzinoms hat sich in den letzten Jahren gewandelt, vor allem durch die Einführung hoch wirksamer, systemischer Therapieoptionen. Dies beeinflusst auch die Indikationsstellung zu lokalen Therapieverfahren. Aus unserer Sicht ist der Beschlusentwurf „Aussetzung der Beratung für eine Richtlinie zur Erprobung: Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) von hepatozellulären Karzinomen (HCC)“ nicht zielführend. Im Entwurf wird die weitere Erprobung der SIRT ausgesetzt, da die verfügbaren 4 randomisierten Studien zum Vergleich der TACE mit der SIRT bei HCC keine ausreichende Datenbasis für nicht-Unterlegenheit der SIRT bieten sollen. Eine aktuell rekrutierende randomisierte Studie aus China („MANDARIN“) soll laut Beschlusentwurf Ende 2026 die fehlenden Daten für eine Entscheidung beisteuern.</p> <p>Diese Einschätzung ist aus methodischen Gründen zurückzuweisen.</p> <ol style="list-style-type: none"> Die Empfehlung zur Aussetzung der Beratung „Richtlinie Erprobung SIRT“ basiert ausschließlich auf Daten des Vergleichs der SIRT gegen TACE. Die Richtlinie würde aber für die SIRT in allen Stadien gelten, also auch solchen, in denen der Goldstandard nicht die TACE, sondern lokale Ablation/Resektion oder System- bzw. Immuntherapie wären. Auch absehbare künftige Sequenz- und Kombinationsschemata für die lokoregionäre (SIRT + TACE) und die systemische Therapie wären damit ausgeschlossen. Entsprechend ist die Aussetzung zurückzuweisen, da zum Nachteil der Versicherten auch Indikationen jenseits der aktuellen TACE-Indikation betroffen wären. Hier weisen wir nochmals nachdrücklich auf die großen Fortschritte in der Einführung von Multikinase-Inhibitoren und von Immuncheckpoint-Inhibitoren in die Therapie des fortgeschrittenen HCC hin [1, 2, 3]. 		<p>Vgl. lfd. Nr. 3</p> <p>Vgl. lfd. Nr. 7</p>	Kein Änderungsbedarf

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlusentwurf
		<p>2. Basis der Begründung zur Aussetzung der Beratung ist die MANDARIN Studie aus China. Die MANDARIN Studie würde bei erfolgreichem Abschluss 2026 weitere 60 Patientinnen und Patienten (Pat.) für eine Kohorte aus dann 5 randomisierten Studien SIRT vs. TACE addieren. Im Beschlusentwurf fehlt ein biostatistischer Beleg, dass die Addition von 60 Pat. aus MANDARIN zu den vorhandenen randomisierten Kohorten aus 4 Studien eine ausreichende statistische Power generieren würde. Die notwendige statistische Power ist auf der Basis öffentlich verfügbarer Daten (www://clinicaltrials.gov) bei grob abweichenden Einschlusskriterien, Endpunkten und der erwarteten Größe der Patientenkohorte nicht zu erwarten.</p> <p>3. MANDARIN weist methodische Mängel auf:</p> <p>a. Der Behandlungsstandard der Studie entspricht nicht internationalen und insbesondere nicht europäischen Standards. Aufgrund der Tatsache, dass mit cTACE ein standardisiertes Vorgehen technisch nicht möglich ist, werden alle aktuellen prospektiven randomisierten TACE-Studien mit Drug eluting microspheres (DEM) durchgeführt. Auch alle, dem GCP-Standard entsprechenden, abgeschlossenen RCT seit 2010 wurden ausschließlich mit DEM als TACE-Technik durchgeführt (www://clinicaltrials.gov). Der TACE-Kontrollarm in MANDARIN ist aufgrund fehlender Standardisierung nicht verwertbar.</p> <p>b. Die MANDARIN Studie sieht keine selektive SIRT der Tumore über die Tumorversorgenden Arterien vor. Selektive Applikation der radioaktiven Sphären zeigt ein signifikant höheres Dosis-Uptake im Tumor und führt zu Überlebensvorteilen nach SIRT. Neben geringerem Tumoransprechen durch geringeren Dosis-Uptake im Tumor sind bei unselektiver Behandlung Leberdekompensation und eine erhöhte Frühmortalität zu erwarten [4-6]. Die durch selektive Technik erreichte Effektivität hat zur Inklusion der SIRT in die BCLC Leitlinie geführt [7]. Basis hierfür waren</p>			

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
		<p>Daten der Legacy Studie bei Pat. BCLC A und B mit selektivem Vorgehen in 96% der Pat. Zusammenfassend ist MANDARIN aus methodischen Gründen nicht für einen validen, versorgungsrelevanten Vergleich geeignet.</p> <p>c. Aus Zulassungsgründen hat keines der teilnehmenden Zentren in MANDARIN vorhergehende Erfahrung im Umgang mit SIRT. Entsprechend erklärt sich auch das „run-in“ Design mit zunächst 3 Testpatienten pro Zentrum. Nach 3 Patienten ist die Erfahrung mit der Eingriffstechnik unzureichend und benachteiligt damit potentiell den experimentellen SIRT-Arm.</p> <p>d. Primärer Endpunkt von MANDARIN ist TTP (Time to Progression). Die Studie ist nicht gepowert zum Nachweis eines Einflusses auf die Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Zusammenfassend halten wir den Beschlussentwurf für nicht wissenschaftlich fundiert. Eine umfassende Unterstützung klinischer Studien zur Generierung einer besseren Datenbasis des SIRT-Verfahrens mit belegtem Potential in der Behandlung des HCC ist erforderlich.</p>			

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) (verfristet eingegangene SN)

Die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens übermittelten Inhalte sind bei der Erstellung der Beschlussunterlagen berücksichtigt worden.

Fragebogen



Studienlage	Einschätzung
1. Sind Ihnen weitere laufende Studien zum Einsatz der SIRT bei HCC über die vom G-BA oben genannten hinaus bekannt?	Siehe Anlage 1+2, Seite 6-8; (die Studien 15 und 16 im Anhang 2 in Klammern sind Studien zur SIRT bei resektablem HCC)
2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum die MANDARIN-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und den Endpunkten nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern?	Die MANDARIN Studie ist eine single-center Studie an Chinesischen Patienten mit nicht operablem HCC. Chinesische Patient*innen haben als zugrunde liegende Lebererkrankung meist eine chronische virale Hepatitis (HBV, HCV) Infektion, daher werden diese Ergebnisse nur eingeschränkt auf eine europäische Population übertragbar sein.
3. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus den oben genannten Studien in der Gesamtschau keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?	Nein, diese Gründe sind nicht bekannt
Medizinische Notwendigkeit	Einschätzung
4. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der SIRT in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit HCC ein?	Die Indikation zur SIRT ergibt sich aus der unilobulären Multifokalität der HCC-Herde. Im Gegensatz zum unifokalen HCC-Herd ist die SIRT der TACE in diesen Fällen überlegen. In der Durchführung hat die SIRT den Vorteil, dass eine einmalige Durchführung (nur in seltenen Fällen max. 2x) ausreicht und hat somit Vorteile gegenüber TACE in Bezug auf Wirtschaft-

	<p>lichkeit und Patientenkomfort. Das Risikoprofil im Vergleich zu systemischer Therapie mit Sorafenib ist günstiger (Chow et al J Clin Oncol 2018;36:1913-1921)</p> <p>Ergänzende Literatur im Literaturverzeichnis</p>
Voraussetzung und Anwendung	Einschätzung
<p>5. Welche Voraussetzungen wie z.B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der SIRT zur Behandlung von HCC erfüllt sein?</p>	<p>Indikationsstellung und Durchführung der SIRT beim HCC sollte an einem Zentrum erfolgen, in der erfahrene interventionelle Radiologen, Nuklearmediziner, Hepatologen und Leberchirurgen in regelmäßigen interdisziplinären Fallkonferenzen Entscheidungen treffen. Der ideale Rahmen ist hier die Falldiskussion in den onkologischen Boards zertifizierter, viszeralonkologischer Zentren. Idealerweise sollten diese Zentren entweder selbst ein Lebertransplantationszentrum sein oder in Kooperation mit einem Lebertransplantationszentrum stehen.</p>
Sonstige Aspekte	Einschätzung
<p>6. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.</p>	<p>In Deutschland gibt es ca. 9.500 Neudiagnosen des HCC, es werden ca. 250 Lebertransplantation pro Jahr wegen HCC durchgeführt. Aufgrund der häufigen Assoziation von HCC und Leberzirrhose qualifizieren sich viele Patienten nicht für eine Leberresektion. Daneben kommen aber auch zahlreiche Patienten aufgrund verschiedener Gründe nicht für eine Lebertransplantation in Frage (Alter, Komorbidität, fortgesetzter Alkoholabusus). Eine Beschränkung von SIRT auf Patienten auf der Warteliste</p>

Literaturverzeichnis:

Hao Zeng, Chengyuan Zhou, Xiaojing Chen, Lanxin Hu, Ke Su, Lu Guo, Yunwei Han. Comparison of the efficacy and safety of selective internal radiotherapy and sorafenib alone or combined for hepatocellular carcinoma: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2023 Oct;23(6):2141-2150. doi: 10.1007/s10238-023-00997-3.

Manuel de la Torre-Aláez, Ana Matilla, Maria Varela, Mercedes Iñarrairaegui, Maria Reig, Jose Luis Lledó, Juan Ignacio Arenas, Sara Lorente, Milagros Testillano, Laura Márquez, Leonardo Da Fonseca, Josepmaria Argemí, Carlos Gómez-Martin, Macarena Rodriguez-Fraile, Jose I Bilbao, Bruno Sangro. Nivolumab after selective internal radiation therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma: a phase 2, single-arm study. *J Immunother Cancer* 2022 Nov;10(11):e005457. doi: 10.1136/jitc-2022-005457.

Timothy Wai Ho Shuen, Marianna Alunni-Fabbroni, Elif Öcal, Peter Malfertheiner, Moritz Wildgruber, Regina Schinner, Maciej Pech, Julia Benckert, Bruno Sangro, Christiane Kuhl, Antonio Gasbarrini, Pierce Kah Hoe Chow, Han Chong Toh, Jens Ricke. Extracellular Vesicles May Predict Response to Radioembolization and Sorafenib Treatment in Advanced Hepatocellular Carcinoma: An Exploratory Analysis from the SORAMIC Trial. *Clin Cancer Res* 2022 Sep 1;28(17):3890-3901. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0569.

Richard F Pollock, Victoria K Brennan, Suki Shergill, Fabien Colaone. A systematic literature review and network meta-analysis of first-line treatments for unresectable hepatocellular carcinoma based on data from randomized controlled trials. *Expert Rev Anticancer Ther* 2021 Mar;21(3):341-349. doi: 10.1080/14737140.2021.1842204.

Marino Venerito, Maciej Pech, Ali Canbay, Rossella Donghia, Vito Guerra, Gilles Chatellier, Helena Pereira, Mihir Gandhi, Peter Malfertheiner, Pierce K H Chow, Valérie Vilgrain, Jens Ricke, Gioacchino Leandro. NEMESIS: Noninferiority, Individual-Patient Metaanalysis of Selective Internal Radiation Therapy with ⁹⁰Y Resin Microspheres Versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Nucl Med* 2020 Dec;61(12):1736-1742. doi: 10.2967/jnumed.120.242933.



Daniel H Palmer, Neil S Hawkins, Valérie Vilgrain, Helena Pereira, Gilles Chatellier, Paul J Ross. Tumor burden and liver function in HCC patient selection for selective internal radiation therapy: SARAH post-hoc study. *Future Oncol* 2020 Jan;16(1):4315-4325. doi: 10.2217/fon-2019-0658.

Jens Ricke, Heinz Josef Klumpen, Holger Amthauer, Irene Bargellini, Peter Bartenstein, Enrico N de Toni, Antonio Gasbarrini, Maciej Pech, Markus Peck-Radosavljevic, Peter Popovič, Olivier Rosmorduc, Eckart Schott, Max Seidensticker, Chris Verslype, Bruno Sangro, Peter Malfertheiner. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2019 Dec;71(6):1164-1174. doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.006.

Jingwen Zou, Weiliang Zhu, Hui Meng, Peng Luo, Jian Zhang. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy versus sorafenib for intermediate-locally advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019 Mar;13(3):271-279. doi: 10.1080/17474124.2019.1570135.

B-6.3 Auswertung von unaufgefordert eingesandten Positionierungen

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlusentwurf
Aussagen zur Evidenz / zur Mandarin-Studie					
28.	DeGIR	Nutzen bereits ausreichend belegt	<p>Weiterhin ist aus den zu erwartenden Ergebnissen der MANDARIN-Studie, die sich lediglich durch eine geringfügig höhere Patientenzahl von der TRACE-Studie unterscheidet (72 vs. 90), kein signifikanter Erkenntnisgewinn für eine europäische Population zu erwarten, da beide Studien bezüglich des Designs wie auch der zu messenden Effektgrößen weitgehend übereinstimmen. MANDARIN überprüft die Ergebnisse der TRACE Studie für eine asiatische Population.</p> <p>TRACE ist eine randomisierte, kontrollierte und prospektive Studie, in der die DEB-TACE mit der SIRT in einer europäischen Population verglichen wurde. Die Ergebnisse zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse waren so eindeutig, dass die Studie geplant vorzeitig beendet wurde. Sowohl die Zeit zum Progress als auch das Gesamtüberleben waren im SIRT-Arm gegenüber dem Kontrollarm verdoppelt. Dies bedeutet, dass auch bei einer beliebig größeren Studienpopulation medizinstatistisch keine relevanten Änderungen zu erwarten sind.</p> <p>Daher sehen wir nach wie vor den Nutzen bereits als belegt an.</p>	Vgl. lfd. 7	
29.	DeGIR	Aussetzung aufgrund von MANDARIN-Studie nicht sinnvoll	Wir halten die Aussetzung des Verfahrens mit Verweis auf die chinesische Studie „MANDARIN“ bei der Betrachtung der Therapie der Radioembolisation bei am Leberzellkarzinom	Vgl. lfd. Nr. 1, 3, 7, 11, 12	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>erkrankten Patienten aus mehreren Gründen für nicht zielführend.</p> <p>Unseres Erachtens ist die Formulierung „SIRT beim HCC“ unbrauchbar, da sie alle Tumorstadien sowie alle unterschiedlichen Therapieansätze der Radioembolisation (SIRT/TARE) beim Leberzellkarzinom (HCC) umfasst. Also sowohl ein „bridging to transplant“ als auch ein „downstaging“ sowie den kurativen und den palliativen Einsatz. Bei den unterschiedlichen Tumorstadien sind verschiedene Vergleichstherapien in Betracht zu ziehen, Resektion, Ablation, Chemotherapien, Immuntherapien oder aber die TACE.</p> <p>Der G-BA hat in seinem Anschreiben zum Einschätzungsverfahren die Population wie folgt beschrieben:</p> <p><i>„... Diese [Patientenpopulation] umfasst Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B [Anm.: Abk. für Barcelona Clinic Liver Cancer], die entweder bereits die Transplantationskriterien erfüllen und mittels SIRT oder TACE [Anm.: Transarterieller Chemoembolisation] auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden (Bridging) oder die die Transplantationskriterien nicht erfüllen und bei denen grundsätzlich eine Chance besteht, mittels SIRT oder TACE die Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging).“</i></p> <p>In den frühen Stadien sind andere Behandlungsoptionen indiziert als in den späteren. Hierbei sind auch eine eventuelle chronische Leberzellschädigung wie auch andere Indikatoren bei der Therapiewahl zu berücksichtigen. Wie in</p>		

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>der deutschen S3 Leitlinie zum HCC zusammengefasst im Kapitel „3.4.5 Therapiealgorithmus, Seite 80“ ausgeführt, unterscheiden sich die jeweiligen Therapieoptionen je nach Stadium der Erkrankung.</p> <p>Eine Transplantation beispielsweise ist nur für die Stadien A1 und A2 vorgesehen. Bei den Stadien B, C und D sind jeweils andere Therapieoptionen empfohlen. Es kann durch erfolgreiche Behandlung aber durchaus vorkommen, dass der Patient vom palliativen Stadium B in das kurative Stadium A wechselt und somit einer Resektion/Ablation bzw. nach einer Wartezeit auch einer Transplantation zugeführt werden kann („Downstaging“).</p> <p>Daraus folgt, dass eine wissenschaftliche Betrachtung über eine Gleichwertigkeit oder Überlegenheit einer Methode je nach Staging der Erkrankung andere Vergleichsinterventionen benötigt, wie auch andere Endpunkte. Im palliativen Setting sind die Therapieerfolge anders zu bewerten als im kurativen. Hinzu kommt, dass die verschiedenen Therapieoptionen auch Kontraindikationen aufweisen, wie bei der TACE die Pfortaderinfiltration. Hier ist eine SIRT / TARE aber durchführbar.</p> <p>Die MANDARIN-Studie ist aus folgenden Gründen nicht ausgelegt, die TACE mit der TARE/SIRT bezüglich des Behandlungserfolges beim „bridging to transplant“ zu untersuchen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studie untersucht nicht spezifisch die antragsgegenständliche Population. 		

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlusentwurf
			<ul style="list-style-type: none"> • Die Studie untersucht den Einsatz nur einer spezifischen transarteriellen Embolisation (cTACE). • Die Studie wird in einer ausschließlich chinesischen Patientenpopulation durchgeführt, was die Übertragbarkeit in Frage stellt. <p>Aber auch bei der Betrachtung des Stadiums B, hier ist die SIRT wie auch die TACE als Therapieoption in der deutschen S3-Leitlinie empfohlen, gibt es mehrere Gründe, warum die MANDARIN-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und den Endpunkten nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode bei der zu prüfenden Therapie zu liefern.</p> <p>Vor allem ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus asiatischen HCC-Populationen auf kaukasische / europäische HCC-Patienten aus medizinischer Sicht nur sehr eingeschränkt gegeben: Die Tumore von asiatischen HCC-Patienten unterscheiden sich signifikant von kaukasischen/europäischen HCC-Patienten – dieses sowohl molekulargenetisch als auch ätiologisch sowie immunologisch. Hierzu im Anhang eine Auswahl an wissenschaftlichen Publikationen, aus denen klar hervorgeht, dass es einen signifikanten Unterschied der Populationen beim HCC gibt.</p> <p>Auch der Interventionsarm und Vergleichsinterventionsarm ist aus unserer Sicht zu einseitig. Für die TARE/SIRT sind in Deutschland drei verschiedene Produkte kommerziell erhältlich:</p>		

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<ul style="list-style-type: none"> • SirSpheres (Resinsphären beladen mit Yttrium-90), • TheraSphere (Glassphären beladen mit Yttrium-90) und • QuiremSpheres (Mikrosphären beladen mit Holmium-166). <p>In der MANDARIN Studie wird hingegen nur der Einsatz eines dieser Produkte (TheraSphere) betrachtet.</p> <p>Bei der Embolisation werden vor allem zwei TACE-Techniken eingesetzt, die konventionelle TACE (c-TACE) und die TACE mit wirkstofffreisetzenden Beads (DEB-TACE). Bei der TACE gibt es bezüglich der Wahl der Embolisate und des Chemotherapeutikums noch keine allgemein akzeptierten Standards. In der MANDARIN-Studie wird als Vergleichsintervention allerdings nur die cTACE betrachtet.</p> <p>Zusammenfassend:</p> <p>Die MANDARIN-Studie ist aus den folgenden Gründen nicht ausgelegt, die TACE mit der TARE/SIRT bezüglich des Behandlungserfolges beim Stadium B zu untersuchen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studie untersucht nicht spezifisch die antragsgegenständliche Population. • Die Studie untersucht den Einsatz nur einer spezifischen transarteriellen Embolisation (cTACE) <p>Die Studie wird in einer ausschließlich chinesischen Patientenpopulation durchgeführt, was die Übertragbarkeit in Frage stellt.</p>		

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlusentwurf
30.	DeGIR	<p>Wenn die MANDARIN-Studie aus oben genannten Gründen nicht dafür ausgelegt ist, neue Erkenntnisse zu bringen und so die Gefahr besteht, dass nach Beendigung der Mandarin-Studie erneut keine Entscheidung getroffen werden kann, schlagen wir folgende Alternativen vor:</p>	<p>1. Betrachtung der SIRT / TARE) bei allen Leberzellkarzinomen:</p> <p>Eine von der Fachgesellschaft/den Fachgesellschaften durchgeführte Registerstudie, welche bundesweit alle Arten der Radioembolisation vor Lebertransplantation, im kurativen Ansatz als auch für das „Downstaging“ einschließt und dokumentiert (Stadien A, B und C). <i>Hier bietet sich die Nutzung des bereits breit etablierten DeGIR-QS-Registers an, das mit geringem Aufwand für eine prospektive Registerstudie genutzt werden könnte. Entsprechende Erfahrungen hat die DeGIR Lenkungsgruppe Wissenschaft und Forschung bereits mit einer prospektiven Studie zur Therapie der portalen Hypertonie gewonnen.</i></p> <p>Damit würden „Real-World“-Daten für die deutsche Population erzeugt, um die Ergebnisse der vorliegenden RCTs und weiterer Studien auch außerhalb von Studienkriterien zu prüfen und die Sicherheit und Effektivität der Therapieoptionen zu vergleichen. Dieses für alle Therapieansätze der TARE/SIRT beim HCC gegen die Ergebnisse der Studien der TACE beim HCC.</p> <p>2. Betrachtung der SIRT / TARE beim „bridging to transplant“:</p> <p>Eine deutsche Erprobungs-Studie der SIRT im Vergleich zur TACE bei Bridging oder Downstaging. Eine Erprobung der Therapie soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei (europäischen) Patienten mit HCC in den Stadien A1 und A2 und B, bei denen eine Operation nicht in Frage kommt (Population), der Einsatz einer Radioembolisation mit allen drei Produkten (Intervention) gegenüber der beiden TACE-</p>	Vgl. lfd. Nr. 11	

Nr.	Inst. / Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar	Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf
			<p>Varianten (Vergleichsintervention) das Tumorwachstum bremst oder den Tumor verkleinert, so dass eine Lebertransplantation durchgeführt werden kann (Endpunkt).</p> <p>Dieses bei Betrachtung der Erfolgsquote sowie der Lebensqualität und weiterer Endpunkte. So wäre ein Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode im Sinne der Antragsstellung zulässig.</p> <p>Das Studienprotokoll sollte dabei den Ansatz der personalisierten Dosimetrie bei der Radioembolisation wie auch den leitliniengerechten Einsatz der TACE berücksichtigen.</p>		

B-7 Mündliche Stellungnahmen

B-7.1 Teilnahme und Offenlegung von Interessenkonflikten

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 9. November 2023 eingeladen.

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kapitels 5. Abschnitt VerFO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kapitel Anlage I, Formblatt 1 VerFO (abrufbar unter www.g-ba.de).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 9. November 2023 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/Titel/Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
BVMed	Dr. Ulrich Graf	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Prof. Dr. Jens Ricke	nein	ja	ja	ja	nein	nein
DGN	Prof. Dr. Christian la Fougère	nein	ja	ja	ja	nein	nein
	Prof. Dr. Michael Kneißl	nein	ja	ja	nein	nein	nein
DeGIR	Prof. Dr. Frank Wacker	nein	ja	ja	ja	ja	nein
	Prof. Dr. Rolf-Thorsten Hoffmann	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Dt. Leberstiftung	Priv. Doz. Dr. Ursula Ehmer	nein	ja	ja	nein	ja	nein
SIRTeX	Steffen Kruse	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Dr. Thomas Lincke	nein	nein	ja	nein	nein	ja
BSCI	Wolfgang Bückmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Dr. Holger Sirges	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Inspiring Health/Terumo Europe NV	Viktor Makowski	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Lisa Koller	ja	ja	ja	nein	ja	ja
DGHO	Prof. Dr. Dirk Arnold	nein	ja	ja	ja	nein	nein

Frage 1: Anstellungsverhältnisse

Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beratungsverhältnisse

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Honorare

Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

B-7.2 Wortprotokoll der Anhörung zum Stellungnahmeverfahren

Das Wortprotokoll der Anhörung am 9. November 2023 ist in Kapitel C abgebildet.

B-7.3 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen

In der Anhörung wurden keine über die schriftlich abgegebenen Stellungnahmen hinausgehenden Aspekte vorgetragen. Daher bedurfte es keiner gesonderten Auswertung der mündlichen Stellungnahmen (s. 1. Kapitel § 12 Absatz 3 Satz 4 VerfO).

B-8 Würdigung der Stellungnahmen

Die Würdigung der Stellungnahmen ist in den Tragenden Gründen (s. Kapitel C) abgebildet.

Inhaltsverzeichnis zu Kapitel C

1. Ankündigung des Bewertungsverfahrens

1.1. Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen

1.2. Übersicht der eingegangenen Einschätzungen

1.3. Bekanntmachung im Bundesanzeiger (BAnz AT 14.11.2022 B3)

2. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

2.1. Beschlussentwurf (BE) über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V

2.2. Tragende Gründe (TG) zum BE über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V

2.3. Schriftliche Stellungnahmen

2.4. Wortprotokoll zum Stellungnahmeverfahren

3. Beschluss über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V

4. Tragende Gründe zum Beschluss über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) von he- patozellulären Karzinomen (HCC)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist im Rahmen eines Antrags auf Erprobung gemäß §137 e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuches (SGB V) zur Auffassung gelangt, dass der Nutzen der

Selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) von hepatozellulären Karzinomen (HCC)

zwar noch nicht hinreichend belegt ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Am 2. Dezember 2021 hat der G-BA beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V zur Erprobung dieser Methode aufzunehmen. Umfasst von diesem Beschluss sind Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B (Abk. für Barcelona Clinic Liver Cancer), die entweder bereits Transplantationskriterien erfüllen und mittels SIRT oder Transarterieller Chemoembolisation (TACE) auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden sollen (Bridging) oder die Transplantationskriterien nicht erfüllen und bei denen grundsätzlich eine Chance besteht, mittels SIRT oder TACE Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging). Eine Beschränkung auf eine bestimmte Art von Mikrosphären bei der SIRT erfolgte nicht.

Im Rahmen seiner Beratungen hat der G-BA die fünf nachfolgend aufgeführten randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) zur beratungsgegenständlichen Methode identifiziert:

- Studie TRACE (NCT01381211),
- Studie Pitton 2015 (NCT01798160),
- Studie PREMIERE (NCT00956930.),
- Studie SIRTACE (NCT00867750),
- Studie MANDARIN (NCT05016245).

Auf Basis der Ergebnisse aus den bereits vorliegenden Studien Trace, Pitton 2015, PREMIERE und SIRTRACE ist nicht erwartbar, dass im Rahmen einer Nutzenbewertung mit hinreichender Sicherheit abgeleitet werden kann, dass die SIRT einen mindestens vergleichbaren Nutzen wie die TACE (Transarterielle Chemoembolisation) aufweist.

Auf Grundlage des Studienprotokolls und Registereintrages zur laufenden MANDARIN-Studie erscheint dem G-BA mit Blick auf die Angaben zu Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und Endpunkten die Studie grundsätzlich geeignet zu sein, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Es ist erwartbar, dass die MANDARIN-Studie die noch vorhandene Wissenslücke zum Nutzen der Methode schließen kann, indem ihre Ergebnisse bei einer metaanalytischen Auswertung mit den Ergebnissen der vier RCTs (Trace, Pitton 2015, PREMIERE, SIRTRACE) grundsätzlich eine präzisere Schätzung des Gesamteffekts und damit in der Gesamtschau den Nutzen der

Fragebogen



beratungsgegenständlichen Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 14. Dezember 2022

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

Funktion des Einschätzenden

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

Fragebogen

Studienlage	Einschätzung
1. Sind Ihnen weitere laufende Studien zum Einsatz der SIRT bei HCC über die vom G-BA oben genannten hinaus bekannt?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum die MANDARIN-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und den Endpunkten nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern?	
3. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus den oben genannten Studien in der Gesamtschau keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Medizinische Notwendigkeit	Einschätzung
4. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der SIRT in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit HCC ein?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Voraussetzung und Anwendung	Einschätzung
5. Welche Voraussetzungen wie z.B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der SIRT zur Behandlung von HCC erfüllt sein?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Fragebogen

Sonstige Aspekte	Einschätzung
6. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Studienlage	Einschätzung
<p>1. Sind Ihnen weitere laufende Studien zum Einsatz der SIRT bei HCC über die vom G-BA oben genannten hinaus bekannt?</p>	<p>Der G-BA bezieht sich im Anschreiben des Einschätzungsverfahrens auf die folgenden RCTs:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studie TRACE (NCT01381211) (Dhondt et al., 2020; Seinstra et al., 2012), - Studie Pitton 2015 (NCT01798160) (Pitton et al., 2015), - Studie PREMIERE (NCT00956930.) (Salem et al., 2016), - Studie SIRTACE (NCT00867750) (Kolligs et al., 2015) <p>Dem ursprünglichen Erprobungsantrag war außerdem die folgende Metaanalyse angefügt, die sich nicht in der Liste der für das Einschätzungsverfahren relevanten Studien befindet:</p> <p>„Effect of Yttrium-90 transarterial radioembolization in patients with nonsurgical hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis“ (Lemieux et al., 2021)</p> <p>Über drei der genannten Studien existierte zudem schon eine Metanalyse, welche die beiden Verfahren als gleichwertig betrachtet:</p> <p>„Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials“ (Casadei Gardini et al., 2018)</p> <p>Nach der Antragseinreichung wurde eine weitere Metaanalyse mit 2465 eingeschlossenen Patienten veröffentlicht, welche ebenfalls eine Gleichwertigkeit bescheinigt:</p> <p>„TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta analysis“ (Brown et al., 2022)</p> <p>Weiterhin gibt es eine Propensity Score-Matched-Studie aus Dezember 2021: “Yttrium-90 Radioembolization Is Associated with Better Clinical Outcomes in Patients with Hepatocellular Carcinoma Compared with Conventional Chemoembolization: A Propensity Score-Matched Study“ (Kim et al., 2021)</p>

In einer deutschen Analyse von 2022 wurden prospektive Daten von 131 Patienten betrachtet, die einer Lebertransplantation unterzogen wurden.

“Conclusions: Intraarterial bridging treatment leading to tumor necrosis may not only prevent waitlist drop-out but also facilitate long-term successful liver transplantation in HCC patients. Both radioembolization and TACE represent potent treatment strategies.” (Benkö et al., 2022)

Die Kanadische HTA-Institution CDATH hat in ihrem Health Technology Review 2021 festgestellt: „Based on the evidence summarized within this report, TARE performed using 90Y microspheres appears to result in no differences in overall survival, progression-free survival, and tumour response when compared to sorafenib or TACE...” (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, 2021)

Im italienischen Review “Locoregional Treatments for Bridging and Downstaging HCC to Liver Transplantation” von 2021 wird zusammengefasst: “When used as initial downstaging therapy, TACE and Y90 RE showed similar performance. The comparison of the two techniques did not show any significant differences in terms of efficacy and downstaging rate (both more than 80%) as reported by the recent MERITS-LT multicenter study. However, it seems that Y90 RE allows better tumour local control to be achieved, since more completely necrotic tumour(s) (30.8% vs. 20.5%) and less tumours beyond Milan criteria (23.1% vs. 43.2%), as well as microvascular invasion (7.7% vs. 20.5%; all $p > 0.25$), were found at histopathological analysis of the explanted livers in the Y90 RE group.” (Crocetti et al., 2021)

Wir gehen auf Grund der bestehenden RCTs, der genannten Metaanalysen, den Studien sowie den neuen Leitlinien (AWMF, 2022; ESMO, 2018; Weber et al., 2022) davon aus, dass es sich bei der SIRT, um eine in die Versorgung eingeführte Methode handelt, deren Nutzen bereits nachgewiesen ist.

Alle vorhandenen RCTs und Metaanalysen zeigen die Non-Inferiority bezüglich Overall Survival, Time to Progression und Progression-free Survival der SIRT gegenüber der TACE.

Und die SIRT ist darüber hinaus weniger aufwändig und weniger invasiv für den Patienten, da die SIRT je nach uni- oder

bilobärem Ansatz im Allgemeinen in einer oder zwei Sitzungen durchgeführt wird, während die TACE mehrfach wiederholt wird (Kolligs et al., 2015; Pitton et al., 2015).

Diese Auffassung teilt auch die deutsche Krebsgesellschaft: „Ein Vorteil der SIRT gegenüber der transarteriellen Chemoembolisation ist, dass sie in der Regel als Einzelsitzung, d. h. im Rahmen eines einzelnen Krankenhausaufenthaltes und auch bei Patient*innen mit verschlossener Pfortader oder bei Gefäßinvasion(en) der HCC-Herde unter Umständen angewandt werden kann.“ (ONKO-Internetportal, 2022)

Dies führt in Studien zu einer besseren Lebensqualität der SIRT (TARE) Patienten. In einer prospektiv vergleichenden Studie von Salem et al. (2013) wird die Health-related Quality of Life als primärer Endpunkt erhoben. Hier wurde in den Bereichen „social well-being“ und „functional well-being“ für die SIRT Gruppe ein signifikanter Vorteil gezeigt.

Auch weitere Studien sollten bei der Entscheidung beachtet werden, gerade in Bezug auf die bessere Lebensqualität: „Comparison of health-related quality of life after transarterial chemoembolization and transarterial radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma“: „Conclusion: Neither TACE nor TARE showed a major decrease in QoL after first treatment. TACE showed a slightly but not significantly higher decrease, so this study is not clearly in favor for one treatment. But with the addition that TARE showed less decrease even in patients with higher tumor burden and lower baseline.“ (Kirchner et al., 2019)

und

„Intra arterial treatment of hepatocellular carcinoma: Comparison of MELD score variations between radio-embolization and chemo-embolization“
„Conclusion: Whereas performed in patients with higher tumor burden, SIRT resulted in lower degrees of liver function worsening as assessed using MELD score variations.“ (Delicque et al., 2019)

Daher sehen wir den Nutzen der SIRT (TARE) in der gegenständlichen Population als belegt an.

<p>2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum die MANDARIN-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und den Endpunkten nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern?</p>	<p>Aus unserer Sicht ist aus den zu erwartenden Ergebnissen der MANDARIN Studie, die sich lediglich durch eine geringfügig höhere Patientenzahl von der TRACE – Studie unterscheidet, kein signifikanter Erkenntnisgewinn in der oben genannten Fragestellung zu erwarten, da beide Studien bezüglich des Designs wie auch der zu messenden Effektgrößen weitgehend übereinstimmen.</p> <p>Gerade für die hier zugrunde liegende Betrachtung des „Bridging to transplant“ können keine weiteren Erkenntnisse erwartet werden, da das Studiendesign nicht auf eine Betrachtung des Bridging mittels SIRT versus TACE vor einer Transplantation abzielt.</p> <p>Zudem ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus asiatischen HCC Populationen auf kaukasische HCC Patienten nur sehr eingeschränkt gegeben: Die Tumoren von asiatischen HCC Patienten unterscheiden sich von kaukasischen HCC Patienten molekulargenetisch, ätiologisch sowie immunologisch signifikant. Dies hat Auswirkungen auf das Gesamtüberleben der HCC Patientenpopulationen (Duan et al., 2021; Le et al., 2017).</p>
<p>3. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus den oben genannten Studien in der Gesamtschau keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?</p>	<p>Die veröffentlichten Ergebnisse (inklusive der o.g. Metaanalysen) ermöglichen bereits die abschließende Einschätzung zum Nutzen der Methode, was die aktualisierten Leitlinien bereits berücksichtigen. Dort wird die TARE/SIRT der TACE gleichgestellt, oder ist überlegen (TRACE Studie (Dhondt et al., 2020)).</p>
<p>Medizinische Notwendigkeit</p>	<p>Einschätzung</p>
<p>4. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der SIRT in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit HCC ein?</p>	<p>Die SIRT wird in europäischen und nationalen Leitlinien empfohlen (siehe ergänzend zum ursprünglichen Erprobungsantrag die unter Punkt 1 genannten Leitlinien). Die Relevanz der Methode lässt sich u.a. anhand der aktuellen deutschen S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome darstellen. Dort empfehlen 36 Fachgesellschaften und Fachverbände die SIRT mit Empfehlungsgrad A bei Evidenzlevel 1: „Für das Bridging sollen Lokalablation, Resektion, oder transarterielle Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden.“(AWMF, 2022). TACE und TARE werden hier gleichgestellt und man kann beiden Verfahren somit eine gleiche Relevanz attestieren. Gerade um durch ein „Bridging“ dem Patienten bis zur Transplantation stabil zu halten, wird die SIRT (TARE) hier</p>

empfohlen. Somit schätzen wir die Relevanz hoch ein.

Anwendung in Deutschland:

Die selektive interne Radiotherapie mittels Yttrium-90 (90Y-SIRT) ist ein, je nach Anbieter, seit 2002, 2006 oder 2015 in Europa sowie in Deutschland zugelassenes Verfahren zur Behandlung von Lebertumoren.

Der OP-Schlüssel 8-530.45 („Selektive intravaskuläre Radionuklid-Therapie (SIRT) mit Yttrium-90-markierten Mikrosphären“) wurde von 2008 bis zum Jahr 2011 kodiert.

Der OP-Schlüssel 8-530.a5 („Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) mit Yttrium-90-markierten Mikrosphären“) besteht seit dem Jahr 2012, der zusätzliche OP-Schlüssel 8-530.a8 (Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie [SIRT] mit Holmium-166-markierten Mikrosphären) seit 2020.

Die zugeordnete DRG sowie das Zusatzentgelt sind seit Jahren für diese Behandlung im Fallpauschalenkatalog des InEK vorgesehen. Aktuell kommen die DRG H29Z mit der Beschreibung: „Bestimmte selektive Embolisation oder SIRT“ und das Zusatzentgelt ZE2021-65 zur Anwendung. Die Therapie konnte und kann also innerhalb des DRG-Systems regelgerecht nach den Kodierrichtlinien kodiert und erstattet werden. Seit 15 Jahren wird die 90Y-SIRT Therapie in über 60 Zentren in Deutschland über 1.000-mal im Jahr eingesetzt. (Krankenhaus-Statistik 2021).

Zudem gibt es mehrere Kriterien bei denen eine TACE kontraindiziert ist, beispielsweise eine Pfortaderinfiltration. Eine SIRT ist dagegen in einem solchen Fall eine probate Behandlungsoption (Garin et al., 2017).

Darüber hinaus müssen HCC-Patienten, die für eine Transplantation in Frage kommen, je nach geografischer Lage und Zugang zu Spenderorganen häufig lange Wartezeiten in Kauf nehmen, nachdem sie auf die Warteliste für eine Transplantation gesetzt wurden. In Deutschland kann von einer Wartezeit für eine Ersatz-Leber von 6 - 24 Monate ausgegangen werden (Bundesverband für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz - Info Gesundheit e.V.).

Frühere Berichte zeigten, dass das Risiko eines Abbruchs der Behandlung aufgrund einer Tumorprogression nach sechs Monaten bei 25 %, nach 12 Monaten bei 38 % und nach 18 Monaten bei bis zu 55,1 % lag

	(AASLD, 2018; Yao et al., 2004). Bei solchen Patienten können lokoregionale Therapien wie TACE und TARE eingesetzt werden, um die Tumorlast innerhalb der Kriterien zu halten, während auf eine Lebertransplantation gewartet wird, was als „Bridging to Transplant“ bekannt ist.
Voraussetzung und Anwendung	Einschätzung
5. Welche Voraussetzungen wie z.B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der SIRT zur Behandlung von HCC erfüllt sein?	<p>Wir verweisen auf die Vorgaben der medizinischen Fachgesellschaften und der Strahlenschutzkommission.</p> <p>Ein wichtiger Punkt aus unserer Sicht ist die personalisierte Dosimetrie. Diese führte zu 26.6 Monaten Overall Survival bei HCC Patienten verglichen mit 10.7 Monaten bei Standarddosimetrie (Garin et al., 2021).</p> <p>In diesem Zusammenhang soll auch auf die daraus folgende Publikation der „European Association of Nuclear Medicine“ zur Radioembolisation (SIRT) und der Dosimetrie hingewiesen werden: “EANM dosimetry committee series on standard operational procedures: a unified methodology for 99mTc-MAA pre- and 90Y peri-therapy dosimetry in liver radioembolization with 90Y microspheres” (Chiesa et al., 2021)</p>
Sonstige Aspekte	Einschätzung
6. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	<p>Unseres Erachtens ist die Formulierung „SIRT beim HCC“ in der Überschrift problematisch, da sie alle Tumorstadien sowie alle unterschiedlichen Anwendungen der Radioembolisation (SIRT/TARE) beim Leberzellkarzinom (HCC) umfasst. Bei den unterschiedlichen Tumorstadien sind auch verschiedene Vergleichstherapien in Betracht zu ziehen, Resektion, Ablation, systemische Therapien oder aber die TACE.</p> <p>Wir schlagen daher vor, die Indikation in diesem Erprobungsverfahren wie folgt zu definieren: Weder resezierbares noch abladiertes HCC, Stadien A und B beim “bridging to transplant”</p> <p>Hierbei ist die Anforderung an eine Erprobung eine „Gleichwertigkeit“ (clinically and statistically not inferior in effectiveness).</p>

Wir bitten darum, den Titel des Einschätzungserfahrens anzupassen.

Gesundheitsökonomischer Aspekt:

Auch aus ökonomischer Betrachtung ist die SIRT/ TARE als zu mindestens gleichwertig zur TACE zu betrachten. Folgend ein Auszug der Studien hierzu.

Zitat: "Economic evaluations of TARE for HCC treatment are heterogeneous. Overall, TARE is a cost-effective short- and long-term therapy for the treatment of intermediate-advanced HCC." (Alonso et al., 2022)

Zitat: "This study indicates that treatment with TheraSphere is a potentially cost-effective option for patients with early to intermediate stage HCC." (Manas et al., 2021)

Zitat: "Based on the consensus on OS and the number of procedures, the panelists assumed that TARE would be more cost-effective than DEB-TACE in most groups of TACE-naïve patients in intermediate stage and in those with a single tumor spanning a diameter above 5 cm." (Akarca et al., 2021)

References

AASLD (2018) 1: *AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma.*

Akarca, U. S., Akhan, O., Bilgiç, S., Bozkurt, M. F., Cantaşdemir, M., Çermik, T. F., Çakaloğlu, Y., Er, Ö., Ilgit, E., Kaya, G. Ç., Küçük, N. Ö., Numan, F., Parıldar, M. and Türkmen, C. (2021) 'The position of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads and yttrium-90 transarterial radioembolization in patients with hepatocellular carcinoma: Consensus statements from a Delphi-method expert panel in Turkey', *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*, vol. 27, no. 6, pp. 732–739.

Alonso, J. C., Casans, I., González, F. M., Fuster, D., Rodríguez, A., Sánchez, N., Oyagüez, I., Burgos, R., Williams, A. O. and Espinoza, N. (2022) 'Economic evaluations of radioembolization with Itrium-90 microspheres in hepatocellular carcinoma: a systematic review', *BMC Gastroenterology*, vol. 22, no. 1.

AWMF (2022) *AWMF-Registernummer: 032/053OL: S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome.*

Benkö, T., König, J., Theysohn, J. M., Schotten, C., Saner, F. H., Treckmann, J. and Radunz, S. (2022) 'Bridging treatment prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: radioembolization or transarterial chemoembolization?', *European journal of medical research*, vol. 27, no. 1, p. 74.

Brown, A. M., Kassab, I., Massani, M., Townsend, W., Singal, A. G., Soydal, C., Moreno-Luna, L., Roberts, L. R., Chen, V. L. and Parikh, N. D. (2022) 'TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta analysis', *Cancer medicine*.

Bundesverband für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz - Info Gesundheit e.V. (ed) *Info Organtransplantation: Wartezeit* [Online]. Available at <https://www.bgv-transplantation.de/wartezeit.html> (Accessed 12 December 2022).

Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) (2021) *Yttrium-90 Microspheres for Intermediate- or Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma: CADTH Health Technology Review*, Canadian Journal of Health Technologies.

Casadei Gardini, A., Tamburini, E., Iñarrairaegui, M., Frassinetti, G. L. and Sangro, B. (2018) 'Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials', *OncoTargets and therapy*, vol. 11, pp. 7315–7321.

Chiesa, C., Sjogreen-Gleisner, K., Walrand, S., Strigari, L., Flux, G., Gear, J., Stokke, C., Gabina, P. M., Bernhardt, P. and Konijnenberg, M. (2021) 'EANM dosimetry committee series on standard operational procedures: a unified methodology for 99mTc-MAA pre- and 90Y peri-therapy dosimetry in liver radioembolization with 90Y microspheres', vol. 8, no. 1, p. 77.

Crocetti, L., Bozzi, E., Scalise, P., Bargellini, I., Lorenzoni, G., Ghinolfi, D., Campani, D., Balzano, E., Simone, P. de and Cioni, R. (2021) 'Locoregional Treatments for Bridging and Downstaging HCC to Liver Transplantation', *Cancers*, vol. 13, no. 21, p. 5558.

Delicque, J., Hermida, M., Piron, L., Allimant, C., Belgour, A., Pageaux, G.-P., Ben Bouallegue, F., Assenat, E., Mariano-Goulart, D., Guiu, B. and Cassinotto, C. (2019) 'Intra arterial treatment of hepatocellular carcinoma: Comparison of MELD score variations between radio-embolization and chemo-embolization', *Diagnostic and interventional imaging*, vol. 100, no. 11, pp. 689–697 [Online]. DOI: 10.1016/j.diii.2019.05.006.

Dhondt, E., Hermie, L., Verhelst, X., Lambert, B. and Defreyne, L. (2020) '4:21 PM Abstract No. 307 Transarterial radioembolization versus drug-eluting beads chemoembolization for treatment of inoperable early and intermediate hepatocellular carcinoma: interim results of the randomized controlled TRACE trial', *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 31, no. 3, S140.

Duan, X., Cai, Y., He, T., Shi, X., Zhao, J., Zhang, H., Shen, Y., Zhang, H., Zhang, H., Duan, W., Jiang, B. and Mao, X. (2021) 'The effect of the TP53 and RB1 mutations on the survival of hepatocellular carcinoma patients with different racial backgrounds', *Journal of gastrointestinal oncology*, vol. 12, no. 4, pp. 1786–1796.

ESMO (2018): *Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*.

Garin, E., Rolland, Y., Pracht, M., Le Sourd, S., Laffont, S., Mesbah, H., Haumont, L.-A., Lenoir, L., Rohou, T., Brun, V. and Edeline, J. (2017) 'High impact of macroaggregated albumin-based tumour dose on response and overall survival in hepatocellular carcinoma patients treated with 90 Y-loaded glass microsphere radioembolization', *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, vol. 37, no. 1, pp. 101–110.

Garin, E., Tselikas, L., Guiu, B., Chalaye, J., Edeline, J., Baere, T. de, Assenat, E., Tacher, V., Robert, C., Terroir-Cassou-Mounat, M., Mariano-Goulart, D., Amadeo, G., Palard, X., Hollebecque, A., Kafrouni, M., Regnault, H., Boudjema, K., Grimaldi, S., Fourcade, M., Kobeiter, H., Vibert, E., Le Sourd, S., Piron, L., Sommacale, D., Laffont, S., Campillo-Gimenez, B., Rolland, Y., Robert, C. R., Pracht, M., Ardisson, V., Lenoir, L., Deschamps, F., Ducreux, M., Gelli, M., Cassinotto, C., Allimant, C., Bonnot-Lours, S., Marie, M., Itti, E., Lerman, L., Abulizi, M., Luciani, A., Costentin, C. E. and Milliner, M. (2021) 'Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial', *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, vol. 6, no. 1, pp. 17–29.

Kim, M. A., Jang, H., Choi, N. R., Nam, J. Y., Lee, Y. B., Cho, E. J., Lee, J.-H., Yu, S. J., Kim, H.-C., Chung, J. W., Yoon, J.-H. and Kim, Y. J. (2021) 'Yttrium-90 Radioembolization Is Associated with Better Clinical Outcomes in Patients with Hepatocellular Carcinoma Compared with Conventional Chemoembolization: A Propensity Score-Matched Study', *Journal of hepatocellular carcinoma*, Volume 8, pp. 1565–1577.

- Kirchner, T., Marquardt, S., Werncke, T., Kirstein, M. M., Brunkhorst, T., Wacker, F., Vogel, A. and Rodt, T. (2019) 'Comparison of health-related quality of life after transarterial chemoembolization and transarterial radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma', *Abdominal radiology (New York)*, vol. 44, no. 4, pp. 1554–1561.
- Kolligs, F. T., Bilbao, J. I., Jakobs, T., Iñarrairaegui, M., Nagel, J. M., Rodriguez, M., Haug, A., D'Avola, D., Op den Winkel, M., Martinez-Cuesta, A., Trumm, C., Benito, A., Tatsch, K., Zech, C. J., Hoffmann, R.-T. and Sangro, B. (2015) 'Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma: SIRTACE', *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, vol. 35, no. 6, pp. 1715–1721.
- Le, A. K., Zhao, C., Hoang, J. K., Tran, S. A., Chang, C. Y., Jin, M., Nguyen, N. H., Yasukawa, L. A., Zhang, J. Q., Weber, S. C., Garcia, G. and Nguyen, M. H. (2017) 'Ethnic disparities in progression to advanced liver disease and overall survival in patients with chronic hepatitis C: impact of a sustained virological response', *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 46, no. 6, pp. 605–616.
- Lemieux, S., Buies, A., F Turgeon, A., Hallet, J., Daigle, G., Côté, F. and Provencher, S. (2021) 'Effect of Yttrium-90 transarterial radioembolization in patients with non-surgical hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis', *PLoS one*, vol. 16, no. 3, e0247958.
- Manas, D., Bell, J. K., Mealing, S., Davies, H., Baker, H., Holmes, H. and Hubner, R. A. (2021) 'The cost-effectiveness of TheraSphere in patients with hepatocellular carcinoma who are eligible for transarterial embolization', *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 47, no. 2, pp. 401–408.
- ONKO-Internetportal (ed) (2022) *Therapie von Leberkrebs: Behandlungsmethoden bei Leberkrebs* [Online]. Available at <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/leberkrebs/therapie.html#SIRT> (Accessed 12 December 2022).
- Pitton, M. B., Kloeckner, R., Ruckes, C., Wirth, G. M., Eichhorn, W., Wörns, M. A., Weinmann, A., Schreckenberger, M., Galle, P. R., Otto, G. and Dueber, C. (2015) 'Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma', *Cardiovascular and interventional radiology*, vol. 38, no. 2, pp. 352–360.
- Salem, R., Gilbertsen, M., Butt, Z., Memon, K., Vouche, M., Hickey, R., Baker, T., Abecassis, M. M., Atassi, R., Riaz, A., Cella, D., Burns, J. L., Ganger, D., Benson, A. B. 3., Mulcahy, M. F., Kulik, L. and Lewandowski, R. (2013) 'Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization', *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, vol. 11, no. 10, 1358-1365.e1.
- Salem, R., Gordon, A. C., Mouli, S., Hickey, R., Kallini, J., Gabr, A., Mulcahy, M. F., Baker, T., Abecassis, M., Miller, F. H., Yaghamai, V., Sato, K., Desai, K., Thornburg, B., Benson, A. B., Rademaker, A., Ganger, D., Kulik, L. and Lewandowski, R. J. (2016) 'Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma', *Gastroenterology*, vol. 151, no. 6, 1155-1163.e2.
- Seinstra, B. A., Defreyne, L., Lambert, B., Lam, Marnix G E H, Verkooijen, H. M., van Erpecum, K. J., van Hoek, B., van Erkel, A. R., Coenraad, M. J., Al Younis, I., van Vlierberghe, H. and van den Bosch, M. A. A. J. (2012) 'Transarterial radioembolization versus chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma (TRACE): study protocol for a randomized controlled trial: TRACE', *Trials*, vol. 13, p. 144.
- Weber, M., Lam, M., Chiesa, C., Konijnenberg, M., Cremonesi, M., Flamen, P., Gnesin, S., Bodei, L., Kracmerova, T., Luster, M., Garin, E. and Herrmann, K. (2022) 'EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds', *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 49, no. 5, pp. 1682–1699.
- Yao, F. Y., Bass, N. M., Ascher, N. L. and Roberts, J. P. (2004) 'Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: lessons from the first year under the Model of End-Stage Liver Disease (MELD) organ

allocation policy', *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, vol. 10, no. 5, pp. 621–630.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) von he- patozellulären Karzinomen (HCC)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist im Rahmen eines Antrags auf Erprobung gemäß §137 e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuches (SGB V) zur Auffassung gelangt, dass der Nutzen der

Selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) von hepatozellulären Karzinomen (HCC)

zwar noch nicht hinreichend belegt ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Am 2. Dezember 2021 hat der G-BA beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V zur Erprobung dieser Methode aufzunehmen. Umfasst von diesem Beschluss sind Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B (Abk. für Barcelona Clinic Liver Cancer), die entweder bereits Transplantationskriterien erfüllen und mittels SIRT oder Transarterieller Chemoembolisation (TACE) auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden sollen (Bridging) oder die Transplantationskriterien nicht erfüllen und bei denen grundsätzlich eine Chance besteht, mittels SIRT oder TACE Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging). Eine Beschränkung auf eine bestimmte Art von Mikrosphären bei der SIRT erfolgte nicht.

Im Rahmen seiner Beratungen hat der G-BA die fünf nachfolgend aufgeführten randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) zur beratungsgegenständlichen Methode identifiziert:

- Studie TRACE (NCT01381211),
- Studie Pitton 2015 (NCT01798160),
- Studie PREMIERE (NCT00956930.),
- Studie SIRTACE (NCT00867750),
- Studie MANDARIN (NCT05016245).

Auf Basis der Ergebnisse aus den bereits vorliegenden Studien Trace, Pitton 2015, PREMIERE und SIRTRACE ist nicht erwartbar, dass im Rahmen einer Nutzenbewertung mit hinreichender Sicherheit abgeleitet werden kann, dass die SIRT einen mindestens vergleichbaren Nutzen wie die TACE (Transarterielle Chemoembolisation) aufweist.

Auf Grundlage des Studienprotokolls und Registereintrages zur laufenden MANDARIN-Studie erscheint dem G-BA mit Blick auf die Angaben zu Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und Endpunkten die Studie grundsätzlich geeignet zu sein, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Es ist erwartbar, dass die MANDARIN-Studie die noch vorhandene Wissenslücke zum Nutzen der Methode schließen kann, indem ihre Ergebnisse bei einer metaanalytischen Auswertung mit den Ergebnissen der vier RCTs (Trace, Pitton 2015, PREMIERE, SIRTRACE) grundsätzlich eine präzisere Schätzung des Gesamteffekts und damit in der Gesamtschau den Nutzen der

Fragebogen



beratungsgegenständlichen Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 14. Dezember 2022

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

Funktion des Einschätzenden

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

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

Fragebogen



Studienlage	Einschätzung
<p>1. Sind Ihnen weitere laufende Studien zum Einsatz der SIRT bei HCC über die vom G-BA oben genannten hinaus bekannt?</p>	<p>Die vom G-BA genannten Studien untersuchen SIRT gegenüber unterschiedlichen Methoden der transarteriellen Chemoembolisation. Weitere vergleichende Studien sind aktuell uns nicht bekannt.</p> <p>Weitere Studienaktivitäten sind entweder in Planung oder untersuchen derzeit die Kombination von SIRT mit Systemtherapien (z.B. Checkpoint-Inhibitor Therapie), eine personalisierte Dosimetrie im Rahmen der SIRT (z.B. Garin et al., Lancet Gastroenterol Hepatol 2021) bzw. eine Weiterentwicklung des eingesetzten Radionuklids über ⁹⁰Y hinaus (z.B. Reinders et al., J Nucl Med 2022).</p>
<p>2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum die MANDARIN-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und den Endpunkten nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern?</p>	<p>Die Mandarin-Studie ist eine in China durchgeführte Studie, die somit eine Studienpopulation einschliesst, die nicht unmittelbar mit westlichen Studienkollektiven verglichen werden kann. Z.B. besteht im asiatischen Raum ein überproportional hoher Anteil an Hepatitis B-induzierten HCCs mit abweichendem biologischem Verhalten gegenüber den in westlichen Kollektiven vorherrschenden Ätiologie der Erkrankung.</p> <p>Zusätzlich werden bzgl. der Einschlusskriterien das "China liver cancer staging System" (CNLC) verwendet und Patienten können auch eingeschlossen werden, wenn eine lokale anderweitige Therapie bzw. Operation vom Patienten nicht gewünscht wird.</p>

Fragebogen

	<p>Insgesamt wird durch die Mandarin-Studie keine wesentliche Veränderung der aus den bisherigen Studien vorliegenden Erkenntnisse für das Kollektiv in Deutschland erwartet.</p>
<p>3. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus den oben genannten Studien in der Gesamtschau keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?</p>	<p>Aktuell werden Weiterentwicklungen der bisherigen Konzepte untersucht, über das Vorgehen in den vom G-BA genannten Studien mit einem Vergleich zwischen SIRT und konventioneller TACE bzw. DEB-TACE hinaus. Beispielhaft können hierfür die Felder personalisierte Dosimetrie, alternative Radionuklide zu ⁹⁰Y bzw. Kombination mit Systemtherapie, insbesondere Checkpoint-Inhibition genannt werden (Literaturbeispiele s. unter 1.).</p>
<p>Medizinische Notwendigkeit</p>	<p>Einschätzung</p>
<p>4. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der SIRT in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit HCC ein?</p>	<p>Die aktuelle S3 Leitlinie zum HCC gibt hierfür einen Überblick:</p> <p>a) Lokoregionäre Therapie eines HCC innerhalb der Mailand-Kriterien auf der Warteliste für eine Lebertransplantation:</p> <p>Evidenzbasierte Empfehlung 3.44</p> <p><i>Für das Bridging sollen Lokalablation, Resektion oder transarterielle Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden.</i></p>

Im Hintergrundtext der Leitlinie wird hierzu erläutert, dass bisher für keine Methode ein Vorteil im Rahmen der Bridging-Therapie nachgewiesen ist, so dass die Methodenwahl von Tumorage, Tumorgöße, Leberfunktion und der lokalen Expertise abhängt.

b) Neoadjuvante Therapie vor einer Lebertransplantation

Konsensbasierte Empfehlung 3.47

Außerhalb der UCSF Kriterien kann bei Tumoren ohne extrahepatische Manifestation und ohne Makroinvasion von Gefäßen nach Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie eine Evaluation zur Lebertransplantation erwogen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.48

Für das Downstaging sollen entweder eine Lokalablation, eine Resektion oder ein transarterielles Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden.

Im Hintergrundtext wird hierzu erläutert, dass transarterielle Verfahren (TACE, TARE), ablative Therapien (RFA) und eine Leberresektion gleichermaßen effektiv beim Bridging und Downstaging zur Transplantation sind. Eine Literaturübersicht zum Thema Bridging-Therapie wird in der Leitlinie tabellarisch in Kapitel 6.1.1 (Tabelle 14) der Langversion gegeben. Darüber hinaus werden für die SIRT als Bridgingmethode die Arbeiten von Salem et al., Gastroenterol 2016 und von Ettore et al., World J Surg 2017 im Hintergrundtext der Leitlinie angegeben.

Fragebogen

	<p>c) Einsatz im intermediären HCC Stadium</p> <p>Evidenzbasierte Empfehlung 3.68</p> <p><i>Die TARE kann nach Beschluss des Tumorboards bei Patienten mit erhaltener Leber-funktion im intermediären HCC-Stadium anstelle einer TACE eingesetzt werden.</i></p> <p>Ergänzend wird hierzu im Hintergrundtext folgende Information gegeben: Die Möglichkeit zur Durchführung einer transarteriellen Therapie bei HCC ist von der Perfusion, der Anzahl und Größe der HCC-Herde abhängig. Prinzipiell gibt es aktuell einige Studien, die eine Vergleichbarkeit der TARE mit der TACE belegen – jedoch keine Überlegenheit eines der beiden Verfahren herausarbeiten konnten</p>
Voraussetzung und Anwendung	Einschätzung
<p>5. Welche Voraussetzungen wie z.B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der SIRT zur Behandlung von HCC erfüllt sein?</p>	<p>Die Therapieindikation soll in einem interdisziplinären Tumorboard gestellt werden, welches einen interventionellen Radiologen und in der Indikation erfahrenen Nuklearmediziner beinhaltet.</p> <p>Wie für die TACE und für andere lokalthérapeutische Verfahren sollten die in der S3-Leitlinie geforderten Nachsorge und Erfolgskontrollen durchgeführt werden:</p> <p>Empfehlung 3.71</p>

Fragebogen

	Die Verlaufskontrolle nach erfolgreicher lokaler Therapie soll im ersten Jahr alle 3 Monate und im zweiten Jahr alle 3-6 Monate mittels biphasischer CECT oder dynamischer MRT stattfinden.
Sonstige Aspekte	Einschätzung
6. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	Keine weiteren Angaben.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) von he- patozellulären Karzinomen (HCC)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist im Rahmen eines Antrags auf Erprobung gemäß §137 e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuches (SGB V) zur Auffassung gelangt, dass der Nutzen der

Selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) von hepatozellulären Karzinomen (HCC)

zwar noch nicht hinreichend belegt ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Am 2. Dezember 2021 hat der G-BA beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V zur Erprobung dieser Methode aufzunehmen. Umfasst von diesem Beschluss sind Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B (Abk. für Barcelona Clinic Liver Cancer), die entweder bereits Transplantationskriterien erfüllen und mittels SIRT oder Transarterieller Chemoembolisation (TACE) auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden sollen (Bridging) oder die Transplantationskriterien nicht erfüllen und bei denen grundsätzlich eine Chance besteht, mittels SIRT oder TACE Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging). Eine Beschränkung auf eine bestimmte Art von Mikrosphären bei der SIRT erfolgte nicht.

Im Rahmen seiner Beratungen hat der G-BA die fünf nachfolgend aufgeführten randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) zur beratungsgegenständlichen Methode identifiziert:

- Studie TRACE (NCT01381211),
- Studie Pitton 2015 (NCT01798160),
- Studie PREMIERE (NCT00956930.),
- Studie SIRTACE (NCT00867750),
- Studie MANDARIN (NCT05016245).

Auf Basis der Ergebnisse aus den bereits vorliegenden Studien Trace, Pitton 2015, PREMIERE und SIRTRACE ist nicht erwartbar, dass im Rahmen einer Nutzenbewertung mit hinreichender Sicherheit abgeleitet werden kann, dass die SIRT einen mindestens vergleichbaren Nutzen wie die TACE (Transarterielle Chemoembolisation) aufweist.

Auf Grundlage des Studienprotokolls und Registereintrages zur laufenden MANDARIN-Studie erscheint dem G-BA mit Blick auf die Angaben zu Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und Endpunkten die Studie grundsätzlich geeignet zu sein, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Es ist erwartbar, dass die MANDARIN-Studie die noch vorhandene Wissenslücke zum Nutzen der Methode schließen kann, indem ihre Ergebnisse bei einer metaanalytischen Auswertung mit den Ergebnissen der vier RCTs (Trace, Pitton 2015, PREMIERE, SIRTRACE) grundsätzlich eine präzisere Schätzung des Gesamteffekts und damit in der Gesamtschau den Nutzen der

Fragebogen



beratungsgegenständlichen Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 14. Dezember 2022

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

Funktion des Einschätzenden

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

Leistungserbringer (OÄ HCC- und Lebertransplantationsambulanz des Klinikums rechts der Isar, München) und Mitglied des Wissenschaftlichen Komitees der Deutschen Leberstiftung

Fragebogen

Studienlage	Einschätzung
<p>1. Sind Ihnen weitere laufende Studien zum Einsatz der SIRT bei HCC über die vom G-BA oben genannten hinaus bekannt?</p>	<p>Bereits publiziert DOSISPHERE-01 (Garin et al., Lancet Gastroenterol Hepatol 2021, NCT02582034, DOI: https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30290-9) zeigt die höhere Effektivität einer personalisierten Dosimetrie.</p> <p>Aktuelle Studien fokussieren auf eine Verbesserung der Dosimetrie, nicht aber auf einen Vergleich mit der Transarteriellen Chemoembolisation (z.B. rekrutierende Studien NCT05114148, NCT05114148)</p>
<p>2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum die MANDARIN-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und den Endpunkten nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern?</p>	<p>Studienpopulation: unizentrische Studie in chinesischem Kollektiv (China, Jiangsu), das sich in der Ätiologie (hauptsächlich HBV) vom europäischen Kollektiv (Genese: Alkohol, NASH, HCV, HBV) unterscheidet. Die untersuchte Studienpopulation wird voraussichtlich einen geringeren Anteil von Patienten mit Leberzirrhose aufweisen, so dass insbesondere hinsichtlich der Lebertoxizität (höher bei Vorliegen einer Zirrhose) Unterschiede zu erwarten sind. Sonstige Einschlusskriterien scheinen geeignet zu sein.</p> <p>Prüfintervention: Das Dosimetrie-Konzept ist aus der Datenbank (clinicaltrials.gov) für die SIRT leider nicht ersichtlich, daher könnten auch hier Einschränkungen bestehen.</p>

Fragebogen

<p>3. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus den oben genannten Studien in der Gesamtschau keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?</p>	<p>Das in den oben genannten Studien untersuchte Dosimetriekonzept (meist Behandlung eines Leberlappens) unterscheidet sich von der selektiven Therapie eines Tumorherdes (personalisierte Dosimetrie), die aktuell angewendet wird, deutlich. Es ist von einem besseren Ansprechen (Garin et al., Lancet Gastroenterol Hepatol 2021, DOI: https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30290-9) bei der Verwendung einer individualisierten Dosimetrie auszugehen ebenso wie von einer verminderten Toxizität</p>
<p>Medizinische Notwendigkeit</p>	<p>Einschätzung</p>
<p>4. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der SIRT in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit HCC ein?</p>	<p>Sehr hoch. Insbesondere für Patienten mit singulären, großen Tumoren und Invasion eines Portalvenenastes ist die SIRT – nicht aber die TACE – gut geeignet. Durch das Konzept der SIRT-Segmentektomie oder SIRT-Lobektomie kann ein sehr gutes Tumorsprechen erzielt werden (LEGACY-trial, Salem et al. Hepatology 2021) https://doi.org/10.1002/hep.31819).</p> <p>Die SIRT stellt ein ergänzendes lokoregionäres Verfahren zur TACE dar, das insbesondere bei größeren singulären Tumoren Anwendung findet. Es bestehen Überlappungen bei der Indikation, jedoch auch Unterschiede bei der Therapieindikation (multilokuläre, kleinere Tumore eher TACE; größere singuläre Tumor eher SIRT; bei Portalveneninvasion nur SIRT (Garin et al. 2019, doi: 10.1053/j.semnuclmed.2019.01.006., keine TACE)). Hierbei ist die jeweilige Therapie auch von der zentrumsspezifischen Expertise bei den einzelnen lokoregionären Therapieoptionen abhängig. Aufgrund dieser Unterschiede ist ein abschließender Vergleich</p>

Fragebogen

	<p>zwischen TACE und SIRT nur eingeschränkt möglich und die Aussagekraft kontrollierter, randomisierter Studien (wie oben genannt) beschränkt.</p> <p>Unabhängig von Phase III-Studien wird die SIRT in zahlreichen Leitlinien (DGVS, EASL, ESMO, AASLD) und Consensus-Papern empfohlen auf der Basis von Phase II-Studien und retrospektiven Analysen (update 2022: Reig et al., J Hepatol 2022, DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.018). Die Notwendigkeit einer Erprobungsstudie sollte vor dem Hintergrund dieser bereits verfügbaren Daten, auch wenn es sich bei diesen nicht um randomisiert kontrollierte Phase III-Studien handelt, diskutiert werden.</p>
Voraussetzung und Anwendung	Einschätzung
<p>5. Welche Voraussetzungen wie z.B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der SIRT zur Behandlung von HCC erfüllt sein?</p>	<p>Aufgrund der Erfordernisse an eine personalisierte Dosimetrie sollte die SIRT nur an Zentren mit ausreichend Erfahrung im Bereich der transarteriellen Radioembolisation erfolgen: mind. 15 SIRT pro Jahr, produktspezifische Expertise und produktspezifische Dosimetrieschulung erforderlich. Interventionelle Radiologie mit DEGIR Stufe 2, Modul D. Indikationsstellung durch interdisziplinäres Tumorboard mit Leitlinien-gestützter Therapieempfehlung. Eine SIRT-Therapie bei einer Tumorlast >50% der Leber sollte nicht erfolgen.</p>
Sonstige Aspekte	Einschätzung
<p>6. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.</p>	<p>Konzept der personalisierten Dosimetrie ist eine neuere Weiterentwicklung der SIRT, die in den oben genannten Studien nicht adressiert wird.</p>

Fragebogen

	<p>Ein direkter Vergleich zur TACE ist nur eingeschränkt möglich. Eine Bewertung der SIRT aufgrund der vorliegenden Studien ist daher nicht immer sinnvoll.</p> <p>Die im Eingangstext erwähnte Beschränkung der Anwendung der SIRT auf Patienten vor Lebertransplantation ist nicht sinnvoll, da die SIRT auch bei Patienten ohne LTX-Möglichkeit (aufgrund von Alter, Co-Morbiditäten entfällt die Möglichkeit einer Transplantation für die Mehrzahl der Patienten im Stadium BCLC A/B) einen wichtigen Stellenwert hat. Die SIRT sollte daher unabhängig vom einer geplanten LTX bei allen für die Therapie geeigneten Patienten evaluiert/bewertet werden.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) von he- patozellulären Karzinomen (HCC)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist im Rahmen eines Antrags auf Erprobung gemäß §137 e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuches (SGB V) zur Auffassung gelangt, dass der Nutzen der

Selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) von hepatozellulären Karzinomen (HCC)

zwar noch nicht hinreichend belegt ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Am 2. Dezember 2021 hat der G-BA beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V zur Erprobung dieser Methode aufzunehmen. Umfasst von diesem Beschluss sind Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B (Abk. für Barcelona Clinic Liver Cancer), die entweder bereits Transplantationskriterien erfüllen und mittels SIRT oder Transarterieller Chemoembolisation (TACE) auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden sollen (Bridging) oder die Transplantationskriterien nicht erfüllen und bei denen grundsätzlich eine Chance besteht, mittels SIRT oder TACE Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging). Eine Beschränkung auf eine bestimmte Art von Mikrosphären bei der SIRT erfolgte nicht.

Im Rahmen seiner Beratungen hat der G-BA die fünf nachfolgend aufgeführten randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) zur beratungsgegenständlichen Methode identifiziert:

- Studie TRACE (NCT01381211),
- Studie Pitton 2015 (NCT01798160),
- Studie PREMIERE (NCT00956930.),
- Studie SIRTACE (NCT00867750),
- Studie MANDARIN (NCT05016245).

Auf Basis der Ergebnisse aus den bereits vorliegenden Studien Trace, Pitton 2015, PREMIERE und SIRTRACE ist nicht erwartbar, dass im Rahmen einer Nutzenbewertung mit hinreichender Sicherheit abgeleitet werden kann, dass die SIRT einen mindestens vergleichbaren Nutzen wie die TACE (Transarterielle Chemoembolisation) aufweist.

Auf Grundlage des Studienprotokolls und Registereintrages zur laufenden MANDARIN-Studie erscheint dem G-BA mit Blick auf die Angaben zu Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und Endpunkten die Studie grundsätzlich geeignet zu sein, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Es ist erwartbar, dass die MANDARIN-Studie die noch vorhandene Wissenslücke zum Nutzen der Methode schließen kann, indem ihre Ergebnisse bei einer metaanalytischen Auswertung mit den Ergebnissen der vier RCTs (Trace, Pitton 2015, PREMIERE, SIRTRACE) grundsätzlich eine präzisere Schätzung des Gesamteffekts und damit in der Gesamtschau den Nutzen der

Fragebogen



beratungsgegenständlichen Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 14. Dezember 2022

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

Funktion des Einschätzenden

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

Hersteller

Sirtex Medical Europe GmbH
Joseph-Schumpeter-Allee 33
53227 Bonn

Kontakt:

Steffen Kruse – Senior Reimbursement and Market Access Manager
steffen.kruse@sirtex.com

Fragebogen



Studienlage	Einschätzung
<p>1. Sind Ihnen weitere laufende Studien zum Einsatz der SIRT bei HCC über die vom G-BA oben genannten hinaus bekannt?</p>	<p>Ja, uns sind laufende und auch veröffentlichte klinische Studien und Register bekannt, die einen Einfluss auf die in diesem Prozess zu bewertende Methode haben werden.</p> <p>1. Selektive Interne Strahlentherapie (SIRT) mit SIR-Spheres® Y-90 Harz-Mikrosphären auf DoR & ORR bei Patienten mit inoperablem Leberzellkarzinom (DOORwaY90)¹</p> <p>ClinicalTrials.gov-Kennung: NCT04736121 Status: Rekrutierend Voraussichtliches Abschlussdatum der Studie: März 2024</p> <p>Hierbei handelt es sich um eine von Sirtex gesponserte prospektive Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von SIRT unter Verwendung von SIR-Spheres Y-90 Harz-Mikrosphären als Erstlinienbehandlung zur lokalen Kontrolle von HCC bei Patienten mit Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) im Stadium A, B1, B2 und C. Die Studie wird 100 Patienten an mehreren Standorten in den USA rekrutieren.</p>

Diese Studie ist von großer Bedeutung, da alle Patienten mit modernsten Techniken behandelt werden, einschließlich personalisierter Dosimetrie, um die Dosis für den Tumor zu maximieren und gleichzeitig die Belastung des gesunden Lebergewebes zu minimieren. Außerdem wird die Studie ausschließlich in Zentren durchgeführt, die auf die Durchführung von SIRT spezialisiert sind und lange Erfahrung mit der SIRT haben.

2. Europäisches SIR-Spheres-Chirurgie-Register (ESSURE)²

ClinicalTrials.gov-Kennung: NCT03912844

Status: Rekrutierend

Voraussichtliches Abschlussdatum der Studie: Juni 2024

Eine sekundäre Leberresektion nach SIRT könnte möglich werden. Die SIRT könnte auch als Überbrückungs-, Downsizing- oder Downstaging-Therapie vor einer Lebertransplantation in Frage kommen. Dies ist ein wertvoller Beitrag zur Forschungsfrage dieses Bewertungsverfahrens, da es um die zu bewertende Population geht.

Ziel des Europäischen SIR-Spheres-Registers - ESSURE - ist es Versorgungsdaten zur klinischen Anwendung von Leberresektion und Lebertransplantation nach SIRT mit SIR-Spheres Y-90 Harz Mikrosphären zu generieren und die Patientenselektion für diese Therapiestrategie zu optimieren.

Diese Studie wird als prospektives Beobachtungsregister an mehreren Standorten in Deutschland durchgeführt.

3. Yttrium-Y-90-Harz-Mikrosphären Datenerhebung bei inoperablem Leberkrebs: die RESIN-Studie (RESIN)³

ClinicalTrials.gov-Kennung: NCT02685631

Status: Abgeschlossen

Das Hauptziel des RESIN-Registers besteht darin, das Ansprechen auf die Therapie anhand objektiver Kriterien wie den modifizierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST) oder der European Association for Study of the Liver (EASL) zu bewerten. Welche Ansprechkriterien verwendet werden, hängt von der behandelten Tumorart und den lokalen Richtlinien ab, da es sich um ein Register und nicht um eine formelle Forschungsstudie handelt. Zu den sekundären Kriterien gehören das Gesamtüberleben, die Zeit bis zur Progression (TTP) und die Toxizität.

Fragebogen

Es wurden Daten zum HCC veröffentlicht, die zeigen, welche Ergebnisse die SIRT mit SIR-Spheres Y-90 Harz Mikrosphären nach BCLC-Stadium⁴ in der Praxis erzielt hat

4. CIRSE-Register für SIR-Sphären-Therapie (CIRT)⁵

ClinicalTrials.gov-Kennung: NCT02305459

Status: Abgeschlossen

Das CIRSE-Register für die SIR-Spheres-Therapie (CIRT) ist eine Phase-4-Beobachtungsstudie, die darauf abzielt, robuste Daten über die klinische Praxis der Radioembolisation mit SIR-Spheres-Mikrosphären zu sammeln. Daten zum Überleben and Nebenwirkungen wurden erhoben, ebenso Daten zur Lebensqualität unter Verwendung des Fragebogens QLQ-C30 mit seinem Modul für das hepatozelluläre Karzinom (entwickelt und verifiziert von der European Organisation of Research and Treatment of Cancer (EORTC)).

Es wurden bereits Gesamtdaten zu einer Reihe von Tumorarten veröffentlicht⁶

Ein ausführlicheres Manuskript, das sich auf die Patientenpopulation mit HCC konzentriert, ist in Vorbereitung. Darüber hinaus wurde auch die Behandlungsabsicht erfasst, was sehr wertvolle Daten zu den Patienten liefern wird, bei denen eine Verkleinerung des Tumors oder eine Überbrückung bis zur Transplantation angestrebt wurde.

5. **TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta analysis⁷**

Diese Meta-Analyse inkludiert 2.465 Patienten aus 17 Studien und untersucht die Fragestellung, die in diesem Verfahren behandelt werden soll. Die „Time-to-Progression“ ist bei SIRT mit 17.5 Monaten deutlich länger als bei der TACE mit 9.8 Monaten.

Diese Veröffentlichung berücksichtigt zwar ebenfalls noch nicht das Thema personalisierte Dosimetrie, liefert aber wichtige Erkenntnisse für dieses Verfahren.



6. Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials⁸

Ziel dieser Studie war es, klinisch relevante Ergebnisse nach transarterieller Chemoembolisation (TACE) und transarterieller Radioembolisation (TARE) bei Patienten mit inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC) zu vergleichen, wobei ausschließlich prospektive, randomisierte klinische Studien als Informationsquelle herangezogen wurden. Dies liefert wertvolle Erkenntnisse für dieses Bewertungsverfahren. Bereits heute liegen somit ausreichend Daten vor, den Nutzen der SIRT abschließend zu bewerten.

Das Gesamtüberleben nach 1 Jahr war zwischen den beiden Behandlungsgruppen ähnlich (OR =1,31, 95% CI: 0,56-3,04, P=0,53). Auch das progressionsfreie Überleben nach 1 Jahr unterschied sich statistisch nicht zwischen den beiden Behandlungsgruppen (OR =0,23, 95% CI: 0,02-2,45, P=0,22). Obwohl sich in der TARE-Gruppe ein höherer Anteil der Patienten einer Transplantation unterzog (30 % gegenüber 20,8 %), war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant (OR =0,68, 95 % CI: 0,23-2,01; P=0,49).

Fragebogen

2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum die MANDARIN-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und den Endpunkten nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern?

Wir begrüßen den Vorschlag einer Meta-Analyse, sprechen uns aber dagegen aus, die Evidenzlücke auf Basis von Daten der MANDARIN-Studie zu schließen. Darüber hinaus empfehlen wir die Einbeziehung der in Frage 1 genannten Evidenzen in die Meta-Analyse.

Wir sind dabei der begründeten Auffassung, dass die Verwendung der MANDARIN-Studie zur Bewertung des Nutzens von SIRT in Deutschland Limitationen unterliegt, die für die Bewertung kritisch zu sehen sind. Dies bezieht sich zunächst auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse aus China auf das deutsche Gesundheitswesen.

- Die untersuchten Populationen und die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland unterscheiden sich erheblich, da die Ätiologie des Leberzellkarzinoms im asiatischen Raum eine andere ist. Die Ätiologie des hepatozellulären Karzinoms (HCC) in China ist meist viral und mit Hepatitis B assoziiert, während in Deutschland Alkoholmissbrauch und Hepatitis C die Hauptrisikofaktoren sind.⁹ Dies ist allgemein bekannt, und bei der Entwicklung von systemischen Behandlungen für HCC wird diese geografische Charakteristik respektiert und in das Design des klinischen Studienprogramms integriert. So hat etwa die Bayer AG zwei verschiedene Studien (SHARP¹⁰ und APAC¹¹) in den verschiedenen Regionen mit Sorafenib (Nexavar®) durchgeführt und dabei unterschiedliche Ergebnisse erzielt.

Roche trug diesen geografischen Unterschieden Rechnung, indem es in der IMBRAVE 150-Studie eine Stratifizierung nach Asien und dem Rest der Welt vornahm.¹²

Fragebogen

	<ul style="list-style-type: none"> • Der mögliche Einfluss des Anwenders auf das Behandlungsergebnis ist nicht zu vernachlässigen, da es sich um einen patientenspezifischen Eingriff handelt. Die Unterschiede in der Erfahrung der Zentren, die SIRT durchführen, sind besonders groß zwischen China und Deutschland. In China ist die Erfahrung mit der Durchführung von SIRT-Verfahren weitaus geringer. • Die Studie umfasst nur eines der drei in Deutschland verwendeten SIRT-Produkte, und die Ergebnisse lassen sich nicht oder nicht ohne weiteres auf die anderen Produkte übertragen.
<p>3. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus den oben genannten Studien in der Gesamtschau keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?</p>	<p>Die veröffentlichten Ergebnisse (inklusive der o.g. Metaanalysen) ermöglichen bereits die abschließende Einschätzung zum Nutzen der Methode, was die aktualisierten Leitlinien bereits berücksichtigen. Dort wird die TARE/SIRT der TACE gleichgestellt, oder ist überlegen.</p>
<p>Medizinische Notwendigkeit</p>	<p>Einschätzung</p>
<p>4. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der SIRT in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit HCC ein?</p>	<p>Wir schätzen die Relevanz der SIRT in der Versorgung des HCC als sehr hoch ein.</p>

Fragebogen

	<p>Die Rolle der SIRT in der klinischen Praxis wurde innerhalb des letzten Jahrzehnts stetig ausgeweitet. Vor etwa zehn Jahren war die wissenschaftliche Evidenz nur bedingt ausreichend, um Leitlinienempfehlungen zum Einsatz der SIRT in der Indikation HCC auszusprechen^{14,15}. Zunächst empfohlen die Leitlinien einen Einsatz der SIRT im fortgeschrittenen¹⁶ und im intermediären HCC-Stadium¹⁷, teilweise war die SIRT kein Bestandteil der Leitlinien. Nach den jüngsten Aktualisierungen diverser nationaler und internationaler Leitlinien wird SIRT seither auch in früheren HCC-Stadien empfohlen und stellt nun nicht mehr nur eine letzte Therapieoption in der Palliativversorgung dar^{18,19}.</p> <p>Die SIRT ist Bestandteil folgender Europäischer Leitlinien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) S3 Leitlinie Deutschland 2022 (BCLC A+B)¹⁸ 2) BCLC 2022 (BCLC A+B)¹⁹ 3) ESMO 2021 (BCLC 0,A,B,C)²⁰ 4) EASL (frühes und fortgeschrittenes Stadium)¹⁶
<p>Voraussetzung und Anwendung</p>	<p>Einschätzung</p>
<p>5. Welche Voraussetzungen wie z.B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der SIRT zur Behandlung von HCC erfüllt sein?</p>	<p>SIRT ist eine sehr individuelle Therapie, keine Standardbehandlung, die Ergebnisqualität ist stark abhängig von den Qualitätsanforderungen und der Erfahrung des behandelnden Teams.</p> <p>Nötige Strukturqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interdisziplinäres Team zur Therapieplanung

Fragebogen

	<ul style="list-style-type: none">- Strahlenschutzbereich zum Umgang und Lagerung von radioaktivem Material- Angiografie Raum (möglichst mit Cone Beam CT)- SPECT-CT in der Nuklearmedizin, im Idealfall auch PET-CT für post SIRT-Bildgebung und Dosimetrie Verifikation <p>Prozessqualität:</p> <ul style="list-style-type: none">- Umgangsgenehmigung für Yttrium-90- Möglichkeit der Hospitalisierung 48-Stunden post SIRT zur Überwachung gemäß Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin²¹- Schulung aller Beteiligten (Nuk, IR, MTA, MPE) durch Hersteller z.B. durch Sirtex TEC-Programm <p>Ergebnisqualität:</p> <ul style="list-style-type: none">- Individuelle Dosisberechnung unter Mitwirkung eines Medizinphysikexperten zur optimalen und personalisierten Therapie → Optimale Dosimetrie, um die optimale Dosis auf die Läsionen zu erreichen und das gesunde Lebergewebe zu schonen <p>Qualifikationen:</p> <ul style="list-style-type: none">- Nuklearmediziner mit Fachkunde „Therapie“- Durch Herstellerfirma erfolgreich geschulter Interventioneller Radiologe mit Fachkunde „Strahlenschutz“ (Proktoring)- Medizinphysikexperte mit Fachkunde „Nuklearmedizin“
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p>Ein weiterer wichtiger Punkt aus unserer Sicht ist die personalisierte Dosimetrie. Diese führte zu 26.6 Monaten Overall Survival bei HCC Patienten verglichen mit 10.7 Monaten bei Standarddosimetrie.¹³</p>
Sonstige Aspekte	Einschätzung
<p>6. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.</p>	<p>Sirtex unterstützt den Vorschlag, den Nutzen der SIRT durch eine Meta-Analyse zu bewerten. Dennoch regen wir Änderungen an der vom G-BA vorgeschlagenen Strategie an.</p> <p>Die bisher veröffentlichten Daten zur SIRT (inklusive der o.g. zu ergänzenden Metaanalysen und Registern) ermöglichen bereits die abschließende Einschätzung zum Nutzen der Methode, was die aktualisierten Leitlinien bereits berücksichtigen. Dort wird die TARE/SIRT der TACE gleichgestellt. Ein Warten auf die MANDARIN Studien Ergebnisse ist aus unserer Sicht somit nicht notwendig.</p> <p>Weiterhin sind Inhalt und Reichweite des Beschlusses unklar. Ausweislich der Vorbemerkung zu diesem Fragebogen sollen vom Beschluss Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B (Abk. für Barcelona Clinic Liver Cancer) erfasst sein, die entweder bereits Transplantationskriterien erfüllen und mittels SIRT oder Transarterieller Chemoembolisation (TACE) auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden sollen (Bridging) oder die Transplantationskriterien nicht erfüllen und bei de-</p>

Fragebogen

	<p>nen grundsätzlich eine Chance besteht, mittels SIRT oder TACE Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging). Eine derartige Einschränkung aber findet sich weder im Beschluss vom 27.10.2022, noch in jenem vom 02.12.2021. Dort wird nämlich nur auf die Bewertung des Nutzens der „selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) von hepatozellulären Karzinomen“ Bezug genommen.</p> <p>Unseres Erachtens ist die Formulierung „SIRT beim HCC“ in der Überschrift problematisch, da sie alle Tumorstadien sowie alle unterschiedlichen Anwendungen der Radioembolisation (SIRT/TARE) beim Leberzellkarzinom (HCC) umfasst. Bei den unterschiedlichen Tumorstadien sind auch verschiedene Vergleichstherapien in Betracht zu ziehen, Resektion, Ablation, systemische Therapien oder aber die TACE.</p> <p>Ebenso waren die vom G-BA identifizierten Studien nicht explizit dazu „designt“ den Nutzen der hier vom G-BA vorgeschlagenen Indikation zu bewerten. Die Definition der Indikation bzw. Population sollte zwingend gemeinsam mit den Herstellern und den Fachgesellschaften neu definiert werden. Wir stimmen generell überein, dass die SIRT in den BCLC Stadien A und B bewertet werden sollte.</p> <p>Ebenso möchten wir an dieser Stelle explizit auf die gute Verträglichkeit der SIRT und der damit verbundenen guten Lebensqualität hinweisen. Insbesondere Salem²² et al. und Kolligs²³ et al. gehen auf dieses Thema in ihren Studien ein, auch im direkten Vergleich zur TACE. Dies ist ein sehr wichtiger Punkt für Patienten mit HCC. In diesem Zusammenhang</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p>verweisen wir zusätzlich auf eine Patienten-Präferenzen Studie²⁴, die die gute Lebensqualität als Präferenz der Patienten herausgearbeitet hat.</p> <p>Schlussendlich verbleiben erhebliche Unklarheiten dahingehend, wie der tatsächliche Nutzen der Methode auf der Grundlage der derzeit verfügbaren Evidenz bewertet werden soll.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) von he- patozellulären Karzinomen (HCC)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist im Rahmen eines Antrags auf Erprobung gemäß §137 e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuches (SGB V) zur Auffassung gelangt, dass der Nutzen der

Selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) von hepatozellulären Karzinomen (HCC)

zwar noch nicht hinreichend belegt ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Am 2. Dezember 2021 hat der G-BA beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V zur Erprobung dieser Methode aufzunehmen. Umfasst von diesem Beschluss sind Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B (Abk. für Barcelona Clinic Liver Cancer), die entweder bereits Transplantationskriterien erfüllen und mittels SIRT oder Transarterieller Chemoembolisation (TACE) auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden sollen (Bridging) oder die Transplantationskriterien nicht erfüllen und bei denen grundsätzlich eine Chance besteht, mittels SIRT oder TACE Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging). Eine Beschränkung auf eine bestimmte Art von Mikrosphären bei der SIRT erfolgte nicht.

Im Rahmen seiner Beratungen hat der G-BA die fünf nachfolgend aufgeführten randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) zur beratungsgegenständlichen Methode identifiziert:

- Studie TRACE (NCT01381211),
- Studie Pitton 2015 (NCT01798160),
- Studie PREMIERE (NCT00956930.),
- Studie SIRTACE (NCT00867750),
- Studie MANDARIN (NCT05016245).

Auf Basis der Ergebnisse aus den bereits vorliegenden Studien Trace, Pitton 2015, PREMIERE und SIRTRACE ist nicht erwartbar, dass im Rahmen einer Nutzenbewertung mit hinreichender Sicherheit abgeleitet werden kann, dass die SIRT einen mindestens vergleichbaren Nutzen wie die TACE (Transarterielle Chemoembolisation) aufweist.

Auf Grundlage des Studienprotokolls und Registereintrages zur laufenden MANDARIN-Studie erscheint dem G-BA mit Blick auf die Angaben zu Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und Endpunkten die Studie grundsätzlich geeignet zu sein, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Es ist erwartbar, dass die MANDARIN-Studie die noch vorhandene Wissenslücke zum Nutzen der Methode schließen kann, indem ihre Ergebnisse bei einer metaanalytischen Auswertung mit den Ergebnissen der vier RCTs (Trace, Pitton 2015, PREMIERE, SIRTRACE) grundsätzlich eine präzisere Schätzung des Gesamteffekts und damit in der Gesamtschau den Nutzen der

Fragebogen



beratungsgegenständlichen Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 14. Dezember 2022

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

Funktion des Einschätzenden

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

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.

Fragebogen



Präambel:

Die Stellungnahme zu den vom G-BA versandten Fragebogen wurde von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin bearbeitet und inhaltlich auch mit der Deutschen Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DEGIR) und der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) gemeinsam konsentiert.

Ergänzend wird darauf hingewiesen, dass sich im wissenschaftlichen und klinischen Sprachgebrauch für die transarterielle Radioembolisation das Akronym „TARE“ während der letzten Jahre durchgesetzt hat. Dennoch wird in der Beantwortung der Fragen neben „TARE“ auch „SIRT“ verwendet, da diese Abkürzung auch vom G-BA verwendet wird.

Fragebogen

Studienlage	Einschätzung
<p>1. Sind Ihnen weitere laufende Studien zum Einsatz der SIRT bei HCC über die vom G-BA oben genannten hinaus bekannt?</p>	<p>Der G-BA bezieht sich im Anschreiben des Einschätzungsverfahrens auf die folgenden RCTs:</p> <ul style="list-style-type: none">- Studie TRACE (NCT01381211) (Dhondt et al., 2020; Seinstra et al., 2012),- Studie Pitton 2015 (NCT01798160) (Pitton et al., 2015),- Studie PREMIERE (NCT00956930.) (Salem et al., 2016),- Studie SIRTACE (NCT00867750) (Kolligs et al., 2015) <p>Dem ursprünglichen Erprobungsantrag war außerdem die folgende Metaanalyse angefügt, die sich nicht in der Liste der für das Einschätzungsverfahren relevanten Studien befindet:</p> <p>„Effect of Yttrium-90 transarterial radioembolization in patients with nonsurgical hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis“ (Lemieux et al., 2021)</p> <p>Über drei der genannten Studien existierte zudem schon eine Metaanalyse, welche die beiden Verfahren als gleichwertig betrachtet:</p> <p>„Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials“ (Casadei Gardini et al., 2018)</p> <p>Nach der Antragseinreichung wurde eine weitere Metaanalyse mit 2465 eingeschlossenen Patienten veröffentlicht, welche ebenfalls eine Gleichwertigkeit bescheinigt:</p> <p>„TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta analysis“ (Brown et al., 2022)</p> <p>Weiterhin gibt es eine Propensity Score-Matched-Studie aus Dezember 2021: „Yttrium-90 Radioembolization Is Associated with Better Clinical Outcomes in</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>Patients with Hepatocellular Carcinoma Compared with Conventional Chemoembolization: A Propensity Score-Matched Study” (Kim et al., 2021)</p> <p>In einer deutschen Analyse von 2022 wurden prospektive Daten von 131 Patienten betrachtet, die einer Lebertransplantation unterzogen wurden.</p> <p>“Conclusions: Intraarterial bridging treatment leading to tumor necrosis may not only prevent waitlist drop-out but also facilitate long-term successful liver transplantation in HCC patients. Both radioembolization and TACE represent potent treatment strategies.” (Benkö et al., 2022)</p> <p>Die Kanadische HTA-Institution CDATH hat in ihrem Health Technology Review 2021 festgestellt: „Based on the evidence summarized within this report, TARE performed using 90Y microspheres appears to result in no differences in overall survival, progression-free survival, and tumour response when compared to sorafenib or TACE...” (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, 2021)</p> <p>Im italienischen Review “Locoregional Treatments for Bridging and Downstaging HCC to Liver Transplantation” von 2021 wird zusammengefasst: “When used as initial downstaging therapy, TACE and Y90 RE showed similar performance. The comparison of the two techniques did not show any significant differences in terms of efficacy and downstaging rate (both more than 80%) as reported by the recent MERITS-LT multicenter study. (Crocetti et al., 2021)</p> <p>Wir gehen auf Grund der bestehenden RCTs, der genannten Metaanalysen, den Studien sowie den neuen Leitlinien (AWMF, 2022; ESMO, 2018; Weber et al., 2022) davon aus, dass es sich bei der SIRT, um eine in die Versorgung eingeführte Methode handelt, deren Nutzen bereits nachgewiesen ist.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p>Alle vorhandenen RCTs und Metaanalysen zeigen die Non-Inferiority bezüglich Overall Survival, Time to Progression und Progression-free Survival der SIRT gegenüber der TACE.</p> <p>Und die SIRT ist darüber hinaus weniger aufwändig und weniger invasiv für den Patienten, da die SIRT je nach uni- oder bilobärem Ansatz im Allgemeinen in einer oder zwei Sitzungen durchgeführt wird, während die TACE mehrfach wiederholt wird (Kolligs et al., 2015; Pitton et al., 2015).</p> <p>Diese Auffassung teilt auch die deutsche Krebsgesellschaft: „Ein Vorteil der SIRT gegenüber der transarteriellen Chemoembolisation ist, dass sie in der Regel als Einzelsitzung, d. h. im Rahmen eines einzelnen Krankenhausaufenthaltes und auch bei Patient*innen mit verschlossener Pfortader oder bei Gefäßinvasion(en) der HCC-Herde unter Umständen angewandt werden kann.“ (ONKO-Internetportal, 2022)</p> <p>Dies führt in Studien zu einer besseren Lebensqualität der SIRT (TARE) Patienten.</p> <p>In einer prospektiv vergleichenden Studie von Salem et al. (2013) wird die Health-related Quality of Life als primärer Endpunkt erhoben. Hier wurde in den Bereichen „social well-being“ und „functional well-being“ für die SIRT Gruppe ein signifikanter Vorteil gezeigt.</p> <p>Auch weitere Studien sollten bei der Entscheidung beachtet werden, gerade in Bezug auf die bessere Lebensqualität:</p> <p>“Comparison of health-related quality of life after transarterial chemoembolization and transarterial radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma”:</p> <p>“Conclusion: Neither TACE nor TARE showed a major decrease in QoL after first treatment. TACE showed a slightly but not significantly higher decrease, so this study is not clearly in favor for one treatment. But with the addition that</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p>TARE showed less decrease even in patients with higher tumor burden and lower baseline.” (Kirchner et al., 2019)</p> <p>und</p> <p>„Intra arterial treatment of hepatocellular carcinoma: Comparison of MELD score variations between radio-embolization and chemo-embolization” „Conclusion: Whereas performed in patients with higher tumor burden, SIRT resulted in lower degrees of liver function worsening as assessed using MELD score variations.” (Delicque et al., 2019)</p> <p>Daher sehen wir den Nutzen der SIRT (TARE) in der gegenständlichen Population als belegt an.</p>
<p>2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum die MANDARIN-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und den Endpunkten nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern?</p>	<p>Aus unserer Sicht ist aus den zu erwartenden Ergebnissen der MANDARIN Studie, die sich lediglich durch eine geringfügig höhere Patientenzahl von der TRACE – Studie unterscheidet, kein signifikanter Erkenntnisgewinn in der oben genannten Fragestellung zu erwarten, da beide Studien bezüglich des Designs wie auch der zu messenden Effektgrößen weitgehend übereinstimmen.</p> <p>Gerade für die hier zugrunde liegende Betrachtung des „Bridging to transplant“ können keine weiteren Erkenntnisse erwartet werden, da das Studiendesign nicht auf eine Betrachtung des Bridging mittels SIRT versus TACE vor einer Transplantation abzielt.</p> <p>Zudem ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus asiatischen HCC Populationen auf kaukasische HCC Patienten nur sehr eingeschränkt gegeben: Die Tumoren von asiatischen HCC Patienten unterscheiden sich von kaukasischen</p>

Fragebogen

	HCC Patienten molekulargenetisch, ätiologisch sowie immunologisch signifikant. Dies hat Auswirkungen auf das Gesamtüberleben der HCC Patientenspopulationen (Duan et al., 2021; Le et al., 2017).
3. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus den oben genannten Studien in der Gesamtschau keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?	Die veröffentlichten Ergebnisse (inklusive der o.g. Metaanalysen) ermöglichen bereits die abschließende Einschätzung zum Nutzen der Methode, was die aktualisierten Leitlinien bereits berücksichtigen. Dort wird die TARE/SIRT der TACE gleichgestellt, oder ist überlegen (TRACE Studie (Dhondt et al., 2020)).
Medizinische Notwendigkeit	Einschätzung
4. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der SIRT in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit HCC ein?	<p>Die SIRT wird in europäischen und nationalen Leitlinien empfohlen (siehe ergänzend zum ursprünglichen Erprobungsantrag die unter Punkt 1 genannten Leitlinien). Die Relevanz der Methode lässt sich u.a. anhand der aktuellen deutschen S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome darstellen. Dort empfehlen 36 Fachgesellschaften und Fachverbände die SIRT mit Empfehlungsgrad A bei Evidenzlevel 1: „Für das Bridging sollen Lokalablation, Resektion, oder transarterielle Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden.“(AWMF, 2022). TACE und TARE werden hier gleichgestellt und man kann beiden Verfahren somit eine gleiche Relevanz attestieren. Gerade um durch ein „Bridging“ dem Patienten bis zur Transplantation stabil zu halten, wird die SIRT (TARE) hier empfohlen. Somit schätzen wir die Relevanz hoch ein.</p> <p>Anwendung in Deutschland: Die selektive interne Radiotherapie mittels Yttrium-90 (90Y-SIRT) ist ein, je nach Anbieter, seit 2002, 2006 oder 2015 in Europa sowie in Deutschland zugelassenes Verfahren zur Behandlung von Lebertumoren.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>Der OP-Schlüssel 8-530.45 („Selektive intravaskuläre Radionuklid-Therapie (SIRT) mit Yttrium-90-markierten Mikrosphären“) wurde von 2008 bis zum Jahr 2011 kodiert. Der OP-Schlüssel 8-530.a5 („Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) mit Yttrium-90-markierten Mikrosphären“) besteht seit dem Jahr 2012, der zusätzliche OP-Schlüssel 8-530.a8 (Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie [SIRT] mit Holmium-166-markierten Mikrosphären) seit 2020.</p> <p>Die zugeordnete DRG sowie das Zusatzentgelt sind seit Jahren für diese Behandlung im Fallpauschalenkatalog des InEK vorgesehen. Aktuell kommen die DRG H29Z mit der Beschreibung: „Bestimmte selektive Embolisation oder SIRT“ und das Zusatzentgelt ZE2021-65 zur Anwendung. Die Therapie konnte und kann also innerhalb des DRG-Systems regelgerecht nach den Kodierrichtlinien kodiert und erstattet werden. Seit 15 Jahren wird die 90Y-SIRT Therapie in über 60 Zentren in Deutschland über 1.000-mal im Jahr eingesetzt. (Krankenhaus-Statistik 2021).</p> <p>Eine aktuell durchgeführte Auswertung des DEGIR-QS Registers ergab für 2020 740 dokumentierte SIRT Therapien, davon 349 mit der Indikation „HCC“ und im Folgejahr 2021 insgesamt 831 dokumentierte SIRT Therapien, davon 382 mit der Indikation „HCC“</p> <p>Die SIRT nimmt daher bereits heute einen nicht mehr wegzudenkenden Teil in der Therapie des HCC ein und ist Bestandteil der Versorgungsrealität nicht nur in Deutschland, sondern auch in Europa bzw. weltweit.</p> <p>Unter anderem kann dies durch das von der europäischen Interventionsgesellschaft (CIRSE) organisierte CIRT-Register gezeigt werden, in dem über 1.000 Patienten – davon 422 mit HCC - aufgearbeitet wurden, die zwischen 2015 und 2017 therapiert wurden. Inkludiert wurden hier Patienten sowohl mit intermediate, als auch advanced HCC. Die Autorengruppe kam dabei zu folgendem Schluss:</p> <p><i>" In the real-life clinical setting, TARE is largely considered to be a part of a palliative treatment strategy across indications and provides an excellent safety</i></p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p><i>profile.</i> Helmberger T et al. Clinical Application of Trans-Arterial Radio-embolization in Hepatic Malignancies in Europe: First Results from the Prospective Multicentre Observational Study CIRSE Registry for SIR-Spheres Therapy (CIRT). Cardiovasc Intervent Radiol (2021) 44:21–35</p> <p>Dabei ist besonders hervorzuheben, dass sowohl gemäß den oben genannten Leitlinien, als auch in einer Vielzahl weiterer Publikationen die SIRT mit einer wesentlich breiteren Indikation zum Einsatz kommt, als in der o.g. Fragestellung vom G-BA adressiert wird.</p> <p>Zudem gibt es einzelne Kriterien bei denen eine TACE kontraindiziert ist, beispielsweise eine Pfortaderinfiltration. Eine SIRT ist dagegen in einem solchen Fall eine probate Behandlungsoption (Garin et al., 2017).</p> <p>Darüber hinaus müssen HCC-Patienten, die für eine Transplantation in Frage kommen, je nach geografischer Lage und Zugang zu Spenderorganen häufig lange Wartezeiten in Kauf nehmen, nachdem sie auf die Warteliste für eine Transplantation gesetzt wurden. In Deutschland kann von einer Wartezeit für eine Ersatz-Leber von 6 - 24 Monate ausgegangen werden (Bundesverband für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz - Info Gesundheit e.V.).</p> <p>Frühere Berichte zeigten, dass während dieser Wartezeit das Risiko eines Abbruchs der Behandlung aufgrund einer Tumorprogression nach sechs Monaten bei 25 %, nach 12 Monaten bei 38 % und nach 18 Monaten bei bis zu 55,1 % lag (AASLD, 2018; Yao et al., 2004). Bei solchen Patienten können lokoregionale Therapien wie TACE und TARE eingesetzt werden, um die Tumorlast innerhalb der Kriterien zu halten, während auf eine Lebertransplantation gewartet wird, was als „Bridging to Transplant“ bekannt ist.</p>
Voraussetzung und Anwendung	Einschätzung

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

<p>5. Welche Voraussetzungen wie z.B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der SIRT zur Behandlung von HCC erfüllt sein?</p>	<p>Von Seiten der DEGIR/DRG müssen folgende Strukturmerkmale seitens der durchführenden Kliniken mindestens erfüllt sein:</p> <p>Indikationsstellung zur SIRT zwingend in einem multidisziplinären Tumorboard, in dem mindestens folgende Fachdisziplinen vertreten sein müssen:</p> <ul style="list-style-type: none">- ein in der interventionellen Onkologie & SIRT fachkundiger Radiologe/in- ein in der SIRT erfahrener Nuklearmediziner/in- ein Hepatologe / Hepatoonkologe / internistischer Onkologe/in- ein in der Leberchirurgie versierter Chirurg/in <p>Die Durchführung der SIRT muss durch einen Radiologen erfolgen, der nach DEGIR zertifiziert ist und wenigstens die Zertifizierung für Modul D (Onkologische Verfahren) Stufe 2 besitzt.</p> <p>Alle SIRT - Behandlungen müssen in einem geeigneten Register zur Qualitätssicherung dokumentiert werden (DEGIR-QS Register)</p> <p>Ein weiterer wichtiger Punkt ist die personalisierte Dosimetrie, da diese zu 26.6 Monaten Overall Survival bei HCC Patienten verglichen mit 10.7 Monaten bei Standarddosimetrie (Garin et al., 2021) führte. Aus diesem Grund muss die Kalkulation der Dosis für den Patienten unter Zuhilfenahme entsprechender Softwarelösungen bzw. anderer Ansätze personalisiert erfolgen.</p> <p>In diesem Zusammenhang soll auch auf die daraus folgende Publikation der „European Association of Nuclear Medicine“ zur Radioembolisation (SIRT) und der Dosimetrie hingewiesen werden:</p> <p>EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds</p> <p>M. Weber et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging 49, 1682–1699 (2022)</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p>Auf nationaler Ebene ist die Handlungsempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin relevant: Selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT) maligner Lebertumoren S. P. Müller et al, Nuklearmedizin 2017; 56: 162–170</p>
<p>Sonstige Aspekte</p>	<p>Einschätzung</p>
<p>6. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.</p>	<p>Unseres Erachtens ist die Formulierung „SIRT beim HCC“ in der Überschrift problematisch, da sie alle Tumorstadien sowie alle unterschiedlichen Anwendungen der Radioembolisation (SIRT/TARE) beim Leberzellkarzinom (HCC) umfasst. Bei den unterschiedlichen Tumorstadien sind auch verschiedene Vergleichstherapien in Betracht zu ziehen, Resektion, Ablation, systemische Therapien oder aber die TACE.</p> <p>Wir schlagen daher vor, die Indikation in diesem Erprobungsverfahren wie folgt zu definieren: Weder resezierbares noch abladierbares HCC, Stadien A und B beim “bridging to transplant”</p> <p>Hierbei ist die Anforderung an eine Erprobung eine „Gleichwertigkeit“ (clinically and statistically not inferior in effectiveness).</p> <p>Wir bitten darum, den Titel des Einschätzungserfahrens anzupassen.</p> <p>Gesundheitsökonomischer Aspekt: Auch aus ökonomischer Betrachtung ist die SIRT/ TARE als zu mindestens gleichwertig zur TACE zu betrachten. Folgend ein Auszug der Studien hierzu.</p>

Fragebogen

	<p>Zitat: "Economic evaluations of TARE for HCC treatment are heterogeneous. Overall, TARE is a cost-effective short- and long-term therapy for the treatment of intermediate-advanced HCC." (Alonso et al., 2022)</p> <p>Zitat:" This study indicates that treatment with TheraSphere is a potentially cost-effective option for patients with early to intermediate stage HCC." (Manas et al., 2021)</p> <p>Zitat: "Based on the consensus on OS and the number of procedures, the panelists assumed that TARE would be more cost-effective than DEB-TACE in most groups of TACE-naïve patients in intermediate stage and in those with a single tumor spanning a diameter above 5 cm." (Akarca et al., 2021)</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

References

AASLD (2018) *1: AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma.*

Akarca, U. S., Akhan, O., Bilgiç, S., Bozkurt, M. F., Cantaşdemir, M., Çermik, T. F., Çakaloğlu, Y., Er, Ö., Ilgit, E., Kaya, G. Ç., Küçük, N. Ö., Numan, F., Parıldar, M. and Türkmen, C. (2021) 'The position of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads and yttrium-90 transarterial radioembolization in patients with hepatocellular carcinoma: Consensus statements from a Delphi-method expert panel in Turkey', *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*, vol. 27, no. 6, pp. 732–739.

Alonso, J. C., Casans, I., González, F. M., Fuster, D., Rodríguez, A., Sánchez, N., Oyagüez, I., Burgos, R., Williams, A. O. and Espinoza, N. (2022) 'Economic evaluations of radioembolization with Itrium-90 microspheres in hepatocellular carcinoma: a systematic review', *BMC Gastroenterology*, vol. 22, no. 1.

AWMF (2022) *AWMF-Registernummer: 032/053OL: S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome.*

Benkö, T., König, J., Theysohn, J. M., Schotten, C., Saner, F. H., Treckmann, J. and Radunz, S. (2022) 'Bridging treatment prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: radioembolization or transarterial chemoembolization?', *European journal of medical research*, vol. 27, no. 1, p. 74.

Brown, A. M., Kassab, I., Massani, M., Townsend, W., Singal, A. G., Soydal, C., Moreno-Luna, L., Roberts, L. R., Chen, V. L. and Parikh, N. D. (2022) 'TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta analysis', *Cancer medicine*.

Bundesverband für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz - Info Gesundheit e.V. (ed) *Info Organtransplantation: Wartezeit* [Online]. Available at <https://www.bgv-transplantation.de/wartezeit.html> (Accessed 12 December 2022).

Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) (2021) *Yttrium-90 Microspheres for Intermediate- or Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma: CADTH Health Technology Review*, Canadian Journal of Health Technologies.

Casadei Gardini, A., Tamburini, E., Iñarrairaegui, M., Frassinetti, G. L. and Sangro, B. (2018) 'Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials', *OncoTargets and therapy*, vol. 11, pp. 7315–7321.

Chiesa, C., Sjogreen-Gleisner, K., Walrand, S., Strigari, L., Flux, G., Gear, J., Stokke, C., Gabina, P. M., Bernhardt, P. and Konijnenberg, M. (2021) 'EANM dosimetry committee series on standard operational procedures: a unified methodology for 99mTc-MAA pre- and 90Y peri-therapy dosimetry in liver radioembolization with 90Y microspheres', vol. 8, no. 1, p. 77.

Crocetti, L., Bozzi, E., Scalise, P., Bargellini, I., Lorenzoni, G., Ghinolfi, D., Campani, D., Balzano, E., Simone, P. de and Cioni, R. (2021) 'Locoregional Treatments for Bridging and Downstaging HCC to Liver Transplantation', *Cancers*, vol. 13, no. 21, p. 5558.

Fragebogen

Delicque, J., Hermida, M., Piron, L., Allimant, C., Belgour, A., Pageaux, G.-P., Ben Bouallegue, F., Assenat, E., Mariano-Goulart, D., Guiu, B. and Cassinotto, C. (2019) 'Intra arterial treatment of hepatocellular carcinoma: Comparison of MELD score variations between radio-embolization and chemo-embolization', *Diagnostic and interventional imaging*, vol. 100, no. 11, pp. 689–697 [Online]. DOI: 10.1016/j.diii.2019.05.006.

Dhondt, E., Hermie, L., Verhelst, X., Lambert, B. and Defreyne, L. (2020) '4:21 PM Abstract No. 307 Transarterial radioembolization versus drug-eluting beads chemoembolization for treatment of inoperable early and intermediate hepatocellular carcinoma: interim results of the randomized controlled TRACE trial', *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 31, no. 3, S140.

Duan, X., Cai, Y., He, T., Shi, X., Zhao, J., Zhang, H., Shen, Y., Zhang, H., Zhang, H., Duan, W., Jiang, B. and Mao, X. (2021) 'The effect of the TP53 and RB1 mutations on the survival of hepatocellular carcinoma patients with different racial backgrounds', *Journal of gastrointestinal oncology*, vol. 12, no. 4, pp. 1786–1796.

ESMO (2018): *Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*.

Garin, E., Rolland, Y., Pracht, M., Le Sourd, S., Laffont, S., Mesbah, H., Haumont, L.-A., Lenoir, L., Rohou, T., Brun, V. and Edeline, J. (2017) 'High impact of macroaggregated albumin-based tumour dose on response and overall survival in hepatocellular carcinoma patients treated with 90 Y-loaded glass microsphere radioembolization', *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, vol. 37, no. 1, pp. 101–110.

Garin, E., Tselikas, L., Guiu, B., Chalaye, J., Edeline, J., Baere, T. de, Assenat, E., Tacher, V., Robert, C., Terroir-Cassou-Mounat, M., Mariano-Goulart, D., Amaddeo, G., Palard, X., Hollebecque, A., Kafrouni, M., Regnault, H., Boudjema, K., Grimaldi, S., Fourcade, M., Kobeiter, H., Vibert, E., Le Sourd, S., Piron, L., Sommacale, D., Laffont, S., Campillo-Gimenez, B., Rolland, Y., Robert, C. R., Pracht, M., Ardisson, V., Lenoir, L., Deschamps, F., Ducreux, M., Gelli, M., Cassinotto, C., Allimant, C., Bonnot-Lours, S., Marie, M., Itti, E., Lerman, L., Abulizi, M., Luciani, A., Costentin, C. E. and Milliner, M. (2021) 'Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial', *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, vol. 6, no. 1, pp. 17–29.

Kim, M. A., Jang, H., Choi, N. R., Nam, J. Y., Lee, Y. B., Cho, E. J., Lee, J.-H., Yu, S. J., Kim, H.-C., Chung, J. W., Yoon, J.-H. and Kim, Y. J. (2021) 'Yttrium-90 Radioembolization Is Associated with Better Clinical Outcomes in Patients with Hepatocellular Carcinoma Compared with Conventional Chemoembolization: A Propensity Score-Matched Study', *Journal of hepatocellular carcinoma*, Volume 8, pp. 1565–1577.

Kirchner, T., Marquardt, S., Werncke, T., Kirstein, M. M., Brunkhorst, T., Wacker, F., Vogel, A. and Rodt, T. (2019) 'Comparison of health-related quality of life after transarterial chemoembolization and transarterial radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma', *Abdominal radiology (New York)*, vol. 44, no. 4, pp. 1554–1561.

Kolligs, F. T., Bilbao, J. I., Jakobs, T., Iñarrairaegui, M., Nagel, J. M., Rodriguez, M., Haug, A., D'Avola, D., Op den Winkel, M., Martinez-Cuesta, A., Trumm, C., Benito, A., Tatsch, K., Zech, C. J., Hoffmann, R.-T. and Sangro, B. (2015) 'Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma: SIRTACE', *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, vol. 35, no. 6, pp. 1715–1721.

Fragebogen

- Le, A. K., Zhao, C., Hoang, J. K., Tran, S. A., Chang, C. Y., Jin, M., Nguyen, N. H., Yasukawa, L. A., Zhang, J. Q., Weber, S. C., Garcia, G. and Nguyen, M. H. (2017) 'Ethnic disparities in progression to advanced liver disease and overall survival in patients with chronic hepatitis C: impact of a sustained virological response', *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 46, no. 6, pp. 605–616.
- Lemieux, S., Buies, A., F Turgeon, A., Hallet, J., Daigle, G., Côté, F. and Provencher, S. (2021) 'Effect of Yttrium-90 transarterial radioembolization in patients with non-surgical hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis', *PLoS one*, vol. 16, no. 3, e0247958.
- Manas, D., Bell, J. K., Mealing, S., Davies, H., Baker, H., Holmes, H. and Hubner, R. A. (2021) 'The cost-effectiveness of TheraSphere in patients with hepatocellular carcinoma who are eligible for transarterial embolization', *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 47, no. 2, pp. 401–408.
- Müller, S. P., Ezziddin, S., Antoch, G., Lauenstein, T., Amthauer, H., Haug, A. R., Bockisch, A. (2017) 'DGN-Handlungsempfehlung – Selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT) maligner Lebertumoren' *Nuklearmedizin* 2017; 56: 162–170
- ONKO-Internetportal (ed) (2022) *Therapie von Leberkrebs: Behandlungsmethoden bei Leberkrebs* [Online]. Available at <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/leberkrebs/therapie.html#SIRT> (Accessed 12 December 2022).
- Pitton, M. B., Kloekner, R., Ruckes, C., Wirth, G. M., Eichhorn, W., Wörns, M. A., Weinmann, A., Schreckenberger, M., Galle, P. R., Otto, G. and Dueber, C. (2015) 'Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma', *Cardiovascular and interventional radiology*, vol. 38, no. 2, pp. 352–360.
- Salem, R., Gilbertsen, M., Butt, Z., Memon, K., Vouche, M., Hickey, R., Baker, T., Abecassis, M. M., Atassi, R., Riaz, A., Cella, D., Burns, J. L., Ganger, D., Benson, A. B. 3., Mulcahy, M. F., Kulik, L. and Lewandowski, R. (2013) 'Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization', *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, vol. 11, no. 10, 1358-1365.e1.
- Salem, R., Gordon, A. C., Mouli, S., Hickey, R., Kallini, J., Gabr, A., Mulcahy, M. F., Baker, T., Abecassis, M., Miller, F. H., Yaghmai, V., Sato, K., Desai, K., Thornburg, B., Benson, A. B., Rademaker, A., Ganger, D., Kulik, L. and Lewandowski, R. J. (2016) 'Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma', *Gastroenterology*, vol. 151, no. 6, 1155-1163.e2.
- Seinstra, B. A., Defreyne, L., Lambert, B., Lam, Marnix G E H, Verkooijen, H. M., van Erpecum, K. J., van Hoek, B., van Erkel, A. R., Coenraad, M. J., Al Younis, I., van Vlierberghe, H. and van den Bosch, M. A. A. J. (2012) 'Transarterial radioembolization versus chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma (TRACE): study protocol for a randomized controlled trial: TRACE', *Trials*, vol. 13, p. 144.

Fragebogen

Weber, M., Lam, M., Chiesa, C., Konijnenberg, M., Cremonesi, M., Flamen, P., Gnesin, S., Bodei, L., Kracmerova, T., Luster, M., Garin, E. and Herrmann, K. (2022) 'EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds', *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 49, no. 5, pp. 1682–1699.

Yao, F. Y., Bass, N. M., Ascher, N. L. and Roberts, J. P. (2004) 'Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: lessons from the first year under the Model of End-Stage Liver Disease (MELD) organ allocation policy', *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, vol. 10, no. 5, pp. 621–630.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) von he- patozellulären Karzinomen (HCC)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist im Rahmen eines Antrags auf Erprobung gemäß §137 e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuches (SGB V) zur Auffassung gelangt, dass der Nutzen der

Selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) von hepatozellulären Karzinomen (HCC)

zwar noch nicht hinreichend belegt ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Am 2. Dezember 2021 hat der G-BA beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V zur Erprobung dieser Methode aufzunehmen. Umfasst von diesem Beschluss sind Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B (Abk. für Barcelona Clinic Liver Cancer), die entweder bereits Transplantationskriterien erfüllen und mittels SIRT oder Transarterieller Chemoembolisation (TACE) auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden sollen (Bridging) oder die Transplantationskriterien nicht erfüllen und bei denen grundsätzlich eine Chance besteht, mittels SIRT oder TACE Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging). Eine Beschränkung auf eine bestimmte Art von Mikrosphären bei der SIRT erfolgte nicht.

Im Rahmen seiner Beratungen hat der G-BA die fünf nachfolgend aufgeführten randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) zur beratungsgegenständlichen Methode identifiziert:

- Studie TRACE (NCT01381211),
- Studie Pitton 2015 (NCT01798160),
- Studie PREMIERE (NCT00956930.),
- Studie SIRTACE (NCT00867750),
- Studie MANDARIN (NCT05016245).

Auf Basis der Ergebnisse aus den bereits vorliegenden Studien Trace, Pitton 2015, PREMIERE und SIRTRACE ist nicht erwartbar, dass im Rahmen einer Nutzenbewertung mit hinreichender Sicherheit abgeleitet werden kann, dass die SIRT einen mindestens vergleichbaren Nutzen wie die TACE (Transarterielle Chemoembolisation) aufweist.

Auf Grundlage des Studienprotokolls und Registereintrages zur laufenden MANDARIN-Studie erscheint dem G-BA mit Blick auf die Angaben zu Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und Endpunkten die Studie grundsätzlich geeignet zu sein, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Es ist erwartbar, dass die MANDARIN-Studie die noch vorhandene Wissenslücke zum Nutzen der Methode schließen kann, indem ihre Ergebnisse bei einer metaanalytischen Auswertung mit den Ergebnissen der vier RCTs (Trace, Pitton 2015, PREMIERE, SIRTRACE) grundsätzlich eine präzisere Schätzung des Gesamteffekts und damit in der Gesamtschau den Nutzen der

Fragebogen



beratungsgegenständlichen Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 14. Dezember 2022

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

Funktion des Einschätzenden

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

Deutsche Krebsgesellschaft e. V.

Fragebogen



Präambel:

Die Stellungnahme zu den vom G-BA versandten Fragebogen wurde von der Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie der Deutsche Krebsgesellschaft e. V. bearbeitet und inhaltlich auch mit der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DEGIR) und der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) gemeinsam konsentiert.

Ergänzend wird darauf hingewiesen, dass sich im wissenschaftlichen und klinischen Sprachgebrauch für die transarterielle Radioembolisation das Akronym „TARE“ während der letzten Jahre durchgesetzt hat. Dennoch wird in der Beantwortung der Fragen neben „TARE“ auch „SIRT“ verwendet, da diese Abkürzung auch vom G-BA verwendet wird.

Fragebogen

Studienlage	Einschätzung
<p>1. Sind Ihnen weitere laufende Studien zum Einsatz der SIRT bei HCC über die vom G-BA oben genannten hinaus bekannt?</p>	<p>Der G-BA bezieht sich im Anschreiben des Einschätzungsverfahrens auf die folgenden RCTs:</p> <ul style="list-style-type: none">- Studie TRACE (NCT01381211) (Dhondt et al., 2020; Seinstra et al., 2012),- Studie Pitton 2015 (NCT01798160) (Pitton et al., 2015),- Studie PREMIERE (NCT00956930.) (Salem et al., 2016),- Studie SIRTACE (NCT00867750) (Kolligs et al., 2015) <p>Dem ursprünglichen Erprobungsantrag war außerdem die folgende Metaanalyse angefügt, die sich nicht in der Liste der für das Einschätzungsverfahren relevanten Studien befindet:</p> <p>„Effect of Yttrium-90 transarterial radioembolization in patients with nonsurgical hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis“ (Lemieux et al., 2021)</p> <p>Über drei der genannten Studien existierte zudem schon eine Metaanalyse, welche die beiden Verfahren als gleichwertig betrachtet:</p> <p>„Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials“ (Casadei Gardini et al., 2018)</p> <p>Nach der Antragseinreichung wurde eine weitere Metaanalyse mit 2465 eingeschlossenen Patienten veröffentlicht, welche ebenfalls eine Gleichwertigkeit bescheinigt:</p> <p>„TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta analysis“ (Brown et al., 2022)</p> <p>Weiterhin gibt es eine Propensity Score-Matched-Studie aus Dezember 2021: „Yttrium-90 Radioembolization Is Associated with Better Clinical Outcomes in</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>Patients with Hepatocellular Carcinoma Compared with Conventional Chemoembolization: A Propensity Score-Matched Study” (Kim et al., 2021)</p> <p>In einer deutschen Analyse von 2022 wurden prospektive Daten von 131 Patienten betrachtet, die einer Lebertransplantation unterzogen wurden.</p> <p>“Conclusions: Intraarterial bridging treatment leading to tumor necrosis may not only prevent waitlist drop-out but also facilitate long-term successful liver transplantation in HCC patients. Both radioembolization and TACE represent potent treatment strategies.” (Benkö et al., 2022)</p> <p>Die Kanadische HTA-Institution CDATH hat in ihrem Health Technology Review 2021 festgestellt: „Based on the evidence summarized within this report, TARE performed using 90Y microspheres appears to result in no differences in overall survival, progression-free survival, and tumour response when compared to sorafenib or TACE...” (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, 2021)</p> <p>Im italienischen Review “Locoregional Treatments for Bridging and Downstaging HCC to Liver Transplantation” von 2021 wird zusammengefasst: “When used as initial downstaging therapy, TACE and Y90 RE showed similar performance. The comparison of the two techniques did not show any significant differences in terms of efficacy and downstaging rate (both more than 80%) as reported by the recent MERITS-LT multicenter study. (Crocetti et al., 2021)</p> <p>Wir gehen auf Grund der bestehenden RCTs, der genannten Metaanalysen, den Studien sowie den neuen Leitlinien (AWMF, 2022; ESMO, 2018; Weber et al., 2022) davon aus, dass es sich bei der SIRT, um eine in die Versorgung eingeführte Methode handelt, deren Nutzen bereits nachgewiesen ist.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p>Alle vorhandenen RCTs und Metaanalysen zeigen die Non-Inferiority bezüglich Overall Survival, Time to Progression und Progression-free Survival der SIRT gegenüber der TACE.</p> <p>Und die SIRT ist darüber hinaus weniger aufwändig und weniger invasiv für den Patienten, da die SIRT je nach uni- oder bilobärem Ansatz im Allgemeinen in einer oder zwei Sitzungen durchgeführt wird, während die TACE mehrfach wiederholt wird (Kolligs et al., 2015; Pitton et al., 2015).</p> <p>Diese Auffassung teilt auch die deutsche Krebsgesellschaft: „Ein Vorteil der SIRT gegenüber der transarteriellen Chemoembolisation ist, dass sie in der Regel als Einzelsitzung, d. h. im Rahmen eines einzelnen Krankenhausaufenthaltes und auch bei Patient*innen mit verschlossener Pfortader oder bei Gefäßinvasion(en) der HCC-Herde unter Umständen angewandt werden kann.“ (ONKO-Internetportal, 2022)</p> <p>Dies führt in Studien zu einer besseren Lebensqualität der SIRT (TARE) Patienten.</p> <p>In einer prospektiv vergleichenden Studie von Salem et al. (2013) wird die Health-related Quality of Life als primärer Endpunkt erhoben. Hier wurde in den Bereichen „social well-being“ und „functional well-being“ für die SIRT Gruppe ein signifikanter Vorteil gezeigt.</p> <p>Auch weitere Studien sollten bei der Entscheidung beachtet werden, gerade in Bezug auf die bessere Lebensqualität:</p> <p>“Comparison of health-related quality of life after transarterial chemoembolization and transarterial radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma”:</p> <p>“Conclusion: Neither TACE nor TARE showed a major decrease in QoL after first treatment. TACE showed a slightly but not significantly higher decrease, so this study is not clearly in favor for one treatment. But with the addition that</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p>TARE showed less decrease even in patients with higher tumor burden and lower baseline.” (Kirchner et al., 2019)</p> <p>und</p> <p>„Intra arterial treatment of hepatocellular carcinoma: Comparison of MELD score variations between radio-embolization and chemo-embolization” „Conclusion: Whereas performed in patients with higher tumor burden, SIRT resulted in lower degrees of liver function worsening as assessed using MELD score variations.” (Delicque et al., 2019)</p> <p>Daher sehen wir den Nutzen der SIRT (TARE) in der gegenständlichen Population als belegt an.</p>
<p>2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum die MANDARIN-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und den Endpunkten nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern?</p>	<p>Aus unserer Sicht ist aus den zu erwartenden Ergebnissen der MANDARIN Studie, die sich lediglich durch eine geringfügig höhere Patientenzahl von der TRACE – Studie unterscheidet, kein signifikanter Erkenntnisgewinn in der oben genannten Fragestellung zu erwarten, da beide Studien bezüglich des Designs wie auch der zu messenden Effektgrößen weitgehend übereinstimmen.</p> <p>Gerade für die hier zugrunde liegende Betrachtung des „Bridging to transplant“ können keine weiteren Erkenntnisse erwartet werden, da das Studiendesign nicht auf eine Betrachtung des Bridging mittels SIRT versus TACE vor einer Transplantation abzielt.</p> <p>Zudem ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus asiatischen HCC Populationen auf kaukasische HCC Patienten nur sehr eingeschränkt gegeben: Die Tumoren von asiatischen HCC Patienten unterscheiden sich von kaukasischen</p>

Fragebogen

	HCC Patienten molekulargenetisch, ätiologisch sowie immunologisch signifikant. Dies hat Auswirkungen auf das Gesamtüberleben der HCC Patientenspopulationen (Duan et al., 2021; Le et al., 2017).
3. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus den oben genannten Studien in der Gesamtschau keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?	Die veröffentlichten Ergebnisse (inklusive der o.g. Metaanalysen) ermöglichen bereits die abschließende Einschätzung zum Nutzen der Methode, was die aktualisierten Leitlinien bereits berücksichtigen. Dort wird die TARE/SIRT der TACE gleichgestellt, oder ist überlegen (TRACE Studie (Dhondt et al., 2020)).
Medizinische Notwendigkeit	Einschätzung
4. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der SIRT in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit HCC ein?	<p>Die SIRT wird in europäischen und nationalen Leitlinien empfohlen (siehe ergänzend zum ursprünglichen Erprobungsantrag die unter Punkt 1 genannten Leitlinien). Die Relevanz der Methode lässt sich u.a. anhand der aktuellen deutschen S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome darstellen. Dort empfehlen 36 Fachgesellschaften und Fachverbände die SIRT mit Empfehlungsgrad A bei Evidenzlevel 1: „Für das Bridging sollen Lokalablation, Resektion, oder transarterielle Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden.“(AWMF, 2022). TACE und TARE werden hier gleichgestellt und man kann beiden Verfahren somit eine gleiche Relevanz attestieren. Gerade um durch ein „Bridging“ dem Patienten bis zur Transplantation stabil zu halten, wird die SIRT (TARE) hier empfohlen. Somit schätzen wir die Relevanz hoch ein.</p> <p>Anwendung in Deutschland: Die selektive interne Radiotherapie mittels Yttrium-90 (90Y-SIRT) ist ein, je nach Anbieter, seit 2002, 2006 oder 2015 in Europa sowie in Deutschland zugelassenes Verfahren zur Behandlung von Lebertumoren.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>Der OP-Schlüssel 8-530.45 („Selektive intravaskuläre Radionuklid-Therapie (SIRT) mit Yttrium-90-markierten Mikrosphären“) wurde von 2008 bis zum Jahr 2011 kodiert. Der OP-Schlüssel 8-530.a5 („Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) mit Yttrium-90-markierten Mikrosphären“) besteht seit dem Jahr 2012, der zusätzliche OP-Schlüssel 8-530.a8 (Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie [SIRT] mit Holmium-166-markierten Mikrosphären) seit 2020.</p> <p>Die zugeordnete DRG sowie das Zusatzentgelt sind seit Jahren für diese Behandlung im Fallpauschalenkatalog des InEK vorgesehen. Aktuell kommen die DRG H29Z mit der Beschreibung: „Bestimmte selektive Embolisation oder SIRT“ und das Zusatzentgelt ZE2021-65 zur Anwendung. Die Therapie konnte und kann also innerhalb des DRG-Systems regelgerecht nach den Kodierrichtlinien kodiert und erstattet werden. Seit 15 Jahren wird die 90Y-SIRT Therapie in über 60 Zentren in Deutschland über 1.000-mal im Jahr eingesetzt. (Krankenhaus-Statistik 2021).</p> <p>Eine aktuell durchgeführte Auswertung des DEGIR-QS Registers ergab für 2020 740 dokumentierte SIRT Therapien, davon 349 mit der Indikation „HCC“ und im Folgejahr 2021 insgesamt 831 dokumentierte SIRT Therapien, davon 382 mit der Indikation „HCC“</p> <p>Die SIRT nimmt daher bereits heute einen nicht mehr wegzudenkenden Teil in der Therapie des HCC ein und ist Bestandteil der Versorgungsrealität nicht nur in Deutschland, sondern auch in Europa bzw. weltweit.</p> <p>Unter anderem kann dies durch das von der europäischen Interventionsgesellschaft (CIRSE) organisierte CIRT-Register gezeigt werden, in dem über 1.000 Patienten – davon 422 mit HCC - aufgearbeitet wurden, die zwischen 2015 und 2017 therapiert wurden. Inkludiert wurden hier Patienten sowohl mit intermediate, als auch advanced HCC. Die Autorengruppe kam dabei zu folgendem Schluss:</p> <p><i>" In the real-life clinical setting, TARE is largely considered to be a part of a palliative treatment strategy across indications and provides an excellent safety</i></p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p><i>profile.</i> Helmberger T et al. Clinical Application of Trans-Arterial Radio-embolization in Hepatic Malignancies in Europe: First Results from the Prospective Multicentre Observational Study CIRSE Registry for SIR-Spheres Therapy (CIRT). Cardiovasc Intervent Radiol (2021) 44:21–35</p> <p>Dabei ist besonders hervorzuheben, dass sowohl gemäß den oben genannten Leitlinien, als auch in einer Vielzahl weiterer Publikationen die SIRT mit einer wesentlich breiteren Indikation zum Einsatz kommt, als in der o.g. Fragestellung vom G-BA adressiert wird.</p> <p>Zudem gibt es einzelne Kriterien bei denen eine TACE kontraindiziert ist, beispielsweise eine Pfortaderinfiltration. Eine SIRT ist dagegen in einem solchen Fall eine probate Behandlungsoption (Garin et al., 2017).</p> <p>Darüber hinaus müssen HCC-Patienten, die für eine Transplantation in Frage kommen, je nach geografischer Lage und Zugang zu Spenderorganen häufig lange Wartezeiten in Kauf nehmen, nachdem sie auf die Warteliste für eine Transplantation gesetzt wurden. In Deutschland kann von einer Wartezeit für eine Ersatz-Leber von 6 - 24 Monate ausgegangen werden (Bundesverband für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz - Info Gesundheit e.V.).</p> <p>Frühere Berichte zeigten, dass während dieser Wartezeit das Risiko eines Abbruchs der Behandlung aufgrund einer Tumorprogression nach sechs Monaten bei 25 %, nach 12 Monaten bei 38 % und nach 18 Monaten bei bis zu 55,1 % lag (AASLD, 2018; Yao et al., 2004). Bei solchen Patienten können lokoregionale Therapien wie TACE und TARE eingesetzt werden, um die Tumorlast innerhalb der Kriterien zu halten, während auf eine Lebertransplantation gewartet wird, was als „Bridging to Transplant“ bekannt ist.</p>
<p>Voraussetzung und Anwendung</p>	<p>Einschätzung</p>

Fragebogen

<p>5. Welche Voraussetzungen wie z.B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der SIRT zur Behandlung von HCC erfüllt sein?</p>	<p>Von Seiten der DEGIR/DRG müssen folgende Strukturmerkmale seitens der durchführenden Kliniken mindestens erfüllt sein:</p> <p>Indikationsstellung zur SIRT zwingend in einem multidisziplinären Tumorboard, in dem mindestens folgende Fachdisziplinen vertreten sein müssen:</p> <ul style="list-style-type: none">- ein in der interventionellen Onkologie & SIRT fachkundiger Radiologe/in- ein in der SIRT erfahrener Nuklearmediziner/in- ein Hepatologe / Hepatoonkologe / internistischer Onkologe/in- ein in der Leberchirurgie versierter Chirurg/in <p>Die Durchführung der SIRT muss durch einen Radiologen erfolgen, der nach DEGIR zertifiziert ist und wenigstens die Zertifizierung für Modul D (Onkologische Verfahren) Stufe 2 besitzt.</p> <p>Alle SIRT - Behandlungen müssen in einem geeigneten Register zur Qualitätssicherung dokumentiert werden (DEGIR-QS Register)</p> <p>Ein weiterer wichtiger Punkt ist die personalisierte Dosimetrie, da diese zu 26.6 Monaten Overall Survival bei HCC Patienten verglichen mit 10.7 Monaten bei Standarddosimetrie (Garin et al., 2021) führte. Aus diesem Grund muss die Kalkulation der Dosis für den Patienten unter Zuhilfenahme entsprechender Softwarelösungen bzw. anderer Ansätze personalisiert erfolgen.</p> <p>In diesem Zusammenhang soll auch auf die daraus folgende Publikation der „European Association of Nuclear Medicine“ zur Radioembolisation (SIRT) und der Dosimetrie hingewiesen werden:</p> <p>EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds</p> <p>M. Weber et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging 49, 1682–1699 (2022)</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p>Auf nationaler Ebene ist die Handlungsempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin relevant: Selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT) maligner Lebertumoren S. P. Müller et al, Nuklearmedizin 2017; 56: 162–170</p>
Sonstige Aspekte	Einschätzung
<p>6. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.</p>	<p>Unseres Erachtens ist die Formulierung „SIRT beim HCC“ in der Überschrift problematisch, da sie alle Tumorstadien sowie alle unterschiedlichen Anwendungen der Radioembolisation (SIRT/TARE) beim Leberzellkarzinom (HCC) umfasst. Bei den unterschiedlichen Tumorstadien sind auch verschiedene Vergleichstherapien in Betracht zu ziehen, Resektion, Ablation, systemische Therapien oder aber die TACE.</p> <p>Wir schlagen daher vor, die Indikation in diesem Erprobungsverfahren wie folgt zu definieren: Weder resezierbares noch abladierbares HCC, Stadien A und B beim “bridging to transplant”</p> <p>Hierbei ist die Anforderung an eine Erprobung eine „Gleichwertigkeit“ (clinically and statistically not inferior in effectiveness).</p> <p>Wir bitten darum, den Titel des Einschätzungserfahrens anzupassen.</p> <p>Gesundheitsökonomischer Aspekt: Auch aus ökonomischer Betrachtung ist die SIRT/ TARE als zu mindestens gleichwertig zur TACE zu betrachten. Folgend ein Auszug der Studien hierzu.</p>

Fragebogen

	<p>Zitat: "Economic evaluations of TARE for HCC treatment are heterogeneous. Overall, TARE is a cost-effective short- and long-term therapy for the treatment of intermediate-advanced HCC." (Alonso et al., 2022)</p> <p>Zitat:" This study indicates that treatment with TheraSphere is a potentially cost-effective option for patients with early to intermediate stage HCC." (Manas et al., 2021)</p> <p>Zitat: "Based on the consensus on OS and the number of procedures, the panelists assumed that TARE would be more cost-effective than DEB-TACE in most groups of TACE-naïve patients in intermediate stage and in those with a single tumor spanning a diameter above 5 cm." (Akarca et al., 2021)</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

References

AASLD (2018) *1: AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma.*

Akarca, U. S., Akhan, O., Bilgiç, S., Bozkurt, M. F., Cantaşdemir, M., Çermik, T. F., Çakaloğlu, Y., Er, Ö., Ilgit, E., Kaya, G. Ç., Küçük, N. Ö., Numan, F., Parıldar, M. and Türkmen, C. (2021) 'The position of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads and yttrium-90 transarterial radioembolization in patients with hepatocellular carcinoma: Consensus statements from a Delphi-method expert panel in Turkey', *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*, vol. 27, no. 6, pp. 732–739.

Alonso, J. C., Casans, I., González, F. M., Fuster, D., Rodríguez, A., Sánchez, N., Oyagüez, I., Burgos, R., Williams, A. O. and Espinoza, N. (2022) 'Economic evaluations of radioembolization with Itrium-90 microspheres in hepatocellular carcinoma: a systematic review', *BMC Gastroenterology*, vol. 22, no. 1.

AWMF (2022) *AWMF-Registernummer: 032/053OL: S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome.*

Benkö, T., König, J., Theysohn, J. M., Schotten, C., Saner, F. H., Treckmann, J. and Radunz, S. (2022) 'Bridging treatment prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: radioembolization or transarterial chemoembolization?', *European journal of medical research*, vol. 27, no. 1, p. 74.

Brown, A. M., Kassab, I., Massani, M., Townsend, W., Singal, A. G., Soydal, C., Moreno-Luna, L., Roberts, L. R., Chen, V. L. and Parikh, N. D. (2022) 'TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta analysis', *Cancer medicine*.

Bundesverband für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz - Info Gesundheit e.V. (ed) *Info Organtransplantation: Wartezeit* [Online]. Available at <https://www.bgv-transplantation.de/wartezeit.html> (Accessed 12 December 2022).

Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) (2021) *Yttrium-90 Microspheres for Intermediate- or Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma: CADTH Health Technology Review*, Canadian Journal of Health Technologies.

Casadei Gardini, A., Tamburini, E., Iñarrairaegui, M., Frassinetti, G. L. and Sangro, B. (2018) 'Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials', *OncoTargets and therapy*, vol. 11, pp. 7315–7321.

Chiesa, C., Sjogreen-Gleisner, K., Walrand, S., Strigari, L., Flux, G., Gear, J., Stokke, C., Gabina, P. M., Bernhardt, P. and Konijnenberg, M. (2021) 'EANM dosimetry committee series on standard operational procedures: a unified methodology for 99mTc-MAA pre- and 90Y peri-therapy dosimetry in liver radioembolization with 90Y microspheres', vol. 8, no. 1, p. 77.

Crocetti, L., Bozzi, E., Scalise, P., Bargellini, I., Lorenzoni, G., Ghinolfi, D., Campani, D., Balzano, E., Simone, P. de and Cioni, R. (2021) 'Locoregional Treatments for Bridging and Downstaging HCC to Liver Transplantation', *Cancers*, vol. 13, no. 21, p. 5558.

Fragebogen

Delicque, J., Hermida, M., Piron, L., Allimant, C., Belgour, A., Pageaux, G.-P., Ben Bouallegue, F., Assenat, E., Mariano-Goulart, D., Guiu, B. and Cassinotto, C. (2019) 'Intra arterial treatment of hepatocellular carcinoma: Comparison of MELD score variations between radio-embolization and chemo-embolization', *Diagnostic and interventional imaging*, vol. 100, no. 11, pp. 689–697 [Online]. DOI: 10.1016/j.diii.2019.05.006.

Dhondt, E., Hermie, L., Verhelst, X., Lambert, B. and Defreyne, L. (2020) '4:21 PM Abstract No. 307 Transarterial radioembolization versus drug-eluting beads chemoembolization for treatment of inoperable early and intermediate hepatocellular carcinoma: interim results of the randomized controlled TRACE trial', *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 31, no. 3, S140.

Duan, X., Cai, Y., He, T., Shi, X., Zhao, J., Zhang, H., Shen, Y., Zhang, H., Zhang, H., Duan, W., Jiang, B. and Mao, X. (2021) 'The effect of the TP53 and RB1 mutations on the survival of hepatocellular carcinoma patients with different racial backgrounds', *Journal of gastrointestinal oncology*, vol. 12, no. 4, pp. 1786–1796.

ESMO (2018): *Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*.

Garin, E., Rolland, Y., Pracht, M., Le Sourd, S., Laffont, S., Mesbah, H., Haumont, L.-A., Lenoir, L., Rohou, T., Brun, V. and Edeline, J. (2017) 'High impact of macroaggregated albumin-based tumour dose on response and overall survival in hepatocellular carcinoma patients treated with 90 Y-loaded glass microsphere radioembolization', *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, vol. 37, no. 1, pp. 101–110.

Garin, E., Tselikas, L., Guiu, B., Chalaye, J., Edeline, J., Baere, T. de, Assenat, E., Tacher, V., Robert, C., Terroir-Cassou-Mounat, M., Mariano-Goulart, D., Amaddeo, G., Palard, X., Hollebecque, A., Kafrouni, M., Regnault, H., Boudjema, K., Grimaldi, S., Fourcade, M., Kobeiter, H., Vibert, E., Le Sourd, S., Piron, L., Sommacale, D., Laffont, S., Campillo-Gimenez, B., Rolland, Y., Robert, C. R., Pracht, M., Ardisson, V., Lenoir, L., Deschamps, F., Ducreux, M., Gelli, M., Cassinotto, C., Allimant, C., Bonnot-Lours, S., Marie, M., Itti, E., Lerman, L., Abulizi, M., Luciani, A., Costentin, C. E. and Milliner, M. (2021) 'Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial', *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, vol. 6, no. 1, pp. 17–29.

Kim, M. A., Jang, H., Choi, N. R., Nam, J. Y., Lee, Y. B., Cho, E. J., Lee, J.-H., Yu, S. J., Kim, H.-C., Chung, J. W., Yoon, J.-H. and Kim, Y. J. (2021) 'Yttrium-90 Radioembolization Is Associated with Better Clinical Outcomes in Patients with Hepatocellular Carcinoma Compared with Conventional Chemoembolization: A Propensity Score-Matched Study', *Journal of hepatocellular carcinoma*, Volume 8, pp. 1565–1577.

Kirchner, T., Marquardt, S., Werncke, T., Kirstein, M. M., Brunkhorst, T., Wacker, F., Vogel, A. and Rodt, T. (2019) 'Comparison of health-related quality of life after transarterial chemoembolization and transarterial radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma', *Abdominal radiology (New York)*, vol. 44, no. 4, pp. 1554–1561.

Kolligs, F. T., Bilbao, J. I., Jakobs, T., Iñarrairaegui, M., Nagel, J. M., Rodriguez, M., Haug, A., D'Avola, D., Op den Winkel, M., Martinez-Cuesta, A., Trumm, C., Benito, A., Tatsch, K., Zech, C. J., Hoffmann, R.-T. and Sangro, B. (2015) 'Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma: SIRTACE', *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, vol. 35, no. 6, pp. 1715–1721.

Fragebogen

Le, A. K., Zhao, C., Hoang, J. K., Tran, S. A., Chang, C. Y., Jin, M., Nguyen, N. H., Yasukawa, L. A., Zhang, J. Q., Weber, S. C., Garcia, G. and Nguyen, M. H. (2017) 'Ethnic disparities in progression to advanced liver disease and overall survival in patients with chronic hepatitis C: impact of a sustained virological response', *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 46, no. 6, pp. 605–616.

Lemieux, S., Buies, A., F Turgeon, A., Hallet, J., Daigle, G., Côté, F. and Provencher, S. (2021) 'Effect of Yttrium-90 transarterial radioembolization in patients with non-surgical hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis', *PLoS one*, vol. 16, no. 3, e0247958.

Manas, D., Bell, J. K., Mealing, S., Davies, H., Baker, H., Holmes, H. and Hubner, R. A. (2021) 'The cost-effectiveness of TheraSphere in patients with hepatocellular carcinoma who are eligible for transarterial embolization', *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 47, no. 2, pp. 401–408.

Müller, S. P., Ezziddin, S., Antoch, G., Lauenstein, T., Amthauer, H., Haug, A. R., Bockisch, A. (2017) 'DGN-Handlungsempfehlung – Selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT) malignen Lebertumoren' *Nuklearmedizin* 2017; 56: 162–170

ONKO-Internetportal (ed) (2022) *Therapie von Leberkrebs: Behandlungsmethoden bei Leberkrebs* [Online]. Available at <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/leberkrebs/therapie.html#SIRT> (Accessed 12 December 2022).

Pitton, M. B., Kloekner, R., Ruckes, C., Wirth, G. M., Eichhorn, W., Wörns, M. A., Weinmann, A., Schreckenberger, M., Galle, P. R., Otto, G. and Dueber, C. (2015) 'Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma', *Cardiovascular and interventional radiology*, vol. 38, no. 2, pp. 352–360.

Salem, R., Gilbertsen, M., Butt, Z., Memon, K., Vouche, M., Hickey, R., Baker, T., Abecassis, M. M., Atassi, R., Riaz, A., Cella, D., Burns, J. L., Ganger, D., Benson, A. B. 3., Mulcahy, M. F., Kulik, L. and Lewandowski, R. (2013) 'Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization', *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, vol. 11, no. 10, 1358-1365.e1.

Salem, R., Gordon, A. C., Mouli, S., Hickey, R., Kallini, J., Gabr, A., Mulcahy, M. F., Baker, T., Abecassis, M., Miller, F. H., Yaghmai, V., Sato, K., Desai, K., Thornburg, B., Benson, A. B., Rademaker, A., Ganger, D., Kulik, L. and Lewandowski, R. J. (2016) 'Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma', *Gastroenterology*, vol. 151, no. 6, 1155-1163.e2.

Seinstra, B. A., Defreyne, L., Lambert, B., Lam, Marnix G E H, Verkooijen, H. M., van Erpecum, K. J., van Hoek, B., van Erkel, A. R., Coenraad, M. J., Al Younis, I., van Vlierberghe, H. and van den Bosch, M. A. A. J. (2012) 'Transarterial radioembolization versus chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma (TRACE): study protocol for a randomized controlled trial: TRACE', *Trials*, vol. 13, p. 144.

Fragebogen



Weber, M., Lam, M., Chiesa, C., Konijnenberg, M., Cremonesi, M., Flamen, P., Gnesin, S., Bodei, L., Kracmerova, T., Luster, M., Garin, E. and Herrmann, K. (2022) 'EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds', *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 49, no. 5, pp. 1682–1699.

Yao, F. Y., Bass, N. M., Ascher, N. L. and Roberts, J. P. (2004) 'Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: lessons from the first year under the Model of End-Stage Liver Disease (MELD) organ allocation policy', *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, vol. 10, no. 5, pp. 621–630.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) von he- patozellulären Karzinomen (HCC)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist im Rahmen eines Antrags auf Erprobung gemäß §137 e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuches (SGB V) zur Auffassung gelangt, dass der Nutzen der

Selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) von hepatozellulären Karzinomen (HCC)

zwar noch nicht hinreichend belegt ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Am 2. Dezember 2021 hat der G-BA beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V zur Erprobung dieser Methode aufzunehmen. Umfasst von diesem Beschluss sind Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B (Abk. für Barcelona Clinic Liver Cancer), die entweder bereits Transplantationskriterien erfüllen und mittels SIRT oder Transarterieller Chemoembolisation (TACE) auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden sollen (Bridging) oder die Transplantationskriterien nicht erfüllen und bei denen grundsätzlich eine Chance besteht, mittels SIRT oder TACE Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging). Eine Beschränkung auf eine bestimmte Art von Mikrosphären bei der SIRT erfolgte nicht.

Im Rahmen seiner Beratungen hat der G-BA die fünf nachfolgend aufgeführten randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) zur beratungsgegenständlichen Methode identifiziert:

- Studie TRACE (NCT01381211),
- Studie Pitton 2015 (NCT01798160),
- Studie PREMIERE (NCT00956930.),
- Studie SIRTACE (NCT00867750),
- Studie MANDARIN (NCT05016245).

Auf Basis der Ergebnisse aus den bereits vorliegenden Studien Trace, Pitton 2015, PREMIERE und SIRTRACE ist nicht erwartbar, dass im Rahmen einer Nutzenbewertung mit hinreichender Sicherheit abgeleitet werden kann, dass die SIRT einen mindestens vergleichbaren Nutzen wie die TACE (Transarterielle Chemoembolisation) aufweist.

Auf Grundlage des Studienprotokolls und Registereintrages zur laufenden MANDARIN-Studie erscheint dem G-BA mit Blick auf die Angaben zu Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und Endpunkten die Studie grundsätzlich geeignet zu sein, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Es ist erwartbar, dass die MANDARIN-Studie die noch vorhandene Wissenslücke zum Nutzen der Methode schließen kann, indem ihre Ergebnisse bei einer metaanalytischen Auswertung mit den Ergebnissen der vier RCTs (Trace, Pitton 2015, PREMIERE, SIRTRACE) grundsätzlich eine präzisere Schätzung des Gesamteffekts und damit in der Gesamtschau den Nutzen der

Fragebogen



beratungsgegenständlichen Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 14. Dezember 2022

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

Funktion des Einschätzenden

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

Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal invasive Therapie (DeGIR) Deutsche Röntgengesellschaft, Gesellschaft für medizinische Radiologie e.V. (DRG)

Fragebogen



Präambel:

Die Stellungnahme zu den vom G-BA versandten Fragebogen wurde von DeGIR und DRG gemeinsam bearbeitet und inhaltlich auch mit der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) konsentiert.

Dabei wurde die Stellungnahme der BVmed, bei deren Erstellung auch Fachexperten von DeGIR und DRG beteiligt waren, als Grundlage verwendet und – wo nötig – partiell ergänzt.

Ergänzend wird darauf hingewiesen, dass sich im wissenschaftlichen und klinischen Sprachgebrauch für die transarterielle Radioembolisation das Akronym „TARE“ in den letzten Jahren durchgesetzt hat. Dennoch wird in der Beantwortung der Fragen neben „TARE“ auch „SIRT“ verwendet, da diese Abkürzung auch vom G-BA verwendet wird.

Fragebogen

Studienlage	Einschätzung
<p>1. Sind Ihnen weitere laufende Studien zum Einsatz der SIRT bei HCC über die vom G-BA oben genannten hinaus bekannt?</p>	<p>Der G-BA bezieht sich im Anschreiben des Einschätzungsverfahrens auf die folgenden RCTs:</p> <ul style="list-style-type: none">- Studie TRACE (NCT01381211) (Dhondt et al., 2020; Seinstra et al., 2012),- Studie Pitton 2015 (NCT01798160) (Pitton et al., 2015),- Studie PREMIERE (NCT00956930.) (Salem et al., 2016),- Studie SIRTACE (NCT00867750) (Kolligs et al., 2015) <p>Dem ursprünglichen Erprobungsantrag war außerdem die folgende Metaanalyse angefügt, die sich nicht in der Liste der für das Einschätzungsverfahren relevanten Studien befindet:</p> <p>„Effect of Yttrium-90 transarterial radioembolization in patients with nonsurgical hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis“ (Lemieux et al., 2021)</p> <p>Über drei der genannten Studien existierte zudem schon eine Metaanalyse, welche die beiden Verfahren als gleichwertig betrachtet:</p> <p>„Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials“ (Casadei Gardini et al., 2018)</p> <p>Nach der Antragseinreichung wurde eine weitere Metaanalyse mit 2465 eingeschlossenen Patienten veröffentlicht, welche ebenfalls eine Gleichwertigkeit bescheinigt:</p> <p>„TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta analysis“ (Brown et al., 2022)</p> <p>Weiterhin gibt es eine Propensity Score-Matched-Studie aus Dezember 2021: „Yttrium-90 Radioembolization Is Associated with Better Clinical Outcomes in</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>Patients with Hepatocellular Carcinoma Compared with Conventional Chemoembolization: A Propensity Score-Matched Study” (Kim et al., 2021)</p> <p>In einer deutschen Analyse von 2022 wurden prospektive Daten von 131 Patienten betrachtet, die einer Lebertransplantation unterzogen wurden.</p> <p>“Conclusions: Intraarterial bridging treatment leading to tumor necrosis may not only prevent waitlist drop-out but also facilitate long-term successful liver transplantation in HCC patients. Both radioembolization and TACE represent potent treatment strategies.” (Benkö et al., 2022)</p> <p>Die Kanadische HTA-Institution CDATH hat in ihrem Health Technology Review 2021 festgestellt: „Based on the evidence summarized within this report, TARE performed using 90Y microspheres appears to result in no differences in overall survival, progression-free survival, and tumour response when compared to sorafenib or TACE...” (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, 2021)</p> <p>Im italienischen Review “Locoregional Treatments for Bridging and Downstaging HCC to Liver Transplantation” von 2021 wird zusammengefasst: “When used as initial downstaging therapy, TACE and Y90 RE showed similar performance. The comparison of the two techniques did not show any significant differences in terms of efficacy and downstaging rate (both more than 80%) as reported by the recent MERITS-LT multicenter study. (Crocetti et al., 2021)</p> <p>Wir gehen aufgrund der bestehenden RCTs, der genannten Metaanalysen, den Studien sowie den neuen Leitlinien (AWMF, 2022; ESMO, 2018; Weber et al., 2022) davon aus, dass es sich bei der SIRT, um eine in die Versorgung eingeführte Methode handelt, deren Nutzen bereits nachgewiesen ist.</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p>Alle vorhandenen RCTs und Metaanalysen zeigen die Non-Inferiority bezüglich Overall Survival, Time to Progression und Progression-free Survival der SIRT gegenüber der TACE.</p> <p>Und die SIRT ist darüber hinaus weniger aufwändig und weniger invasiv für den Patienten, da die SIRT je nach uni- oder bilobärem Ansatz im Allgemeinen in einer oder zwei Sitzungen durchgeführt wird, während die TACE mehrfach wiederholt wird (Kolligs et al., 2015; Pitton et al., 2015).</p> <p>Diese Auffassung teilt auch die deutsche Krebsgesellschaft: „Ein Vorteil der SIRT gegenüber der transarteriellen Chemoembolisation ist, dass sie in der Regel als Einzelsitzung, d. h. im Rahmen eines einzelnen Krankenhausaufenthaltes und auch bei Patient*innen mit verschlossener Pfortader oder bei Gefäßinvasion(en) der HCC-Herde unter Umständen angewandt werden kann.“ (ONKO-Internetportal, 2022)</p> <p>Dies führt in Studien zu einer besseren Lebensqualität der SIRT (TARE) Patient:innen.</p> <p>In einer prospektiv vergleichenden Studie von Salem et al. (2013) wird die Health-related Quality of Life als primärer Endpunkt erhoben. Hier wurde in den Bereichen „social well-being“ und „functional well-being“ für die SIRT-Gruppe ein signifikanter Vorteil gezeigt.</p> <p>Auch weitere Studien sollten bei der Entscheidung beachtet werden, gerade in Bezug auf die bessere Lebensqualität:</p> <p>“Comparison of health-related quality of life after transarterial chemoembolization and transarterial radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma”:</p> <p>“Conclusion: Neither TACE nor TARE showed a major decrease in QoL after first treatment. TACE showed a slightly but not significantly higher decrease, so this study is not clearly in favor for one treatment. But with the addition that</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p>TARE showed less decrease even in patients with higher tumor burden and lower baseline.” (Kirchner et al., 2019)</p> <p>und</p> <p>„Intra arterial treatment of hepatocellular carcinoma: Comparison of MELD score variations between radio-embolization and chemo-embolization” „Conclusion: Whereas performed in patients with higher tumor burden, SIRT resulted in lower degrees of liver function worsening as assessed using MELD score variations.” (Delicque et al., 2019)</p> <p>Daher sehen wir den Nutzen der SIRT (TARE) in der gegenständlichen Population als belegt an.</p>
<p>2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum die MANDARIN-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und den Endpunkten nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern?</p>	<p>Aus unserer Sicht ist aus den zu erwartenden Ergebnissen der MANDARIN Studie, die sich lediglich durch eine geringfügig höhere Patientenzahl von der TRACE-Studie unterscheidet, kein signifikanter Erkenntnisgewinn in der oben genannten Fragestellung zu erwarten, da beide Studien bezüglich des Designs wie auch der zu messenden Effektgrößen weitgehend übereinstimmen. Gerade für die hier zugrunde liegende Betrachtung des „Bridging to transplant“ können keine weiteren Erkenntnisse erwartet werden, da das Studiendesign nicht auf eine Betrachtung des Bridging mittels SIRT versus TACE vor einer Transplantation abzielt.</p> <p>Zudem ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus asiatischen HCC-Populationen auf kaukasische HCC-Patient:innen nur sehr eingeschränkt gegeben: Die Tumoren von asiatischen HCC-Patient:innen unterscheiden sich von kaukasischen HCC-Patient:innen molekulargenetisch, ätiologisch sowie immunologisch signifikant. Dies hat Auswirkungen auf das Gesamtüberleben der HCC Patientenpopulationen (Duan et al., 2021; Le et al., 2017).</p>

Fragebogen

<p>3. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus den oben genannten Studien in der Gesamtschau keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?</p>	<p>Die veröffentlichten Ergebnisse (inklusive der o.g. Metaanalysen) ermöglichen bereits die abschließende Einschätzung zum Nutzen der Methode, was die aktualisierten Leitlinien bereits berücksichtigen. Dort wird die TARE/SIRT der TACE gleichgestellt, oder ist überlegen (TRACE Studie (Dhondt et al., 2020)).</p>
<p>Medizinische Notwendigkeit</p>	<p>Einschätzung</p>
<p>4. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der SIRT in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit HCC ein?</p>	<p>Die SIRT wird in europäischen und nationalen Leitlinien empfohlen (siehe ergänzend zum ursprünglichen Erprobungsantrag die unter Punkt 1 genannten Leitlinien). Die Relevanz der Methode lässt sich u.a. anhand der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome darstellen. Dort empfehlen 36 Fachgesellschaften und Fachverbände die SIRT mit Empfehlungsgrad A bei Evidenzlevel 1: „Für das Bridging sollen Lokalablation, Resektion, oder transarterielle Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden.“(AWMF, 2022). TACE und TARE werden hier gleichgestellt und man kann beiden Verfahren somit eine gleiche Relevanz attestieren. Gerade um durch ein „Bridging“ dem Patienten bis zur Transplantation stabil zu halten, wird die SIRT (TARE) hier empfohlen. Somit schätzen wir die Relevanz hoch ein.</p> <p>Anwendung in Deutschland: Die selektive interne Radiotherapie mittels Yttrium-90 (90Y-SIRT) ist ein, je nach Anbieter, seit 2002, 2006 oder 2015 in Europa sowie in Deutschland zugelassenes Verfahren zur Behandlung von Lebertumoren. Der OP-Schlüssel 8-530.45 („Selektive intravaskuläre Radionuklid-Therapie (SIRT) mit Yttrium-90-markierten Mikrosphären“) wurde von 2008 bis zum Jahr 2011 kodiert. Der OP-Schlüssel 8-530.a5 („Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) mit Yttrium-90-markierten Mikrosphären“) besteht seit dem Jahr 2012, der zusätzliche OP-Schlüssel 8-530.a8 (Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie [SIRT] mit Holmium-166-markierten Mikrosphären) seit 2020.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>Die zugeordnete DRG sowie das Zusatzentgelt sind seit Jahren für diese Behandlung im Fallpauschalenkatalog des InEK vorgesehen. Aktuell kommen die DRG H29Z mit der Beschreibung: „Bestimmte selektive Embolisation oder SIRT“ und das Zusatzentgelt ZE2021-65 zur Anwendung. Die Therapie konnte und kann also innerhalb des DRG-Systems regelgerecht nach den Kodierrichtlinien kodiert und erstattet werden. Seit 15 Jahren wird die 90Y-SIRT Therapie in über 60 Zentren in Deutschland über 1.000-mal im Jahr eingesetzt. (Krankenhaus-Statistik 2021).</p> <p>Eine aktuell durchgeführte Auswertung des DeGIR-QS Registers ergab für 2020 740 dokumentierte SIRT-Therapien, davon 349 mit der Indikation „HCC“ und im Folgejahr 2021 insgesamt 831 dokumentierte SIRT-Therapien, davon 382 mit der Indikation „HCC“.</p> <p>Die SIRT nimmt daher bereits heute einen nicht mehr wegzudenkenden Teil in der Therapie des HCC ein und ist Bestandteil der Versorgungsrealität nicht nur in Deutschland, sondern auch in Europa bzw. weltweit.</p> <p>Unter anderem kann dies durch das von der europäischen Interventionsgesellschaft (CIRSE) organisierte CIRT-Register gezeigt werden, in dem über 1.000 Patient:innen – davon 422 mit HCC – aufgearbeitet wurden, die zwischen 2015 und 2017 therapiert wurden. Inkludiert wurden hier Patient:innen sowohl mit intermediate, als auch advanced HCC. Die Autorengruppe kam dabei zu folgendem Schluss:</p> <p><i>" In the real-life clinical setting, TARE is largely considered to be a part of a palliative treatment strategy across indications and provides an excellent safety profile."</i> Helmberger T et al. Clinical Application of Trans-Arterial Radioembolization in Hepatic Malignancies in Europe: First Results from the Prospective Multicentre Observational Study CIRSE Registry for SIR-Spheres Therapy (CIRT). Cardiovasc Intervent Radiol (2021) 44:21–35</p> <p>Dabei ist besonders hervorzuheben, dass sowohl gemäß den oben genannten Leitlinien als auch in einer Vielzahl weiterer Publikationen die SIRT mit einer</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p>wesentlich breiteren Indikation zum Einsatz kommt, als in der o.g. Fragestellung vom G-BA adressiert wird.</p> <p>Zudem gibt es einzelne Kriterien bei denen eine TACE kontraindiziert ist, beispielsweise eine Pfortaderinfiltration. Eine SIRT ist dagegen in einem solchen Fall eine probate Behandlungsoption (Garin et al., 2017).</p> <p>Darüber hinaus müssen HCC-Patient:innen, die für eine Transplantation in Frage kommen, je nach geografischer Lage und Zugang zu Spenderorganen häufig lange Wartezeiten in Kauf nehmen, nachdem sie auf die Warteliste für eine Transplantation gesetzt wurden. In Deutschland kann von einer Wartezeit für eine Ersatz-Leber von 6 - 24 Monate ausgegangen werden (Bundesverband für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz - Info Gesundheit e.V.).</p> <p>Frühere Berichte zeigten, dass während dieser Wartezeit das Risiko eines Abbruchs der Behandlung aufgrund einer Tumorprogression nach sechs Monaten bei 25 %, nach 12 Monaten bei 38 % und nach 18 Monaten bei bis zu 55,1 % lag (AASLD, 2018; Yao et al., 2004). Bei solchen Patient:innen können lokoregionale Therapien wie TACE und TARE eingesetzt werden, um die Tumorlast innerhalb der Kriterien zu halten, während auf eine Lebertransplantation gewartet wird, was als „Bridging to Transplant“ bekannt ist.</p>
<p>Voraussetzung und Anwendung</p>	<p>Einschätzung</p>
<p>5. Welche Voraussetzungen wie z.B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der SIRT zur Behandlung von HCC erfüllt sein?</p>	<p>Von Seiten der DeGIR/DRG müssen folgende Strukturmerkmale seitens der durchführenden Kliniken mindestens erfüllt sein:</p> <p>Indikationsstellung zur SIRT zwingend in einem multidisziplinären Tumorboard, in dem mindestens folgende Fachdisziplinen vertreten sein müssen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ein/e in der interventionellen Onkologie & SIRT fachkundige/r Radiologe/in

Fragebogen

	<ul style="list-style-type: none">- ein/e in der SIRT erfahrene/r Nuklearmediziner/in- ein/e Hepatologe/in / Hepatoonkologe/in / internistische/r Onkologe/in- ein/e in der Leberchirurgie versierte/r Chirurg/in <p>Die Durchführung der SIRT muss durch eine Radiologin bzw. einen Radiologen erfolgen, der nach DeGIR zertifiziert ist und wenigstens die Zertifizierung für Modul D (Onkologische Verfahren) Stufe 2 besitzt.</p> <p>Alle SIRT-Behandlungen müssen in einem geeigneten Register zur Qualitätssicherung dokumentiert werden (DeGIR-QS Register).</p> <p>Ein weiterer wichtiger Punkt ist die personalisierte Dosimetrie, da diese zu 26.6 Monaten Overall Survival bei HCC Patienten verglichen mit 10.7 Monaten bei Standarddosimetrie (Garin et al., 2021) führte. Aus diesem Grund muss die Kalkulation der Dosis für die Patientin bzw. den Patienten unter Zuhilfenahme entsprechender Softwarelösungen bzw. anderer Ansätze personalisiert erfolgen.</p> <p>In diesem Zusammenhang soll auch auf die daraus folgende Publikation der „European Association of Nuclear Medicine“ zur Radioembolisation (SIRT) und der Dosimetrie hingewiesen werden: EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds M. Weber et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging 49, 1682–1699 (2022)</p> <p>Auf nationaler Ebene ist die Handlungsempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin relevant: Selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT) maligner Lebertumoren S. P. Müller et al, Nuklearmedizin 2017; 56: 162–170</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

Sonstige Aspekte	Einschätzung
<p>6. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.</p>	<p>Unseres Erachtens ist die Formulierung „SIRT beim HCC“ in der Überschrift problematisch, da sie alle Tumorstadien sowie alle unterschiedlichen Anwendungen der Radioembolisation (SIRT/TARE) beim Leberzellkarzinom (HCC) umfasst. Bei den unterschiedlichen Tumorstadien sind auch verschiedene Vergleichstherapien in Betracht zu ziehen, Resektion, Ablation, systemische Therapien oder aber die TACE.</p> <p>Wir schlagen daher vor, die Indikation in diesem Erprobungsverfahren wie folgt zu definieren: Weder resezierbares noch abladierbares HCC, Stadien A und B beim “bridging to transplant”</p> <p>Hierbei ist die Anforderung an eine Erprobung eine „Gleichwertigkeit“ (clinically and statistically not inferior in effectiveness).</p> <p>Wir bitten darum, den Titel des Einschätzungserfahrens anzupassen.</p> <p>Gesundheitsökonomischer Aspekt: Auch aus ökonomischer Betrachtung ist die SIRT/ TARE als zu mindestens gleichwertig zur TACE zu betrachten. Folgend ein Auszug der Studien hierzu.</p> <p>Zitat: “Economic evaluations of TARE for HCC treatment are heterogeneous. Overall, TARE is a cost-effective short- and long-term therapy for the treatment of intermediate-advanced HCC.” (Alonso et al., 2022)</p> <p>Zitat:” This study indicates that treatment with TheraSphere is a potentially cost-effective option for patients with early to intermediate stage HCC.” (Manas et al., 2021)</p>

Fragebogen

	<p>Zitat: "Based on the consensus on OS and the number of procedures, the panelists assumed that TARE would be more cost-effective than DEB-TACE in most groups of TACE-naïve patients in intermediate stage and in those with a single tumor spanning a diameter above 5 cm." (Akarca et al., 2021)</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

References

AASLD (2018) *1: AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma.*

Akarca, U. S., Akhan, O., Bilgiç, S., Bozkurt, M. F., Cantaşdemir, M., Çermik, T. F., Çakaloğlu, Y., Er, Ö., Ilgit, E., Kaya, G. Ç., Küçük, N. Ö., Numan, F., Parıldar, M. and Türkmen, C. (2021) 'The position of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads and yttrium-90 transarterial radioembolization in patients with hepatocellular carcinoma: Consensus statements from a Delphi-method expert panel in Turkey', *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*, vol. 27, no. 6, pp. 732–739.

Alonso, J. C., Casans, I., González, F. M., Fuster, D., Rodríguez, A., Sánchez, N., Oyagüez, I., Burgos, R., Williams, A. O. and Espinoza, N. (2022) 'Economic evaluations of radioembolization with Itrium-90 microspheres in hepatocellular carcinoma: a systematic review', *BMC Gastroenterology*, vol. 22, no. 1.

AWMF (2022) *AWMF-Registernummer: 032/053OL: S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome.*

Benkö, T., König, J., Theysohn, J. M., Schotten, C., Saner, F. H., Treckmann, J. and Radunz, S. (2022) 'Bridging treatment prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: radioembolization or transarterial chemoembolization?', *European journal of medical research*, vol. 27, no. 1, p. 74.

Brown, A. M., Kassab, I., Massani, M., Townsend, W., Singal, A. G., Soydal, C., Moreno-Luna, L., Roberts, L. R., Chen, V. L. and Parikh, N. D. (2022) 'TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta analysis', *Cancer medicine*.

Bundesverband für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz - Info Gesundheit e.V. (ed) *Info Organtransplantation: Wartezeit* [Online]. Available at <https://www.bgv-transplantation.de/wartezeit.html> (Accessed 12 December 2022).

Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) (2021) *Yttrium-90 Microspheres for Intermediate- or Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma: CADTH Health Technology Review*, Canadian Journal of Health Technologies.

Casadei Gardini, A., Tamburini, E., Iñarrairaegui, M., Frassinetti, G. L. and Sangro, B. (2018) 'Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials', *OncoTargets and therapy*, vol. 11, pp. 7315–7321.

Chiesa, C., Sjogreen-Gleisner, K., Walrand, S., Strigari, L., Flux, G., Gear, J., Stokke, C., Gabina, P. M., Bernhardt, P. and Konijnenberg, M. (2021) 'EANM dosimetry committee series on standard operational procedures: a unified methodology for 99mTc-MAA pre- and 90Y peri-therapy dosimetry in liver radioembolization with 90Y microspheres', vol. 8, no. 1, p. 77.

Crocetti, L., Bozzi, E., Scalise, P., Bargellini, I., Lorenzoni, G., Ghinolfi, D., Campani, D., Balzano, E., Simone, P. de and Cioni, R. (2021) 'Locoregional Treatments for Bridging and Downstaging HCC to Liver Transplantation', *Cancers*, vol. 13, no. 21, p. 5558.

Fragebogen

Delicque, J., Hermida, M., Piron, L., Allimant, C., Belgour, A., Pageaux, G.-P., Ben Bouallegue, F., Assenat, E., Mariano-Goulart, D., Guiu, B. and Cassinotto, C. (2019) 'Intra arterial treatment of hepatocellular carcinoma: Comparison of MELD score variations between radio-embolization and chemo-embolization', *Diagnostic and interventional imaging*, vol. 100, no. 11, pp. 689–697 [Online]. DOI: 10.1016/j.diii.2019.05.006.

Dhondt, E., Hermie, L., Verhelst, X., Lambert, B. and Defreyne, L. (2020) '4:21 PM Abstract No. 307 Transarterial radioembolization versus drug-eluting beads chemoembolization for treatment of inoperable early and intermediate hepatocellular carcinoma: interim results of the randomized controlled TRACE trial', *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 31, no. 3, S140.

Duan, X., Cai, Y., He, T., Shi, X., Zhao, J., Zhang, H., Shen, Y., Zhang, H., Zhang, H., Duan, W., Jiang, B. and Mao, X. (2021) 'The effect of the TP53 and RB1 mutations on the survival of hepatocellular carcinoma patients with different racial backgrounds', *Journal of gastrointestinal oncology*, vol. 12, no. 4, pp. 1786–1796.

ESMO (2018): *Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*.

Garin, E., Rolland, Y., Pracht, M., Le Sourd, S., Laffont, S., Mesbah, H., Haumont, L.-A., Lenoir, L., Rohou, T., Brun, V. and Edeline, J. (2017) 'High impact of macroaggregated albumin-based tumour dose on response and overall survival in hepatocellular carcinoma patients treated with 90 Y-loaded glass microsphere radioembolization', *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, vol. 37, no. 1, pp. 101–110.

Garin, E., Tselikas, L., Guiu, B., Chalaye, J., Edeline, J., Baere, T. de, Assenat, E., Tacher, V., Robert, C., Terroir-Cassou-Mounat, M., Mariano-Goulart, D., Amaddeo, G., Palard, X., Hollebecque, A., Kafrouni, M., Regnault, H., Boudjema, K., Grimaldi, S., Fourcade, M., Kobeiter, H., Vibert, E., Le Sourd, S., Piron, L., Sommacale, D., Laffont, S., Campillo-Gimenez, B., Rolland, Y., Robert, C. R., Pracht, M., Ardisson, V., Lenoir, L., Deschamps, F., Ducreux, M., Gelli, M., Cassinotto, C., Allimant, C., Bonnot-Lours, S., Marie, M., Itti, E., Lerman, L., Abulizi, M., Luciani, A., Costentin, C. E. and Milliner, M. (2021) 'Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial', *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, vol. 6, no. 1, pp. 17–29.

Kim, M. A., Jang, H., Choi, N. R., Nam, J. Y., Lee, Y. B., Cho, E. J., Lee, J.-H., Yu, S. J., Kim, H.-C., Chung, J. W., Yoon, J.-H. and Kim, Y. J. (2021) 'Yttrium-90 Radioembolization Is Associated with Better Clinical Outcomes in Patients with Hepatocellular Carcinoma Compared with Conventional Chemoembolization: A Propensity Score-Matched Study', *Journal of hepatocellular carcinoma*, Volume 8, pp. 1565–1577.

Kirchner, T., Marquardt, S., Werncke, T., Kirstein, M. M., Brunkhorst, T., Wacker, F., Vogel, A. and Rodt, T. (2019) 'Comparison of health-related quality of life after transarterial chemoembolization and transarterial radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma', *Abdominal radiology (New York)*, vol. 44, no. 4, pp. 1554–1561.

Kolligs, F. T., Bilbao, J. I., Jakobs, T., Iñarrairaegui, M., Nagel, J. M., Rodriguez, M., Haug, A., D'Avola, D., Op den Winkel, M., Martinez-Cuesta, A., Trumm, C., Benito, A., Tatsch, K., Zech, C. J., Hoffmann, R.-T. and Sangro, B. (2015) 'Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma: SIRTACE', *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, vol. 35, no. 6, pp. 1715–1721.

Fragebogen

Le, A. K., Zhao, C., Hoang, J. K., Tran, S. A., Chang, C. Y., Jin, M., Nguyen, N. H., Yasukawa, L. A., Zhang, J. Q., Weber, S. C., Garcia, G. and Nguyen, M. H. (2017) 'Ethnic disparities in progression to advanced liver disease and overall survival in patients with chronic hepatitis C: impact of a sustained virological response', *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 46, no. 6, pp. 605–616.

Lemieux, S., Buies, A., F Turgeon, A., Hallet, J., Daigle, G., Côté, F. and Provencher, S. (2021) 'Effect of Yttrium-90 transarterial radioembolization in patients with non-surgical hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis', *PLoS one*, vol. 16, no. 3, e0247958.

Manas, D., Bell, J. K., Mealing, S., Davies, H., Baker, H., Holmes, H. and Hubner, R. A. (2021) 'The cost-effectiveness of TheraSphere in patients with hepatocellular carcinoma who are eligible for transarterial embolization', *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 47, no. 2, pp. 401–408.

Müller, S. P., Ezziddin, S., Antoch, G., Lauenstein, T., Amthauer, H., Haug, A. R., Bockisch, A. (2017) 'DGN-Handlungsempfehlung – Selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT) maligner Lebertumoren' *Nuklearmedizin* 2017; 56: 162–170

ONKO-Internetportal (ed) (2022) *Therapie von Leberkrebs: Behandlungsmethoden bei Leberkrebs* [Online]. Available at <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/leberkrebs/therapie.html#SIRT> (Accessed 12 December 2022).

Pitton, M. B., Kloeckner, R., Ruckes, C., Wirth, G. M., Eichhorn, W., Wörns, M. A., Weinmann, A., Schreckenberger, M., Galle, P. R., Otto, G. and Dueber, C. (2015) 'Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma', *Cardiovascular and interventional radiology*, vol. 38, no. 2, pp. 352–360.

Salem, R., Gilbertsen, M., Butt, Z., Memon, K., Vouche, M., Hickey, R., Baker, T., Abecassis, M. M., Atassi, R., Riaz, A., Cella, D., Burns, J. L., Ganger, D., Benson, A. B. 3., Mulcahy, M. F., Kulik, L. and Lewandowski, R. (2013) 'Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization', *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, vol. 11, no. 10, 1358-1365.e1.

Salem, R., Gordon, A. C., Mouli, S., Hickey, R., Kallini, J., Gabr, A., Mulcahy, M. F., Baker, T., Abecassis, M., Miller, F. H., Yaghmai, V., Sato, K., Desai, K., Thornburg, B., Benson, A. B., Rademaker, A., Ganger, D., Kulik, L. and Lewandowski, R. J. (2016) 'Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma', *Gastroenterology*, vol. 151, no. 6, 1155-1163.e2.

Seinstra, B. A., Defreyne, L., Lambert, B., Lam, Marnix G E H, Verkooijen, H. M., van Erpecum, K. J., van Hoek, B., van Erkel, A. R., Coenraad, M. J., Al Younis, I., van Vlierberghe, H. and van den Bosch, M. A. A. J. (2012) 'Transarterial radioembolization versus chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma (TRACE): study protocol for a randomized controlled trial: TRACE', *Trials*, vol. 13, p. 144.

Fragebogen



Weber, M., Lam, M., Chiesa, C., Konijnenberg, M., Cremonesi, M., Flamen, P., Gnesin, S., Bodei, L., Kracmerova, T., Luster, M., Garin, E. and Herrmann, K. (2022) 'EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds', *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 49, no. 5, pp. 1682–1699.

Yao, F. Y., Bass, N. M., Ascher, N. L. and Roberts, J. P. (2004) 'Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: lessons from the first year under the Model of End-Stage Liver Disease (MELD) organ allocation policy', *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, vol. 10, no. 5, pp. 621–630.

Studienlage	Einschätzung
<p>1. Sind Ihnen weitere laufende Studien zum Einsatz der SIRT bei HCC über die vom G-BA oben genannten hinaus bekannt?</p>	<p>Der G-BA bezieht sich im Anschreiben des Einschätzungsverfahrens auf die folgenden RCTs:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Studie TRACE (NCT01381211) (Dhondt et al., 2020; Seinstra et al., 2012), - Studie Pitton 2015 (NCT01798160) (Pitton et al., 2015), - Studie PREMIERE (NCT00956930.) (Salem et al., 2016), - Studie SIRTACE (NCT00867750) (Kolligs et al., 2015) <p>Dem ursprünglichen Erprobungsantrag war außerdem die folgende Metaanalyse angefügt, die sich nicht in der Liste der für das Einschätzungsverfahren relevanten Studien befindet:</p> <p>„Effect of Yttrium-90 transarterial radioembolization in patients with nonsurgical hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis“ (Lemieux et al., 2021)</p> <p>Über drei der genannten Studien existierte zudem schon eine Metanalyse, welche die beiden Verfahren als gleichwertig betrachtet:</p> <p>„Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials“ (Casadei Gardini et al., 2018)</p> <p>Nach der Antragseinreichung wurde eine weitere Metaanalyse mit 2465 eingeschlossenen Patienten veröffentlicht, welche ebenfalls eine Gleichwertigkeit bescheinigt:</p> <p>„TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta analysis“ (Brown et al., 2022)</p> <p>Weiterhin gibt es eine Propensity Score-Matched-Studie aus Dezember 2021: “Yttrium-90 Radioembolization Is Associated with Better Clinical Outcomes in Patients with Hepatocellular Carcinoma Compared with Conventional Chemoembolization: A Propensity Score-Matched Study“ (Kim et al., 2021)</p> <p>In einer deutschen Analyse von 2022 wurden prospektive Daten von 131 Patienten</p>

betrachtet, die einer Lebertransplantation unterzogen wurden.

“Conclusions: Intraarterial bridging treatment leading to tumor necrosis may not only prevent waitlist drop-out but also facilitate long-term successful liver transplantation in HCC patients. Both radioembolization and TACE represent potent treatment strategies.” (Benkö et al., 2022)

Die Kanadische HTA-Institution CDATH hat in ihrem Health Technology Review 2021 festgestellt: „Based on the evidence summarized within this report, TARE performed using 90Y microspheres appears to result in no differences in overall survival, progression-free survival, and tumour response when compared to sorafenib or TACE...” (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, 2021)

Im italienischen Review “Locoregional Treatments for Bridging and Downstaging HCC to Liver Transplantation” von 2021 wird zusammengefasst: “When used as initial downstaging therapy, TACE and Y90 RE showed similar performance. The comparison of the two techniques did not show any significant differences in terms of efficacy and downstaging rate (both more than 80%) as reported by the recent MERITS-LT multicenter study. However, it seems that Y90 RE allows better tumour local control to be achieved, since more completely necrotic tumour(s) (30.8% vs. 20.5%) and less tumours beyond Milan criteria (23.1% vs. 43.2%), as well as microvascular invasion (7.7% vs. 20.5%; all $p > 0.25$), were found at histopathological analysis of the explanted livers in the Y90 RE group.” (Crocetti et al., 2021)

Wir gehen auf Grund der bestehenden RCTs, der genannten Metaanalysen, den Studien sowie den neuen Leitlinien (AWMF, 2022; ESMO, 2018; Weber et al., 2022) davon aus, dass es sich bei der SIRT, um eine in die Versorgung eingeführte Methode handelt, deren Nutzen bereits nachgewiesen ist.

Alle vorhandenen RCTs und Metaanalysen zeigen die Non-Inferiority bezüglich Overall Survival, Time to Progression und Progression-free Survival der SIRT gegenüber der TACE.

Und die SIRT ist darüber hinaus weniger aufwändig und weniger invasiv für den Patienten, da die SIRT je nach uni- oder bilobärem Ansatz im Allgemeinen in einer oder zwei Sitzungen durchgeführt wird,

während die TACE mehrfach wiederholt wird (Kolligs et al., 2015; Pitton et al., 2015).

Diese Auffassung teilt auch die deutsche Krebsgesellschaft: „Ein Vorteil der SIRT gegenüber der transarteriellen Chemoembolisation ist, dass sie in der Regel als Einzelsitzung, d. h. im Rahmen eines einzelnen Krankenhausaufenthaltes und auch bei Patient*innen mit verschlossener Pfortader oder bei Gefäßinvasion(en) der HCC-Herde unter Umständen angewandt werden kann.“ (ONKO-Internetportal, 2022)

Dies führt in Studien zu einer besseren Lebensqualität der SIRT (TARE) Patienten.

In einer prospektiv vergleichenden Studie von Salem et al. (2013) wird die Health-related Quality of Life als primärer Endpunkt erhoben. Hier wurde in den Bereichen „social well-being“ und „functional well-being“ für die SIRT Gruppe ein signifikanter Vorteil gezeigt.

Auch weitere Studien sollten bei der Entscheidung beachtet werden, gerade in Bezug auf die bessere Lebensqualität:

“Comparison of health-related quality of life after transarterial chemoembolization and transarterial radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma”:
“Conclusion: Neither TACE nor TARE showed a major decrease in QoL after first treatment. TACE showed a slightly but not significantly higher decrease, so this study is not clearly in favor for one treatment. But with the addition that TARE showed less decrease even in patients with higher tumor burdens and lower baseline.”

(Kirchner et al., 2019)

und

„Intra arterial treatment of hepatocellular carcinoma: Comparison of MELD score variations between radio-embolization and chemo-embolization”

„Conclusion: Whereas performed in patients with higher tumor burdens, SIRT resulted in lower degrees of liver function worsening as assessed using MELD score variations.”

(Delicque et al., 2019)

Daher sehen wir den Nutzen der SIRT (TARE) in der gegenständlichen Population als belegt an.

<p>2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum die MANDARIN-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und den Endpunkten nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern?</p>	<p>Aus unserer Sicht ist aus den zu erwartenden Ergebnissen der MANDARIN Studie, die sich lediglich durch eine geringfügig höhere Patientenzahl von der TRACE – Studie unterscheidet, kein signifikanter Erkenntnisgewinn in der oben genannten Fragestellung zu erwarten, da beide Studien bezüglich des Designs wie auch der zu messenden Effektgrößen weitgehend übereinstimmen.</p> <p>Gerade für die hier zugrunde liegende Betrachtung des „Bridging to transplant“ können keine weiteren Erkenntnisse erwartet werden, da das Studiendesign nicht auf eine Betrachtung des Bridging mittels SIRT versus TACE vor einer Transplantation abzielt.</p> <p>Zudem ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus asiatischen HCC Populationen auf kaukasische HCC Patienten nur sehr eingeschränkt gegeben: Die Tumoren von asiatischen HCC Patienten unterscheiden sich von kaukasischen HCC Patienten molekulargenetisch, ätiologisch sowie immunologisch signifikant. Dies hat Auswirkungen auf das Gesamtüberleben der HCC Patientenpopulationen (Duan et al., 2021; Le et al., 2017).</p>
<p>3. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus den oben genannten Studien in der Gesamtschau keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?</p>	<p>Die veröffentlichten Ergebnisse (inklusive der o.g. Metaanalysen) ermöglichen bereits die abschließende Einschätzung zum Nutzen der Methode, was die aktualisierten Leitlinien bereits berücksichtigen. Dort wird die TARE/SIRT der TACE gleichgestellt, oder ist überlegen (TRACE Studie (Dhondt et al., 2020)).</p>
<p>Medizinische Notwendigkeit</p>	<p>Einschätzung</p>
<p>4. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der SIRT in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit HCC ein?</p>	<p>Die SIRT wird in europäischen und nationalen Leitlinien empfohlen (siehe ergänzend zum ursprünglichen Erprobungsantrag die unter Punkt 1 genannten Leitlinien). Die Relevanz der Methode lässt sich u.a. anhand der aktuellen deutschen S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome darstellen. Dort empfehlen 36 Fachgesellschaften und Fachverbände die SIRT mit Empfehlungsgrad A bei Evidenzlevel 1: „Für das Bridging sollen Lokalablation, Resektion, oder transarterielle Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden.“(AWMF, 2022). TACE und TARE werden hier gleichgestellt und man kann beiden Verfahren somit eine gleiche Relevanz attestieren. Gerade um durch ein „Bridging“ dem Patienten bis zur Transplantation stabil zu halten, wird die SIRT (TARE) hier</p>

empfohlen. Somit schätzen wir die Relevanz hoch ein.

Anwendung in Deutschland:

Die selektive interne Radiotherapie mittels Yttrium-90 (90Y-SIRT) ist ein, je nach Anbieter, seit 2002, 2006 oder 2015 in Europa sowie in Deutschland zugelassenes Verfahren zur Behandlung von Lebertumoren.

Der OP-Schlüssel 8-530.45 („Selektive intravaskuläre Radionuklid-Therapie (SIRT) mit Yttrium-90-markierten Mikrosphären“) wurde von 2008 bis zum Jahr 2011 kodiert.

Der OP-Schlüssel 8-530.a5 („Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) mit Yttrium-90-markierten Mikrosphären“) besteht seit dem Jahr 2012, der zusätzliche OP-Schlüssel 8-530.a8 (Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie [SIRT] mit Holmium-166-markierten Mikrosphären) seit 2020.

Die zugeordnete DRG sowie das Zusatzentgelt sind seit Jahren für diese Behandlung im Fallpauschalenkatalog des InEK vorgesehen. Aktuell kommen die DRG H29Z mit der Beschreibung: „Bestimmte selektive Embolisation oder SIRT“ und das Zusatzentgelt ZE2021-65 zur Anwendung. Die Therapie konnte und kann also innerhalb des DRG-Systems regelgerecht nach den Kodierrichtlinien kodiert und erstattet werden. Seit 15 Jahren wird die 90Y-SIRT Therapie in über 60 Zentren in Deutschland über 1.000-mal im Jahr eingesetzt. (Krankenhaus-Statistik 2021).

Zudem gibt es mehrere Kriterien bei denen eine TACE kontraindiziert ist, beispielsweise eine Pfortaderinfiltration. Eine SIRT ist dagegen in einem solchen Fall eine probate Behandlungsoption (Garin et al., 2017).

Darüber hinaus müssen HCC-Patienten, die für eine Transplantation in Frage kommen, je nach geografischer Lage und Zugang zu Spenderorganen häufig lange Wartezeiten in Kauf nehmen, nachdem sie auf die Warteliste für eine Transplantation gesetzt wurden. In Deutschland kann von einer Wartezeit für eine Ersatz-Leber von 6 - 24 Monate ausgegangen werden (Bundesverband für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz - Info Gesundheit e.V.).

Frühere Berichte zeigten, dass das Risiko eines Abbruchs der Behandlung aufgrund einer Tumorprogression nach sechs Monaten bei 25 %, nach 12 Monaten bei 38 % und nach 18 Monaten bei bis zu 55,1 % lag

	(AASLD, 2018; Yao et al., 2004). Bei solchen Patienten können lokoregionale Therapien wie TACE und TARE eingesetzt werden, um die Tumorlast innerhalb der Kriterien zu halten, während auf eine Lebertransplantation gewartet wird, was als „Bridging to Transplant“ bekannt ist.
Voraussetzung und Anwendung	Einschätzung
5. Welche Voraussetzungen wie z.B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der SIRT zur Behandlung von HCC erfüllt sein?	<p>Wir verweisen auf die Vorgaben der medizinischen Fachgesellschaften und der Strahlenschutzkommission.</p> <p>Ein wichtiger Punkt aus unserer Sicht ist die personalisierte Dosimetrie. Diese führte zu 26.6 Monaten Overall Survival bei HCC Patienten verglichen mit 10.7 Monaten bei Standarddosimetrie (Garin et al., 2021).</p> <p>In diesem Zusammenhang soll auch auf die daraus folgende Publikation der „European Association of Nuclear Medicine“ zur Radioembolisation (SIRT) und der Dosimetrie hingewiesen werden: “EANM dosimetry committee series on standard operational procedures: a unified methodology for 99mTc-MAA pre- and 90Y peri-therapy dosimetry in liver radioembolization with 90Y microspheres” (Chiesa et al., 2021)</p>
Sonstige Aspekte	Einschätzung
6. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	<p>Konkrete Eingrenzung des Verfahrensgegenstandes:</p> <p>Unseres Erachtens ist die Formulierung „SIRT beim HCC“ in der Überschrift problematisch, da sie alle Tumorstadien sowie alle unterschiedlichen Anwendungen der Radioembolisation (SIRT/TARE) beim Leberzellkarzinom (HCC) umfasst. Bei den unterschiedlichen Tumorstadien sind auch verschiedene Vergleichstherapien in Betracht zu ziehen, Resektion, Ablation, systemische Therapien oder aber die TACE.</p> <p>Wir schlagen daher vor, die Indikation in diesem Erprobungsverfahren wie folgt zu definieren: Weder resezierbares noch ablazierbares HCC, Stadien A und B beim “bridging to transplant”</p> <p>Hierbei ist die Anforderung an eine Erprobung eine „Gleichwertigkeit“ (clinically and statistically not inferior in effectiveness).</p>

Wir bitten darum, den Titel des Einschätzungserfahrens anzupassen.

Gesundheitsökonomischer Aspekt:

Auch aus ökonomischer Betrachtung ist die SIRT/ TARE als zu mindestens gleichwertig zur TACE zu betrachten. Folgend ein Auszug der Studien hierzu.

Zitat: "Economic evaluations of TARE for HCC treatment are heterogeneous. Overall, TARE is a cost-effective short- and long-term therapy for the treatment of intermediate-advanced HCC." (Alonso et al., 2022)

Zitat: "This study indicates that treatment with TheraSphere is a potentially cost-effective option for patients with early to intermediate stage HCC." (Manas et al., 2021)

Zitat: "Based on the consensus on OS and the number of procedures, the panelists assumed that TARE would be more cost-effective than DEB-TACE in most groups of TACE-naïve patients in intermediate stage and in those with a single tumor spanning a diameter above 5 cm." (Akarca et al., 2021)

Verfahrensrechtlicher Aspekt:

Dem hier gegenständlichen Beratungsverfahren liegt ein Antrag eines Medizinprodukteherstellers auf Erprobung gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zu Grunde. Dieser sieht wörtlich in folgendem Fall eine Antragsbefugnis vor:

*„Unabhängig von einem Beratungsverfahren nach § 135 oder § 137c können Hersteller eines Medizinprodukts, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer **neuen** Untersuchungs- oder Behandlungsmethode maßgeblich beruht, [...], beim Gemeinsamen Bundesausschuss beantragen, dass dieser eine Richtlinie zur Erprobung der **neuen** Methode nach Absatz 1 beschließt.“*

(Hervorhebung durch die Verfasser)

Gemäß § 2a Abs. 5 der Verfahrensordnung ist „[m]aßgeblich für die Einschätzung, dass es sich um eine neue Methode im Sinne von § 35 Absatz 1 Satz 1 SGB V handelt, ist, ob die angefragte Leistung auf einem eigenen theoretisch-wissenschaftlichen Konzept

beruht, welches sich in Wirkprinzip oder Anwendungsgebiet wesentlich von den theoretisch-wissenschaftlichen Konzepten der bereits in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen erbringbaren Methoden unterscheidet.“

Hier verweist die Norm darauf, dass die Regelungen in § 31 Absatz 3 bis 6 der Verfahrensordnung entsprechende Anwendung finden. Dort wiederum ist geregelt, dass eine Methode dann „*ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept (...) auf[weist], wenn sich ihr Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet von anderen, in der stationären Versorgung bereits eingeführten systematischen Herangehensweisen wesentlich unterscheidet.*

(Hervorhebung durch die Verfasser)

Gemäß § 31 Absatz 2 Satz 3 Verfahrensordnung gilt „[a]ls in eine bereits in der stationären Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise (...) 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 in der am 23. Juli 2015 geltenden Fassung aufgeführt sind.“

(Hervorhebung durch die Verfasser)

Hieraus folgt, dass es Wille des Gesetzgebers und des G-BA war, bereits etablierte Methoden einer Methodenbewertung zu entziehen. Die selektive intravaskuläre Radionuklid-Therapie (SIRT) mit Yttrium-90-markierten Mikrosphären hatte zum genannten Stichtag bereits den Prozedurenschlüssel „8-530.a5“. Dieser bestand bereits seit 2012.

Aus diesem Grund hätte der Antrag auf Erlass einer Erprobungsrichtlinie für die selektive intravaskuläre Radionuklid-Therapie (SIRT) mit Holmium-markierten Mikrosphären, für die zum Stichtag noch kein Prozedurenschlüssel bestand und die damit gemäß der oben genannten Definition kein Prozedurenschlüssel bestand und damit nicht als bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise galt, nicht auf die selektive intravaskuläre Radionuklid-Therapie (SIRT) mit Yttrium-90-markierten Mikrosphären erstreckt werden dürfen. Hiermit wird der Wille des Gesetzgebers konterkariert und die

Verfahrensordnung des G-BA verletzt. Wir ersuchen daher um entsprechende Eingrenzung des Beratungsgegenstandes.

References

AASLD (2018) 1: *AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma*.

Akarca, U. S., Akhan, O., Bilgiç, S., Bozkurt, M. F., Cantaşdemir, M., Çermik, T. F., Çakaloğlu, Y., Er, Ö., Ilgit, E., Kaya, G. Ç., Küçük, N. Ö., Numan, F., Parıldar, M. and Türkmen, C. (2021) 'The position of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads and yttrium-90 transarterial radioembolization in patients with hepatocellular carcinoma: Consensus statements from a Delphi-method expert panel in Turkey', *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*, vol. 27, no. 6, pp. 732–739.

Alonso, J. C., Casans, I., González, F. M., Fuster, D., Rodríguez, A., Sánchez, N., Oyagüez, I., Burgos, R., Williams, A. O. and Espinoza, N. (2022) 'Economic evaluations of radioembolization with Itrium-90 microspheres in hepatocellular carcinoma: a systematic review', *BMC Gastroenterology*, vol. 22, no. 1.

AWMF (2022) *AWMF-Registernummer: 032/053OL: S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome*.

Benkö, T., König, J., Theysohn, J. M., Schotten, C., Saner, F. H., Treckmann, J. and Radunz, S. (2022) 'Bridging treatment prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: radioembolization or transarterial chemoembolization?', *European journal of medical research*, vol. 27, no. 1, p. 74.

Brown, A. M., Kassab, I., Massani, M., Townsend, W., Singal, A. G., Soydal, C., Moreno-Luna, L., Roberts, L. R., Chen, V. L. and Parikh, N. D. (2022) 'TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta analysis', *Cancer medicine*.

Bundesverband für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz - Info Gesundheit e.V. (ed) *Info Organtransplantation: Wartezeit* [Online]. Available at <https://www.bgv-transplantation.de/wartezeit.html> (Accessed 12 December 2022).

Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) (2021) *Yttrium-90 Microspheres for Intermediate- or Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma: CADTH Health Technology Review*, Canadian Journal of Health Technologies.

Casadei Gardini, A., Tamburini, E., Iñarrairaegui, M., Frassinetti, G. L. and Sangro, B. (2018) 'Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials', *OncoTargets and therapy*, vol. 11, pp. 7315–7321.

Chiesa, C., Sjogreen-Gleisner, K., Walrand, S., Strigari, L., Flux, G., Gear, J., Stokke, C., Gabina, P. M., Bernhardt, P. and Konijnenberg, M. (2021) 'EANM dosimetry committee series on standard operational procedures: a unified methodology for 99mTc-MAA pre- and 90Y peri-therapy dosimetry in liver radioembolization with 90Y microspheres', vol. 8, no. 1, p. 77.

Crocetti, L., Bozzi, E., Scalise, P., Bargellini, I., Lorenzoni, G., Ghinolfi, D., Campani, D., Balzano, E., Simone, P. de and Cioni, R. (2021) 'Locoregional Treatments for Bridging and Downstaging HCC to Liver Transplantation', *Cancers*, vol. 13, no. 21, p. 5558.

Delicque, J., Hermida, M., Piron, L., Allimant, C., Belgour, A., Pageaux, G.-P., Ben Bouallegue, F., Assenat, E., Mariano-Goulart, D., Guiu, B. and Cassinotto, C. (2019) 'Intra arterial treatment of hepatocellular carcinoma: Comparison of MELD score variations between radio-embolization and chemo-embolization', *Diagnostic and interventional imaging*, vol. 100, no. 11, pp. 689–697 [Online]. DOI: 10.1016/j.diii.2019.05.006.

Dhondt, E., Hermie, L., Verhelst, X., Lambert, B. and Defreyne, L. (2020) '4:21 PM Abstract No. 307 Transarterial radioembolization versus drug-eluting beads chemoembolization for treatment of

inoperable early and intermediate hepatocellular carcinoma: interim results of the randomized controlled TRACE trial', *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 31, no. 3, S140.

Duan, X., Cai, Y., He, T., Shi, X., Zhao, J., Zhang, H., Shen, Y., Zhang, H., Zhang, H., Duan, W., Jiang, B. and Mao, X. (2021) 'The effect of the TP53 and RB1 mutations on the survival of hepatocellular carcinoma patients with different racial backgrounds', *Journal of gastrointestinal oncology*, vol. 12, no. 4, pp. 1786–1796.

ESMO (2018): *Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*.

Garin, E., Rolland, Y., Pracht, M., Le Sourd, S., Laffont, S., Mesbah, H., Haumont, L.-A., Lenoir, L., Rohou, T., Brun, V. and Edeline, J. (2017) 'High impact of macroaggregated albumin-based tumour dose on response and overall survival in hepatocellular carcinoma patients treated with 90 Y-loaded glass microsphere radioembolization', *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, vol. 37, no. 1, pp. 101–110.

Garin, E., Tselikas, L., Guiu, B., Chalaye, J., Edeline, J., Baere, T. de, Assenat, E., Tacher, V., Robert, C., Terroir-Cassou-Mounat, M., Mariano-Goulart, D., Amadeo, G., Palard, X., Hollebecque, A., Kafrouni, M., Regnault, H., Boudjema, K., Grimaldi, S., Fourcade, M., Kobeiter, H., Vibert, E., Le Sourd, S., Piron, L., Sommacale, D., Laffont, S., Campillo-Gimenez, B., Rolland, Y., Robert, C. R., Pracht, M., Ardisson, V., Lenoir, L., Deschamps, F., Ducreux, M., Gelli, M., Cassinotto, C., Allimant, C., Bonnot-Lours, S., Marie, M., Itti, E., Lerman, L., Abulizi, M., Luciani, A., Costentin, C. E. and Milliner, M. (2021) 'Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial', *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, vol. 6, no. 1, pp. 17–29.

Kim, M. A., Jang, H., Choi, N. R., Nam, J. Y., Lee, Y. B., Cho, E. J., Lee, J.-H., Yu, S. J., Kim, H.-C., Chung, J. W., Yoon, J.-H. and Kim, Y. J. (2021) 'Yttrium-90 Radioembolization Is Associated with Better Clinical Outcomes in Patients with Hepatocellular Carcinoma Compared with Conventional Chemoembolization: A Propensity Score-Matched Study', *Journal of hepatocellular carcinoma*, Volume 8, pp. 1565–1577.

Kirchner, T., Marquardt, S., Werncke, T., Kirstein, M. M., Brunkhorst, T., Wacker, F., Vogel, A. and Rodt, T. (2019) 'Comparison of health-related quality of life after transarterial chemoembolization and transarterial radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma', *Abdominal radiology (New York)*, vol. 44, no. 4, pp. 1554–1561.

Kolligs, F. T., Bilbao, J. I., Jakobs, T., Iñarrairaegui, M., Nagel, J. M., Rodriguez, M., Haug, A., D'Avola, D., Op den Winkel, M., Martinez-Cuesta, A., Trumm, C., Benito, A., Tatsch, K., Zech, C. J., Hoffmann, R.-T. and Sangro, B. (2015) 'Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma: SIRTACE', *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, vol. 35, no. 6, pp. 1715–1721.

Le, A. K., Zhao, C., Hoang, J. K., Tran, S. A., Chang, C. Y., Jin, M., Nguyen, N. H., Yasukawa, L. A., Zhang, J. Q., Weber, S. C., Garcia, G. and Nguyen, M. H. (2017) 'Ethnic disparities in progression to advanced liver disease and overall survival in patients with chronic hepatitis C: impact of a sustained virological response', *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 46, no. 6, pp. 605–616.

Lemieux, S., Buies, A., F Turgeon, A., Hallet, J., Daigle, G., Côté, F. and Provencher, S. (2021) 'Effect of Yttrium-90 transarterial radioembolization in patients with non-surgical hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis', *PLoS one*, vol. 16, no. 3, e0247958.

Manas, D., Bell, J. K., Mealing, S., Davies, H., Baker, H., Holmes, H. and Hubner, R. A. (2021) 'The cost-effectiveness of TheraSphere in patients with hepatocellular carcinoma who are eligible for transarterial embolization', *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 47, no. 2, pp. 401–408.

ONKO-Internetportal (ed) (2022) *Therapie von Leberkrebs: Behandlungsmethoden bei Leberkrebs* [Online]. Available at <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/leberkrebs/therapie.html#SIRT> (Accessed 12 December 2022).

- Pitton, M. B., Kloeckner, R., Ruckes, C., Wirth, G. M., Eichhorn, W., Wörns, M. A., Weinmann, A., Schreckenberger, M., Galle, P. R., Otto, G. and Dueber, C. (2015) 'Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma', *Cardiovascular and interventional radiology*, vol. 38, no. 2, pp. 352–360.
- Salem, R., Gilbertsen, M., Butt, Z., Memon, K., Vouche, M., Hickey, R., Baker, T., Abecassis, M. M., Atassi, R., Riaz, A., Cella, D., Burns, J. L., Ganger, D., Benson, A. B. 3., Mulcahy, M. F., Kulik, L. and Lewandowski, R. (2013) 'Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization', *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, vol. 11, no. 10, 1358-1365.e1.
- Salem, R., Gordon, A. C., Mouli, S., Hickey, R., Kallini, J., Gabr, A., Mulcahy, M. F., Baker, T., Abecassis, M., Miller, F. H., Yaghamai, V., Sato, K., Desai, K., Thornburg, B., Benson, A. B., Rademaker, A., Ganger, D., Kulik, L. and Lewandowski, R. J. (2016) 'Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma', *Gastroenterology*, vol. 151, no. 6, 1155-1163.e2.
- Seinstra, B. A., Defreyne, L., Lambert, B., Lam, Marnix G E H, Verkooijen, H. M., van Erpecum, K. J., van Hoek, B., van Erkel, A. R., Coenraad, M. J., Al Younis, I., van Vlierberghe, H. and van den Bosch, M. A. A. J. (2012) 'Transarterial radioembolization versus chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma (TRACE): study protocol for a randomized controlled trial: TRACE', *Trials*, vol. 13, p. 144.
- Weber, M., Lam, M., Chiesa, C., Konijnenberg, M., Cremonesi, M., Flamen, P., Gnesin, S., Bodei, L., Kracmerova, T., Luster, M., Garin, E. and Herrmann, K. (2022) 'EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds', *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 49, no. 5, pp. 1682–1699.
- Yao, F. Y., Bass, N. M., Ascher, N. L. and Roberts, J. P. (2004) 'Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: lessons from the first year under the Model of End-Stage Liver Disease (MELD) organ allocation policy', *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, vol. 10, no. 5, pp. 621–630.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) von he- patozellulären Karzinomen (HCC)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist im Rahmen eines Antrags auf Erprobung gemäß §137 e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuches (SGB V) zur Auffassung gelangt, dass der Nutzen der

Selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) von hepatozellulären Karzinomen (HCC)

zwar noch nicht hinreichend belegt ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Am 2. Dezember 2021 hat der G-BA beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V zur Erprobung dieser Methode aufzunehmen. Umfasst von diesem Beschluss sind Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B (Abk. für Barcelona Clinic Liver Cancer), die entweder bereits Transplantationskriterien erfüllen und mittels SIRT oder Transarterieller Chemoembolisation (TACE) auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden sollen (Bridging) oder die Transplantationskriterien nicht erfüllen und bei denen grundsätzlich eine Chance besteht, mittels SIRT oder TACE Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging). Eine Beschränkung auf eine bestimmte Art von Mikrosphären bei der SIRT erfolgte nicht.

Im Rahmen seiner Beratungen hat der G-BA die fünf nachfolgend aufgeführten randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) zur beratungsgegenständlichen Methode identifiziert:

- Studie TRACE (NCT01381211),
- Studie Pitton 2015 (NCT01798160),
- Studie PREMIERE (NCT00956930.),
- Studie SIRTACE (NCT00867750),
- Studie MANDARIN (NCT05016245).

Auf Basis der Ergebnisse aus den bereits vorliegenden Studien Trace, Pitton 2015, PREMIERE und SIRTRACE ist nicht erwartbar, dass im Rahmen einer Nutzenbewertung mit hinreichender Sicherheit abgeleitet werden kann, dass die SIRT einen mindestens vergleichbaren Nutzen wie die TACE (Transarterielle Chemoembolisation) aufweist.

Auf Grundlage des Studienprotokolls und Registereintrages zur laufenden MANDARIN-Studie erscheint dem G-BA mit Blick auf die Angaben zu Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und Endpunkten die Studie grundsätzlich geeignet zu sein, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Es ist erwartbar, dass die MANDARIN-Studie die noch vorhandene Wissenslücke zum Nutzen der Methode schließen kann, indem ihre Ergebnisse bei einer metaanalytischen Auswertung mit den Ergebnissen der vier RCTs (Trace, Pitton 2015, PREMIERE, SIRTRACE) grundsätzlich eine präzisere Schätzung des Gesamteffekts und damit in der Gesamtschau den Nutzen der

Fragebogen



beratungsgegenständlichen Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 14. Dezember 2022

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

Funktion des Einschätzenden

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

Hersteller: Terumo Deutschland GmbH, Ludwig-Erhard-Straße 6, 65760 Eschborn

Fragebogen

Studienlage	Einschätzung
<p>1. Sind Ihnen weitere laufende Studien zum Einsatz der SIRT bei HCC über die vom G-BA oben genannten hinaus bekannt?</p>	<p>Der G-BA bezieht sich im Anschreiben des Einschätzungsverfahrens auf die folgenden RCTs:</p> <ul style="list-style-type: none">- Studie TRACE (NCT01381211) (Dhondt et al., 2020; Seinstra et al., 2012)- Studie Pitton 2015 (NCT01798160) (Pitton et al., 2015)- Studie PREMIERE (NCT00956930.) (Salem et al., 2016)- Studie SIRTACE (NCT00867750) (Kolligs et al., 2015) <p>Dem ursprünglichen Erprobungsantrag war außerdem die folgende Metaanalyse angefügt, die sich nicht in der Liste der für das Einschätzungsverfahren relevanten Studien befindet:</p> <p>„Effect of Yttrium-90 transarterial radioembolization in patients with nonsurgical hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis“ (Lemieux et al., 2021)</p> <p>Über drei der genannten Studien existierte zudem schon eine Metaanalyse, welche die beiden Verfahren als gleichwertig betrachtet:</p> <p>„Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials“ (Casadei Gardini et al., 2018)</p>

Fragebogen

	<p>Nach der Antragseinreichung wurde eine weitere Metaanalyse mit 2465 eingeschlossenen Patienten veröffentlicht:</p> <p>„TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta analysis“ (Brown et al., 2022)</p> <p>Die Metaanalyse trifft folgende Conclusio:</p> <p>“Current data suggest TARE provides significantly longer TTP than TACE, although the two treatments do not significantly differ in terms of OS.”</p> <p>Weiterhin gibt es eine Propensity Score-Matched-Studie aus Dezember 2021: “Yttrium-90 Radioembolization Is Associated with Better Clinical Outcomes in Patients with Hepatocellular Carcinoma Compared with Conventional Chemoembolization: A Propensity Score-Matched Study” (Kim et al., 2021)</p> <p>In einer deutschen Analyse von 2022 wurden prospektive Daten von 131 Patienten betrachtet, die einer Lebertransplantation unterzogen wurden.</p> <p>“Conclusions: Intraarterial bridging treatment leading to tumor necrosis may not only prevent waitlist drop-out but also facilitate long-term successful liver transplantation in HCC patients. Both radioembolization and TACE represent potent treatment strategies.” (Benkö et al., 2022)</p> <p>Die Kanadische HTA-Institution CDATH hat in ihrem Health Technology Review 2021 festgestellt: „Based on the evidence summarized within</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p>this report, TARE performed using 90Y microspheres appears to result in no differences in overall survival, progression-free survival, and tumour response when compared to sorafenib or TACE...” (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, 2021).</p> <p>Im italienischen Review “Locoregional Treatments for Bridging and Downstaging HCC to Liver Transplantation” von 2021 wird zusammengefasst: “When used as initial downstaging therapy, TACE and Y90 RE showed similar performance. The comparison of the two techniques did not show any significant differences in terms of efficacy and downstaging rate (both more than 80%) as reported by the recent MERITS-LT multicenter study. However, it seems that Y90 RE allows better tumour local control to be achieved, since more completely necrotic tumour(s) (30.8% vs. 20.5%) and less tumours beyond Milan criteria (23.1% vs. 43.2%), as well as microvascular invasion (7.7% vs. 20.5%; all $p > 0.25$), were found at histopathological analysis of the explanted livers in the Y90 RE group.” (Crocetti et al., 2021)</p> <p>Wir gehen auf Grund der bestehenden RCTs, der genannten Metaanalysen und weiterer neuerer Leitlinien (AWMF, 2022; ESMO, 2018; Weber et al., 2022) davon aus, dass es sich bei der SIRT, um eine in die Versorgung eingeführte Methode handelt, bei der der Nutzen bereits nachgewiesen ist.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p>Alle vorhandenen RCTs und Metaanalysen zeigen die Non-Inferiority bezüglich Overall Survival, Time to Progression und Progression-free Survival der SIRT gegenüber der TACE.</p> <p>Und die SIRT ist darüber hinaus weniger aufwändig und weniger invasiv für den Patienten, da die SIRT je nach uni- oder bilobärem Ansatz im Allgemeinen in einer oder zwei Sitzungen durchgeführt wird, während die TACE mehrfach wiederholt wird (Kolligs et al., 2015; Pitton et al., 2015).</p> <p>Diese Auffassung teilt auch die deutsche Krebsgesellschaft: „Ein Vorteil der SIRT gegenüber der transarteriellen Chemoembolisation ist, dass sie in der Regel als Einzelsitzung, d. h. im Rahmen eines einzelnen Krankenhausaufenthaltes und auch bei Patient*innen mit verschlossener Pfortader oder bei Gefäßinvasion(en) der HCC-Herde unter Umständen angewandt werden kann.“ (ONKO-Internetportal, 2022)</p> <p>Dies führt in Studien zu einer besseren Lebensqualität der SIRT (TARE) Patienten.</p> <p>In einer prospektiv vergleichenden Studie von Salem et al. (2013) wird die Health-related Quality of Life als primärer Endpunkt erhoben. Hier wurde in den Bereichen „social well-being“ und „functional well-being“ für die SIRT Gruppe ein signifikanter Vorteil gezeigt.</p> <p>Auch weitere Studien sollten bei der Entscheidung beachtet werden, gerade was die bessere Lebensqualität angeht:</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p>“Comparison of health-related quality of life after transarterial chemoembolization and transarterial radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma”:</p> <p>“Conclusion: Neither TACE nor TARE showed a major decrease in QoL after first treatment. TACE showed a slightly but not significantly higher decrease, so this study is not clearly in favor for one treatment. But with the addition that TARE showed less decrease even in patients with higher tumor burden and lower baseline.”</p> <p>(Kirchner et al., 2019))</p> <p>und</p> <p>„Intra arterial treatment of hepatocellular carcinoma: Comparison of MELD score variations between radio-embolization and chemo-embolization”</p> <p>„Conclusion: Whereas performed in patients with higher tumor burden, SIRT resulted in lower degrees of liver function worsening as assessed using MELD score variations.”</p> <p>(Delicque et al., 2019)</p> <p>Daher sehen wir den Nutzen der SIRT in der gegenständlichen Population als belegt an.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p>Sollte der G-BA sich unserer Auffassung, dass der Nutzen der SIRT bereits belegt ist, nicht anschließen, sollte die Entscheidung zum Nutzen dennoch ausgesetzt werden.</p> <p>Neben der vom G-BA erwähnten MANDARIN Studie, ist hierfür die HO-MIE Studie (NCT05451862, 2022) zu beachten.</p> <p>Population</p> <ul style="list-style-type: none">- unresectable HCC with a single nodule ≤ 8 cm or up to three nodules with a diameter of ≤ 5 cm <p>Intervention</p> <ul style="list-style-type: none">- 166Ho-Work-up and 166Ho-TARE <p>Control</p> <ul style="list-style-type: none">- none <p>Outcome</p> <ul style="list-style-type: none">- Primary: Objective Response Rate (ORR)- Secondary:<ul style="list-style-type: none">o Duration of Responseo TTPo PFSo OSo Liver transplantation / resection rateo Safety etc. <p>Study Design</p> <ul style="list-style-type: none">- Prospective, single-arm, open-label, multicenter study
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p>Die HOMIE Studie ist eine Phase II Studie, mit der weitere Evidenz für die Sicherheit und Effektivität für die 166Ho-TARE gesammelt wird. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf der personalisierten Dosimetrie mit 166Ho, die für den Therapieerfolg eine entscheidende Rolle spielt (für Ausführungen zur Relevanz der personalisierten Dosimetrie für den Therapieerfolg siehe Antwort auf Frage 5).</p> <p>Wir sind der Überzeugung, dass mithilfe der personalisierten Ho166-Dosimetrie und den zusätzlichen durch die HOMIE Studie gewonnen Erkenntnissen, eine anschließende, entsprechend geplante RCT (siehe Erprobungsantrag, HOVER-Studie) den Nutzen der TARE gegenüber der TACE in der gegenständlichen Indikation zeigen wird.</p> <p>Daher ist eine Aussetzung der Entscheidung zum Nutzen nicht nur aufgrund der MANDARIN Studie, sondern auch aufgrund der laufenden HOMIE Studie in Verbindung mit der anschließend geplanten RCT (HOVER) angezeigt, falls sich der G-BA unserer Auffassung, dass der Nutzen der SIRT durch die gezeigte Non-Inferiority in Verbindung mit geringerem Aufwand, geringerer Invasivität und verbesserter Lebensqualität wie oben erläutert bereits belegt ist, nicht anschließen sollte.</p>
<p>2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum die MANDARIN-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und den Endpunkten nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern?</p>	<p>Population:</p> <p>Aus unserer Sicht ist aus den zu erwartenden Ergebnissen der MANDARIN Studie, die sich lediglich durch eine geringfügig höhere Patientenzahl von der TRACE – Studie unterscheidet, kein signifikanter Erkenntnisgewinn in der oben genannten Fragestellung zu erwarten, da beide Studien</p>

Fragebogen

	<p>bezüglich des Designs wie auch der zu messenden Effektgrößen weitgehend übereinstimmen.</p> <p>Gerade für die hier zugrunde liegende Betrachtung des „Bridging to transplant“ können keine weiteren Erkenntnisse erwartet werden, da das Studiendesign nicht auf eine Betrachtung des Bridging mittels SIRT versus TACE vor einer Transplantation abzielt.</p> <p>Zudem ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus asiatischen HCC Populationen auf kaukasische HCC Patienten nur sehr eingeschränkt gegeben: Die Tumoren von asiatischen HCC Patienten unterscheiden sich von kaukasischen HCC Patienten molekulargenetisch, ätiologisch sowie immunologisch signifikant. Dies hat Auswirkungen auf das Gesamtüberleben der HCC Patientenpopulationen (Duan et al., 2021; Le et al., 2017).</p> <p>Sollte sich der G-BA unserer Auffassung, dass der Nutzen der SIRT durch die gezeigte Non-Inferiority in Verbindung mit geringerem Aufwand, geringerer Invasivität und verbesserter Lebensqualität wie oben erläutert bereits belegt ist, nicht anschließen, ist eine Aussetzung der Entscheidung zum Nutzen nicht nur aufgrund der MANDARIN Studie, sondern auch aufgrund der laufenden HOMIE Studie in Verbindung mit der anschließend geplanten RCT (HOVER) angezeigt.</p>
3. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus den oben genannten Studien in der Gesamtschau keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?	Die veröffentlichten Ergebnisse (inklusive der o.g. Metaanalysen) ermöglichen bereits die abschließende Einschätzung zum Nutzen der Methode, was die aktualisierten Leitlinien bereits berücksichtigen. Dort wird die

Fragebogen

	<p>TARE/SIRT der TACE gleichgestellt, oder ist überlegen (TRACE Studie (Dhondt et al., 2022)).</p> <p>Eine weitere Meta-Analyse ist somit nicht notwendig.</p>
Medizinische Notwendigkeit	Einschätzung
<p>4. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der SIRT in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit HCC ein?</p>	<p>Die SIRT wird in europäischen und nationalen Leitlinien empfohlen (siehe ergänzend zum ursprünglichen Erprobungsantrag die unter Punkt 1 genannten Leitlinien). Die Relevanz der Methode lässt sich u.a. anhand der aktuellen deutschen S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome darstellen. Dort empfehlen 36 Fachgesellschaften und Fachverbände die SIRT mit Empfehlungsgrad A bei Evidenzlevel 1: „Für das Bridging sollen Lokalablation, Resektion, oder transarterielle Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden.“(AWMF, 2022). TACE und TARE werden hier gleichgestellt und man kann beiden Verfahren somit eine gleiche Relevanz attestieren. Gerade um durch ein „Bridging“ den Patienten bis zur Transplantation stabil zu halten, wird die SIRT (TARE) hier empfohlen. Somit schätzen wir die Relevanz hoch ein.</p> <p>Anwendung in Deutschland: Die selektive interne Radiotherapie ist ein, je nach Anbieter, seit 2002, 2006 oder 2015 in Europa sowie in Deutschland zugelassenes Verfahren zur Behandlung von Lebertumoren.</p>

Fragebogen

	<p>Der OP-Schlüssel 8-530.45 („Selektive intravaskuläre Radionuklid-Therapie (SIRT) mit Yttrium-90-markierten Mikrosphären“) wurde von 2008 bis zum Jahr 2011 kodiert. Der OP-Schlüssel 8-530.a5 („Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) mit Yttrium-90-markierten Mikrosphären“) besteht seit dem Jahr 2012, der zusätzliche OP-Schlüssel 8-530.a8 (Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie [SIRT] mit Holmium-166-markierten Mikrosphären) seit 2020.</p> <p>Die zugeordnete DRG sowie das Zusatzentgelt sind seit Jahren für diese Behandlung im Fallpauschalenkatalog des InEK vorgesehen. Aktuell kommen die DRG H29Z mit der Beschreibung: „Bestimmte selektive Embolisation oder SIRT“ und das Zusatzentgelt ZE2021-65 zur Anwendung. Die Therapie konnte und kann also innerhalb des DRG-Systems regelgerecht nach den Kodierrichtlinien kodiert und erstattet werden. Seit 15 Jahren wird die SIRT Therapie in über 60 Zentren in Deutschland über 1.000-mal im Jahr eingesetzt. (Krankenhaus-Statistik 2021).</p> <p>Zudem gibt es mehrere Kriterien bei denen eine TACE kontraindiziert ist, beispielsweise eine Pfortaderinfiltration. Eine TARE/SIRT ist dagegen in einem solchen Fall die beste Behandlungsoption (Garin et al., 2017).</p> <p>Darüber hinaus müssen HCC-Patienten, die für eine Transplantation in Frage kommen, je nach geografischer Lage und Zugang zu Spenderorganen häufig lange Wartezeiten in Kauf nehmen, nachdem sie auf die Warteliste für eine Transplantation gesetzt wurden. In Deutschland</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p>kann von einer Wartezeit für eine Ersatz-Leber von 6 - 24 Monate ausgegangen werden (Bundesverband für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz - Info Gesundheit e.V.).</p> <p>Frühere Berichte zeigten, dass das Risiko eines Abbruchs der Behandlung aufgrund einer Tumorprogression nach sechs Monaten bei 25 %, nach 12 Monaten bei 38 % und nach 18 Monaten bei bis zu 55,1 % lag (AASLD, 2018; Yao et al., 2004). Bei solchen Patienten können lokoregionale Therapien wie TACE und TARE eingesetzt werden, um die Tumormast innerhalb der Kriterien zu halten, während auf eine Lebertransplantation gewartet wird, was als „Bridging to Transplant“ bekannt ist.</p> <p>Internationale Anwendung:</p> <p>Obwohl eine Lebertransplantation sowohl das HCC als auch die zugrunde liegende chronische Lebererkrankung heilen kann, befinden sich mehr als 70% der Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium, das eine Transplantation ausschließt. Die Milan-Kriterien (eine Läsion < 5 cm; alternativ bis zu drei Läsionen, jede < 3 cm; keine extrahepatische Erkrankung oder makrovaskuläre Invasion) sind derzeit der Maßstab für die Auswahl von Patienten mit HCC für eine Transplantation (Mazzaferro et al., 2011). Patienten, die über die Milan-Kriterien hinausgehen, aber die UCSF-Kriterien erfüllen (1 Läsion < 6,5 cm; 3 Läsionen, keine > 4,5 cm, Gesamtdurchmesser 8 cm) (Kulik, 2015), können potenziell mit einer der verfügbaren lokoregionalen Therapien wie der SIRT</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	so weit heruntergestuft werden, dass sie von einer Lebertransplantation profitieren.
Voraussetzung und Anwendung	Einschätzung
5. Welche Voraussetzungen wie z.B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der SIRT zur Behandlung von HCC erfüllt sein?	<p>Wir verweisen auf die Vorgaben der medizinischen Fachgesellschaften und der Strahlenschutzkommission.</p> <p>Ein wichtiger Punkt aus unserer Sicht ist die personalisierte Dosimetrie. Diese führte zu 26.6 Monaten Overall Survival bei HCC Patienten verglichen mit 10.7 Monaten bei Standarddosimetrie (Garin et al., 2021).</p> <p>In diesem Zusammenhang soll auch auf die daraus folgende Publikation der „European Association of Nuclear Medicine“ zur Radioembolisation (SIRT) und der Dosimetrie hingewiesen werden: “EANM dosimetry committee series on standard operational procedures: a unified methodology for 99mTc-MAA pre- and 90Y peri-therapy dosimetry in liver radioembolization with 90Y microspheres” (Chiesa et al., 2021)</p> <p>Mit einer personalisierten Behandlungsplanung und -überprüfung kann die vollständige Ausrichtung auf den Tumor bewertet und optimiert werden.</p>

Fragebogen

	<p>Ein optimales Tumor-Targeting ist auch wichtig, um die Dosis für das gesunde Leberparenchym zu reduzieren, die mit einer Verschlechterung der Leberfunktion nach TARE in Verbindung gebracht wird.</p> <p>Die personalisierte Behandlung kann sich auf Informationen aus einem Work-up-Verfahren stützen, bei dem die Partikel an genau der gleichen Stelle wie bei der späteren Therapie injiziert werden. Es wird davon ausgegangen, dass sich Partikel, die an der exakt gleichen Stelle injiziert werden, ähnlich verteilen und eine Vorhersage der tatsächlichen Behandlung ermöglichen. Wenn das Work-up-Partikel morphologisch genau dasselbe ist wie das Therapiepartikel, wird logischerweise eine Quelle der Diskrepanz eliminiert. QuiremScout (Hersteller Terumo) ist das morphologisch exakt gleiche Partikel wie QuiremSpheres (Hersteller Terumo) und stellt somit eine einzigartige Kombination für die personalisierte Behandlung dar. Die häufig verwendete Alternative ^{99m}Tc-makroaggregiertes Albumin ist ein nicht kugelförmiges Aggregat von anderer Größe als die Therapie-Mikrosphären. Der überlegene Vorhersagewert des QuiremScout für die Verteilung der QuiremSpheres-Mikrosphären wurde von Smits et al. (2019) nachgewiesen und stellt eine Schrittinno- vation dar.</p> <p>In den aufgeführten Vergleichsstudien wurde in den TRACE- und PREMI-ERE-Studien ein gezielterer Ansatz bei der Dosierung der Mikrosphären verwendet. Dies stellt eine fortschrittlichere Methode der Dosimetrie dar, wenn auch nicht vollständig personalisiert.</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p>Wie in Antwort zu Frage 1 dargelegt, sind wir der Meinung, dass der Nutzen der SIRT durch die gezeigte Non-Inferiority in Verbindung mit geringerem Aufwand, geringerer Invasivität und verbesserter Lebensqualität bereits mit ausreichend Evidenz belegt ist. Dies konnte bereits ohne vollständig personalisierter Dosimetrie gezeigt werden. Gleichzeitig unterstreichen die verbesserten Ergebnisse der neueren Studien die Relevanz einer zielgerichteten Dosimetrie, welche notwendig ist, um die Qualität der SIRT sicherzustellen.</p> <p>Eine vollständig personalisierte Dosimetrie und damit die besten Therapieergebnisse sind mit ¹⁶⁶Ho (QuiremScout) zu erwarten. Sollte sich der G-BA unserer Auffassung, dass der Nutzen der SIRT bereits belegt ist, nicht anschließen, bietet die laufende HOMIE Studie in Verbindung mit der anschließend geplanten RCT (HOVER) mit einer vollständig personalisierten Dosimetrie die beste Option, den Nutzen der SIRT gegenüber der TACE zu zeigen. Damit begründet die laufende HOMIE Studie in Verbindung mit der anschließend geplanten RCT (HOVER) unabhängig von der MANDARIN Studie eine Aussetzung der Entscheidung zum Nutzen.</p>
Sonstige Aspekte	Einschätzung
6. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	Unseres Erachtens ist die Formulierung „SIRT beim HCC“ in der Überschrift problematisch, da sie alle Tumorstadien sowie alle unterschiedlichen Anwendungen der Radioembolisation (SIRT/TARE) beim Leberzellkarzinom (HCC) umfasst. Bei den unterschiedlichen Tumorstadien sind

Fragebogen

	<p>auch verschiedene Vergleichstherapien in Betracht zu ziehen, Resektion, Ablation, systemische Therapien oder aber die TACE.</p> <p>Wir schlagen daher vor, die Indikation in diesem Erprobungsverfahren wie folgt zu definieren: Weder resezierbares noch abladiertes HCC, Stadien A und B beim “bridging to transplant”</p> <p>Hierbei ist die Anforderung an eine Erprobung eine „Gleichwertigkeit“ (clinically and statistically not inferior in effectiveness).</p> <p>Wir bitten darum, den Titel des Einschätzungserfahrens anzupassen.</p> <p>Gesundheitsökonomischer Aspekt: Auch aus ökonomischer Betrachtung ist die SIRT/ TARE als zu mindestens gleichwertig zur TACE zu betrachten. Folgend ein Auszug der Studien hierzu.</p> <p>Zitat: “Economic evaluations of TARE for HCC treatment are heterogeneous. Overall, TARE is a cost-effective short- and long-term therapy for the treatment of intermediate-advanced HCC.” (Alonso et al., 2022)</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p>Zitat: "This study indicates that treatment with TheraSphere is a potentially cost-effective option for patients with early to intermediate stage HCC." (Manas et al., 2021)</p> <p>Zitat: "Based on the consensus on OS and the number of procedures, the panelists assumed that TARE would be more cost-effective than DEB-TACE in most groups of TACE-naïve patients in intermediate stage and in those with a single tumor spanning a diameter above 5 cm." (Akarca et al., 2021)</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

References

AASLD (2018) 1: *AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma.*

Akarca, U. S., Akhan, O., Bilgiç, S., Bozkurt, M. F., Candaşdemir, M., Çermik, T. F., Çakaloğlu, Y., Er, Ö., Ilgit, E., Kaya, G. Ç., Küçük, N. Ö., Numan, F., Parıldar, M. and Türkmen, C. (2021) 'The position of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads and yttrium-90 transarterial radioembolization in patients with hepatocellular carcinoma: Consensus statements from a Delphi-method expert panel in Turkey', *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*, vol. 27, no. 6, pp. 732–739.

Alonso, J. C., Casans, I., González, F. M., Fuster, D., Rodríguez, A., Sánchez, N., Oyagüez, I., Burgos, R., Williams, A. O. and Espinoza, N. (2022) 'Economic evaluations of radioembolization with Itrium-90 microspheres in hepatocellular carcinoma: a systematic review', *BMC Gastroenterology*, vol. 22, no. 1.

AWMF (2022) *AWMF-Registernummer: 032/053OL: S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome.*

Fragebogen



Benkö, T., König, J., Theysohn, J. M., Schotten, C., Saner, F. H., Treckmann, J. and Radunz, S. (2022) 'Bridging treatment prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: radioembolization or transarterial chemoembolization?', *European journal of medical research*, vol. 27, no. 1, p. 74.

Brown, A. M., Kassab, I., Massani, M., Townsend, W., Singal, A. G., Soydal, C., Moreno-Luna, L., Roberts, L. R., Chen, V. L. and Parikh, N. D. (2022) 'TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta analysis', *Cancer medicine*.

Bundesverband für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz - Info Gesundheit e.V. (ed) *Info Organtransplantation: Wartezeit* [Online]. Available at <https://www.bgv-transplantation.de/wartezeit.html> (Accessed 12 December 2022).

Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) (2021) *Yttrium-90 Microspheres for Intermediate- or Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma: CADTH Health Technology Review*, Canadian Journal of Health Technologies.

Casadei Gardini, A., Tamburini, E., Iñarrairaegui, M., Frassinetti, G. L. and Sangro, B. (2018) 'Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials', *OncoTargets and therapy*, vol. 11, pp. 7315–7321.

Chiesa, C., Sjogreen-Gleisner, K., Walrand, S., Strigari, L., Flux, G., Gear, J., Stokke, C., Gabina, P. M., Bernhardt, P. and Konijnenberg, M. (2021) 'EANM dosimetry committee series on standard operational procedures: a unified methodology for 99mTc-MAA pre- and 90Y peri-therapy dosimetry in liver radioembolization with 90Y microspheres', vol. 8, no. 1, p. 77.

Crocetti, L., Bozzi, E., Scalise, P., Bargellini, I., Lorenzoni, G., Ghinolfi, D., Campani, D., Balzano, E., Simone, P. de and Cioni, R. (2021) 'Locoregional Treatments for Bridging and Downstaging HCC to Liver Transplantation', *Cancers*, vol. 13, no. 21, p. 5558.

Delicque, J., Hermida, M., Piron, L., Allimant, C., Belgour, A., Pageaux, G.-P., Ben Bouallegue, F., Assenat, E., Mariano-Goulart, D., Guiu, B. and Cassinotto, C. (2019) 'Intra arterial treatment of hepatocellular carcinoma: Comparison of MELD score variations between radio-embolization and chemoembolization', *Diagnostic and interventional imaging*, vol. 100, no. 11, pp. 689–697 [Online]. DOI: 10.1016/j.diii.2019.05.006.

Dhondt, E., Hermie, L., Verhelst, X., Lambert, B. and Defreyne, L. (2020) '4:21 PM Abstract No. 307 Transarterial radioembolization versus drug-eluting beads chemoembolization for treatment of inoperable early and intermediate hepatocellular carcinoma: interim results of the randomized controlled TRACE trial', *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 31, no. 3, S140.

Dhondt, E., Lambert, B., Hermie, L., Huyck, L., Vanlangenhove, P., Geerts, A., Verhelst, X., Aerts, M., Vanlander, A., Berrevoet, F., Troisi, R. I., van Vlierberghe, H. and Defreyne, L. (2022) '90 Y Radioembolization versus Drug-eluting Bead Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Results from the TRACE Phase II Randomized Controlled Trial', *Radiology*, vol. 303, no. 3, pp. 699–710.

Fragebogen

Duan, X., Cai, Y., He, T., Shi, X., Zhao, J., Zhang, H., Shen, Y., Zhang, H., Zhang, H., Duan, W., Jiang, B. and Mao, X. (2021) 'The effect of the TP53 and RB1 mutations on the survival of hepatocellular carcinoma patients with different racial backgrounds', *Journal of gastrointestinal oncology*, vol. 12, no. 4, pp. 1786–1796.

ESMO (2018): *Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*.

Garin, E., Rolland, Y., Pracht, M., Le Sourd, S., Laffont, S., Mesbah, H., Haumont, L.-A., Lenoir, L., Rohou, T., Brun, V. and Edeline, J. (2017) 'High impact of macroaggregated albumin-based tumour dose on response and overall survival in hepatocellular carcinoma patients treated with 90 Y-loaded glass microsphere radioembolization', *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, vol. 37, no. 1, pp. 101–110.

Garin, E., Tselikas, L., Guiu, B., Chalaye, J., Edeline, J., Baere, T. de, Assenat, E., Tacher, V., Robert, C., Terroir-Cassou-Mounat, M., Mariano-Goulart, D., Amaddeo, G., Palard, X., Hollebecque, A., Kafrouni, M., Regnault, H., Boudjema, K., Grimaldi, S., Fourcade, M., Kobeiter, H., Vibert, E., Le Sourd, S., Piron, L., Sommacale, D., Laffont, S., Campillo-Gimenez, B., Rolland, Y., Robert, C. R., Pracht, M., Ardisson, V., Lenoir, L., Deschamps, F., Ducreux, M., Gelli, M., Cassinotto, C., Allimant, C., Bonnot-Lours, S., Marie, M., Itti, E., Lerman, L., Abulizi, M., Luciani, A., Costentin, C. E. and Milliner, M. (2021) 'Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial', *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, vol. 6, no. 1, pp. 17–29.

Kim, M. A., Jang, H., Choi, N. R., Nam, J. Y., Lee, Y. B., Cho, E. J., Lee, J.-H., Yu, S. J., Kim, H.-C., Chung, J. W., Yoon, J.-H. and Kim, Y. J. (2021) 'Yttrium-90 Radioembolization Is Associated with Better Clinical Outcomes in Patients with Hepatocellular Carcinoma Compared with Conventional Chemoembolization: A Propensity Score-Matched Study', *Journal of hepatocellular carcinoma*, Volume 8, pp. 1565–1577.

Kirchner, T., Marquardt, S., Werncke, T., Kirstein, M. M., Brunkhorst, T., Wacker, F., Vogel, A. and Rodt, T. (2019) 'Comparison of health-related quality of life after transarterial chemoembolization and transarterial radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma', *Abdominal radiology (New York)*, vol. 44, no. 4, pp. 1554–1561.

Kolligs, F. T., Bilbao, J. I., Jakobs, T., Iñarrairaegui, M., Nagel, J. M., Rodriguez, M., Haug, A., D'Avola, D., Op den Winkel, M., Martinez-Cuesta, A., Trumm, C., Benito, A., Tatsch, K., Zech, C. J., Hoffmann, R.-T. and Sangro, B. (2015) 'Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma: SIRTACE', *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, vol. 35, no. 6, pp. 1715–1721.

Kulik, L. (2015) 'Criteria for liver transplantation in hepatocellular carcinoma', *Clinical liver disease*, vol. 6, no. 4, pp. 100–102.

Fragebogen

Le, A. K., Zhao, C., Hoang, J. K., Tran, S. A., Chang, C. Y., Jin, M., Nguyen, N. H., Yasukawa, L. A., Zhang, J. Q., Weber, S. C., Garcia, G. and Nguyen, M. H. (2017) 'Ethnic disparities in progression to advanced liver disease and overall survival in patients with chronic hepatitis C: impact of a sustained virological response', *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 46, no. 6, pp. 605–616.

Lemieux, S., Buies, A., F Turgeon, A., Hallet, J., Daigle, G., Côté, F. and Provencher, S. (2021) 'Effect of Yttrium-90 transarterial radioembolization in patients with non-surgical hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis', *PLoS one*, vol. 16, no. 3, e0247958.

Manas, D., Bell, J. K., Mealing, S., Davies, H., Baker, H., Holmes, H. and Hubner, R. A. (2021) 'The cost-effectiveness of TheraSphere in patients with hepatocellular carcinoma who are eligible for transarterial embolization', *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 47, no. 2, pp. 401–408.

Mazzaferro, V., Bhoori, S., Sposito, C., Bongini, M., Langer, M., Miceli, R. and Mariani, L. (2011) 'Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience', *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 17 Suppl 2, S44-57.

NCT05451862 (2022) 'Holmium-166 Transarterial Radioembolization in Unresectable, Early Stage Hepatocellular Carcinoma. (HOMIE-166): HOMIE-166' [Online]. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05451862>.

ONKO-Internetportal (ed) (2022) *Therapie von Leberkrebs: Behandlungsmethoden bei Leberkrebs* [Online]. Available at <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/leberkrebs/therapie.html#SIRT> (Accessed 12 December 2022).

Pitton, M. B., Kloeckner, R., Ruckes, C., Wirth, G. M., Eichhorn, W., Wörns, M. A., Weinmann, A., Schreckenberger, M., Galle, P. R., Otto, G. and Dueber, C. (2015) 'Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma', *Cardiovascular and interventional radiology*, vol. 38, no. 2, pp. 352–360.

Salem, R., Gilbertsen, M., Butt, Z., Memon, K., Vouche, M., Hickey, R., Baker, T., Abecassis, M. M., Atassi, R., Riaz, A., Cella, D., Burns, J. L., Ganger, D., Benson, A. B. 3., Mulcahy, M. F., Kulik, L. and Lewandowski, R. (2013) 'Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization', *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, vol. 11, no. 10, 1358-1365.e1.

Salem, R., Gordon, A. C., Mouli, S., Hickey, R., Kallini, J., Gabr, A., Mulcahy, M. F., Baker, T., Abecassis, M., Miller, F. H., Yaghamai, V., Sato, K., Desai, K., Thornburg, B., Benson, A. B., Rademaker, A., Ganger, D., Kulik, L. and Lewandowski, R. J. (2016) 'Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma', *Gastroenterology*, vol. 151, no. 6, 1155-1163.e2.

Fragebogen

Seinstra, B. A., Defreyne, L., Lambert, B., Lam, Marnix G E H, Verkooijen, H. M., van Erpecum, K. J., van Hoek, B., van Erkel, A. R., Coenraad, M. J., Al Younis, I., van Vlierberghe, H. and van den Bosch, M. A. A. J. (2012) 'Transarterial radioembolization versus chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma (TRACE): study protocol for a randomized controlled trial: TRACE', *Trials*, vol. 13, p. 144.

Smits, M. L. J., Dassen, M. G., Prince, J. F., Braat, A. J.A.T., Beijst, C., Bruijnen, Rutger C G, de Jong, Hugo W A M and Lam, M. G.E.H. (2019) 'The superior predictive value of ¹⁶⁶Ho-scout compared with ^{99m}Tc-macroaggregated albumin prior to ¹⁶⁶Ho-microspheres radioembolization in patients with liver metastases', *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*.

Weber, M., Lam, M., Chiesa, C., Konijnenberg, M., Cremonesi, M., Flamen, P., Gnesin, S., Bodei, L., Kracmerova, T., Luster, M., Garin, E. and Herrmann, K. (2022) 'EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds', *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 49, no. 5, pp. 1682–1699.

Yao, F. Y., Bass, N. M., Ascher, N. L. and Roberts, J. P. (2004) 'Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: lessons from the first year under the Model of End-Stage Liver Disease (MELD) organ allocation policy', *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, vol. 10, no. 5, pp. 621–630.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) von he- patozellulären Karzinomen (HCC)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist im Rahmen eines Antrags auf Erprobung gemäß §137 e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuches (SGB V) zur Auffassung gelangt, dass der Nutzen der

Selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) von hepatozellulären Karzinomen (HCC)

zwar noch nicht hinreichend belegt ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Am 2. Dezember 2021 hat der G-BA beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V zur Erprobung dieser Methode aufzunehmen. Umfasst von diesem Beschluss sind Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B (Abk. für Barcelona Clinic Liver Cancer), die entweder bereits Transplantationskriterien erfüllen und mittels SIRT oder Transarterieller Chemoembolisation (TACE) auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden sollen (Bridging) oder die Transplantationskriterien nicht erfüllen und bei denen grundsätzlich eine Chance besteht, mittels SIRT oder TACE Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging). Eine Beschränkung auf eine bestimmte Art von Mikrosphären bei der SIRT erfolgte nicht.

Im Rahmen seiner Beratungen hat der G-BA die fünf nachfolgend aufgeführten randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) zur beratungsgegenständlichen Methode identifiziert:

- Studie TRACE (NCT01381211),
- Studie Pitton 2015 (NCT01798160),
- Studie PREMIERE (NCT00956930.),
- Studie SIRTACE (NCT00867750),
- Studie MANDARIN (NCT05016245).

Auf Basis der Ergebnisse aus den bereits vorliegenden Studien Trace, Pitton 2015, PREMIERE und SIRTRACE ist nicht erwartbar, dass im Rahmen einer Nutzenbewertung mit hinreichender Sicherheit abgeleitet werden kann, dass die SIRT einen mindestens vergleichbaren Nutzen wie die TACE (Transarterielle Chemoembolisation) aufweist.

Auf Grundlage des Studienprotokolls und Registereintrages zur laufenden MANDARIN-Studie erscheint dem G-BA mit Blick auf die Angaben zu Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und Endpunkten die Studie grundsätzlich geeignet zu sein, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Es ist erwartbar, dass die MANDARIN-Studie die noch vorhandene Wissenslücke zum Nutzen der Methode schließen kann, indem ihre Ergebnisse bei einer metaanalytischen Auswertung mit den Ergebnissen der vier RCTs (Trace, Pitton 2015, PREMIERE, SIRTRACE) grundsätzlich eine präzisere Schätzung des Gesamteffekts und damit in der Gesamtschau den Nutzen der

Fragebogen



beratungsgegenständlichen Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 14. Dezember 2022

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

Funktion des Einschätzenden

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

<p>Mandatsträger der DeGIR (Interventionelle Radiologie, DRG) für die Zertifizierungen (DZ, Viszeralonkologisch et cet.) Prof. Dr. Boris Radeleff Chefarzt der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie Sana Klinikum Hof GmbH Akademisches Lehrkrankenhaus der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg Eppenreuther Straße 9 95032 Hof / Saale Tel.: +49 9281 983533 Boris.Radeleff@Sana.de</p>

Fragebogen

Studienlage	Einschätzung
<p>1. Sind Ihnen weitere laufende Studien zum Einsatz der SIRT bei HCC über die vom G-BA oben genannten hinaus bekannt?</p>	<ol style="list-style-type: none">1. Garin E, Tselikas L, Guiu B, Chalaye J, Edeline J, de Baere T, et al. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol.</i> 2021;6(1):17–29.2. Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. <i>Gastroenterology.</i> 2016;151(6):1155-63.e2.3. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. <i>Am J Transplant.</i> 2009;9(8):1920–84. Yang Y, Si T. Yttrium-90 transarterial radioembolization versus conventional transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. <i>Cancer Biol Med.</i> 2018;15(3):299–310.5. Salem R, Gabr A, Riaz A, Mora R, Ali R, Abecassis M, et al. Institutional decision to adopt Y90 as primary treatment for hepatocellular carcinoma informed by a 1000-patient 15-year experience. <i>Hepatology.</i> 2018;68(4):1429–40.6. Gabr A, Kulik L, Mouli S, Riaz A, Ali R, Desai K, et al. Liver transplantation following yttrium-90 radioembolization: 15-year experience in 207-patient cohort. <i>Hepatology.</i> 2021;73(3):998–1010.

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>7. Lewandowski RJ, Gabr A, Abouchaleh N, Ali R, Al Asadi A, Mora RA, et al. Radiation segmentectomy: potential curative therapy for early hepatocellular carcinoma. <i>Radiology</i>. 2018;287(3):1050–8.</p> <p>8. Salem R, Johnson GE, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, et al. Yttrium-90 radioembolization for the treatment of solitary unresectable HCC: the LEGACY study. <i>Hepatology</i>. 2021;74:2342–52.</p>
<p>2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum die MANDARIN-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und den Endpunkten nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern?</p>	<p>Im cTACE Arm war in dieser Studie alles erlaubt: d.h. verschiedene Chemotherapeutika, verschiedene Embolisationsmaterialien – dies führt naturgemäß durch die inhomogene Technik zu sehr inhomogenen Ergebnissen. Die Wahl einer DEB TACE (durch die Verwendung von standardisierbar beladbaren und dann Medikamenten-freisetzenden Partikel) wäre hier besser gewesen, weil homogener (z.B. Endpunkt der Embolisation bei den DEB-TACE wesentlich besser definierbar als bei der cTACE). Die DEB- TACE kann (je nach gewählten Partikelgröße und Endpunkt) deutlich bessere Devaskularisationsergebnisse beim HCC liefern als einige cTACE-Protokolle, die in Verwendung waren.</p> <p>Bek. Problem der Übertragbarkeit: asiatische Pat. an kaukasische Patienten!</p>
<p>3. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus den oben genannten Studien in der Gesamtschau keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?</p>	<p>Bei BCLC 0 ist der Einsatz von SIRT (radiation segmentectomie; Pionier Prof. Robert Lewandoski, Chicago, USA – ich hatte die Ehre dieses Jahr auf dem ET Kongress, Nizza für Ihn seinen RE Vortrag halten zu dürfen) mit exzellenten Ergebnissen vergleichbar mit Resek-</p>

Fragebogen

	<p>tion/Ablation (Siehe Studien 7/8). Dies hat auch Einzug in die aktuelle BCLC Guideline gefunden (https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(21)02223-6/fulltext)</p> <p>In Zusammenschau mit bereits publizierten Studien zu SIRT bei BCLC A/B, die oben angeführt sind, sollten auch Vorteile bzgl. der Lebensqualität gegenüber der cTACE berücksichtigt werden. Hier gibt es gute Daten, die einen Vorteil für die SIRT zeigen (Salem R, Gilbertsen M, Butt Z, Memon K, Vouche M, Hickey R, et al. Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(10):1358-65.e1).</p> <p>Dieser Vorteil der SIRT betrifft die cTACE, nicht aber die medikamenten-freisetzende DEB-TACE, die diesbez. der cTACE signifikant überlegen ist (J. Lammer, Precision V Studie, CVIR 2010).</p> <p>Wichtig ist die Kontraindikation bei der cTACE und DEB-TACE (aber nicht bei den biodegradierbaren Partikeln z.B. bei der DSM-TACE) Pfortaderthrombose. Eine TARE/SIRT ist dagegen in einem solchen Fall die beste Behandlungsoption.</p>
Medizinische Notwendigkeit	Einschätzung

Fragebogen

<p>4. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der SIRT in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit HCC ein?</p>	<p>Hoch: BCLC 0 – Gute Daten die SIRT-Einsatz als Therapiealternative zu Resektion/Ablation zeigen; BCLC A/B: Gute Daten zum Bridging/Downstaging (Studien 2-6)</p> <p>Eine Überlegenheit der SIRT bei BCLC A/B gegenüber der DEB-TACE (unter Verwendung kleiner Partikel) sehe ich nicht als belegt an.</p>
<p>Voraussetzung und Anwendung</p>	<p>Einschätzung</p>
<p>5. Welche Voraussetzungen wie z.B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der SIRT zur Behandlung von HCC erfüllt sein?</p>	<p>DeGIR-zertifizierte Radiologen (DeGIR 2 Level); personalisierte Dosimetrie: Tumorspezifische Dosis und NICHT Dosis berechnet nach BSA wichtig um Tumoren nicht systematisch unter-zu-dosieren</p>
<p>Sonstige Aspekte</p>	<p>Einschätzung</p>
<p>6. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.</p>	<p>Es gibt in der Tat keine randomisierte Studie, die ein höheres OS der SIRT gegenüber der cTACE bei den Patienten nachweist – mögliches Problem, dass multiple Studien in der Vergangenheit möglicherweise mit zu niedriger Aktivität durchgeführt wurden.</p> <p>Es gibt aber sehr gute Daten für niedrigere Toxizität der SIRT (SARAH-Studie/ SIRVENIB-Studie) verglichen mit Sorafenib-Therapie. Bzgl. BCLC A/B: PREMIERE-Studie (2) zeigt signifikant bessere TTP (26 Monate) bei SIRT versus cTACE (7 Monate) bei BCLC A/B-Patienten – Möglicherweise höhere Chance für erfolgreiches Bridging to transplant. Eine retrospektive Studie bei 86 Patienten zeigte eine höhere</p>

Fragebogen

	<p>Effektivität beim Downstaging to transplant von SIRT vs. TACE (58% vs. 31%) und besseres ereignisfreies Überleben (17,7 Monate vs. 7,1 Monate) (3). Eine adäquate Dosimetrie führt zu besseren Ergebnissen (1).</p> <p>Ich sehe die SIRT z.Zt. als sehr interessantes onkologisches Werkzeug in der IR-Toolbox an bei der Behandlung des HCC. Der große Aufwand (Strukturvoraussetzungen) und Preise werden die Zahl der Endanwender limitieren (!!). Eine Überlegenheit gegenüber der DEB-TACE bei BCLC A/B sehe ich als aus der Literatur (und meinen eigenen Erfahrungen) als nicht gegeben an.</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) von he- patozellulären Karzinomen (HCC)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist im Rahmen eines Antrags auf Erprobung gemäß §137 e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuches (SGB V) zur Auffassung gelangt, dass der Nutzen der

Selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) von hepatozellulären Karzinomen (HCC)

zwar noch nicht hinreichend belegt ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Am 2. Dezember 2021 hat der G-BA beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V zur Erprobung dieser Methode aufzunehmen. Umfasst von diesem Beschluss sind Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B (Abk. für Barcelona Clinic Liver Cancer), die entweder bereits Transplantationskriterien erfüllen und mittels SIRT oder Transarterieller Chemoembolisation (TACE) auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden sollen (Bridging) oder die Transplantationskriterien nicht erfüllen und bei denen grundsätzlich eine Chance besteht, mittels SIRT oder TACE Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging). Eine Beschränkung auf eine bestimmte Art von Mikrosphären bei der SIRT erfolgte nicht.

Im Rahmen seiner Beratungen hat der G-BA die fünf nachfolgend aufgeführten randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) zur beratungsgegenständlichen Methode identifiziert:

- Studie TRACE (NCT01381211),
- Studie Pitton 2015 (NCT01798160),
- Studie PREMIERE (NCT00956930.),
- Studie SIRTACE (NCT00867750),
- Studie MANDARIN (NCT05016245).

Auf Basis der Ergebnisse aus den bereits vorliegenden Studien Trace, Pitton 2015, PREMIERE und SIRTRACE ist nicht erwartbar, dass im Rahmen einer Nutzenbewertung mit hinreichender Sicherheit abgeleitet werden kann, dass die SIRT einen mindestens vergleichbaren Nutzen wie die TACE (Transarterielle Chemoembolisation) aufweist.

Auf Grundlage des Studienprotokolls und Registereintrages zur laufenden MANDARIN-Studie erscheint dem G-BA mit Blick auf die Angaben zu Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und Endpunkten die Studie grundsätzlich geeignet zu sein, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Es ist erwartbar, dass die MANDARIN-Studie die noch vorhandene Wissenslücke zum Nutzen der Methode schließen kann, indem ihre Ergebnisse bei einer metaanalytischen Auswertung mit den Ergebnissen der vier RCTs (Trace, Pitton 2015, PREMIERE, SIRTRACE) grundsätzlich eine präzisere Schätzung des Gesamteffekts und damit in der Gesamtschau den Nutzen der

Fragebogen



beratungsgegenständlichen Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 14. Dezember 2022

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

Funktion des Einschätzenden

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

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)

Fragebogen

Studienlage	Einschätzung
1. Sind Ihnen weitere laufende Studien zum Einsatz der SIRT bei HCC über die vom G-BA oben genannten hinaus bekannt?	Siehe Anlage 1, Seite 5
2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum die MANDARIN-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und den Endpunkten nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern?	Die MANDARIN Studie ist eine single-center Studie an Chinesischen Patienten mit nicht operablem HCC. Chinesische Patient*innen haben als zugrunde liegende Lebererkrankung meist eine chronische HBV Infektion, daher werden diese Ergebnisse nur eingeschränkt auf eine europäische Population übertragbar sein.
3. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus den oben genannten Studien in der Gesamtschau keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?	Nein, diese Gründe sind nicht bekannt
Medizinische Notwendigkeit	Einschätzung
4. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der SIRT in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit HCC ein?	SIRT hat Vorteile gegenüber TACE in Bezug auf Wirtschaftlichkeit und Patientenkomfort (lediglich eine Behandlung ist notwendig). Das Risikoprofil im Vergleich zu systemischer Therapie mit Sorafenib ist günstiger (Chow et al J Clin Oncol 2018;36:1913-1921)
Voraussetzung und Anwendung	Einschätzung

Fragebogen

<p>5. Welche Voraussetzungen wie z.B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der SIRT zur Behandlung von HCC erfüllt sein?</p>	<p>Indikationsstellung und Durchführung der SIRT beim HCC sollte an einem Zentrum erfolgen, in der erfahrene interventionelle Radiologen, Nuklearmediziner, Hepatologen und Leberchirurgen in regelmäßigen interdisziplinären Fallkonferenzen Entscheidungen treffen. Idealerweise sollten diese Lebertransplantationszentren sein, andernfalls sollten Kooperationsvereinbarungen mit einem Lebertransplantationszentrum nachgewiesen sein.</p>
<p>Sonstige Aspekte</p>	<p>Einschätzung</p>
<p>6. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.</p>	<p>In Deutschland gibt es ca. 9.500 Neudiagnosen des HCC, es werden ca. 250 Lebertransplantation pro Jahr wegen HCC durchgeführt. Zahlreiche Patienten kommen aufgrund verschiedener Gründe nicht für eine Lebertransplantation in Frage (Alter, Komorbidität, fortgesetzter Alkoholabusus). Eine Beschränkung von SIRT auf Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation würde diese Therapie der Mehrzahl von Patienten mit nicht-operablem, auf die Leber beschränkten HCC vorenthalten. NB: nach einem Downstaging innerhalb Mailand Kriterien sind in Deutschland derzeit keine SE-Punkte für die Lebertransplantationsallokation möglich.</p>

ANLAGE 1 folgt auf Seite 5

Fragebogen

ClinicalTrials.gov Search Results 12/13/2022

Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions	Locations
Combined Y-90 Selective Internal Radiation Therapy (Y-90 SIRT) and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC)	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> Hepatocellular Carcinoma (HCC) Unresectable Hepatocellular Carcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Yttrium-90 Device: Selective Internal Radiation Therapy Radiation: Stereotactic Body Radiation Therapy Diagnostic Test: PET/CT Device: Therasphere 	<ul style="list-style-type: none"> University of Michigan Rogel Cancer Center, Ann Arbor, Michigan, United States
Multinational Phase II Trial to Compare Safety and Efficacy of SIRT (Y-90 Resin Microspheres) Followed by Atezolizumab Plus Bevacizumab vs SIRT (SIRT-Y90) Followed by Placebo in Locally Advanced HCC Patients	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> Combination Product: SIRT-Y90 with Atezolizumab + Bevacizumab Combination Product: SIRT-Y90 with Placebo (IV) 	<ul style="list-style-type: none"> National University Hospital, Singapore, Singapore National Cancer Centre Singapore, Singapore, Singapore
Durvalumab (MED14736) and Tremelimumab in Combination With Either Y-90 SIRT or TACE for Intermediate Stage HCC With Pick-the-winner Design	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> Hepatocellular Carcinoma Non-resectable 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Tremelimumab Drug: Durvalumab Procedure: Y-90 SIRT Procedure: TACE 	<ul style="list-style-type: none"> Hannover Medical School, Hanover, Germany Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Lübeck, Germany
Evaluating the Effects of Selective Treatment Utilizing Flex-dosing for Unresectable HCC With Y90 SIR-Spheres	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> Hepatocellular Carcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> Procedure: SIRT with Y-90 resin microspheres 	<ul style="list-style-type: none"> Methodist Dallas Medical Center, Dallas, Texas, United States
Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) Using SIR-Spheres® Y-90 Resin Microspheres on DoR & ORR in Unresectable Hepatocellular Carcinoma Patients	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> Unresectable Hepatocellular Carcinoma BCLC Stage A Hepatocellular Carcinoma BCLC Stage B Hepatocellular Carcinoma BCLC Stage C Hepatocellular Carcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> Device: Resin microspheres containing yttrium-90 (Y-90) 	<ul style="list-style-type: none"> Providence Holy Cross Medical Center, Mission Hills, California, United States Stanford University, Stanford, California, United States Miami Cardiac and Vascular Institute at Baptist Hospital, Miami, Florida, United States Emory University Hospital Midtown, Atlanta, Georgia, United States Northwestern University, Chicago, Illinois, United States University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas, United States Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, United States Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts, United States University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, United States Wake Forest Baptist Health, Winston-Salem, North Carolina, United States and 6 more
BOLD MRI and FMISO PET for the Assessment of Hypoxic Tumor Microenvironment in Patients With Oligometastatic Liver Cancer Undergoing Yttrium-90 Selective Internal Radiation Therapy	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> BCLC Stage A Hepatocellular Carcinoma BCLC Stage B Hepatocellular Carcinoma BCLC Stage C Hepatocellular Carcinoma Hepatocellular Carcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> Other: 18F-Fluoromisonidazole Procedure: Biopsy Procedure: Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Procedure: Positron Emission Tomography 	<ul style="list-style-type: none"> Emory University Hospital/Winship Cancer Institute, Atlanta, Georgia, United States
TILA-TACE in Treatment of Hepatocellular Carcinoma	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> Tumor Response Rate Overall Survival 	<ul style="list-style-type: none"> Procedure: TILA-TACE treatment 	<ul style="list-style-type: none"> The Second affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang, China
Holmium-166 Transarterial Radioembolization in Unresectable, Early Stage Hepatocellular Carcinoma	Not yet recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> Hepatocellular Carcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> Device: Holmium-166 treatment Device: Holmium-166 work-up 	

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) von he- patozellulären Karzinomen (HCC)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist im Rahmen eines Antrags auf Erprobung gemäß §137 e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuches (SGB V) zur Auffassung gelangt, dass der Nutzen der

Selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) von hepatozellulären Karzinomen (HCC)

zwar noch nicht hinreichend belegt ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Am 2. Dezember 2021 hat der G-BA beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V zur Erprobung dieser Methode aufzunehmen. Umfasst von diesem Beschluss sind Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B (Abk. für Barcelona Clinic Liver Cancer), die entweder bereits Transplantationskriterien erfüllen und mittels SIRT oder Transarterieller Chemoembolisation (TACE) auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden sollen (Bridging) oder die Transplantationskriterien nicht erfüllen und bei denen grundsätzlich eine Chance besteht, mittels SIRT oder TACE Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging). Eine Beschränkung auf eine bestimmte Art von Mikrosphären bei der SIRT erfolgte nicht.

Im Rahmen seiner Beratungen hat der G-BA die fünf nachfolgend aufgeführten randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) zur beratungsgegenständlichen Methode identifiziert:

- Studie TRACE (NCT01381211),
- Studie Pitton 2015 (NCT01798160),
- Studie PREMIERE (NCT00956930.),
- Studie SIRTACE (NCT00867750),
- Studie MANDARIN (NCT05016245).

Auf Basis der Ergebnisse aus den bereits vorliegenden Studien Trace, Pitton 2015, PREMIERE und SIRTRACE ist nicht erwartbar, dass im Rahmen einer Nutzenbewertung mit hinreichender Sicherheit abgeleitet werden kann, dass die SIRT einen mindestens vergleichbaren Nutzen wie die TACE (Transarterielle Chemoembolisation) aufweist.

Auf Grundlage des Studienprotokolls und Registereintrages zur laufenden MANDARIN-Studie erscheint dem G-BA mit Blick auf die Angaben zu Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und Endpunkten die Studie grundsätzlich geeignet zu sein, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Es ist erwartbar, dass die MANDARIN-Studie die noch vorhandene Wissenslücke zum Nutzen der Methode schließen kann, indem ihre Ergebnisse bei einer metaanalytischen Auswertung mit den Ergebnissen der vier RCTs (Trace, Pitton 2015, PREMIERE, SIRTRACE) grundsätzlich eine präzisere Schätzung des Gesamteffekts und damit in der Gesamtschau den Nutzen der

Fragebogen



beratungsgegenständlichen Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 14. Dezember 2022

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

Funktion des Einschätzenden

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

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V.

Fragebogen



Präambel:

Die Stellungnahme zu den vom G-BA versandten Fragebogen wurde von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin bearbeitet und inhaltlich auch mit der Deutschen Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DEGIR), der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG) und der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) gemeinsam konsentiert.

Ergänzend wird darauf hingewiesen, dass sich im wissenschaftlichen und klinischen Sprachgebrauch für die transarterielle Radioembolisation das Akronym „TARE“ während der letzten Jahre durchgesetzt hat. Dennoch wird in der Beantwortung der Fragen neben „TARE“ auch „SIRT“ verwendet, da diese Abkürzung auch vom G-BA verwendet wird.

Fragebogen

Studienlage	Einschätzung
<p>1. Sind Ihnen weitere laufende Studien zum Einsatz der SIRT bei HCC über die vom G-BA oben genannten hinaus bekannt?</p>	<p>Der G-BA bezieht sich im Anschreiben des Einschätzungsverfahrens auf die folgenden RCTs:</p> <ul style="list-style-type: none">- Studie TRACE (NCT01381211) (Dhondt et al., 2020; Seinstra et al., 2012),- Studie Pitton 2015 (NCT01798160) (Pitton et al., 2015),- Studie PREMIERE (NCT00956930.) (Salem et al., 2016),- Studie SIRTACE (NCT00867750) (Kolligs et al., 2015) <p>Dem ursprünglichen Erprobungsantrag war außerdem die folgende Metaanalyse angefügt, die sich nicht in der Liste der für das Einschätzungsverfahren relevanten Studien befindet:</p> <p>„Effect of Yttrium-90 transarterial radioembolization in patients with nonsurgical hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis“ (Lemieux et al., 2021)</p> <p>Über drei der genannten Studien existierte zudem schon eine Metaanalyse, welche die beiden Verfahren als gleichwertig betrachtet:</p> <p>„Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials“ (Casadei Gardini et al., 2018)</p> <p>Nach der Antragseinreichung wurde eine weitere Metaanalyse mit 2465 eingeschlossenen Patienten veröffentlicht, welche ebenfalls eine Gleichwertigkeit bescheinigt:</p> <p>„TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta analysis“ (Brown et al., 2022)</p> <p>Weiterhin gibt es eine Propensity Score-Matched-Studie aus Dezember 2021: „Yttrium-90 Radioembolization Is Associated with Better Clinical Outcomes in</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>Patients with Hepatocellular Carcinoma Compared with Conventional Chemoembolization: A Propensity Score-Matched Study” (Kim et al., 2021)</p> <p>In einer deutschen Analyse von 2022 wurden prospektive Daten von 131 Patienten betrachtet, die einer Lebertransplantation unterzogen wurden.</p> <p>“Conclusions: Intraarterial bridging treatment leading to tumor necrosis may not only prevent waitlist drop-out but also facilitate long-term successful liver transplantation in HCC patients. Both radioembolization and TACE represent potent treatment strategies.” (Benkö et al., 2022)</p> <p>Die Kanadische HTA-Institution CDATH hat in ihrem Health Technology Review 2021 festgestellt: „Based on the evidence summarized within this report, TARE performed using 90Y microspheres appears to result in no differences in overall survival, progression-free survival, and tumour response when compared to sorafenib or TACE...” (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, 2021)</p> <p>Im italienischen Review “Locoregional Treatments for Bridging and Downstaging HCC to Liver Transplantation” von 2021 wird zusammengefasst: “When used as initial downstaging therapy, TACE and Y90 RE showed similar performance. The comparison of the two techniques did not show any significant differences in terms of efficacy and downstaging rate (both more than 80%) as reported by the recent MERITS-LT multicenter study. (Crocetti et al., 2021)</p> <p>Wir gehen auf Grund der bestehenden RCTs, der genannten Metaanalysen, der Studien sowie der neuen Leitlinien (AWMF, 2022; ESMO, 2018; Weber et al., 2022) davon aus, dass es sich bei der SIRT, um eine in die Versorgung eingeführte Methode handelt, deren Nutzen bereits nachgewiesen ist.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p>Alle vorhandenen RCTs und Metaanalysen zeigen die Non-Inferiority bezüglich Overall Survival, Time to Progression und Progression-free Survival der SIRT gegenüber der TACE.</p> <p>Und die SIRT ist darüber hinaus weniger aufwändig und weniger invasiv für den Patienten, da die SIRT je nach uni- oder bilobärem Ansatz im Allgemeinen in einer oder zwei Sitzungen durchgeführt wird, während die TACE mehrfach wiederholt wird (Kolligs et al., 2015; Pitton et al., 2015).</p> <p>Diese Auffassung teilt auch die deutsche Krebsgesellschaft: „Ein Vorteil der SIRT gegenüber der transarteriellen Chemoembolisation ist, dass sie in der Regel als Einzelsitzung, d. h. im Rahmen eines einzelnen Krankenhausaufenthaltes und auch bei Patient*innen mit verschlossener Pfortader oder bei Gefäßinvasion(en) der HCC-Herde unter Umständen angewandt werden kann.“ (ONKO-Internetportal, 2022)</p> <p>Dies führt in Studien zu einer besseren Lebensqualität der SIRT (TARE) Patienten.</p> <p>In einer prospektiv vergleichenden Studie von Salem et al. (2013) wird die Health-related Quality of Life als primärer Endpunkt erhoben. Hier wurde in den Bereichen „social well-being“ und „functional well-being“ für die SIRT Gruppe ein signifikanter Vorteil gezeigt.</p> <p>Auch weitere Studien sollten bei der Entscheidung beachtet werden, gerade in Bezug auf die bessere Lebensqualität:</p> <p>“Comparison of health-related quality of life after transarterial chemoembolization and transarterial radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma”:</p> <p>“Conclusion: Neither TACE nor TARE showed a major decrease in QoL after first treatment. TACE showed a slightly but not significantly higher decrease, so this study is not clearly in favor for one treatment. But with the addition that</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p>TARE showed less decrease even in patients with higher tumor burden and lower baseline.” (Kirchner et al., 2019)</p> <p>und</p> <p>„Intra arterial treatment of hepatocellular carcinoma: Comparison of MELD score variations between radio-embolization and chemo-embolization” „Conclusion: Whereas performed in patients with higher tumor burden, SIRT resulted in lower degrees of liver function worsening as assessed using MELD score variations.” (Delicque et al., 2019)</p> <p>Daher sehen wir den Nutzen der SIRT (TARE) in der gegenständlichen Population als belegt an.</p>
<p>2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum die MANDARIN-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und den Endpunkten nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern?</p>	<p>Aus unserer Sicht ist aus den zu erwartenden Ergebnissen der MANDARIN Studie, die sich lediglich durch eine geringfügig höhere Patientenzahl von der TRACE – Studie unterscheidet, kein signifikanter Erkenntnisgewinn in der oben genannten Fragestellung zu erwarten, da beide Studien bezüglich des Designs wie auch der zu messenden Effektgrößen weitgehend übereinstimmen.</p> <p>Gerade für die hier zugrunde liegende Betrachtung des „Bridging to transplant“ können keine weiteren Erkenntnisse erwartet werden, da das Studiendesign nicht auf eine Betrachtung des Bridging mittels SIRT versus TACE vor einer Transplantation abzielt.</p> <p>Zudem ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus asiatischen HCC Populationen auf kaukasische HCC Patienten nur sehr eingeschränkt gegeben: Die Tumoren von asiatischen HCC Patienten unterscheiden sich von kaukasischen</p>

Fragebogen

	HCC Patienten molekulargenetisch, ätiologisch sowie immunologisch signifikant. Dies hat Auswirkungen auf das Gesamtüberleben der HCC Patientenspopulationen (Duan et al., 2021; Le et al., 2017).
3. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus den oben genannten Studien in der Gesamtschau keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?	Die veröffentlichten Ergebnisse (inklusive der o.g. Metaanalysen) ermöglichen bereits die abschließende Einschätzung zum Nutzen der Methode, was die aktualisierten Leitlinien bereits berücksichtigen. Dort wird die TARE/SIRT der TACE gleichgestellt, oder ist überlegen (TRACE Studie (Dhondt et al., 2020)).
Medizinische Notwendigkeit	Einschätzung
4. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der SIRT in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit HCC ein?	<p>Die SIRT wird in europäischen und nationalen Leitlinien empfohlen (siehe ergänzend zum ursprünglichen Erprobungsantrag die unter Punkt 1 genannten Leitlinien). Die Relevanz der Methode lässt sich u.a. anhand der aktuellen deutschen S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome darstellen. Dort empfehlen 36 Fachgesellschaften und Fachverbände die SIRT mit Empfehlungsgrad A bei Evidenzlevel 1: „Für das Bridging sollen Lokalablation, Resektion, oder transarterielle Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden.“(AWMF, 2022). TACE und TARE werden hier gleichgestellt und man kann beiden Verfahren somit eine gleiche Relevanz attestieren. Gerade um durch ein „Bridging“ dem Patienten bis zur Transplantation stabil zu halten, wird die SIRT (TARE) hier empfohlen. Somit schätzen wir die Relevanz hoch ein.</p> <p>Anwendung in Deutschland: Die selektive interne Radiotherapie mittels Yttrium-90 (90Y-SIRT) ist ein, je nach Anbieter, seit 2002, 2006 oder 2015 in Europa sowie in Deutschland zugelassenes Verfahren zur Behandlung von Lebertumoren.</p>

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

	<p>Der OP-Schlüssel 8-530.45 („Selektive intravaskuläre Radionuklid-Therapie (SIRT) mit Yttrium-90-markierten Mikrosphären“) wurde von 2008 bis zum Jahr 2011 kodiert. Der OP-Schlüssel 8-530.a5 („Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) mit Yttrium-90-markierten Mikrosphären“) besteht seit dem Jahr 2012, der zusätzliche OP-Schlüssel 8-530.a8 (Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie [SIRT] mit Holmium-166-markierten Mikrosphären) seit 2020.</p> <p>Die zugeordnete DRG sowie das Zusatzentgelt sind seit Jahren für diese Behandlung im Fallpauschalenkatalog des InEK vorgesehen. Aktuell kommen die DRG H29Z mit der Beschreibung: „Bestimmte selektive Embolisation oder SIRT“ und das Zusatzentgelt ZE2021-65 zur Anwendung. Die Therapie konnte und kann also innerhalb des DRG-Systems regelgerecht nach den Kodierrichtlinien kodiert und erstattet werden. Seit 15 Jahren wird die 90Y-SIRT Therapie in über 60 Zentren in Deutschland über 1.000-mal im Jahr eingesetzt. (Krankenhaus-Statistik 2021).</p> <p>Eine aktuell durchgeführte Auswertung des DEGIR-QS Registers ergab für 2020 740 dokumentierte SIRT Therapien, davon 349 mit der Indikation „HCC“ und im Folgejahr 2021 insgesamt 831 dokumentierte SIRT Therapien, davon 382 mit der Indikation „HCC“</p> <p>Die SIRT nimmt daher bereits heute einen nicht mehr wegzudenkenden Teil in der Therapie des HCC ein und ist Bestandteil der Versorgungsrealität nicht nur in Deutschland, sondern auch in Europa bzw. weltweit.</p> <p>Unter anderem kann dies durch das von der europäischen Interventionsgesellschaft (CIRSE) organisierte CIRT-Register gezeigt werden, in dem über 1.000 Patienten – davon 422 mit HCC - aufgearbeitet wurden, die zwischen 2015 und 2017 therapiert wurden. Inkludiert wurden hier Patienten sowohl mit intermediate, als auch advanced HCC. Die Autorengruppe kam dabei zu folgendem Schluss:</p> <p><i>" In the real-life clinical setting, TARE is largely considered to be a part of a palliative treatment strategy across indications and provides an excellent safety</i></p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p><i>profile.</i> Helmberger T et al. Clinical Application of Trans-Arterial Radio-embolization in Hepatic Malignancies in Europe: First Results from the Prospective Multicentre Observational Study CIRSE Registry for SIR-Spheres Therapy (CIRT). Cardiovasc Intervent Radiol (2021) 44:21–35</p> <p>Dabei ist besonders hervorzuheben, dass sowohl gemäß den oben genannten Leitlinien, als auch in einer Vielzahl weiterer Publikationen die SIRT mit einer wesentlich breiteren Indikation zum Einsatz kommt, als in der o.g. Fragestellung vom G-BA adressiert wird.</p> <p>Zudem gibt es einzelne Kriterien bei denen eine TACE kontraindiziert ist, beispielsweise eine Pfortaderinfiltration. Eine SIRT ist dagegen in einem solchen Fall eine probate Behandlungsoption (Garin et al., 2017).</p> <p>Darüber hinaus müssen HCC-Patienten, die für eine Transplantation in Frage kommen, je nach geografischer Lage und Zugang zu Spenderorganen häufig lange Wartezeiten in Kauf nehmen, nachdem sie auf die Warteliste für eine Transplantation gesetzt wurden. In Deutschland kann von einer Wartezeit für eine Ersatz-Leber von 6 - 24 Monate ausgegangen werden (Bundesverband für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz - Info Gesundheit e.V.).</p> <p>Frühere Berichte zeigten, dass während dieser Wartezeit das Risiko eines Abbruchs der Behandlung aufgrund einer Tumorprogression nach sechs Monaten bei 25 %, nach 12 Monaten bei 38 % und nach 18 Monaten bei bis zu 55,1 % lag (AASLD, 2018; Yao et al., 2004). Bei solchen Patienten können lokoregionale Therapien wie TACE und TARE eingesetzt werden, um die Tumorlast innerhalb der Kriterien zu halten, während auf eine Lebertransplantation gewartet wird, was als „Bridging to Transplant“ bekannt ist.</p>
Voraussetzung und Anwendung	Einschätzung

Fragebogen

<p>5. Welche Voraussetzungen wie z.B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der SIRT zur Behandlung von HCC erfüllt sein?</p>	<p>Von Seiten der DEGIR/DRG müssen folgende Strukturmerkmale seitens der durchführenden Kliniken mindestens erfüllt sein:</p> <p>Indikationsstellung zur SIRT zwingend in einem multidisziplinären Tumorboard, in dem mindestens folgende Fachdisziplinen vertreten sein müssen:</p> <ul style="list-style-type: none">- ein in der interventionellen Onkologie & SIRT fachkundiger Radiologe/in- ein in der SIRT erfahrener Nuklearmediziner/in- ein Hepatologe / Hepatoonkologe / internistischer Onkologe/in- ein in der Leberchirurgie versierter Chirurg/in- ein in der Anwendung der stereotaktischen Strahlentherapie erfahrener Radioonkolog/in <p>Die Durchführung der SIRT muss durch einen Radiologen erfolgen, der nach DEGIR zertifiziert ist und wenigstens die Zertifizierung für Modul D (Onkologische Verfahren) Stufe 2 besitzt.</p> <p>Alle SIRT - Behandlungen müssen in einem geeigneten Register zur Qualitätssicherung dokumentiert werden (DEGIR-QS Register)</p> <p>Ein weiterer wichtiger Punkt ist die personalisierte Dosimetrie, da diese zu 26.6 Monaten Overall Survival bei HCC Patienten verglichen mit 10.7 Monaten bei Standarddosimetrie (Garin et al., 2021) führte. Aus diesem Grund muss die Kalkulation der Dosis für den Patienten unter Zuhilfenahme entsprechender Softwarelösungen bzw. anderer Ansätze personalisiert erfolgen.</p> <p>In diesem Zusammenhang soll auch auf die daraus folgende Publikation der „European Association of Nuclear Medicine“ zur Radioembolisation (SIRT) und der Dosimetrie hingewiesen werden:</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p>EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds M. Weber et al, Eur J Nucl Med Mol Imaging 49, 1682–1699 (2022)</p> <p>Auf nationaler Ebene ist die Handlungsempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin relevant: Selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT) maligner Lebertumoren S. P. Müller et al, Nuklearmedizin 2017; 56: 162–170</p>
<p>Sonstige Aspekte</p>	<p>Einschätzung</p>
<p>6. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.</p>	<p>Unseres Erachtens ist die Formulierung „SIRT beim HCC“ in der Überschrift problematisch, da sie alle Tumorstadien sowie alle unterschiedlichen Anwendungen der Radioembolisation (SIRT/TARE) beim Leberzellkarzinom (HCC) umfasst. Bei den unterschiedlichen Tumorstadien sind auch verschiedene Vergleichstherapien in Betracht zu ziehen, Resektion, Ablation, systemische Therapien oder aber die TACE.</p> <p>Wir schlagen daher vor, die Indikation in diesem Erprobungsverfahren wie folgt zu definieren: Weder resezierbares noch abladierbares HCC, Stadien A und B beim “bridging to transplant”</p> <p>Hierbei ist die Anforderung an eine Erprobung eine „Gleichwertigkeit“ (clinically and statistically not inferior in effectiveness).</p> <p>Wir bitten darum, den Titel des Einschätzungserfahrens anzupassen.</p> <p>Gesundheitsökonomischer Aspekt:</p>

Fragebogen

	<p>Auch aus ökonomischer Betrachtung ist die SIRT/ TARE als zu mindestens gleichwertig zur TACE zu betrachten. Folgend ein Auszug der Studien hierzu.</p> <p>Zitat: "Economic evaluations of TARE for HCC treatment are heterogeneous. Overall, TARE is a cost-effective short- and long-term therapy for the treatment of intermediate-advanced HCC." (Alonso et al., 2022)</p> <p>Zitat:" This study indicates that treatment with TheraSphere is a potentially cost-effective option for patients with early to intermediate stage HCC." (Manas et al., 2021)</p> <p>Zitat: "Based on the consensus on OS and the number of procedures, the panelists assumed that TARE would be more cost-effective than DEB-TACE in most groups of TACE-naïve patients in intermediate stage and in those with a single tumor spanning a diameter above 5 cm." (Akarca et al., 2021)</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

References

AASLD (2018) *1: AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma.*

Akarca, U. S., Akhan, O., Bilgiç, S., Bozkurt, M. F., Cantaşdemir, M., Çermik, T. F., Çakaloğlu, Y., Er, Ö., Ilgit, E., Kaya, G. Ç., Küçük, N. Ö., Numan, F., Parıldar, M. and Türkmen, C. (2021) 'The position of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads and yttrium-90 transarterial radioembolization in patients with hepatocellular carcinoma: Consensus statements from a Delphi-method expert panel in Turkey', *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*, vol. 27, no. 6, pp. 732–739.

Alonso, J. C., Casans, I., González, F. M., Fuster, D., Rodríguez, A., Sánchez, N., Oyagüez, I., Burgos, R., Williams, A. O. and Espinoza, N. (2022) 'Economic evaluations of radioembolization with Itrium-90 microspheres in hepatocellular carcinoma: a systematic review', *BMC Gastroenterology*, vol. 22, no. 1.

AWMF (2022) *AWMF-Registernummer: 032/053OL: S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome.*

Benkö, T., König, J., Theysohn, J. M., Schotten, C., Saner, F. H., Treckmann, J. and Radunz, S. (2022) 'Bridging treatment prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: radioembolization or transarterial chemoembolization?', *European journal of medical research*, vol. 27, no. 1, p. 74.

Brown, A. M., Kassab, I., Massani, M., Townsend, W., Singal, A. G., Soydal, C., Moreno-Luna, L., Roberts, L. R., Chen, V. L. and Parikh, N. D. (2022) 'TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta analysis', *Cancer medicine*.

Bundesverband für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz - Info Gesundheit e.V. (ed) *Info Organtransplantation: Wartezeit* [Online]. Available at <https://www.bgv-transplantation.de/wartezeit.html> (Accessed 12 December 2022).

Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) (2021) *Yttrium-90 Microspheres for Intermediate- or Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma: CADTH Health Technology Review*, Canadian Journal of Health Technologies.

Casadei Gardini, A., Tamburini, E., Iñarrairaegui, M., Frassinetti, G. L. and Sangro, B. (2018) 'Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials', *OncoTargets and therapy*, vol. 11, pp. 7315–7321.

Chiesa, C., Sjogreen-Gleisner, K., Walrand, S., Strigari, L., Flux, G., Gear, J., Stokke, C., Gabina, P. M., Bernhardt, P. and Konijnenberg, M. (2021) 'EANM dosimetry committee series on standard operational procedures: a unified methodology for 99mTc-MAA pre- and 90Y peri-therapy dosimetry in liver radioembolization with 90Y microspheres', vol. 8, no. 1, p. 77.

Crocetti, L., Bozzi, E., Scalise, P., Bargellini, I., Lorenzoni, G., Ghinolfi, D., Campani, D., Balzano, E., Simone, P. de and Cioni, R. (2021) 'Locoregional Treatments for Bridging and Downstaging HCC to Liver Transplantation', *Cancers*, vol. 13, no. 21, p. 5558.

Fragebogen

Delicque, J., Hermida, M., Piron, L., Allimant, C., Belgour, A., Pageaux, G.-P., Ben Bouallegue, F., Assenat, E., Mariano-Goulart, D., Guiu, B. and Cassinotto, C. (2019) 'Intra arterial treatment of hepatocellular carcinoma: Comparison of MELD score variations between radio-embolization and chemo-embolization', *Diagnostic and interventional imaging*, vol. 100, no. 11, pp. 689–697 [Online]. DOI: 10.1016/j.diii.2019.05.006.

Dhondt, E., Hermie, L., Verhelst, X., Lambert, B. and Defreyne, L. (2020) '4:21 PM Abstract No. 307 Transarterial radioembolization versus drug-eluting beads chemoembolization for treatment of inoperable early and intermediate hepatocellular carcinoma: interim results of the randomized controlled TRACE trial', *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, vol. 31, no. 3, S140.

Duan, X., Cai, Y., He, T., Shi, X., Zhao, J., Zhang, H., Shen, Y., Zhang, H., Zhang, H., Duan, W., Jiang, B. and Mao, X. (2021) 'The effect of the TP53 and RB1 mutations on the survival of hepatocellular carcinoma patients with different racial backgrounds', *Journal of gastrointestinal oncology*, vol. 12, no. 4, pp. 1786–1796.

ESMO (2018): *Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*.

Garin, E., Rolland, Y., Pracht, M., Le Sourd, S., Laffont, S., Mesbah, H., Haumont, L.-A., Lenoir, L., Rohou, T., Brun, V. and Edeline, J. (2017) 'High impact of macroaggregated albumin-based tumour dose on response and overall survival in hepatocellular carcinoma patients treated with 90 Y-loaded glass microsphere radioembolization', *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, vol. 37, no. 1, pp. 101–110.

Garin, E., Tselikas, L., Guiu, B., Chalaye, J., Edeline, J., Baere, T. de, Assenat, E., Tacher, V., Robert, C., Terroir-Cassou-Mounat, M., Mariano-Goulart, D., Amaddeo, G., Palard, X., Hollebecque, A., Kafrouni, M., Regnault, H., Boudjema, K., Grimaldi, S., Fourcade, M., Kobeiter, H., Vibert, E., Le Sourd, S., Piron, L., Sommacale, D., Laffont, S., Campillo-Gimenez, B., Rolland, Y., Robert, C. R., Pracht, M., Ardisson, V., Lenoir, L., Deschamps, F., Ducreux, M., Gelli, M., Cassinotto, C., Allimant, C., Bonnot-Lours, S., Marie, M., Itti, E., Lerman, L., Abulizi, M., Luciani, A., Costentin, C. E. and Milliner, M. (2021) 'Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial', *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, vol. 6, no. 1, pp. 17–29.

Kim, M. A., Jang, H., Choi, N. R., Nam, J. Y., Lee, Y. B., Cho, E. J., Lee, J.-H., Yu, S. J., Kim, H.-C., Chung, J. W., Yoon, J.-H. and Kim, Y. J. (2021) 'Yttrium-90 Radioembolization Is Associated with Better Clinical Outcomes in Patients with Hepatocellular Carcinoma Compared with Conventional Chemoembolization: A Propensity Score-Matched Study', *Journal of hepatocellular carcinoma*, Volume 8, pp. 1565–1577.

Kirchner, T., Marquardt, S., Werncke, T., Kirstein, M. M., Brunkhorst, T., Wacker, F., Vogel, A. and Rodt, T. (2019) 'Comparison of health-related quality of life after transarterial chemoembolization and transarterial radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma', *Abdominal radiology (New York)*, vol. 44, no. 4, pp. 1554–1561.

Kolligs, F. T., Bilbao, J. I., Jakobs, T., Iñarrairaegui, M., Nagel, J. M., Rodriguez, M., Haug, A., D'Avola, D., Op den Winkel, M., Martinez-Cuesta, A., Trumm, C., Benito, A., Tatsch, K., Zech, C. J., Hoffmann, R.-T. and Sangro, B. (2015) 'Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma: SIRTACE', *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, vol. 35, no. 6, pp. 1715–1721.

Fragebogen

Le, A. K., Zhao, C., Hoang, J. K., Tran, S. A., Chang, C. Y., Jin, M., Nguyen, N. H., Yasukawa, L. A., Zhang, J. Q., Weber, S. C., Garcia, G. and Nguyen, M. H. (2017) 'Ethnic disparities in progression to advanced liver disease and overall survival in patients with chronic hepatitis C: impact of a sustained virological response', *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 46, no. 6, pp. 605–616.

Lemieux, S., Buies, A., F Turgeon, A., Hallet, J., Daigle, G., Côté, F. and Provencher, S. (2021) 'Effect of Yttrium-90 transarterial radioembolization in patients with non-surgical hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis', *PLoS one*, vol. 16, no. 3, e0247958.

Manas, D., Bell, J. K., Mealing, S., Davies, H., Baker, H., Holmes, H. and Hubner, R. A. (2021) 'The cost-effectiveness of TheraSphere in patients with hepatocellular carcinoma who are eligible for transarterial embolization', *European Journal of Surgical Oncology*, vol. 47, no. 2, pp. 401–408.

Müller, S. P., Ezziddin, S., Antoch, G., Lauenstein, T., Amthauer, H., Haug, A. R., Bockisch, A. (2017) 'DGN-Handlungsempfehlung – Selektive intraarterielle Radiotherapie (SIRT) malignen Lebertumoren' *Nuklearmedizin* 2017; 56: 162–170

ONKO-Internetportal (ed) (2022) *Therapie von Leberkrebs: Behandlungsmethoden bei Leberkrebs* [Online]. Available at <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/leberkrebs/therapie.html#SIRT> (Accessed 12 December 2022).

Pitton, M. B., Kloeckner, R., Ruckes, C., Wirth, G. M., Eichhorn, W., Wörns, M. A., Weinmann, A., Schreckenberger, M., Galle, P. R., Otto, G. and Dueber, C. (2015) 'Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma', *Cardiovascular and interventional radiology*, vol. 38, no. 2, pp. 352–360.

Salem, R., Gilbertsen, M., Butt, Z., Memon, K., Vouche, M., Hickey, R., Baker, T., Abecassis, M. M., Atassi, R., Riaz, A., Cella, D., Burns, J. L., Ganger, D., Benson, A. B. 3., Mulcahy, M. F., Kulik, L. and Lewandowski, R. (2013) 'Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization', *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, vol. 11, no. 10, 1358-1365.e1.

Salem, R., Gordon, A. C., Mouli, S., Hickey, R., Kallini, J., Gabr, A., Mulcahy, M. F., Baker, T., Abecassis, M., Miller, F. H., Yaghmai, V., Sato, K., Desai, K., Thornburg, B., Benson, A. B., Rademaker, A., Ganger, D., Kulik, L. and Lewandowski, R. J. (2016) 'Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma', *Gastroenterology*, vol. 151, no. 6, 1155-1163.e2.

Seinstra, B. A., Defreyne, L., Lambert, B., Lam, Marnix G E H, Verkooijen, H. M., van Erpecum, K. J., van Hoek, B., van Erkel, A. R., Coenraad, M. J., Al Younis, I., van Vlierberghe, H. and van den Bosch, M. A. A. J. (2012) 'Transarterial radioembolization versus chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma (TRACE): study protocol for a randomized controlled trial: TRACE', *Trials*, vol. 13, p. 144.

Fragebogen

Weber, M., Lam, M., Chiesa, C., Konijnenberg, M., Cremonesi, M., Flamen, P., Gnesin, S., Bodei, L., Kracmerova, T., Luster, M., Garin, E. and Herrmann, K. (2022) 'EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds', *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, vol. 49, no. 5, pp. 1682–1699.

Yao, F. Y., Bass, N. M., Ascher, N. L. and Roberts, J. P. (2004) 'Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: lessons from the first year under the Model of End-Stage Liver Disease (MELD) organ allocation policy', *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, vol. 10, no. 5, pp. 621–630.

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) von he- patozellulären Karzinomen (HCC)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist im Rahmen eines Antrags auf Erprobung gemäß §137 e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuches (SGB V) zur Auffassung gelangt, dass der Nutzen der

Selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) von hepatozellulären Karzinomen (HCC)

zwar noch nicht hinreichend belegt ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Am 2. Dezember 2021 hat der G-BA beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V zur Erprobung dieser Methode aufzunehmen. Umfasst von diesem Beschluss sind Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B (Abk. für Barcelona Clinic Liver Cancer), die entweder bereits Transplantationskriterien erfüllen und mittels SIRT oder Transarterieller Chemoembolisation (TACE) auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden sollen (Bridging) oder die Transplantationskriterien nicht erfüllen und bei denen grundsätzlich eine Chance besteht, mittels SIRT oder TACE Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging). Eine Beschränkung auf eine bestimmte Art von Mikrosphären bei der SIRT erfolgte nicht.

Im Rahmen seiner Beratungen hat der G-BA die fünf nachfolgend aufgeführten randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) zur beratungsgegenständlichen Methode identifiziert:

- Studie TRACE (NCT01381211),
- Studie Pitton 2015 (NCT01798160),
- Studie PREMIERE (NCT00956930.),
- Studie SIRTACE (NCT00867750),
- Studie MANDARIN (NCT05016245).

Auf Basis der Ergebnisse aus den bereits vorliegenden Studien Trace, Pitton 2015, PREMIERE und SIRTRACE ist nicht erwartbar, dass im Rahmen einer Nutzenbewertung mit hinreichender Sicherheit abgeleitet werden kann, dass die SIRT einen mindestens vergleichbaren Nutzen wie die TACE (Transarterielle Chemoembolisation) aufweist.

Auf Grundlage des Studienprotokolls und Registereintrages zur laufenden MANDARIN-Studie erscheint dem G-BA mit Blick auf die Angaben zu Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und Endpunkten die Studie grundsätzlich geeignet zu sein, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Es ist erwartbar, dass die MANDARIN-Studie die noch vorhandene Wissenslücke zum Nutzen der Methode schließen kann, indem ihre Ergebnisse bei einer metaanalytischen Auswertung mit den Ergebnissen der vier RCTs (Trace, Pitton 2015, PREMIERE, SIRTRACE) grundsätzlich eine präzisere Schätzung des Gesamteffekts und damit in der Gesamtschau den Nutzen der

Fragebogen



beratungsgegenständlichen Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 14. Dezember 2022

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

Funktion des Einschätzenden

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

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften

DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (Prof. Dr. Bernhard Wörmann, Berlin)

DGVS – Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (Prof. Dr. Arndt Vogel, Hannover)

DGN – Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (Prof. Dr. Jen Ricke, München)

Fragebogen

Studienlage	Einschätzung
Einleitung	<p>Die aktuelle S3 Leitlinie enthält diese Empfehlung (3.68) [1]: Die TARE kann nach Beschluss des Tumorboards bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit erhaltener Leberfunktion im intermediären HCC-Stadium anstelle einer TACE eingesetzt werden [1].</p> <p>Hintergrund dieser Empfehlung sind mehrere randomisierte Studien und Metaanalysen, die eine Vergleichbarkeit der TARE mit der TACE belegen – jedoch keine Überlegenheit eines der beiden Verfahren [2-6]. In mehreren, über 20 Jahre durchgeführten, randomisierten Studien führte TARE zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Diese war jeweils der primäre Studienendpunkt. In einer 2017 publizierten Metaanalyse auf der Basis von 3 randomisierten, kontrollierten Studien (konventionelle TACE vs. TARE bei HCC) konnte kein signifikanter Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen werden [3]. Vorteile der TARE können in höherer Lebensqualität [6] und der einmaligen Durchführung liegen [2].</p> <p>Weitere Vorteile der TARE bei Bridging-to-Transplantation, Downstaging (ggf insbes. in der internationalen Literatur als Downstaging-to-Transplantation) finden sich in vergleichenden Studien jenseits der bereits zitierten und publizierten TRACE [4], PREMIERE [7] und SIRTACE [2].</p>



Radioembolisation versus TACE zur Überbrückung bis zur Transplantation oder zum Downstaging (BCLC B)

El Fouly et al. verglichen eine 2-Zentren-Kohorte von 86 HCC-Pat. mit intermediärem Stadium B (BCLC) mit entweder TACE (n = 42) oder TARE Y-90 (n = 44) [8]. Trotz einer höheren Tumorlast in der TARE Y-90-Gruppe waren das mediane OS (TACE: 18 Monate vs. TARE Y-90: 16,4 Monate) und die mediane TTP (TACE: 6,8 Monate vs. TARE Y-90: 13,3 Monate) statistisch nicht unterschiedlich. Die Anzahl der Behandlungssitzungen, die durchschnittliche Anzahl der Behandlungssitzungen pro Patient, die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthalts und die Rate der unerwünschten Ereignisse waren in der TACE-Kohorte signifikant höher.

Lewandowski et al. verglichen die Down-staging-Wirksamkeit der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) mit der transarteriellen Radioembolisation [9]. Sechszwanzig Pat. wurden entweder mit TACE (n = 43) oder mit transarterieller Radioembolisation mit Yttrium-90-Mikrosphären (TARE-Y90; n = 43) behandelt. Die mediane Tumorgroße war ähnlich (TACE: 5,7 cm, TARE-Y90: 5,6 cm). Die Rate des partiellen Ansprechens war bei TARE-Y90 höher als bei TACE (61% vs. 37%). Ein Downstaging auf UNOS T2 wurde bei 31 % der TACE- und 58 % der TARE-Y90-Pat. erreicht. Die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung nach UNOS-Kriterien war in beiden Gruppen ähnlich (18,2 Monate für TACE vs. 33,3 Monate für TARE-Y90, p = 0,098). Das ereignisfreie Überleben war bei TARE-Y90 signifikant länger als bei TACE (17,7 vs. 7,1 Monate, p = 0,0017). Das Gesamtüberleben war für TARE-Y90 im Vergleich

Fragebogen

	<p>zu TACE günstiger (zensiert 35,7/18,7 Monate; $p = 0,18$; unzensiert 41,6/19,2 Monate; $p = 0,008$).</p> <p>Gabr et al. analysierten die Langzeitergebnisse bei Pat. mit HCC, die mittels transarterieller Chemoembolisation (TACE) oder Yttrium-90-Radioembolisation zur orthotopen Lebertransplantation (OLT) überbrückt oder heruntergestuft wurden [10]. Einhundertzweiundsiebzig Pat. wurden eingeschlossen. Trotz der längeren Zeit bis zur OP bei den Y90-Pat. (Y90: 6,5 Monate; TACE: 4,8 Monate; $p=0,02$) waren die Ergebnisse nach der OP ähnlich, wobei es keine Unterschiede bei der Zeit bis zum Wiederauftreten und beim rezidivfreien Überleben gab ($p=0,48$ bzw. $p=0,57$).</p> <p>Gabr et al. untersuchten 362 Pat. mit T2-HCC, die über einen Zeitraum von 15 Jahren im Rahmen einer Überbrückung bis zur Transplantation behandelt wurden [11]. 212 Pat. wurden in Mailand behandelt, von denen 160 eine erfolgreiche Lebertransplantation erhielten. Nur bei sehr wenigen Pat. (5,2 %) kam es zu einem Abbruch der Behandlung aufgrund eines Fortschreitens der Erkrankung oder des Todes, was im Vergleich zu den Daten für die Überbrückung durch Chemoembolisation günstig ist.</p> <p>Milonig et al. analysierten eine ebenso heterogene Kohorte von 116 Pat. (nach Milan, nach UCSF-Kriterien, Downstaging-Pat.), die sich einer TACE unterzogen [12]. In den Untergruppen betrug die Dropout-Rate 2,9, 12,1 und 26,7 % für die Milan-Kriterien-Gruppe, die UCSF-expandierte Gruppe und die Downstaging-Gruppe ($P = 0,08$ Milan vs. UCSF-</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fragebogen

	<p>expandiert; P = 0,009 Milan vs. Downstaging-Gruppe). Diese Daten unterstützen die günstigen Ergebnisse der Überbrückung durch Y90 in der Premiere-Studie. In dieser Studie führte TARE vs. TACE zu einer verbesserten TTP für Y90 [7].</p> <p>Die überarbeitete BCLC-Klassifikation 2022 sieht bei BCLC A- und B-Pat. die Radioembolisation als Behandlungsalternative bei bis zu 8 cm großen Tumoren vor [13]. Diese Empfehlung stützt sich auf die sehr hohen objektiven Ansprechraten von 88 % in der LEGACY-Studie [14]. In einer ähnlichen Patientenkohorte wurden diese Ansprechraten von Gabr et al. bestätigt, die eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung mit vollständiger histopathologisch bestätigter Nekrose bei Tumoren mit einer Bestrahlung von >400Gy beschrieben [15].</p>
<p>1. Sind Ihnen weitere laufende Studien zum Einsatz der SIRT bei HCC über die vom G-BA oben genannten hinaus bekannt?</p>	<p>Vergleichende Studien mit SIRT als Monotherapie bei HCC gegen Chirurgie, TACE, Ablation oder Immuntherapie sind nach öffentlichem Kenntnisstand nicht geplant oder rekrutierend. Beispiele für Kombinationsstudien: derzeit rekrutiert IMMUWIN (AIO-HEP-0319), bei der Durvalumab/Tremelimumab als Kombinationstherapie mit TACE gegen Radioembolisation getestet wird; und ZUGSPITZE (Initiierung Q1/23, noch nicht registriert, Sponsor LMU München), bei der die Kombination Durvalumab/Tremelimumab und Radioembolisation hinsichtlich der optimalen Therapiesequenz untersucht wird.</p>

Fragebogen

<p>2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum die MANDARIN-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und den Endpunkten nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern?</p>	<p>Die MANDARIN-Studie vergleicht TheraSphere™ Yttrium-90 Glass Microspheres vs konventionelle Transarterielle Chemoembolisation (cTACE). Die Studie wird ausschließlich in China durchgeführt. Vorgesehen ist die Rekrutierung von 90 Pat.</p> <p>Die Mandarin-Studie orientiert sich an der chinesischen HCC Klassifikation, die sich von der in der westlichen Welt üblichen BCLC Klassifikation im intermediären Stadium unterscheidet. Die Einschlusskriterien würden auch die Behandlung diffuser Tumormanifestationen zulassen, die in Deutschland nicht lokoregionär behandelt, sondern i.d.R. einer Immuntherapie zugeführt werden, da sie nicht selektiv angegangen werden können (CNLC Ib-IIb). Die Ergebnisse würden ggf. durch fehlende Tumorselektivität und entsprechende negative Auswirkung auf die Leberfunktion verzerrt. In China ist der Einsatz der Radioembolisation erst in früher Erprobung und technische oder klinische Erfahrung ist noch gering oder nicht vorhanden. Es ist zu erwarten, dass die erforderliche Lernkurve für Zentren bei frühem oder gar Ersteintritt der Radioembolisation die Ergebnisse verzerrt. Nach öffentlich verfügbaren Informationen rekrutiert die Studie ausschließlich monozentrisch im Zhongda Hospital in Nanjing.</p>
<p>3. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus den oben genannten Studien in der Gesamtschau keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?</p>	<p>Die vorliegende Evidenz aus den bereits in die GBA Bewertung eingeflossenen randomisierten Studien in Zusammenschau mit den in der Einleitung genannten zusätzlichen Daten aus vergleichenden Kohorten lassen eine positive Bewertung des Einsatzes der SIRT bei hepatozellulärem Karzinom nach unserer Einschätzung zu. Aus den nach aktuellem Stand geplanten oder laufenden Studien sind keine Erkenntnisse zu erwarten,</p>

Fragebogen

	die gegen SIRT als alternative Therapieoption in den Indikationen BCLC A und B sprechen.
Medizinische Notwendigkeit	Einschätzung
4. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der SIRT in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit HCC ein?	Wie beispielsweise in BCLC, in der deutschen S3 Leitlinie und in den ESMO Guidelines vorgeschlagen, fügt sich die Radioembolisation als alternative Option im frühen und intermediären Stadium ein (BCLC A und B), hier insbesondere als besseres Instrument im bridging-to-transplantation, aber auch im downstaging (siehe Daten in der Einführung). Wie in den neuen BCLC Leitlinien (Reig 2022) skizziert, ist die Radioembolisation darüber hinaus von besonderem Wert bei fehlender Operabilität und ungünstigen Bedingungen für eine Ablation in BCLC A (Salem, Hepatology 2021)
Voraussetzung und Anwendung	Einschätzung
5. Welche Voraussetzungen wie z.B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der SIRT zur Behandlung von HCC erfüllt sein?	<ul style="list-style-type: none"> – Interdisziplinäre Tumorkonferenz – Interventionelle Radiologie – Nuklearmedizin mit Umgangsgenehmigung Y90 oder Ho166 und Fachkunde Therapie – Strahlenschutzbereiche und nuklearmedizinische Station – PET oder SPECT CT – Medizinphysikexperte/in Nuklearmedizin/Radiologie

Fragebogen

Sonstige Aspekte	Einschätzung
6. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

Literatur / Referenzen

1. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, Juli 2022. https://register.awmf.org/as-sets/guidelines/032-053OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Hepatozellulaere-Karzinom-biliaere-Karzinome_2022-07.pdf
2. Kolligs FT, Bilbao JI, Jakobs T et al.: Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. Liver Int, 2015. 35(6): p. 1715-21, 2015. DOI: [10.1111/liv.12750](https://doi.org/10.1111/liv.12750)
3. Katsanos K, Kitrou P, Spiliopoulos S et al.: Comparative effectiveness of different transarterial embolization therapies alone or in combination with local ablative or adjuvant systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma: A network meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 12:e0184597, 2017. DOI: [10.1371/journal.pone.0184597](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184597)
4. Pitton MB, Kloeckner R, Ruckes C et al.: Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma. Cardiovasc Intervent Radiol 38: 352-360, 2015. DOI: [10.1007/s00270-014-1012-0](https://doi.org/10.1007/s00270-014-1012-0)
5. Lobo L, Yakoub D, Picado O et al.: Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Radioembolization Versus Chemoembolization: A Systematic Review and Meta-analysis. Cardiovasc Intervent Radiol 39: 1580-1588, 2016. DOI: [10.1007/s00270-016-1426-y](https://doi.org/10.1007/s00270-016-1426-y)

Fragebogen

6. Salem R, Gilbertsen M, Butt Z et al.: Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization. Clin Gastroenterol Hepatol 11:1358-1365, 2013. DOI: [10.1016/j.cgh.2013.04.028](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.028)
7. Salem R, Gordon AC, Mouli S et al.: Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology 151:1155-1163, 2016. DOI: [10.1053/j.gastro.2016.08.029](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.029)
8. El Fouly A, Ertle J, El Dorry A et al.: In intermediate stage hepatocellular carcinoma: radioembolization with yttrium 90 or chemoembolization? Liver Int 35:627-635, 2015. DOI: [10.1111/liv.12637](https://doi.org/10.1111/liv.12637)
9. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A et al.: A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. Am J Transplant 1920-1928, 2009. DOI: [10.1016/j.ejrad.2017.05.022](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.05.022)
10. Gabr A, Abouchaleh N, Ali R et al.: Comparative study of post-transplant outcomes in hepatocellular carcinoma patients treated with chemoembolization or radioembolization. Eur J Radiol 93:100-106, 2017. DOI: [10.1016/j.ejrad.2017.05.022](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.05.022)
11. Gabr A, Kulik L, Mouli S et al.: Liver Transplantation Following Yttrium-90 Radioembolization: 15-Year Experience in 207-Patient Cohort. Hepatology 73:998-1010, 2021. DOI: [10.1002/hep.31318](https://doi.org/10.1002/hep.31318)
12. Millonig G, Graziadei IW, Freund MC et al.: Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. Liver Transpl 13:272-279, 2007. DOI: [10.1002/lt.21033](https://doi.org/10.1002/lt.21033)
13. Reig M, Forner A, Rimola J et al.: BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol 76:681-693, 2022. DOI: [10.1016/j.jhep.2021.11.018](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018)
14. Salem R, Johnson GE, Kim E et al.: Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. Hepatology 74:2342-2352, 2021. DOI: [10.1002/hep.31819](https://doi.org/10.1002/hep.31819)

Fragebogen



15. Gabr A, Riaz A, Johnson GE et al.: Correlation of Y90-absorbed radiation dose to pathological necrosis in hepatocellular carcinoma: confirmatory multicenter analysis in 45 explants. Eur J Nucl Med Mol Imaging 48:580-583, 2021. DOI: [10.1007/s00259-020-04976-8](https://doi.org/10.1007/s00259-020-04976-8)

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) von he- patozellulären Karzinomen (HCC)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist im Rahmen eines Antrags auf Erprobung gemäß §137 e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuches (SGB V) zur Auffassung gelangt, dass der Nutzen der

Selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) von hepatozellulären Karzinomen (HCC)

zwar noch nicht hinreichend belegt ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Am 2. Dezember 2021 hat der G-BA beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V zur Erprobung dieser Methode aufzunehmen. Umfasst von diesem Beschluss sind Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B (Abk. für Barcelona Clinic Liver Cancer), die entweder bereits Transplantationskriterien erfüllen und mittels SIRT oder Transarterieller Chemoembolisation (TACE) auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden sollen (Bridging) oder die Transplantationskriterien nicht erfüllen und bei denen grundsätzlich eine Chance besteht, mittels SIRT oder TACE Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging). Eine Beschränkung auf eine bestimmte Art von Mikrosphären bei der SIRT erfolgte nicht.

Im Rahmen seiner Beratungen hat der G-BA die fünf nachfolgend aufgeführten randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) zur beratungsgegenständlichen Methode identifiziert:

- Studie TRACE (NCT01381211),
- Studie Pitton 2015 (NCT01798160),
- Studie PREMIERE (NCT00956930.),
- Studie SIRTACE (NCT00867750),
- Studie MANDARIN (NCT05016245).

Auf Basis der Ergebnisse aus den bereits vorliegenden Studien Trace, Pitton 2015, PREMIERE und SIRTRACE ist nicht erwartbar, dass im Rahmen einer Nutzenbewertung mit hinreichender Sicherheit abgeleitet werden kann, dass die SIRT einen mindestens vergleichbaren Nutzen wie die TACE (Transarterielle Chemoembolisation) aufweist.

Auf Grundlage des Studienprotokolls und Registereintrages zur laufenden MANDARIN-Studie erscheint dem G-BA mit Blick auf die Angaben zu Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und Endpunkten die Studie grundsätzlich geeignet zu sein, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Es ist erwartbar, dass die MANDARIN-Studie die noch vorhandene Wissenslücke zum Nutzen der Methode schließen kann, indem ihre Ergebnisse bei einer metaanalytischen Auswertung mit den Ergebnissen der vier RCTs (Trace, Pitton 2015, PREMIERE, SIRTRACE) grundsätzlich eine präzisere Schätzung des Gesamteffekts und damit in der Gesamtschau den Nutzen der

Fragebogen



beratungsgegenständlichen Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 14. Dezember 2022

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

Funktion des Einschätzenden

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

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften

DGCH – Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen, Berlin)

Fragebogen

Studienlage	Einschätzung
1. Sind Ihnen weitere laufende Studien zum Einsatz der SIRT bei HCC über die vom G-BA oben genannten hinaus bekannt?	Siehe Anlage 1, Seite 5
2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum die MANDARIN-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und den Endpunkten nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern?	Die MANDARIN Studie ist eine single-center Studie an Chinesischen Patienten mit nicht operablem HCC. Chinesische Patient*innen haben als zugrunde liegende Lebererkrankung meist eine chronische HBV Infektion, daher werden diese Ergebnisse nur eingeschränkt auf eine europäische Population übertragbar sein.
3. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus den oben genannten Studien in der Gesamtschau keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?	Nein, diese Gründe sind nicht bekannt.
Medizinische Notwendigkeit	Einschätzung
4. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der SIRT in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit HCC ein?	SIRT hat Vorteile gegenüber TACE in Bezug auf Wirtschaftlichkeit und Patientenkomfort (lediglich eine Behandlung ist notwendig). Das Risikoprofil im Vergleich zu systemischer Therapie mit Sorafenib ist günstiger (Chow et al J Clin Oncol 2018;36:1913-1921)
Voraussetzung und Anwendung	Einschätzung

Fragebogen

<p>5. Welche Voraussetzungen wie z.B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der SIRT zur Behandlung von HCC erfüllt sein?</p>	<p>Indikationsstellung und Durchführung der SIRT beim HCC sollte an einem Zentrum erfolgen, in der erfahrene interventionelle Radiologen, Nuklearmediziner, Hepatologen und Leberchirurgen in regelmäßigen interdisziplinären Fallkonferenzen Entscheidungen treffen. Idealerweise sollten diese Lebertransplantationszentren sein, andernfalls sollten Kooperationsvereinbarungen mit einem Lebertransplantationszentrum nachgewiesen sein.</p>
<p>Sonstige Aspekte</p>	<p>Einschätzung</p>
<p>6. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.</p>	<p>In Deutschland gibt es ca. 9.500 Neudiagnosen des HCC, es werden ca. 250 Lebertransplantation pro Jahr wegen HCC durchgeführt. Zahlreiche Patienten kommen aufgrund verschiedener Gründe nicht für eine Lebertransplantation in Frage (Alter, Komorbidität, fortgesetzter Alkoholabusus). Eine Beschränkung von SIRT auf Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation würde diese Therapie der Mehrzahl von Patienten mit nicht-operablem, auf die Leber beschränkten HCC vorenthalten. NB: nach einem Downstaging innerhalb Mailand Kriterien sind in Deutschland derzeit keine SE-Punkte für die Lebertransplantationsallokation möglich.</p>

Fragebogen

Literatur / Referenzen

ClinicalTrials.gov Search Results 12/13/2022

Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions	Locations
1 Combined Y-90 Selective Internal Radiation Therapy (Y-90 SIRT) and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC)	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> Hepatocellular Carcinoma (HCC) Unresectable Hepatocellular Carcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Yttrium-90 Device: Selective Internal Radiation Therapy Radiation: Stereotactic Body Radiation Therapy Diagnostic Test: PET/CT Device: Therasphere 	<ul style="list-style-type: none"> University of Michigan Rogel Cancer Center, Ann Arbor, Michigan, United States
2 Multinational Phase II Trial to Compare Safety and Efficacy of SIRT (Y-90 Resin Microspheres) Followed by Atezolizumab Plus Bevacizumab, vs SIRT (SIRT-Y90) Followed by Placebo in Locally Advanced HCC Patients	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> Combination Product: SIRT-Y90 with Atezolizumab + Bevacizumab Combination Product: SIRT-Y90 with Placebo (IV) 	<ul style="list-style-type: none"> National University Hospital, Singapore, Singapore National Cancer Centre Singapore, Singapore, Singapore
3 Durvalumab (MED14736) and Tremelimumab in Combination With Either Y-90 SIRT or TACE for Intermediate Stage HCC With Pick-the-winner Design	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> Hepatocellular Carcinoma Non-resectable 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Tremelimumab Drug: Durvalumab Procedure: Y-90 SIRT Procedure: TACE 	<ul style="list-style-type: none"> Hannover Medical School, Hanover, Germany Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Lübeck, Germany
4 Evaluating the Effects of Selective Treatment Utilizing Flex-dosing for Unresectable HCC With Y90 SIR-Spheres	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> Hepatocellular Carcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> Procedure: SIRT with Y-90 resin microspheres 	<ul style="list-style-type: none"> Methodist Dallas Medical Center, Dallas, Texas, United States
5 Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) Using SIR-Spheres® Y-90 Resin Microspheres on DoR & ORR in Unresectable Hepatocellular Carcinoma Patients	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> Unresectable Hepatocellular Carcinoma BCLC Stage A Hepatocellular Carcinoma BCLC Stage B Hepatocellular Carcinoma BCLC Stage C Hepatocellular Carcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> Device: Resin microspheres containing yttrium-90 (Y-90) 	<ul style="list-style-type: none"> Providence Holy Cross Medical Center, Mission Hills, California, United States Stanford University, Stanford, California, United States Miami Cardiac and Vascular Institute at Baptist Hospital, Miami, Florida, United States Emory University Hospital Midtown, Atlanta, Georgia, United States Northwestern University, Chicago, Illinois, United States University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas, United States Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, United States Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts, United States University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, United States Wake Forest Baptist Health, Winston-Salem, North Carolina, United States and 6 more
6 BOLD MRI and FMISO PET for the Assessment of Hypoxic Tumor Microenvironment in Patients With Cholangiocarcinoma Liver Cancer Undergoing Yttrium-90 Selective Internal Radiation Therapy	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> BCLC Stage A Hepatocellular Carcinoma BCLC Stage B Hepatocellular Carcinoma BCLC Stage C Hepatocellular Carcinoma Hepatocellular Carcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> Other: 18F-Fluoromisonidazole Procedure: Biopsy Procedure: Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Procedure: Positron Emission Tomography 	<ul style="list-style-type: none"> Emory University Hospital/Winship Cancer Institute, Atlanta, Georgia, United States
7 TILA-TACE in Treatment of Hepatocellular Carcinoma	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> Tumor Response Rate Overall Survival 	<ul style="list-style-type: none"> Procedure: TILA-TACE treatment 	<ul style="list-style-type: none"> The Second affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang, China
8 Holmium-166 Transarterial Radioembolization in Unresectable, Early Stage Hepatocellular Carcinoma	Not yet recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> Hepatocellular Carcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> Device: Holmium-166 treatment Device: Holmium-166 work-up 	

Bekanntmachung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

1. über die Aufnahme von Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung der selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie von hepatozellulären Karzinomen

sowie

2. zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie von hepatozellulären Karzinomen – Aufforderung zur Meldung –

Vom 27. Oktober 2022

1. Aufnahme von Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie

Im Rahmen der Bescheidung eines Antrags auf Erprobung gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) ist der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) zu der Auffassung gelangt, dass der Nutzen der

- selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) von hepatozellulären Karzinomen

zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. In seiner Sitzung am 2. Dezember 2021 hat der G-BA beschlossen, die Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung dieser Methode gemäß § 137e SGB V aufzunehmen. Derzeit prüft der G-BA, inwieweit Daten aus einer noch laufenden Studie geeignet sind, um mit diesen im Rahmen einer metaanalytischen Auswertung von bereits bekannten Daten eine positive Aussage zum Nutzen der gegenständlichen Methode treffen zu können. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein..

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

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von einem Monat nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger (bis zum **TT. Dezember 2022**) in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

erprobung137e@g-ba.de

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/methodenbewertung/255/>

2. Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller

– Aufforderung zur Meldung –

Der G-BA hat vor Entscheidungen über die Richtlinien nach den §§ 135, 137c und 137e SGB V zu Methoden, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht, unter anderem den jeweils betroffenen Medizinprodukteherstellern (im Folgenden: Hersteller) Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die technische Anwendung einer Methode beruht maßgeblich auf einem Medizinprodukt, wenn ohne dessen Einbeziehung (technische Anwendung) die Methode bei der jeweiligen Indikation ihr, sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes, theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren würde.

Hiermit sind solche Hersteller aufgefordert sich beim G-BA zu melden, die der Auffassung sind, dass Sie von Entscheidungen des G-BA zu der in Nummer 1 genannte Methode im oben genannten Sinne betroffen sind. Der G-BA prüft dann auf der Grundlage der von Ihnen eingereichten Unterlagen, ob die gesetzlichen Voraussetzungen der Stellungnahmeberechtigung vorliegen.

Hierzu sind aussagekräftige Unterlagen einzureichen. Diese umfassen Ausführungen in deutscher Sprache

- zur Bezeichnung und Beschreibung des Medizinprodukts,
- zur Beschreibung der Einbindung des Medizinprodukts in die Methode und
- zur Zweckbestimmung, für die das Medizinprodukt in Verkehr gebracht wurde.

Es sind außerdem

- die medizinprodukterechtliche Konformitätserklärung bzw. das Konformitätszertifikat des Medizinprodukts für das Inverkehrbringen in der Bundesrepublik Deutschland sowie
- die technische Gebrauchsanweisung

beizufügen.

Die Unterlagen sind bis zum **TT Dezember 2022** der Geschäftsstelle des G-BA – nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. als Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail – zu übermitteln. Bitte teilen Sie uns Ihre Korrespondenz-Post- und E-Mail-Adresse unter Angabe einer Kontaktperson mit.

Sofern der G-BA in der Folge feststellen wird, dass Sie von geplanten Entscheidungen des G-BA zur obengenannten Methode betroffen sind, wird Ihnen zu gegebenem Zeitpunkt Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben.

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

E-Mail: erprobung137e@g-ba.de

Nachmeldungen zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller sind zulässig. Insoweit ist zu beachten, dass bis zu der Entscheidung über die Nachmeldung die Wahrnehmung des Stellungnahmerechts nicht möglich ist.

Berlin, den 27. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung
Die Vorsitzende

Lelgemann

Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung
eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung
gemäß § 137e SGB V:

Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) von
hepatozellulären Karzinomen (HCC)

Vom XX. Monat Jahr

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am XX. Monat Jahr Folgendes beschlossen:

- I. Das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V der selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) von hepatozellulären Karzinomen (HCC) wird im Hinblick auf eine laufende Studie ausgesetzt.
- II. Der Beschluss ist gültig bis zum 30. April 2027

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den XX. Monat Jahr

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine
Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V:
Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) von
hepatozellulären Karzinomen (HCC)

Vom TT. Monat 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Anlass und Hintergrund der Entscheidung	2
2.2	Beschreibung der Methode	3
2.3	Evidenzlage	4
2.4	Fragestellung der Erprobung und Anforderungen an das Studiendesign	5
2.5	Laufende Studie zur gegenständlichen Methode und Studiendesign	5
	2.5.1 Beschreibung der laufenden MANDARIN-Studie	6
	2.5.2 Abgleich der laufenden MANDARIN-Studie mit der Erprobungsfragestellung	7
2.6	Gesamtbewertung der laufenden Studie	8
3.	Würdigung der Stellungnahmen	9
4.	Bürokratiekostenermittlung	9
5.	Verfahrensablauf	9
6.	Fazit	9

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Anlass und Hintergrund der Entscheidung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.2 Beschreibung der Methode

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

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

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

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

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

2.3 Evidenzlage⁵

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.4 Fragestellung der Erprobung und Anforderungen an das Studiendesign

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

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

2.5 Laufende Studie zur gegenständlichen Methode und Studiendesign⁷

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

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

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

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

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

2.5.1 Beschreibung der laufenden MANDARIN-Studie³

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die erwartete Rekrutierungszeit wird für die Hauptphase der Studie mit 12 Monaten angegeben. Die Studie endet 18 Monate nach der Rekrutierung und Randomisierung der letzten Person. Die geplante Nachbeobachtungszeit beträgt in der Hauptphase 18 bis zu 30

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

Monate (in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Rekrutierung). Insgesamt wird somit – einschließlich der 8-monatigen Rekrutierungszeit für die Run-in-Phase – eine Gesamtstudiendauer von ca. 38 Monaten erwartet.

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

2.5.2 Abgleich der laufenden MANDARIN-Studie mit der Erprobungsfragestellung¹⁰

Abgleich mit den Angaben zur Patientenpopulation

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

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

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

Abgleich mit den Angaben zur Prüfintervention

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

Abgleich mit den Angaben zur Vergleichsintervention

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

Abgleich mit den Angaben zu den geplanten Endpunkten

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

¹⁰ Siehe Fußnote 3

erhoben. Darüber hinaus ist zumindest auch anzunehmen, dass die Behandlungshäufigkeit erfasst wird.

Abgleich mit den Angaben zum Studiendesign und zur Fallzahlplanung

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

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

2.6 Gesamtbewertung der laufenden Studie

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

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

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

Die Durchführung einer Erprobungsstudie erscheint deshalb nicht erforderlich.

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

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

3. Würdigung der Stellungnahmen

Folgt nach dem Stellungnahmeverfahren

4. Bürokratiekostenermittlung

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

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
02.12.2021	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
27.10.2022		Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen (gemäß 2. Kapitel § 6 Verfo) sowie zur Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller
<i>TT.MM.JJJJ</i>	<i>UA MB</i>	<i>Einleitung des Stellungnahmeverfahrens</i>
<i>TT.MM.JJJJ</i>	<i>UA MB</i>	<i>Mündliche Anhörung</i>
<i>TT.MM.JJJJ</i>	<i>UA MB</i>	<i>Würdigung der Stellungnahmen und abschließende Beratung der Beschlussempfehlung</i>
	<i>Plenum</i>	<i>Abschließende Beratung und Beschlussfassung</i>
		<i>Nichtbeanstandung i.R. d. Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V des Bundesministeriums für Gesundheit</i>
		<i>Veröffentlichung im Bundesanzeiger</i>
		<i>Inkrafttreten</i>

6. Fazit

Der G-BA setzt die Beratungen über eine Erprobungs-Richtlinie für die selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) von hepatozellulären Karzinomen (HCC) aufgrund einer laufenden Studie bis zum 30. April 2027 aus, da deren Ergebnisse als Ergänzung zur vorliegenden Evidenz geeignet sind, den Nutzen der Methode in naher Zukunft zu bewerten.

Berlin, den TT. Monat 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

**Stellungnahme zu selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) von
hepatozellulären Karzinomen (ER-21-003)**

BVMed	
16.10.2023	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Abgrenzung der gegenständlichen Methode dieses Verfahrens zum gesamten Anwendungsbereich der SIRT – Bitte um Klarstellung in den öffentlichen Beschlussdokumenten</p>	<p>Titel des G-BA Beratungsverfahren/Bekanntmachen/Beschlusses ist derzeit „SIRT beim HCC“</p> <p>Die Formulierung „SIRT beim HCC“ halten wir für irreführend, da sie alle Tumorstadien des HCC und alle unterschiedlichen Therapieansätze der Radioembolisation (SIRT/TARE) beim Leberzellkarzinom (HCC) umfasst. Das geht weit über die antragsgegenständliche Methode dieses Verfahrens hinaus. Diese beinhaltet u.a. „bridging to transplant“ und „downstaging“.</p> <p>Zur SIRT gehören allerdings auch der kurative und der palliative Einsatz. In den unterschiedlichen Tumorstadien sind zudem unterschiedliche Vergleichstherapien von Bedeutung (Resektion, Ablation, Chemotherapien, Immuntherapien oder aber die TACE).</p> <p>Daraus ergibt sich, dass eine wissenschaftliche Betrachtung über eine Gleichwertigkeit oder Überlegenheit einer Therapie je nach Staging der Erkrankung andere Vergleichsinterventionen benötigt, wie auch andere Endpunkte. Dieses Verfahren jedoch vergleicht die SIRT „nur“ mit der TACE.</p> <p>Aufgrund unserer obigen Ausführungen zur Population sehen wir den derzeitigen Titel des Verfahrens als problematisch, da der Eindruck entstehen könnte, dass das Verfahren sich auf den gesamten Einsatz der SIRT bei allen Stadien des HCC bezieht. Dieser Umstand führt häufig bei Leistungserbringern und Kostenträgern zu offenen Fragen bezüglich der Patientenversorgung mit der SIRT. Wir bitten daher den Titel wie folgt zu ändern:</p> <p>„SIRT beim nicht operablen HCC in den BCLC-Stadien A1, A2 und B zum “bridging to transplant“ oder „downstaging to transplant“.</p> <p>Zudem sollte klargestellt werden, dass die in diesem Verfahren bewertete Methode nur einen Bruchteil des Versorgungsspektrums der SIRT abbildet.</p>

BVMed	
16.10.2023	
Beschreibung der Methode	<p>In der aktuellen Beschlussvorlage wird die SIRT wie folgt beschrieben:</p> <p>„Für Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladiertbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B soll die SIRT angewendet werden“.</p> <p>Die Beschreibung umfasst lediglich circa 1/3 des eigentlichen Anwendungsbereichs der SIRT. Die SIRT ist zur Anwendung primärer und sekundärer Lebertumore zugelassen und findet hauptsächlich Anwendung bei der Behandlung von Metastasen in der Leber. Die aktuell genutzte Beschreibung der Methode erweckt bei den Kostenträgern den Eindruck, dass die SIRT nur in dem vom G-BA beschriebenen Spektrum Anwendung findet. Wir bitten um Klarstellung, dass andere Tumor-Entitäten oder BCLC-Stadien im HCC von diesem Verfahren unberührt bleiben. Die aktuelle Formulierung führt bereits heute bei Leistungserbringern und Kostenträgern zu Verwirrung, was die Patientenversorgung einschränkt. Insbesondere bei der Frage, in welchen Indikationen die SIRT-Anwendung findet.</p>
Was ist der Erkenntnisgewinn des gesamten Verfahrens?	<p>Aktuell gibt es in Deutschland 3 zugelassene Medizinprodukte, mit denen die SIRT durchgeführt werden kann. Dies ist seit vielen Jahren der Fall und insbesondere die Y-90 basierten Medizinprodukte der Firmen Sirtex Medical Europe und Boston Scientific blicken auf eine über 10-jährige Historie mit vielen tausend Behandlungen zurück.</p> <p>Alle Medizinproduktehersteller sind verpflichtet eine Marktüberwachung (Post Market Surveillance) durchzuführen, mit der sichergestellt wird, dass die grundlegenden Anforderungen durch das Medizinprodukt dauerhaft erfüllt werden. Die Medizinprodukte aller drei Hersteller haben im Rahmen dieser Marktüberwachung keinerlei Auffälligkeiten gezeigt und ihre Leistungsfähigkeit unter Beweis gestellt.</p> <p>Die Leistungsfähigkeit und die Sicherheit der Medizinprodukte ist außerdem durch zahlreiche MDD und MDR (Re-) Zertifizierungen belegt (jüngste Zertifizierung Sommer 2023). Im Rahmen der Zertifizierungen werden immer höhere Evidenzstandards gefordert, welche bereits Leistungsfähigkeit, Sicherheit und Nutzen der Methode hinreichend belegen.</p> <p>Es stellt sich daher die generelle Frage, welchen zusätzlichen Erkenntnisgewinn dieses Verfahren in Bezug auf eine sehr kleine Subpopulation des Anwendungsgebiets bringt.</p> <p>Die SIRT wird in europäischen und nationalen Leitlinien empfohlen. So auch in einer deutschen S3 Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome. Dort empfehlen 36 Fachgesellschaften und Fachverbände die SIRT mit Empfehlungsgrad A bei</p>

BVMed

16.10.2023

Evidenzlevel 1: „Für das Bridging sollen Lokalablation, Resektion, oder transarterielle Verfahren (TACE, TARE) eingesetzt werden.“(AWMF, 2022). Fraglich scheint es, wieso die Expertise der medizinischen Fachgesellschaften und die vorliegenden Leitlinien in dem Verfahren keine nachvollziehbare Würdigung erfährt.

Noch dazu ist es fraglich, ob die Erkenntnisse aus der chinesischen MANDARIN-Studie auf den deutschen Versorgungskontext überhaupt zu übertragen sind.

Dies könnte unter Umständen dazu führen, dass den deutschen Patienten ein Verfahren entzogen wird, welches schon seit Jahren angewandt wird und von den Leitlinien für bestimmte Patienten auch empfohlen wird.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

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

Die Anhörung findet voraussichtlich im Q3/Q4 2023 statt

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

**Stellungnahme zu selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) von
hepatozellulären Karzinomen (ER-21-003)**

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN e. V.)	
17. Oktober 2023	
<p>Die DGN bedankt sich für die Möglichkeit bzgl. des G-BA Assessments zur SIRT/TARE beim HCC kommentieren zu dürfen.</p> <p>„SIRT beim HCC“:</p> <p>Unter der Bezeichnung SIRT werden verschiedene Therapieverfahren zur Radioembolisation von Lebertumoren zusammengefasst, die mit drei unterschiedlichen Medizinprodukten durchgeführt werden. Diese unterscheiden sich deutlich in der Art der eingesetzten Strahlungsenergie (Holmium-166 oder Yttrium-90), dem Trägermaterial (Glas, Plastik, Poly(L-lactic acid)) sowie der Partikelzahl (etwa 1 Millionen für TheraSpheres vs. 40 Millionen für SIRS-Spheres). SIRS-Sphere führen zu einer relevanten Reduktion der arteriellen Durchblutung des behandelten Gewebes, während Theraspheres aufgrund der 40x geringeren Partikelzahl die arterielle Perfusion der Leber nicht relevant reduzieren.</p> <p>Die Indikationen und Kontraindikationen der drei Medizinprodukte sind deshalb deutlich unterschiedlich. Die Frage der Wirksamkeit von SIRT bei HCC kann daher nicht sinnvoll in einem Verfahren beurteilt werden, sondern es müssen differenziertere Fragestellungen bearbeitet werden, die das eingesetzte Medizinprodukt, aber auch das Stadium des HCC, die Vortherapien und den Zustand des Patienten berücksichtigen.</p> <p>Des Weiteren schließt sich die DGN den Kommentaren den Stellungnahmen der Unternehmen Boston Scientific Medizintechnik GmbH, Sirtex Medical Limited und Terumo Deutschland GmbH wie folgt an:</p>	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Aussetzung aufgrund von MANDARIN-Studie nicht sinnvoll	<p>Wir halten die Aussetzung des Verfahrens mit Verweis auf die chinesische Studie „MANDARIN“ bei der Betrachtung der Therapie der Radioembolisation bei am Leberzellkarzinom erkrankten Patienten aus mehreren Gründen für nicht zielführend.</p> <p>Unseres Erachtens ist die Formulierung „SIRT beim HCC“ unbrauchbar, da sie alle Tumorstadien sowie alle unterschiedlichen Therapieansätze der Radioembolisation (SIRT/TARE) beim Leberzellkarzinom (HCC) umfasst. Also sowohl ein „bridging to transplant“ als auch ein „downstaging“ sowie den kurativen und den palliativen Einsatz. Bei den unterschiedlichen Tumorstadien sind verschiedene</p>

17. Oktober 2023

Vergleichstherapien in Betracht zu ziehen, Resektion, Ablation, Chemotherapien, Immuntherapien oder aber die TACE.

Der G-BA hat in seinem Anschreiben zum Einschätzungsverfahren die Population wie folgt beschrieben:

„... Diese [Patientenpopulation] umfasst Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch ablazierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B [Anm.: Abk. für Barcelona Clinic Liver Cancer], die entweder bereits die Transplantationskriterien erfüllen und mittels SIRT oder TACE [Anm.: Transarterieller Chemoembolisation] auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden (Bridging) oder die die Transplantationskriterien nicht erfüllen und bei denen grundsätzlich eine Chance besteht, mittels SIRT oder TACE die Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging).

In den frühen Stadien sind andere Behandlungsoptionen indiziert als in den späteren. Hierbei sind auch eine eventuelle chronische Leberzellschädigung wie auch andere Indikatoren bei der Therapiewahl zu berücksichtigen. Wie in der deutschen S3 Leitlinie zum HCC zusammengefasst im Kapitel „3.4.5 Therapiealgorithmus, Seite 80“ ausgeführt, unterscheiden sich die jeweiligen Therapieoptionen je nach Stadium der Erkrankung.

Eine Transplantation beispielsweise ist nur für die Stadien A1 und A2 vorgesehen. Bei den Stadien B, C und D sind jeweils andere Therapieoptionen empfohlen. Es kann durch erfolgreiche Behandlung aber durchaus vorkommen, dass der Patient vom palliativen Stadium B in das kurative Stadium A wechselt und somit einer Transplantation oder Resektion/Ablation zugeführt werden kann („Downstaging“).

Daraus folgt, dass eine wissenschaftliche Betrachtung über eine Gleichwertigkeit oder Überlegenheit einer Methode je nach Staging der Erkrankung andere Vergleichsinterventionen benötigt, wie auch andere Endpunkte. Im palliativen Setting sind die Therapieerfolge anders zu bewerten als im kurativen. Hinzu kommt, dass die verschiedenen Therapieoptionen auch Kontraindikationen aufweisen, wie bei der TACE die Pfortaderinfiltration. Hier ist eine SIRT / TARE aber durchführbar.

Die MANDARIN-Studie ist aus folgenden Gründen nicht ausgelegt, die TACE mit der TARE/SIRT bezüglich des

17. Oktober 2023

Behandlungserfolges beim „bridging to transplant“ zu untersuchen:

- Die Studie untersucht nicht spezifisch die antragsgegenständliche Population.
- Die Studie untersucht den Einsatz nur einer spezifischen transarteriellen Embolisation (cTACE).
- Die Studie wird in einer ausschließlich chinesischen Patientenpopulation durchgeführt, was die Übertragbarkeit in Frage stellt.

Aber auch bei der Betrachtung des Stadiums B, hier ist die SIRT wie auch die TACE als Therapieoption in der deutschen S3-Leitlinie empfohlen, gibt es mehrere Gründe, warum die MANDARIN-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüflintervention, Vergleichsintervention und den Endpunkten nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode bei der zu prüfenden Therapie zu liefern.

Vor allem ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus asiatischen HCC-Populationen auf kaukasische / europäische HCC-Patienten aus medizinischer Sicht nur sehr eingeschränkt gegeben: Die Tumore von asiatischen HCC-Patienten unterscheiden sich signifikant von kaukasischen/europäischen HCC-Patienten – dieses sowohl molekulargenetisch als auch ätiologisch sowie immunologisch. Hierzu im Anhang eine Auswahl an wissenschaftlichen Publikationen, aus denen klar hervorgeht, dass es einen signifikanten Unterschied der Populationen beim HCC gibt. (s. Anhang)

Auch der Interventionsarm und Vergleichsinterventionsarm ist aus unserer Sicht zu einseitig. Für die TARE/SIRT sind in Deutschland drei verschiedene Produkte kommerziell erhältlich:

- SirSpheres (Resinsphären beladen mit Yttrium-90),
- TheraSphere (Glassphären beladen mit Yttrium-90) und
- QuiremSpheres (Mikrosphären beladen mit Holmium-166).

In der MANDARIN Studie wird hingegen nur der Einsatz eines dieser Produkte (TheraSphere) betrachtet.

Bei der Embolisation werden vor allem zwei TACE-Techniken eingesetzt, die konventionelle TACE (c-TACE) und die TACE mit wirkstofffreisetzenden Beads (DEB-TACE). Bei der TACE gibt es bezüglich der Wahl der Embolisate und des Chemotherapeutikums noch keine allgemein akzeptierten

17. Oktober 2023

	<p>Standards. In der MANDARIN-Studie wird als Vergleichsintervention allerdings nur die cTACE betrachtet.</p> <p>Zusammenfassend:</p> <p>Die MANDARIN-Studie ist aus den folgenden Gründen nicht ausgelegt, die TACE mit der TARE/SIRT bezüglich des Behandlungserfolges beim Stadium B zu untersuchen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Studie untersucht nicht spezifisch die antragsgegenständliche Population.• Die Studie untersucht den Einsatz nur einer spezifischen transarteriellen Embolisation (cTACE)• Die Studie wird in einer ausschließlich chinesischen Patientenpopulation durchgeführt, was die Übertragbarkeit in Frage stellt.
<p>Nutzen bereits ausreichend belegt</p>	<p>Weiterhin ist aus den zu erwartenden Ergebnissen der MANDARIN-Studie, die sich lediglich durch eine geringfügig höhere Patientenzahl von der TRACE-Studie unterscheidet (72 vs. 90), kein signifikanter Erkenntnisgewinn für eine europäische Population zu erwarten, da beide Studien bezüglich des Designs wie auch der zu messenden Effektgrößen weitgehend übereinstimmen. MANDARIN überprüft die Ergebnisse der TRACE Studie für eine asiatische Population.</p> <p>TRACE ist eine randomisierte, kontrollierte und prospektive Studie, in der die DEB-TACE mit der SIRT in einer europäischen Population verglichen wurde. Die Ergebnisse zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse waren so eindeutig, dass die Studie geplant vorzeitig beendet wurde. Sowohl die Zeit zum Progress als auch das Gesamtüberleben waren im SIRT-Arm gegenüber dem Kontrollarm verdoppelt. Dies bedeutet, dass auch bei einer beliebig größeren Studienpopulation medizinstatistisch keine relevanten Änderungen zu erwarten sind.</p> <p>Daher sehen wir nach wie vor den Nutzen bereits als belegt an.</p>
<p>Wenn die MANDARIN-Studie aus oben genannten Gründen nicht dafür ausgelegt ist, neue Erkenntnisse zu bringen und so die Gefahr besteht, dass nach Beendigung der</p>	<p>1. Betrachtung der SIRT / TARE) bei allen Leberzellkarzinomen:</p> <p>Eine von der Fachgesellschaft/den Fachgesellschaften durchgeführte Registerstudie, welche bundesweit alle Arten der Radioembolisation vor Lebertransplantation, im</p>

17. Oktober 2023

Mandarin-Studie erneut keine Entscheidung getroffen werden kann, schlagen wir folgende Alternativen vor:

kurativen Ansatz als auch für das „Downstaging“ einschließt und dokumentiert (Stadien A, B und C).

Damit würden „Real-World“-Daten für die deutsche Population erzeugt, um die Ergebnisse der vorliegenden RCTs und weiterer Studien auch außerhalb von Studienkriterien zu prüfen und die Sicherheit und Effektivität der Therapieoptionen zu vergleichen. Dieses für alle Therapieansätze der TARE/SIRT beim HCC gegen die Ergebnisse der Studien der TACE beim HCC.

2. Betrachtung der SIRT / TARE beim „bridging to transplant“:

Eine deutsche Erprobungs-Studie der SIRT im Vergleich zur TACE bei Bridging oder Downstaging. Eine Erprobung der Therapie soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei (europäischen) Patienten mit HCC in den Stadien A1 und A2 und B, bei denen eine Operation nicht in Frage kommt (Population), der Einsatz einer Radioembolisation mit allen drei Produkten (Intervention) gegenüber der beiden TACE-Varianten (Vergleichsintervention) das Tumorstadium bremst oder den Tumor verkleinert, so dass eine Lebertransplantation durchgeführt werden kann (Endpunkt).

Dieses bei Betrachtung der Erfolgsquote sowie der Lebensqualität und weiterer Endpunkte. So wäre ein Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode im Sinne der Antragsstellung zulässig.

Das Studienprotokoll sollte dabei den Ansatz der personalisierten Dosimetrie bei der Radioembolisation wie auch den leitliniengerechten Einsatz der TACE berücksichtigen.

Anhang

Cotter TG, Mitchell MC, Patel MJ, Anouti A, Lieber SR, Rich NE, Arab JP, Díaz LA, Louissaint J, Kerr T, Mufti AR, Hanish SI, Vagefi PA, Patel MS, VanWagner LB, Lee WM, O'Leary JG, Singal AG. Racial and Ethnic Disparities in Liver Transplantation for Alcohol-associated Liver Diseases in the United States. Transplantation. 2023 Jun 21. doi: 10.1097/TP.0000000000004701.

“Compared with non-Hispanic White patients (NHWs) with AAC, **higher hazards of waitlist death** were observed for Hispanic (subdistribution hazard ratio [SHR] = 1.23, 95% confidence interval [CI]: 1.16-1.32), **Asian (SHR = 1.22, 95% CI:1.01-1.47)**,

17. Oktober 2023

and American Indian/Alaskan Native (SHR = 1.42, 95% CI: 1.15-1.76) candidates. „

Huang DC, Yu RL, Alqahtani S, Tamim H, Saberi B, Bonder A. Racial, ethnic, and socioeconomic disparities impact post-liver transplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. Ann Hepatol. 2023 Jun 5;28(5):101127. doi: 10.1016/j.aohep.2023.101127.

“In a multivariate analysis of transplantation patients, race and ethnicity were associated significantly with outcome.”

VoPham T, Cravero A, Feld LD, Green P, Feng Z, Berry K, Kim NJ, Vutien P, Mendoza JA, Ioannou GN. Associations of Race and Ethnicity with Hepatocellular Carcinoma, Decompensation, and Mortality in US Veterans with Cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2023 May 31:OF1-OF10. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-1291.

“Asian patients had higher HCC risk (aHR 1.70, 95% CI 1.29-2.23), driven by HCV- and HBV-cirrhosis. Non-Hispanic Black patients had lower risk for cirrhosis decompensation overall (aHR 0.71, 95% CI 0.68-0.74) and by cirrhosis etiology. There was lower risk for mortality among all other racial/ethnic groups compared to non-Hispanic White patients.”

Liao W, Coupland CAC, Innes H, Jepsen P, Matthews PC, Campbell C; DeLIVER consortium; Barnes E, Hippisley-Cox J. Disparities in care and outcomes for primary liver cancer in England during 2008-2018: a cohort study of 8.52 million primary care population using the QResearch database. EClinicalMedicine. 2023 May 11;59:101969. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101969.

“Compared with white British, Asians and Black Africans were more likely to be diagnosed with HCC.”

Wagle NS, Park S, Washburn D, Ohsfeldt RL, Rich NE, Singal AG, Kum HC. Racial, Ethnic, and Socioeconomic Disparities in Treatment Delay Among Patients With Hepatocellular

17. Oktober 2023

Carcinoma in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 May;21(5):1281-1292.e10. doi: 10.1016/j.cgh.2022.07.031.

“Conversely, Hispanic and **Asian patients had similar curative treatment** receipt compared to White patients across all socioeconomic levels. “

Schoenberger H, Rich NE, Jones P, Yekkaluri S, Yopp A, Singal AG; Racial and Ethnic Disparities in Barriers to Care in Patients with Hepatocellular Carcinoma; Multi-Ethnic HCC Cohort Investigators. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Apr;21(4):1094-1096.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.027.

“Racial and ethnic minorities experience a disproportionate burden of HCC, including **higher incidence rates, more late-stage diagnoses, and worse survival.**”

Rich NE, Carr C, Yopp AC, Marrero JA, Singal AG. Racial and Ethnic Disparities in Survival Among Patients With Hepatocellular Carcinoma in the United States: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Feb;20(2):e267-e288. doi: 10.1016/j.cgh.2020.12.029..

PMID: 33387668

“There are significant racial and ethnic disparities in HCC prognosis in the United States, with Black patients having worse overall survival and Hispanic **and Asian patients having better overall survival compared with White patients.**”

Duan, X., Cai, Y., He, T., Shi, X., Zhao, J., Zhang, H., Shen, Y., Zhang, H., Zhang, H., Duan, W., Jiang, B. and Mao, X. (2021) ‘The effect of the TP53 and RB1 mutations on the survival of hepatocellular carcinoma patients with different racial backgrounds’, Journal of gastrointestinal oncology, vol. 12, no. 4, pp. 1786–1796.

“**Asian HCC patients had a significantly higher level of TP53 mutation frequency** than Caucasian HCC patients (Asian vs. Caucasian, 39% vs. 23%; P=0.003).”

Thylur RP, Roy SK, Shrivastava A, LaVeist TA, Shankar S, Srivastava RK. Assessment of risk factors, and racial and ethnic

17. Oktober 2023

differences in hepatocellular carcinoma. JGH Open. 2020 Apr 15;4(3):351-359. doi: 10.1002/jgh3.12336.

“Despite improved screening and surveillance guidelines, **significant race/ethnicity-specific disparities in hepatocellular carcinoma (HCC) continue to exist** and disproportionately affect minority and disadvantaged populations.”

Rich NE, Hester C, Odewole M, Murphy CC, Parikh ND, Marrero JA, Yopp AC, Singal AG. Racial and Ethnic Differences in Presentation and Outcomes of Hepatocellular Carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Feb;17(3):551-559.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2018.05.039.

“In a retrospective study of patients diagnosed with HCC, we found **racial/ethnic differences in outcomes of HCC to be associated with differences in detection of tumors at early stages** and receipt of curative treatment. “

Le, A. K., Zhao, C., Hoang, J. K., Tran, S. A., Chang, C. Y., Jin, M., Nguyen, N. H., Yasukawa, L. A., Zhang, J. Q., Weber, S. C., Garcia, G. and Nguyen, M. H. (2017) ‘Ethnic disparities in progression to advanced liver disease and overall survival in patients with chronic hepatitis C: impact of a sustained virological response’, Alimentary Pharmacology & Therapeutics, vol. 46, no. 6, pp. 605–616.

“**Asian and Hispanic but not African American patients had significantly higher cirrhosis and HCC incidence** than Caucasians.”

Xu L, Kim Y, Spolverato G, Gani F, Pawlik TM. Racial disparities in treatment and survival of patients with hepatocellular carcinoma in the United States. Hepatobiliary Surg Nutr. 2016 Feb;5(1):43-52. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2015.08.05.

“**Asian patients were also less likely to present with concomitant cirrhosis** (white vs. black vs. native American vs. Asian: 81.8% vs. 77.7% vs. 83.2% vs. 69.1%, P<0.001) while elevated levels of alpha-fetoprotein more were often noted among black patients (white vs. black vs. native American vs. Asian: 25.5% vs. 14.9% vs. 22.2% vs. 21.8%, P<0.001).”

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN e. V.)	
17. Oktober 2023	

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.		
Die Anhörung findet voraussichtlich im Q3/Q4 2023 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

**Stellungnahme zu selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) von
hepatozellulären Karzinomen (ER-21-003)**

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN e. V.)	
17. Oktober 2023	
<p>Die DGN bedankt sich für die Möglichkeit bzgl. des G-BA Assessments zur SIRT/TARE beim HCC kommentieren zu dürfen.</p> <p>„SIRT beim HCC“:</p> <p>Unter der Bezeichnung SIRT werden verschiedene Therapieverfahren zur Radioembolisation von Lebertumoren zusammengefasst, die mit drei unterschiedlichen Medizinprodukten durchgeführt werden. Diese unterscheiden sich deutlich in der Art der eingesetzten Strahlungsenergie (Holmium-166 oder Yttrium-90), dem Trägermaterial (Glas, Plastik, Poly(L-lactic acid)) sowie der Partikelzahl (etwa 1 Millionen für TheraSpheres vs. 40 Millionen für SIRS-Spheres). SIRS-Sphere führen zu einer relevanten Reduktion der arteriellen Durchblutung des behandelten Gewebes, während Theraspheres aufgrund der 40x geringeren Partikelzahl die arterielle Perfusion der Leber nicht relevant reduzieren.</p> <p>Die Indikationen und Kontraindikationen der drei Medizinprodukte sind deshalb deutlich unterschiedlich. Die Frage der Wirksamkeit von SIRT bei HCC kann daher nicht sinnvoll in einem Verfahren beurteilt werden, sondern es müssen differenziertere Fragestellungen bearbeitet werden, die das eingesetzte Medizinprodukt, aber auch das Stadium des HCC, die Vortherapien und den Zustand des Patienten berücksichtigen.</p> <p>Des Weiteren schließt sich die DGN den Kommentaren den Stellungnahmen der Unternehmen Boston Scientific Medizintechnik GmbH, Sirtex Medical Limited und Terumo Deutschland GmbH wie folgt an:</p>	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Aussetzung aufgrund von MANDARIN-Studie nicht sinnvoll	<p>Wir halten die Aussetzung des Verfahrens mit Verweis auf die chinesische Studie „MANDARIN“ bei der Betrachtung der Therapie der Radioembolisation bei am Leberzellkarzinom erkrankten Patienten aus mehreren Gründen für nicht zielführend.</p> <p>Unseres Erachtens ist die Formulierung „SIRT beim HCC“ unbrauchbar, da sie alle Tumorstadien sowie alle unterschiedlichen Therapieansätze der Radioembolisation (SIRT/TARE) beim Leberzellkarzinom (HCC) umfasst. Also sowohl ein „bridging to transplant“ als auch ein „downstaging“ sowie den kurativen und den palliativen Einsatz. Bei den unterschiedlichen Tumorstadien sind verschiedene</p>

17. Oktober 2023

Vergleichstherapien in Betracht zu ziehen, Resektion, Ablation, Chemotherapien, Immuntherapien oder aber die TACE.

Der G-BA hat in seinem Anschreiben zum Einschätzungsverfahren die Population wie folgt beschrieben:

„... Diese [Patientenpopulation] umfasst Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch ablazierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B [Anm.: Abk. für Barcelona Clinic Liver Cancer], die entweder bereits die Transplantationskriterien erfüllen und mittels SIRT oder TACE [Anm.: Transarterieller Chemoembolisation] auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden (Bridging) oder die die Transplantationskriterien nicht erfüllen und bei denen grundsätzlich eine Chance besteht, mittels SIRT oder TACE die Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging).

In den frühen Stadien sind andere Behandlungsoptionen indiziert als in den späteren. Hierbei sind auch eine eventuelle chronische Leberzellschädigung wie auch andere Indikatoren bei der Therapiewahl zu berücksichtigen. Wie in der deutschen S3 Leitlinie zum HCC zusammengefasst im Kapitel „3.4.5 Therapiealgorithmus, Seite 80“ ausgeführt, unterscheiden sich die jeweiligen Therapieoptionen je nach Stadium der Erkrankung.

Eine Transplantation beispielsweise ist nur für die Stadien A1 und A2 vorgesehen. Bei den Stadien B, C und D sind jeweils andere Therapieoptionen empfohlen. Es kann durch erfolgreiche Behandlung aber durchaus vorkommen, dass der Patient vom palliativen Stadium B in das kurative Stadium A wechselt und somit einer Transplantation oder Resektion/Ablation zugeführt werden kann („Downstaging“).

Daraus folgt, dass eine wissenschaftliche Betrachtung über eine Gleichwertigkeit oder Überlegenheit einer Methode je nach Staging der Erkrankung andere Vergleichsinterventionen benötigt, wie auch andere Endpunkte. Im palliativen Setting sind die Therapieerfolge anders zu bewerten als im kurativen. Hinzu kommt, dass die verschiedenen Therapieoptionen auch Kontraindikationen aufweisen, wie bei der TACE die Pfortaderinfiltration. Hier ist eine SIRT / TARE aber durchführbar.

Die MANDARIN-Studie ist aus folgenden Gründen nicht ausgelegt, die TACE mit der TARE/SIRT bezüglich des

17. Oktober 2023

Behandlungserfolges beim „bridging to transplant“ zu untersuchen:

- Die Studie untersucht nicht spezifisch die antragsgegenständliche Population.
- Die Studie untersucht den Einsatz nur einer spezifischen transarteriellen Embolisation (cTACE).
- Die Studie wird in einer ausschließlich chinesischen Patientenpopulation durchgeführt, was die Übertragbarkeit in Frage stellt.

Aber auch bei der Betrachtung des Stadiums B, hier ist die SIRT wie auch die TACE als Therapieoption in der deutschen S3-Leitlinie empfohlen, gibt es mehrere Gründe, warum die MANDARIN-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüflintervention, Vergleichsintervention und den Endpunkten nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode bei der zu prüfenden Therapie zu liefern.

Vor allem ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus asiatischen HCC-Populationen auf kaukasische / europäische HCC-Patienten aus medizinischer Sicht nur sehr eingeschränkt gegeben: Die Tumore von asiatischen HCC-Patienten unterscheiden sich signifikant von kaukasischen/europäischen HCC-Patienten – dieses sowohl molekulargenetisch als auch ätiologisch sowie immunologisch. Hierzu im Anhang eine Auswahl an wissenschaftlichen Publikationen, aus denen klar hervorgeht, dass es einen signifikanten Unterschied der Populationen beim HCC gibt. (s. Anhang)

Auch der Interventionsarm und Vergleichsinterventionsarm ist aus unserer Sicht zu einseitig. Für die TARE/SIRT sind in Deutschland drei verschiedene Produkte kommerziell erhältlich:

- SirSpheres (Resinsphären beladen mit Yttrium-90),
- TheraSphere (Glassphären beladen mit Yttrium-90) und
- QuiremSpheres (Mikrosphären beladen mit Holmium-166).

In der MANDARIN Studie wird hingegen nur der Einsatz eines dieser Produkte (TheraSphere) betrachtet.

Bei der Embolisation werden vor allem zwei TACE-Techniken eingesetzt, die konventionelle TACE (c-TACE) und die TACE mit wirkstofffreisetzenden Beads (DEB-TACE). Bei der TACE gibt es bezüglich der Wahl der Embolisate und des Chemotherapeutikums noch keine allgemein akzeptierten

17. Oktober 2023

	<p>Standards. In der MANDARIN-Studie wird als Vergleichsintervention allerdings nur die cTACE betrachtet.</p> <p>Zusammenfassend:</p> <p>Die MANDARIN-Studie ist aus den folgenden Gründen nicht ausgelegt, die TACE mit der TARE/SIRT bezüglich des Behandlungserfolges beim Stadium B zu untersuchen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Studie untersucht nicht spezifisch die antragsgegenständliche Population.• Die Studie untersucht den Einsatz nur einer spezifischen transarteriellen Embolisation (cTACE)• Die Studie wird in einer ausschließlich chinesischen Patientenpopulation durchgeführt, was die Übertragbarkeit in Frage stellt.
<p>Nutzen bereits ausreichend belegt</p>	<p>Weiterhin ist aus den zu erwartenden Ergebnissen der MANDARIN-Studie, die sich lediglich durch eine geringfügig höhere Patientenzahl von der TRACE-Studie unterscheidet (72 vs. 90), kein signifikanter Erkenntnisgewinn für eine europäische Population zu erwarten, da beide Studien bezüglich des Designs wie auch der zu messenden Effektgrößen weitgehend übereinstimmen. MANDARIN überprüft die Ergebnisse der TRACE Studie für eine asiatische Population.</p> <p>TRACE ist eine randomisierte, kontrollierte und prospektive Studie, in der die DEB-TACE mit der SIRT in einer europäischen Population verglichen wurde. Die Ergebnisse zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse waren so eindeutig, dass die Studie geplant vorzeitig beendet wurde. Sowohl die Zeit zum Progress als auch das Gesamtüberleben waren im SIRT-Arm gegenüber dem Kontrollarm verdoppelt. Dies bedeutet, dass auch bei einer beliebig größeren Studienpopulation medizinstatistisch keine relevanten Änderungen zu erwarten sind.</p> <p>Daher sehen wir nach wie vor den Nutzen bereits als belegt an.</p>
<p>Wenn die MANDARIN-Studie aus oben genannten Gründen nicht dafür ausgelegt ist, neue Erkenntnisse zu bringen und so die Gefahr besteht, dass nach Beendigung der</p>	<p>1. Betrachtung der SIRT / TARE) bei allen Leberzellkarzinomen:</p> <p>Eine von der Fachgesellschaft/den Fachgesellschaften durchgeführte Registerstudie, welche bundesweit alle Arten der Radioembolisation vor Lebertransplantation, im</p>

17. Oktober 2023

Mandarin-Studie erneut keine Entscheidung getroffen werden kann, schlagen wir folgende Alternativen vor:

kurativen Ansatz als auch für das „Downstaging“ einschließt und dokumentiert (Stadien A, B und C).

Damit würden „Real-World“-Daten für die deutsche Population erzeugt, um die Ergebnisse der vorliegenden RCTs und weiterer Studien auch außerhalb von Studienkriterien zu prüfen und die Sicherheit und Effektivität der Therapieoptionen zu vergleichen. Dieses für alle Therapieansätze der TARE/SIRT beim HCC gegen die Ergebnisse der Studien der TACE beim HCC.

2. Betrachtung der SIRT / TARE beim „bridging to transplant“:

Eine deutsche Erprobungs-Studie der SIRT im Vergleich zur TACE bei Bridging oder Downstaging. Eine Erprobung der Therapie soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei (europäischen) Patienten mit HCC in den Stadien A1 und A2 und B, bei denen eine Operation nicht in Frage kommt (Population), der Einsatz einer Radioembolisation mit allen drei Produkten (Intervention) gegenüber der beiden TACE-Varianten (Vergleichsintervention) das Tumorstadium bremst oder den Tumor verkleinert, so dass eine Lebertransplantation durchgeführt werden kann (Endpunkt).

Dieses bei Betrachtung der Erfolgsquote sowie der Lebensqualität und weiterer Endpunkte. So wäre ein Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode im Sinne der Antragsstellung zulässig.

Das Studienprotokoll sollte dabei den Ansatz der personalisierten Dosimetrie bei der Radioembolisation wie auch den leitliniengerechten Einsatz der TACE berücksichtigen.

Anhang

Cotter TG, Mitchell MC, Patel MJ, Anouti A, Lieber SR, Rich NE, Arab JP, Díaz LA, Louissaint J, Kerr T, Mufti AR, Hanish SI, Vagefi PA, Patel MS, VanWagner LB, Lee WM, O'Leary JG, Singal AG. Racial and Ethnic Disparities in Liver Transplantation for Alcohol-associated Liver Diseases in the United States. Transplantation. 2023 Jun 21. doi: 10.1097/TP.0000000000004701.

“Compared with non-Hispanic White patients (NHWs) with AAC, **higher hazards of waitlist death** were observed for Hispanic (subdistribution hazard ratio [SHR] = 1.23, 95% confidence interval [CI]: 1.16-1.32), **Asian (SHR = 1.22, 95% CI: 1.01-1.47)**,

17. Oktober 2023

and American Indian/Alaskan Native (SHR = 1.42, 95% CI: 1.15-1.76) candidates. „

Huang DC, Yu RL, Alqahtani S, Tamim H, Saberi B, Bonder A. Racial, ethnic, and socioeconomic disparities impact post-liver transplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. Ann Hepatol. 2023 Jun 5;28(5):101127. doi: 10.1016/j.aohep.2023.101127.

“In a multivariate analysis of transplantation patients, race and ethnicity were associated significantly with outcome.”

VoPham T, Cravero A, Feld LD, Green P, Feng Z, Berry K, Kim NJ, Vutien P, Mendoza JA, Ioannou GN. Associations of Race and Ethnicity with Hepatocellular Carcinoma, Decompensation, and Mortality in US Veterans with Cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2023 May 31:OF1-OF10. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-1291.

“Asian patients had higher HCC risk (aHR 1.70, 95% CI 1.29-2.23), driven by HCV- and HBV-cirrhosis. Non-Hispanic Black patients had lower risk for cirrhosis decompensation overall (aHR 0.71, 95% CI 0.68-0.74) and by cirrhosis etiology. There was lower risk for mortality among all other racial/ethnic groups compared to non-Hispanic White patients.”

Liao W, Coupland CAC, Innes H, Jepsen P, Matthews PC, Campbell C; DeLIVER consortium; Barnes E, Hippisley-Cox J. Disparities in care and outcomes for primary liver cancer in England during 2008-2018: a cohort study of 8.52 million primary care population using the QResearch database. EClinicalMedicine. 2023 May 11;59:101969. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101969.

“Compared with white British, Asians and Black Africans were more likely to be diagnosed with HCC.”

Wagle NS, Park S, Washburn D, Ohsfeldt RL, Rich NE, Singal AG, Kum HC. Racial, Ethnic, and Socioeconomic Disparities in Treatment Delay Among Patients With Hepatocellular

17. Oktober 2023

Carcinoma in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 May;21(5):1281-1292.e10. doi: 10.1016/j.cgh.2022.07.031.

“Conversely, Hispanic and **Asian patients had similar curative treatment** receipt compared to White patients across all socioeconomic levels. “

Schoenberger H, Rich NE, Jones P, Yekkaluri S, Yopp A, Singal AG; Racial and Ethnic Disparities in Barriers to Care in Patients with Hepatocellular Carcinoma; Multi-Ethnic HCC Cohort Investigators. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Apr;21(4):1094-1096.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.027.

“Racial and ethnic minorities experience a disproportionate burden of HCC, including **higher incidence rates, more late-stage diagnoses, and worse survival.**”

Rich NE, Carr C, Yopp AC, Marrero JA, Singal AG. Racial and Ethnic Disparities in Survival Among Patients With Hepatocellular Carcinoma in the United States: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Feb;20(2):e267-e288. doi: 10.1016/j.cgh.2020.12.029..

PMID: 33387668

“There are significant racial and ethnic disparities in HCC prognosis in the United States, with Black patients having worse overall survival and Hispanic **and Asian patients having better overall survival compared with White patients.**”

Duan, X., Cai, Y., He, T., Shi, X., Zhao, J., Zhang, H., Shen, Y., Zhang, H., Zhang, H., Duan, W., Jiang, B. and Mao, X. (2021) ‘The effect of the TP53 and RB1 mutations on the survival of hepatocellular carcinoma patients with different racial backgrounds’, Journal of gastrointestinal oncology, vol. 12, no. 4, pp. 1786–1796.

“**Asian HCC patients had a significantly higher level of TP53 mutation frequency** than Caucasian HCC patients (Asian vs. Caucasian, 39% vs. 23%; P=0.003).”

Thylur RP, Roy SK, Shrivastava A, LaVeist TA, Shankar S, Srivastava RK. Assessment of risk factors, and racial and ethnic

17. Oktober 2023

differences in hepatocellular carcinoma. JGH Open. 2020 Apr 15;4(3):351-359. doi: 10.1002/jgh3.12336.

“Despite improved screening and surveillance guidelines, **significant race/ethnicity-specific disparities in hepatocellular carcinoma (HCC) continue to exist** and disproportionately affect minority and disadvantaged populations.”

Rich NE, Hester C, Odewole M, Murphy CC, Parikh ND, Marrero JA, Yopp AC, Singal AG. Racial and Ethnic Differences in Presentation and Outcomes of Hepatocellular Carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Feb;17(3):551-559.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2018.05.039.

“In a retrospective study of patients diagnosed with HCC, we found **racial/ethnic differences in outcomes of HCC to be associated with differences in detection of tumors at early stages** and receipt of curative treatment. “

Le, A. K., Zhao, C., Hoang, J. K., Tran, S. A., Chang, C. Y., Jin, M., Nguyen, N. H., Yasukawa, L. A., Zhang, J. Q., Weber, S. C., Garcia, G. and Nguyen, M. H. (2017) ‘Ethnic disparities in progression to advanced liver disease and overall survival in patients with chronic hepatitis C: impact of a sustained virological response’, Alimentary Pharmacology & Therapeutics, vol. 46, no. 6, pp. 605–616.

“**Asian and Hispanic but not African American patients had significantly higher cirrhosis** and HCC incidence than Caucasians.”

Xu L, Kim Y, Spolverato G, Gani F, Pawlik TM. Racial disparities in treatment and survival of patients with hepatocellular carcinoma in the United States. Hepatobiliary Surg Nutr. 2016 Feb;5(1):43-52. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2015.08.05.

“**Asian patients were also less likely to present with concomitant cirrhosis** (white vs. black vs. native American vs. Asian: 81.8% vs. 77.7% vs. 83.2% vs. 69.1%, P<0.001) while elevated levels of alpha-fetoprotein more were often noted among black patients (white vs. black vs. native American vs. Asian: 25.5% vs. 14.9% vs. 22.2% vs. 21.8%, P<0.001).”

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN e. V.)	
17. Oktober 2023	

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Bitte klicken Sie hier und geben dann den Namen der stellungnehmenden Organisation ein.		
Die Anhörung findet voraussichtlich im Q3/Q4 2023 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

**Stellungnahme zu selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) von
hepatozellulären Karzinomen (ER-21-003)**

Deutsche Leberstiftung	
20.10.2023	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Allgemeine Bewertung	Die MANDARIN-Studie ist sicher in einigen Teilaspekten zur Beurteilung der SIRT geeignet, entsprechende Einschränkungen ergeben sich aber wie unten angegeben.
Studienpopulation	Die Studienpopulation der MANDARIN-Studie ist nur eingeschränkt mit der Population der HCC-Patienten in Deutschland vergleichbar, sowohl in Hinblick auf die Ätiologie (sehr hoher Anteil von HBV-assoziiertem HCC in China), Anteil von Zirrhosepatienten (geringer Anteil in China) und Patientenalter (jüngere Patienten in China). Hier ergeben sich voraussichtlich vor allem Unterschiede bei der Verträglichkeit der Therapie (bessere Verträglichkeit bei jüngeren Patienten und Patienten ohne Zirrhose).
Studiendesign	<p>Aus den vorliegenden Informationen zur MANDARIN-Studie geht leider nicht hervor, wie selektiv die SIRT bzw. TACE im Rahmen des Studienprotokolls durchgeführt werden. Auch sind keine Angaben zur Dosimetrie vorhanden. Erst nach Abschluss und Veröffentlichung der Studie bzw. des Studienprotokolls können hier etwaige Limitationen, die sich aus dem Studiendesign ergeben, beurteilt werden.</p> <p>Die Indikationen für SIRT und TACE sind – auch wenn das gleiche Tumorstadium behandelt wird – je nach Tumorcharakteristika unterschiedlich: Die SIRT wird eher bei großen singulären Tumoren angewandt, die TACE kommt eher bei kleineren multifokalen Herden zur Anwendung.</p> <p>Weiterhin wird die SIRT, nicht aber die TACE, mit Erfolg bei zentraler Makrogefäßinvasion der Tumoren angewandt (Ahn et al. J Nucl Med. 2021 Dec; 62(12): 1692–1701). Diese Subgruppe von Patienten mit auf die Leber beschränkten Tumoren im Stadium BCLC C wird hier aber nicht untersucht.</p>
Studienendpunkte	In der MANDARIN-Studie wird ein Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 18 Monaten angegeben. Bei einer zu erwartenden Überlebenszeit von >2,5 Jahre im Stadium BCLC B (Reig et al., J Hepatol, Volume 76, Issue 3, March 2022, Pages

Deutsche Leberstiftung	
20.10.2023	
	681-693) ist es fraglich, ob hinreichend Daten für den Studienendpunkt Gesamtüberleben nach Abschluss der Studie vorhanden sein werden. Es werden jedoch voraussichtlich ausreichend Daten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens zu erwarten.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Klinikum rechts der Isar der TU München, Klinik für Innere Medizin II		
Die Anhörung findet voraussichtlich im Q3/Q4 2023 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

**Stellungnahme zu selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) von
hepatozellulären Karzinomen (ER-21-003)**

Sirtex Medical Europe GmbH	
25.10.2023	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p>Abgrenzung der vorliegenden Nutzenbewertung zum weitaus breiteren Anwendungsgebiet der SIRT in der medizinischen Praxis - Klarstellung in öffentlichen Dokumenten.</p>	<p>Die Behandlungsstrategie für das HCC richtet sich in der derzeitigen Praxis vor allem nach der Klassifizierung der Krankheit gemäß dem BCLC-Staging-System. Dies spiegelt sich auch in den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien (S3, EASL, ESMO) wider. In der klinischen Praxis wird die SIRT derzeit in allen Stadien des HCC mit unterschiedlichen Behandlungszielen angewendet und bietet verschiedene Vorteile für Patienten je nach Stadium der Krankheit.</p> <p>Die Behandlungsmöglichkeiten variieren je nach BCLC-Stadium. Eine Transplantation ist zum Beispiel nur für die Stadien A1 und A2 vorgesehen. Für die BCLC-Stadien B, C und D werden jeweils andere Therapieoptionen empfohlen, wie TACE, SIRT, und systemische Therapien. Eine erfolgreiche Behandlung kann dazu führen, dass der Patient vom palliativen Stadium B in das kurative Stadium A übergeht und sich somit potenziell kurativen Therapien wie Transplantation ("Downstaging/Bridging") oder Resektion/Ablation unterziehen kann.</p> <p>Bei der Wahl der richtigen Therapie für jeden einzelnen Patienten müssen auch andere Faktoren berücksichtigt werden. Anzahl der Läsionen, Größe der Läsion(en), Leberfunktion, Allgemeinzustand des Patienten und die zugrunde liegende Lebererkrankung (z. B. chronische Leberzellschäden). Dies spiegelt sich auch in der deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung des HCC wider. (Kapitel 3.4.5. Seite 93, siehe Anhang)</p> <p>Der Titel des aktuell hier diskutierten G-BA Verfahrens lautet derzeit "SIRT beim HCC".</p> <p>Daraus folgt, dass eine wissenschaftliche Betrachtung der Gleichwertigkeit oder Überlegenheit der SIRT in der gesamten Behandlungslandschaft des HCC unterschiedliche Komparatoren je nach Stadium der Erkrankung sowie unterschiedliche Endpunkte erfordert. In der palliativen Situation muss der Therapieerfolg anders bewertet werden als in der kurativen Situation. Zudem haben die verschiedenen Therapieoptionen auch Kontraindikationen, wie z.B. die Pfortader-Infiltration bei der TACE; hier ist jedoch die SIRT möglich.</p> <p>Unseres Erachtens ist die Formulierung "SIRT beim HCC" irreführend, da sie alle Tumorstadien des HCC und alle unterschiedlichen Therapieansätze der SIRT beim</p>

25.10.2023

	<p>hepatozellulären Karzinom (HCC) beschreibt. Die in der vorliegenden G-BA-Bewertung beschriebene Population ist jedoch nur ein Bruchteil aller mit SIRT behandelten HCC-Patienten und avisiert „nur“ einen Vergleich der SIRT zur TACE.</p> <p>Ausgehend von unseren obigen Ausführungen zur unklaren G-BA-Definition, der in den Geltungsbereich dieser Bewertung fallenden Population sehen wir den derzeitigen Titel als problematisch an, da der Eindruck entstehen könnte, dass sich das Verfahren auf den gesamten Einsatz von SIRT in allen Stadien des HCC bezieht. Dies führt bereits heute zu Unklarheiten in der Versorgung und schränkt den Zugang von Patienten ein, die von einer SIRT-Behandlung profitieren würden.</p> <p>Wir bitten daher den G-BA um eine Klarstellung des Titels der Bewertung und schlagen folgende Formulierung vor:</p> <p>"SIRT bei inoperablem HCC in den BCLC-Stadien A1, A2 und B als "Bridging oder Downstaging to Transplant".</p> <p>Dies verdeutlicht unseres Erachtens die eigentliche Intention des G-BA, die wir sehr befürworten. Damit wird den Patienten die SIRT als Behandlungsoption für eine schwere Erkrankung weiterhin zur Verfügung stehen und die Verwirrung in der Patientenversorgung wird beseitigt. Ein Vergleich der SIRT mit der TACE, wie er in diesem Bewertungsprozess vorgesehen ist, spiegelt nur einen kleinen Teil der SIRT bei HCC und der SIRT im Allgemeinen wider.</p>
<p>MANDARIN ist nicht geeignet, um den Nutzen von SIRT gegenüber TACE zu bewerten</p>	<p>Unserer Ansicht nach ist die MANDARIN-Studie aus mehreren Gründen nicht geeignet, relevante Erkenntnisse über den Nutzen der Methode in der vom G-BA beschriebenen Population zu gewinnen. Dies betrifft sowohl die Studienpopulation, die Testintervention, die Vergleichsintervention als auch die Endpunkte.</p> <p>Erstens ist aus medizinischer Sicht die Übertragbarkeit der Ergebnisse von asiatischen HCC-Populationen auf kaukasische/europäische HCC-Patienten sehr eingeschränkt: Die Tumore asiatischer HCC-Patienten unterscheiden sich sowohl molekularbiologisch und ätiologisch als auch immunologisch deutlich von denen kaukasischer/europäischer HCC-Patienten. Im Anhang finden Sie eine Auswahl wissenschaftlicher Publikationen, die eindeutig einen signifikanten Unterschied zwischen den Populationen beim HCC zeigen. (Anhang).</p>

25.10.2023

Zweitens, für die SIRT sind in Deutschland drei verschiedene Produkte kommerziell erhältlich: SIR-Spheres (mit Yttrium-90 beladene Harzsphären), TheraSphere (mit Yttrium-90 beladene Glassphären) und QuiremSpheres (mit Holmium-166 beladene Mikrosphären). In der MANDARIN-Studie wird jedoch nur die Verwendung eines dieser Produkte (TheraSphere) betrachtet.

Drittens werden in Deutschland verschiedene embolisierende "TACE-Techniken" eingesetzt: Konventionelle TACE (c-TACE), TACE mit Drug-eluting Beads (DEB-TACE) und DSM-TACE (TACE mit abbaubaren Stärkepartikeln in Kombination mit einem Chemotherapeutikum). Für die TACE gibt es noch keine allgemein anerkannten Standards für die Wahl des Embolisations- und Chemotherapeutikums. In der MANDARIN-Studie wird jedoch nur die cTACE als vergleichende Intervention betrachtet.

Viertens ist die Mandarin-Studie nicht darauf ausgelegt, TACE mit SIRT im Hinblick auf den Behandlungserfolg im Stadium B zu vergleichen, denn die Studie

- untersucht nicht speziell die vom G-BA beschriebene Population
- untersucht den Einsatz nur einer spezifischen transarteriellen Embolisation (cTACE)
- wird an einer ausschließlich chinesischen Patientenpopulation durchgeführt, was die Übertragbarkeit in Frage stellt.

25.10.2023

Wenn die Mandarin-Studie aus den oben genannten Gründen nicht darauf ausgelegt ist, neue Beweise zu liefern, und daher eine Entscheidung nicht nach Abschluss der MANDARIN-Studie getroffen werden kann, schlagen wir andere Wege der Evidenzgenerierung vor, um den Nutzen der SIRT in der hier beschriebenen Patientenpopulation zu belegen.

1) Real-World-Evidence

Wir schlagen eine von der/den medizinischen Fachgesellschaft(en) durchgeführte Registerstudie vor, die darauf abzielen sollte, die in diesem Prozess beschriebene Patientenpopulation zu bewerten.

Damit würden "reale" Daten, für die vom G-BA anvisierte Population generiert, die die Ergebnisse der bisher in diesem Prozess berücksichtigten Studien bestätigen können.

2) Prospektive klinische Studie

Eine vom G-BA initiierte Studie zu SIRT versus TACE bei "SIRT bei inoperablem HCC in den BCLC-Stadien A1, A2 und B als "Bridging to Transplant" oder "Downstaging to Transplant".

Die Studie kann so angelegt sein, dass sie die Fragen beantwortet, die der G-BA benötigt, um die Evidenzlücke zu schließen. Alle 3 SIRT-Produkte und verschiedene TACE-Arten können in dieser Studie berücksichtigt werden. Wir schlagen auch vor, den Ansatz der personalisierten Dosimetrie bei der Radioembolisation zu berücksichtigen.

Wir empfehlen eine Änderung der Beschreibung der Methode in Abschnitt 2.2

Im aktuellen Beschlussentwurf des G-BA wird die SIRT wie folgt beschrieben:

"Bei Patienten mit weder resektablem noch ablatierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B sollte SIRT eingesetzt werden."

Für dieses konkrete Verfahren unterstützen wir den Fokus auf der o.g. Population, allerdings wird die SIRT, wie oben erwähnt, auch in weiteren BCLC-Stadien eingesetzt.

25.10.2023

Zudem möchten wir hervorheben, dass die SIRT auch bei Metastasen in der Leber anderer Primärtumore mit großem Erfolg eingesetzt wird.

Der Ausdruck deckt somit nur einen kleinen Teil des tatsächlichen Anwendungsbereichs der SIRT ab. Nach Angaben des InEK wurden im Jahr 2022 nur etwa 35% aller SIRT-Behandlungen in Deutschland in der Indikation HCC durchgeführt.

Unseres Erachtens erweckt die derzeitige Beschreibung der Methode den Eindruck, dass der Einsatz der SIRT auf die beschriebenen Patienten beschränkt ist. Dies führt bereits heute zu Einschränkungen in der Patientenversorgung, was sicherlich nicht im Sinne des G-BA und des Gesundheitssystems ist.

Wir bitten um eine Klarstellung, dass andere Entitäten und andere BCLC-Stadien im HCC von dieser Bewertung nicht betroffen sind und der Zugang für Patienten zur SIRT im Allgemeinen nicht eingeschränkt ist. Darüber hinaus ist es wichtig, innerhalb der BCLC A1, A2 oder B-Patientenpopulation klarzustellen, dass sich die Bewertung nur auf das Bridging oder Downstaging zur Transplantation bezieht.

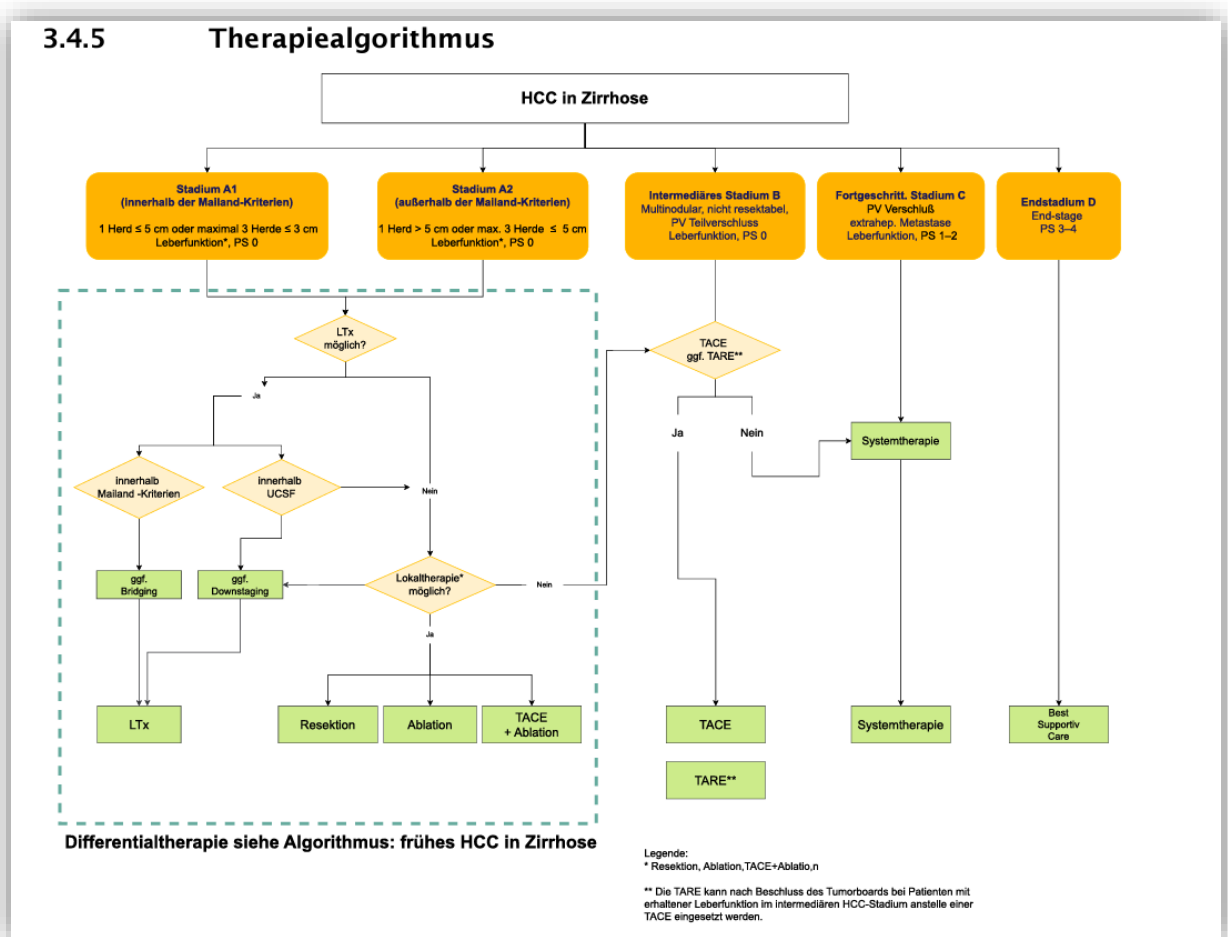
Zusammenfassend wird die SIRT in wesentlich mehr Behandlungssituationen eingesetzt, als dieses Verfahren betrachtet. Genaue Zahlen gibt es hierzu leider nicht. Wir schätzen, dass dieses Verfahren nur circa 10% der tatsächlich erbrachten SIRT in Deutschland widerspiegelt.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Sirtex Medical Europe GmbH		
Die Anhörung findet voraussichtlich im Q3/Q4 2023 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

Anhang

Aus der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome“ Kapitel 3.4.5



Literatur

Cotter TG, Mitchell MC, Patel MJ, Anouti A, Lieber SR, Rich NE, Arab JP, Díaz LA, Louissaint J, Kerr T, Mufti AR, Hanish SI, Vagefi PA, Patel MS, VanWagner LB, Lee WM, O'Leary JG, Singal AG. Racial and Ethnic Disparities in Liver Transplantation for Alcohol-associated Liver Diseases in the United States. *Transplantation*. 2023 Jun 21. doi: 10.1097/TP.0000000000004701.

“Compared with non-Hispanic White patients (NHWs) with AAC, **higher hazards of waitlist death** were observed for Hispanic (subdistribution hazard ratio [SHR] = 1.23, 95% confidence interval [CI]: 1.16-1.32), **Asian (SHR = 1.22, 95% CI:1.01-1.47)**, and American Indian/Alaskan Native (SHR = 1.42, 95% CI: 1.15-1.76) candidates. „

Huang DC, Yu RL, Alqahtani S, Tamim H, Saberi B, Bonder A. Racial, ethnic, and socioeconomic disparities impact post-liver transplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol.* 2023 Jun 5;28(5):101127. doi: 10.1016/j.aohep.2023.101127.

“In a multivariate analysis of **transplantation patients, race and ethnicity were associated significantly with outcome.**”

VoPham T, Cravero A, Feld LD, Green P, Feng Z, Berry K, Kim NJ, Vutien P, Mendoza JA, Ioannou GN. Associations of Race and Ethnicity with Hepatocellular Carcinoma, Decompensation, and Mortality in US Veterans with Cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2023 May 31:OF1-OF10. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-1291.

“**Asian patients had higher HCC risk (aHR 1.70, 95% CI 1.29-2.23), driven by HCV- and HBV-cirrhosis.** Non-Hispanic Black patients had lower risk for cirrhosis decompensation overall (aHR 0.71, 95% CI 0.68-0.74) and by cirrhosis etiology. There was lower risk for mortality among all other racial/ethnic groups compared to non-Hispanic White patients.”

Liao W, Coupland CAC, Innes H, Jepsen P, Matthews PC, Campbell C; DeLIVER consortium; Barnes E, Hippisley-Cox J. Disparities in care and outcomes for primary liver cancer in England during 2008-2018: a cohort study of 8.52 million primary care population using the QResearch database. *EClinicalMedicine.* 2023 May 11;59:101969. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101969.

“Compared with white British, **Asians and Black Africans were more likely to be diagnosed with HCC.**”

Wagle NS, Park S, Washburn D, Ohsfeldt RL, Rich NE, Singal AG, Kum HC. Racial, Ethnic, and Socioeconomic Disparities in Treatment Delay Among Patients With Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023 May;21(5):1281-1292.e10. doi: 10.1016/j.cgh.2022.07.031.

“Conversely, Hispanic and **Asian patients had similar curative treatment receipt** compared to White patients across all socioeconomic levels. “

Schoenberger H, Rich NE, Jones P, Yekkaluri S, Yopp A, Singal AG; Racial and Ethnic Disparities in Barriers to Care in Patients with Hepatocellular Carcinoma; Multi-Ethnic HCC Cohort Investigators. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023 Apr;21(4):1094-1096.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.027.

“Racial and ethnic minorities experience a disproportionate burden of HCC, including **higher incidence rates, more late-stage diagnoses, and worse survival.**”

Rich NE, Carr C, Yopp AC, Marrero JA, Singal AG. Racial and Ethnic Disparities in Survival Among Patients With Hepatocellular Carcinoma in the United States: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022 Feb;20(2):e267-e288. doi: 10.1016/j.cgh.2020.12.029..

PMID: 33387668

“There are significant racial and ethnic disparities in HCC prognosis in the United States, with Black patients having worse overall survival and Hispanic **and Asian patients having better overall survival compared with White patients.**”

Duan, X., Cai, Y., He, T., Shi, X., Zhao, J., Zhang, H., Shen, Y., Zhang, H., Zhang, H., Duan, W., Jiang, B. and Mao, X. (2021) 'The effect of the TP53 and RB1 mutations on the survival of hepatocellular carcinoma patients with different racial backgrounds', *Journal of gastrointestinal oncology*, vol. 12, no. 4, pp. 1786–1796.

"Asian HCC patients had a significantly higher level of TP53 mutation frequency than Caucasian HCC patients (Asian vs. Caucasian, 39% vs. 23%; P=0.003)."

Thylur RP, Roy SK, Shrivastava A, LaVeist TA, Shankar S, Srivastava RK. Assessment of risk factors, and racial and ethnic differences in hepatocellular carcinoma. *JGH Open*. 2020 Apr 15;4(3):351-359. doi: 10.1002/jgh3.12336.

"Despite improved screening and surveillance guidelines, significant race/ethnicity-specific disparities in hepatocellular carcinoma (HCC) continue to exist and disproportionately affect minority and disadvantaged populations."

Rich NE, Hester C, Odewole M, Murphy CC, Parikh ND, Marrero JA, Yopp AC, Singal AG. Racial and Ethnic Differences in Presentation and Outcomes of Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Feb;17(3):551-559.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2018.05.039.

"In a retrospective study of patients diagnosed with HCC, we found racial/ethnic differences in outcomes of HCC to be associated with differences in detection of tumors at early stages and receipt of curative treatment. "

Le, A. K., Zhao, C., Hoang, J. K., Tran, S. A., Chang, C. Y., Jin, M., Nguyen, N. H., Yasukawa, L. A., Zhang, J. Q., Weber, S. C., Garcia, G. and Nguyen, M. H. (2017) 'Ethnic disparities in progression to advanced liver disease and overall survival in patients with chronic hepatitis C: impact of a sustained virological response', *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 46, no. 6, pp. 605–616.

"Asian and Hispanic but not African American patients had significantly higher cirrhosis and HCC incidence than Caucasians."

Xu L, Kim Y, Spolverato G, Gani F, Pawlik TM. Racial disparities in treatment and survival of patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2016 Feb;5(1):43-52. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2015.08.05.

"Asian patients were also less likely to present with concomitant cirrhosis (white vs. black vs. native American vs. Asian: 81.8% vs. 77.7% vs. 83.2% vs. 69.1%, P<0.001) while elevated levels of alpha-fetoprotein more were often noted among black patients (white vs. black vs. native American vs. Asian: 25.5% vs. 14.9% vs. 22.2% vs. 21.8%, P<0.001)."

**Stellungnahme zu selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) von
hepatozellulären Karzinomen (ER-21-003)**

Boston Scientific Medizintechnik GmbH	
25.10.2023	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Aussetzung aufgrund von MANDARIN-Studie nicht sinnvoll	<p>Wir halten die Aussetzung des Verfahrens mit Verweis auf die chinesische Studie „MANDARIN“ bei der Betrachtung der Therapie der Radioembolisation bei am Leberzellkarzinom erkrankten Patienten aus mehreren Gründen für nicht zielführend.</p> <p>Unseres Erachtens ist die Formulierung „SIRT beim HCC“ unbrauchbar, da sie alle Tumorstadien sowie alle unterschiedlichen Therapieansätze der Radioembolisation (SIRT/TARE) beim Leberzellkarzinom (HCC) umfasst. Also sowohl ein „bridging to transplant“ als auch ein „downstaging“ sowie den kurativen und den palliativen Einsatz. Bei den unterschiedlichen Tumorstadien sind verschiedene Vergleichstherapien in Betracht zu ziehen, Resektion, Ablation, Chemotherapien, Immuntherapien oder aber die TACE.</p> <p>Der G-BA hat in seinem Anschreiben zum Einschätzungsverfahren die Population wie folgt beschrieben: „... Umfasst von diesem Beschluss sind Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladiertbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B (Abk. für Barcelona Clinic Liver Cancer), die entweder bereits Transplantationskriterien erfüllen und mittels SIRT oder Transarterieller Chemoembolisation (TACE) auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden sollen (Bridging) oder die Transplantationskriterien nicht erfüllen und bei denen grundsätzlich eine Chance besteht, mittels SIRT oder TACE Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging).“</p> <p>In den frühen Stadien sind andere Behandlungsoptionen indiziert als in den späteren, hierbei ist auch eine eventuelle chronische Leberzellschädigung wie auch andere Indikatoren bei der Therapiewahl zu berücksichtigen. Wie in der deutschen S3 Leitlinie zum HCC zusammengefasst im Kapitel „3.4.5 Therapiealgorithmus, Seite 80“ ausgeführt, unterscheiden sich die jeweiligen Therapieoptionen je nach Stadium der Erkrankung.</p>

25.10.2023

Eine Transplantation beispielsweise ist nur für die Stadien A1 und A2 vorgesehen. Bei den Stadien B, C und D sind jeweils andere Therapieoptionen empfohlen. Es kann durch erfolgreiche Behandlung aber durchaus vorkommen, dass der Patient vom palliativen Stadium B in das kurative Stadium A wechselt und somit einer Transplantation oder Resektion/Ablation zugeführt werden kann („downstaging“).

Daraus folgt, dass eine wissenschaftliche Betrachtung über eine Gleichwertigkeit oder Überlegenheit einer Methode je nach Staging der Erkrankung andere Vergleichsinterventionen benötigt, wie auch andere Endpunkte. Im palliativen Setting sind die Therapieerfolge anders zu bewerten als im kurativen. Hinzu kommt, dass die verschiedenen Therapieoptionen auch Kontraindikationen aufweisen, wie bei der TACE die Pfortaderinfiltration, hier ist eine SIRT / TARE aber durchführbar.

Die Mandarin-Studie ist aus folgenden Gründen nicht ausgelegt, die TACE mit der TARE/SIRT bezüglich des Behandlungserfolges beim „bridging to transplant“ zu untersuchen:

- die Studie untersucht nicht spezifisch die antragsgegenständliche Population.
- die Studie untersucht den Einsatz nur einer spezifischen transarteriellen Embolisation (cTACE)
- die Studie wird in einer ausschließlich chinesischen Patientenpopulation durchgeführt, was die Übertragbarkeit in Frage stellt.

Aber auch bei der Betrachtung des Stadiums B, hier ist die SIRT wie auch die TACE als Therapieoption in der deutschen S3-Leitlinie empfohlen, gibt es mehrere Gründe, warum die MANDARIN-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und den Endpunkten nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode bei der zu prüfenden Therapie zu liefern.

Zuerst ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus asiatischen HCC-Populationen auf kaukasische / europäische HCC-Patienten aus medizinischer Sicht nur sehr eingeschränkt gegeben: Die Tumore von asiatischen HCC-Patienten unterscheiden sich signifikant von kaukasischen/europäischen HCC-Patienten, dieses sowohl molekulargenetisch als auch ätiologisch sowie immunologisch. Hierzu im Anhang eine

25.10.2023

	<p>Auswahl an wissenschaftlichen Publikationen, aus denen klar hervorgeht, dass es einen signifikanten Unterschied der Populationen beim HCC gibt. (Anhang)</p> <p>Auch der Interventionsarm und Vergleichsinterventionsarm ist aus unserer Sicht zu einseitig. Für die TARE/SIRT sind in Deutschland 3 verschiedene Produkte kommerziell erhältlich: SirSpheres (Resinsphären beladen mit Yttrium-90), TheraSphere (Glassphären beladen mit Yttrium-90) und QuiremSpheres (Mikrosphären beladen mit Holmium-166). In der MANDARIN Studie wird hingegen nur der Einsatz eines dieser Produkte (TheraSphere) betrachtet.</p> <p>Bei der Embolisation werden vor allem zwei TACE-Techniken eingesetzt, die konventionelle TACE (c-TACE) und die TACE mit wirkstofffreisetzungsfähigen Beads (DEB-TACE). Bei der TACE gibt es bezüglich der Wahl der Embolisate und des Chemotherapeutikums noch keine allgemein akzeptierten Standards. In der MANDARIN Studie wird als Vergleichsintervention allerdings nur die cTACE betrachtet.</p> <p>Zusammenfassend:</p> <p>Die Mandarin-Studie ist aus den folgenden Gründen nicht ausgelegt, die TACE mit der TARE/SIRT bezüglich des Behandlungserfolges beim Stadium B zu untersuchen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - die Studie untersucht nicht spezifisch die antragsgegenständliche Population. - die Studie untersucht den Einsatz nur einer spezifischen transarteriellen Embolisation (cTACE) - die Studie wird in einer ausschließlich chinesischen Patientenpopulation durchgeführt, was die Übertragbarkeit in Frage stellt.
<p>Nutzen bereits ausreichend belegt</p>	<p>Weiterhin ist aus den zu erwartenden Ergebnissen der MANDARIN Studie, die sich lediglich durch eine geringfügig höhere Patientenzahl von der TRACE – Studie unterscheidet (72 vs. 90), kein signifikanter Erkenntnisgewinn für eine europäische Population zu erwarten, da beide Studien bezüglich des Designs wie auch der zu messenden Effektgrößen weitgehend übereinstimmen. MANDARIN überprüft die Ergebnisse der TRACE Studie für eine asiatische Population.</p>

25.10.2023

	<p>TRACE ist eine randomisierte, kontrollierte und prospektive Studie, in der die DEB-TACE mit der SIRT in einer europäischen Population verglichen wurde. Die Ergebnisse zum Zeitpunkt der geplanten Interimsanalyse waren so eindeutig, dass die Studie geplant vorzeitig beendet wurde. Sowohl die Zeit zum Progress als auch das Gesamtüberleben waren im SIRT-Arm gegenüber dem Kontrollarm verdoppelt. Dies bedeutet, dass auch bei einer beliebig größeren Studienpopulation medizinstatistisch keine relevanten Änderungen zu erwarten sind.</p> <p>Daher sehen wir nach wie vor den Nutzen bereits als belegt an.</p>
<p>Wenn die Mandarin-Studie aus oben genannten Gründen nicht dafür ausgelegt ist, neue Erkenntnisse zu bringen und so die Gefahr besteht, dass nach Beendigung der Mandarin-Studie erneut keine Entscheidung getroffen werden kann, schlagen wir folgende Alternativen vor:</p>	<p>1) (Betrachtung der SIRT / TARE) bei allen Leberzellkarzinomen)</p> <p>Eine von der Fachgesellschaft/den Fachgesellschaften durchgeführte Registerstudie, welche bundesweit alle Arten der Radioembolisation vor Lebertransplantation, im kurativen Ansatz als auch für das „downstaging“ einschließt und dokumentiert. (Stadien A, B und C)</p> <p>Damit würden „Real-World“ Daten für die deutsche Population erzeugt, um die Ergebnisse der vorliegenden RCTs und weiterer Studien auch außerhalb von Studienkriterien zu prüfen und die Sicherheit und Effektivität der Therapieoptionen zu vergleichen. Dieses für alle Therapieansätze der TARE/SIRT beim HCC gegen die Ergebnisse der Studien der TACE beim HCC.</p>
	<p>2) (Betrachtung der SIRT / TARE beim „bridging to transplant“)</p> <p>Eine deutsche Erprobungs-Studie der SIRT im Vergleich zur TACE bei Bridging oder Downstaging. Eine Erprobung der Therapie soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei [europäischen] Patienten mit HCC in den Stadien A1 und A2 und B, bei denen eine Operation nicht infrage kommt (Population), der Einsatz einer Radioembolisation mit allen 3 Produkten (Intervention) gegenüber der beiden TACE-Varianten (Vergleichsintervention) das Tumorwachstum bremst oder den Tumor verkleinert, sodass eine Lebertransplantation durchgeführt werden kann (Endpunkt).</p> <p>Dieses bei Betrachtung der Erfolgsquote sowie der Lebensqualität und weiterer Endpunkte. So wäre ein Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode im Sinne der Antragsstellung zulässig.</p> <p>Das Studienprotokoll sollte dabei den Ansatz der personalisierten Dosimetrie bei der Radioembolisation wie auch den leitliniengerechten Einsatz der TACE berücksichtigen.</p>

25.10.2023

**Verfahrensrechtlicher
Aspekt**

Dem hier gegenständlichen Beratungsverfahren liegt ein Antrag eines Medizinprodukteherstellers auf Erprobung gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) zu Grunde. Dieser sieht wörtlich in folgendem Fall eine Antragsbefugnis vor:

„Unabhängig von einem Beratungsverfahren nach § 135 oder § 137c können Hersteller eines Medizinprodukts, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode maßgeblich beruht, [...], beim Gemeinsamen Bundesausschuss beantragen, dass dieser eine Richtlinie zur Erprobung der neuen Methode nach Absatz 1 beschließt.“

Gemäß § 2a Abs. 5 der Verfahrensordnung ist „maßgeblich für die Einschätzung, dass es sich um eine neue Methode im Sinne von § 35 Absatz 1 Satz 1 SGB V handelt, ist, ob die angefragte Leistung auf einem eigenen theoretisch-wissenschaftlichen Konzept beruht, welches sich in Wirkprinzip oder Anwendungsgebiet wesentlich von den theoretisch-wissenschaftlichen Konzepten der bereits in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen erbringbaren Methoden unterscheidet.“

Hier verweist die Norm darauf, dass die Regelungen in § 31 Absatz 3 bis 6 der Verfahrensordnung entsprechende Anwendung finden. Dort wiederum ist geregelt, dass eine Methode dann „ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept (...) auf[weist], wenn sich ihr Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet von anderen, in der stationären Versorgung bereits eingeführten systematischen Herangehensweisen wesentlich unterscheidet.“

Gemäß § 31 Absatz 2 Satz 3 Verfahrensordnung gilt „[a]ls in eine bereits in der stationären Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise (...) 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 in der am 23. Juli 2015 geltenden Fassung aufgeführt sind.“

Hieraus folgt, dass es Wille des Gesetzgebers und des G-BA war, bereits etablierte Methoden einer Methodenbewertung zu entziehen. Die selektive intravaskuläre Radionuklid-Therapie (SIRT) mit Yttrium-90-markierten Mikrosphären hatte zum genannten Stichtag bereits den Prozedurenschlüssel „8-530.a5“. Dieser bestand bereits seit 2012.

Aus diesem Grund hätte der Antrag auf Erlass einer Erprobungsrichtlinie für die selektive intravaskuläre Radionuklid-Therapie (SIRT) mit Holmium-markierten Mikrosphären, für die

25.10.2023

	<p>zum Stichtag noch kein Prozedurenschlüssel bestand und die damit gemäß der oben genannten Definition kein Prozedurenschlüssel bestand und damit nicht als bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise galt, nicht auf die selektive intravaskuläre Radionuklid-Therapie (SIRT) mit Yttrium-90-markierten Mikrosphären erstreckt werden dürfen. Hiermit wird der Wille des Gesetzgebers konterkariert und die Verfahrensordnung des G-BA verletzt.</p> <p>Die in der Verfahrensordnung nur auf eine „vertragsärztliche Erstattung“ abzielende Formulierung berücksichtigt nicht Verfahren, welche (nur) stationär erbracht werden können oder dürfen, wie beispielsweise im vorliegenden Fall die geltenden Strahlenschutzbestimmungen, welche die Therapie auf die stationäre Versorgung eingrenzt.</p> <p>Wir ersuchen daher um entsprechende Klärung auch für zukünftige Verfahren.</p>
<p>Anmerkung</p>	<p>Titel des G-BA Beratungsverfahren/Bekanntmachen/Beschlusses ist derzeit „SIRT beim HCC“</p> <p>Aufgrund unserer obigen Ausführungen zur Population sehen wir den derzeitigen Titel des Verfahrens als problematisch, da der Eindruck entstehen könnte, dass das Verfahren sich auf den gesamten Einsatz der SIRT bei allen Populationen bezieht. Dieser Umstand führt häufig auf lokaler Ebene zu Problemen. Wir bitten daher den Titel wie folgt zu ändern:</p> <p>„SIRT beim nicht operablen HCC in den BCLC-Stadien A1, A2 und B zum “bridging to transplant“ oder „downstaging to transplant“</p>
<p>Anhang</p>	<p>Cotter TG, Mitchell MC, Patel MJ, Anouti A, Lieber SR, Rich NE, Arab JP, Díaz LA, Louissaint J, Kerr T, Mufti AR, Hanish SI, Vagefi PA, Patel MS, VanWagner LB, Lee WM, O'Leary JG, Singal AG. Racial and Ethnic Disparities in Liver Transplantation for Alcohol-associated Liver Diseases in the United States. Transplantation. 2023 Jun 21. doi: 10.1097/TP.0000000000004701.</p> <p>“Compared with non-Hispanic White patients (NHWs) with AAC, higher hazards of waitlist death were observed for Hispanic (subdistribution hazard ratio [SHR] = 1.23, 95% confidence interval [CI]: 1.16-1.32), Asian (SHR = 1.22, 95% CI:1.01-1.47),</p>

25.10.2023

and American Indian/Alaskan Native (SHR = 1.42, 95% CI: 1.15-1.76) candidates. „

Huang DC, Yu RL, Alqahtani S, Tamim H, Saberi B, Bonder A. Racial, ethnic, and socioeconomic disparities impact post-liver transplant survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol.* 2023 Jun 5;28(5):101127. doi: 10.1016/j.aohep.2023.101127.

“In a multivariate analysis of transplantation patients, race and ethnicity were associated significantly with outcome.”

VoPham T, Cravero A, Feld LD, Green P, Feng Z, Berry K, Kim NJ, Vutien P, Mendoza JA, Ioannou GN. Associations of Race and Ethnicity with Hepatocellular Carcinoma, Decompensation, and Mortality in US Veterans with Cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2023 May 31;OF1-OF10. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-1291.

“Asian patients had higher HCC risk (aHR 1.70, 95% CI 1.29-2.23), driven by HCV- and HBV-cirrhosis. Non-Hispanic Black patients had lower risk for cirrhosis decompensation overall (aHR 0.71, 95% CI 0.68-0.74) and by cirrhosis etiology. There was lower risk for mortality among all other racial/ethnic groups compared to non-Hispanic White patients.”

Liao W, Coupland CAC, Innes H, Jepsen P, Matthews PC, Campbell C; DeLIVER consortium; Barnes E, Hippisley-Cox J. Disparities in care and outcomes for primary liver cancer in England during 2008-2018: a cohort study of 8.52 million primary care population using the QResearch database. *EClinicalMedicine.* 2023 May 11;59:101969. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101969.

“Compared with white British, Asians and Black Africans were more likely to be diagnosed with HCC.”

Wagle NS, Park S, Washburn D, Ohsfeldt RL, Rich NE, Singal AG, Kum HC. Racial, Ethnic, and Socioeconomic Disparities in Treatment Delay Among Patients With Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023 May;21(5):1281-1292.e10. doi: 10.1016/j.cgh.2022.07.031.

“Conversely, Hispanic and Asian patients had similar curative treatment receipt compared to White patients across all socioeconomic levels. “

25.10.2023

Schoenberger H, Rich NE, Jones P, Yekkaluri S, Yopp A, Singal AG; Racial and Ethnic Disparities in Barriers to Care in Patients with Hepatocellular Carcinoma; Multi-Ethnic HCC Cohort Investigators. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Apr;21(4):1094-1096.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.027.

“Racial and ethnic minorities experience a disproportionate burden of HCC, including higher incidence rates, more late-stage diagnoses, and worse survival.”

Rich NE, Carr C, Yopp AC, Marrero JA, Singal AG. Racial and Ethnic Disparities in Survival Among Patients With Hepatocellular Carcinoma in the United States: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Feb;20(2):e267-e288. doi: 10.1016/j.cgh.2020.12.029..

PMID: 33387668

“There are significant racial and ethnic disparities in HCC prognosis in the United States, with Black patients having worse overall survival and Hispanic and Asian patients having better overall survival compared with White patients.”

Duan, X., Cai, Y., He, T., Shi, X., Zhao, J., Zhang, H., Shen, Y., Zhang, H., Zhang, H., Duan, W., Jiang, B. and Mao, X. (2021) ‘The effect of the TP53 and RB1 mutations on the survival of hepatocellular carcinoma patients with different racial backgrounds’, Journal of gastrointestinal oncology, vol. 12, no. 4, pp. 1786–1796.

“Asian HCC patients had a significantly higher level of TP53 mutation frequency than Caucasian HCC patients (Asian vs. Caucasian, 39% vs. 23%; P=0.003).”

Thylur RP, Roy SK, Shrivastava A, LaVeist TA, Shankar S, Srivastava RK. Assessment of risk factors, and racial and ethnic differences in hepatocellular carcinoma. JGH Open. 2020 Apr 15;4(3):351-359. doi: 10.1002/jgh3.12336.

“Despite improved screening and surveillance guidelines, significant race/ethnicity-specific disparities in hepatocellular carcinoma (HCC) continue to exist and disproportionately affect minority and disadvantaged populations.”

Rich NE, Hester C, Odewole M, Murphy CC, Parikh ND, Marrero JA, Yopp AC, Singal AG. Racial and Ethnic Differences in Presentation and Outcomes of Hepatocellular Carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Feb;17(3):551-559.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2018.05.039.

25.10.2023

“In a retrospective study of patients diagnosed with HCC, we found racial/ethnic differences in outcomes of HCC to be associated with differences in detection of tumors at early stages and receipt of curative treatment. “

Le, A. K., Zhao, C., Hoang, J. K., Tran, S. A., Chang, C. Y., Jin, M., Nguyen, N. H., Yasukawa, L. A., Zhang, J. Q., Weber, S. C., Garcia, G. and Nguyen, M. H. (2017) ‘Ethnic disparities in progression to advanced liver disease and overall survival in patients with chronic hepatitis C: impact of a sustained virological response’, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 46, no. 6, pp. 605–616.

“Asian and Hispanic but not African American patients had significantly higher cirrhosis and HCC incidence than Caucasians.”

Xu L, Kim Y, Spolverato G, Gani F, Pawlik TM. Racial disparities in treatment and survival of patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2016 Feb;5(1):43-52. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2015.08.05.

“Asian patients were also less likely to present with concomitant cirrhosis (white vs. black vs. native American vs. Asian: 81.8% vs. 77.7% vs. 83.2% vs. 69.1%, $P < 0.001$) while elevated levels of alpha-fetoprotein more were often noted among black patients (white vs. black vs. native American vs. Asian: 25.5% vs. 14.9% vs. 22.2% vs. 21.8%, $P < 0.001$).”

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

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

Die Anhörung findet voraussichtlich im Q3/Q4 2023 statt

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

**Stellungnahme zu selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) von
hepatozellulären Karzinomen (ER-21-003)**

Terumo Europe NV	
25.10.2023	
Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<p><u>MANDARIN als Aussetzungsgrund</u></p> <p>„Es ist erwartbar, dass die MANDARIN-Studie die noch vorhandene Wissenslücke zum Nutzen der Methode schließen kann, indem sie insbesondere Ergebnisse zum Gesamtüberleben liefert.“</p> <p>Terumo ist anderer Auffassung und hält die MANDARIN Studie für nicht geeignet, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.</p>	<p>Aus unserer Sicht ist aus den zu erwartenden Ergebnissen der MANDARIN Studie, kein signifikanter Erkenntnisgewinn in der antragsgegenständlichen Population (HCC „bridge to transplant“ und „downstage to transplant“) zu erwarten.</p> <p>Gerade für die hier zugrunde liegende Betrachtung der beratungsgegenständlichen Population „Bridging to transplant“ (siehe Stellungnahme zu Population) können keine weiteren Erkenntnisse erwartet werden, da das Studiendesign nicht auf eine Betrachtung des Bridging mittels SIRT versus TACE vor einer Transplantation abzielt.</p> <p>Zudem ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus asiatischen HCC Populationen auf kaukasische HCC Patienten nur sehr eingeschränkt gegeben: Die Tumoren von asiatischen HCC Patienten unterscheiden sich von kaukasischen HCC Patienten molekulargenetisch, ätiologisch sowie immunologisch signifikant. Dies hat Auswirkungen auf das Gesamtüberleben der HCC Patientenpopulationen (Duan et al. 2021; Le et al. 2017).</p>
<p><u>Fehlender Nutzen</u></p> <p>„Auf der Basis dieser Studien allein ließ sich jedoch kein Beleg für einen mindestens vergleichbaren Nutzen der SIRT im Vergleich zur TACE ableiten.“</p> <p>Terumo ist anderer Auffassung und sieht den Nutzen der SIRT in der gegenständlichen Population bereits als belegt an.</p>	<p>Die veröffentlichten Ergebnisse der bestehenden RCTs (Dhondt et al. 2020; Seinstra et al. 2012; Pitton et al. 2015; Salem et al. 2016; Kolligs et al. 2015) und der Metaanalysen (Lemieux et al. 2021; Casadei Gardini et al. 2018; Brown et al. 2022) in Verbindung mit weiteren Studien, die eine verbesserte Lebensqualität zeigen (Salem et al. 2013; Kirchner et al. 2019) ermöglichen bereits die abschließende Einschätzung zum Nutzen der Methode.</p> <p>Alle vorhandenen RCTs und Metaanalysen zeigen die Non-Inferiority bezüglich Overall Survival, Time to Progression und Progression-free Survival der SIRT gegenüber der TACE.</p> <p>Und die SIRT ist darüber hinaus weniger aufwändig und weniger invasiv für den Patienten, da die SIRT je nach uni- oder bilobärem Ansatz im Allgemeinen in einer oder zwei Sitzungen durchgeführt</p>

25.10.2023

Sollte der G-BA sich der Auffassung, dass der Nutzen der SIRT bereits belegt ist, nicht anschließen und die MANDARIN Studie aus oben genannten Gründen nicht dafür ausgelegt sein, neue Erkenntnisse zu bringen, besteht das Risiko, dass nach Beendigung der MANDARIN Studie erneut keine Entscheidung getroffen werden kann. Daher schlägt der Hersteller folgende Alternativen vor:

- Eine von einer Fachgesellschaft durchgeführte Registerstudie
- Eine deutsche Erprobungs-Studie, im vom G-BA vorgeschlagenem Umfang

wird, während die TACE mehrfach wiederholt wird (Kolligs et al. 2015; Pitton et al. 2015).

Dies wird in den aktualisierten Leitlinien bereits berücksichtigt (S3-Leitlinie AWMF-Registernummer: 032/053OL; ESMO Clinical Practice Guidelines; Weber et al. 2022).

Dort wird die TARE/SIRT der TACE gleichgestellt, oder ist überlegen (TRACE Studie (Dhondt et al. 2022)).

Eine weitere Meta-Analyse ist somit nicht notwendig. (Für weitere Details siehe auch schriftliche Antwort von Terumo im Einschätzungsverfahren.)

Sollte der G-BA sich unserer Auffassung, dass der Nutzen der SIRT bereits belegt ist, nicht anschließen, schlägt der Hersteller eine von der Fachgesellschaft/den Fachgesellschaften geführte Registerstudie vor, um die vom G-BA gesehene Wissenslücke zu schließen. Damit würden „Real-World“ Daten für die deutsche Population erzeugt, um die Ergebnisse der vorliegenden RCTs und weiterer Studien auch außerhalb von Studienkriterien zu prüfen und die Sicherheit und Effektivität der Therapieoptionen weiter zu vergleichen.

Sollte der G-BA eine Registerstudie nicht für ausreichend halten, schlägt der Hersteller (ggf. in Ergänzung zu einer Registerstudie) eine deutsche Erprobungs-Studie vor. Hierfür halten wir die bereits laufende HOMIE Studie in Vorbereitung auf eine Studie nach dem Vorbild des Studienvorschlags, der mit dem Erprobungsantrag eingereicht wurde, für geeignet.

Entsprechend den Ausführungen des G-BAs im Beschlussentwurf kann die Patientenzahl ggf. aufgrund neuer Erkenntnisse angepasst werden.

Die HOMIE Studie ist eine Phase II Studie, mit der weitere Evidenz für die Sicherheit und Effektivität für die 166Ho-TARE gesammelt wird. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf der personalisierten Dosimetrie mit 166Ho, die für den Therapieerfolg eine entscheidende Rolle spielt (für Ausführungen zur Relevanz der personalisierten Dosimetrie für den Therapieerfolg siehe Antwort im Einschätzungsverfahren auf Frage 5).

Wir sind der Überzeugung, dass mithilfe der personalisierten Ho166-Dosimetrie und den zusätzlichen durch die HOMIE Studie gewonnen Erkenntnissen, eine anschließende, entsprechend

Terumo Europe NV	
25.10.2023	
	<p>geplante deutsche Studie den Nutzen der TARE gegenüber der TACE in der gegenständlichen Population zeigen wird.</p> <p>Eine solche deutsche Erprobungs-Studie würde die oben beschriebenen Schwächen der MANDARIN Studie ausgleichen, da die Population entsprechend der gegenständlichen Population definiert wäre und die Einschränkungen bezüglich der Übertragbarkeit asiatischer Studienergebnisse auf deutsche Populationen nicht bestünde.</p>
<p><u>Intervention</u></p> <p>“ Der G-BA geht derzeit davon aus, dass die Anwendung der Methode sowohl mit ^{166}Ho- als auch mit ^{90}Y-beladenen Mikrosphären möglich ist und die verfahrensspezifischen Unterschiede keinen Einfluss auf das Wirkprinzip haben, da der therapeutische Effekt jeweils auf der Emission von Beta-Strahlen basiert. Der G-BA geht ebenfalls davon aus, dass die gegenständliche Methode unter Verwendung von ^{166}Ho-Mikrosphären nicht zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten führt, dass eine Übertragung der zur ^{90}Y-SIRT vorgelegten bzw. gewonnenen Erkenntnisse auf die ^{166}Ho-SIRT im Rahmen der Nutzenbewertung nicht zu rechtfertigen wäre. Eine Übertragung der zur SIRT mit ^{90}Y-Mikrosphären vorliegenden Erkenntnisse auf die gegenständliche</p>	

Terumo Europe NV	
25.10.2023	
<p>Methode einschließlich etwaiger Risiken erscheint für die Bewertung des Nutzens ausreichend und medizinisch-wissenschaftlich gerechtfertigt.“</p> <p>Terumo stimmt zu, keine Änderungsvorschläge.</p>	
<p><u>Vergleichsintervention</u></p> <p>„im Vergleich zur als angemessenen Vergleichsintervention grundsätzlich in Betracht kommenden Methode Transarterielle Chemoembolisation (TACE) (inklusive der konventionellen LipiodolTACE (cTACE) und der Drug Eluting-TACE (oder Doxorubicin-eluting Bead TACE; DEB-TACE))“</p> <p>Terumo stimmt zu, keine Änderungsvorschläge.</p>	<p>Die Leitlinie unterscheidet in Ihrem Empfehlungen nicht zwischen cTACE und DEB-TACE (S3-Leitlinie AWMF-Registernummer: 032/053OL, siehe z.B. S. 57). Außerdem spiegelt es die klinische Realität wider, dass beide TACE Verfahren eingesetzt werden.</p>
<p><u>Population</u></p> <p>„Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) von hepatozellulären Karzinomen (HCC)“</p>	<p>Unseres Erachtens ist die Formulierung „SIRT von HCC“ in der Überschrift problematisch, da sie alle Tumorstadien sowie alle unterschiedlichen Anwendungen der Radioembolisation (SIRT/TARE) beim Leberzellkarzinom (HCC) umfasst. Bei den unterschiedlichen Tumorstadien sind auch verschiedene Vergleichstherapien in Betracht zu ziehen, Resektion, Ablation, systemische Therapien oder aber die TACE.</p> <p>Wir schlagen daher vor, den Titel dieses Erprobungsverfahrens wie folgt zu ändern:</p> <p>„Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) von weder resezierbaren noch abladierebaren hepatozellulären Karzinomen</p>

Terumo Europe NV	
25.10.2023	
	(HCC) in den BCLC Stadien A und B beim "bridging to transplant oder „downstaging to transplant“

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Terumo Europe NV		
Die Anhörung findet voraussichtlich im Q3/Q4 2023 statt		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	Wir nehmen teil.
Wir können derzeit nicht sagen, ob wir an der Anhörung teilnehmen.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt	
Wir nehmen nicht teil. Auch bei Terminänderungen für diese Anhörung möchten wir nicht teilnehmen.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	

Literaturverzeichnis

- Brown, Andrew M.; Kassab, Ihab; Massani, Marco; Townsend, Whitney; Singal, Amit G.; Soydal, Cigdem et al. (2022): TACE versus TARE for patients with hepatocellular carcinoma: Overall and individual patient level meta analysis. In: *Cancer medicine*. DOI: 10.1002/cam4.5125.
- Casadei Gardini, Andrea; Tamburini, Emiliano; Iñarrairaegui, Mercedes; Frassinetti, Giovanni Luca; Sangro, Bruno (2018): Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. N/a. In: *OncoTargets and therapy* 11, S. 7315–7321. DOI: 10.2147/OTT.S175715.
- Dhondt, E.; Hermie, L.; Verhelst, X.; Lambert, B.; Defreyne, L. (2020): 4:21 PM Abstract No. 307 Transarterial radioembolization versus drug-eluting beads chemoembolization for treatment of inoperable early and intermediate hepatocellular carcinoma: interim results of the randomized controlled TRACE trial. In: *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 31 (3), S140. DOI: 10.1016/j.jvir.2019.12.360.
- Dhondt, Elisabeth; Lambert, Bieke; Hermie, Laurens; Huyck, Lynn; Vanlangenhove, Peter; Geerts, Anja et al. (2022): 90 Y Radioembolization versus Drug-eluting Bead Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Results from the TRACE Phase II Randomized Controlled Trial. In: *Radiology* 303 (3), S. 699–710. DOI: 10.1148/radiol.211806.
- Duan, Xiaohui; Cai, Yi; He, Tingting; Shi, Xiaoliang; Zhao, Juan; Zhang, Hui et al. (2021): The effect of the TP53 and RB1 mutations on the survival of hepatocellular carcinoma patients with different racial backgrounds. In: *Journal of gastrointestinal oncology* 12 (4), S. 1786–1796. DOI: 10.21037/jgo-21-312.
- ESMO Clinical Practice Guidelines, 2018: Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
- Kirchner, T.; Marquardt, S.; Werncke, T.; Kirstein, M. M.; Brunkhorst, T.; Wacker, F. et al. (2019): Comparison of health-related quality of life after transarterial chemoembolization and transarterial radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. N/a. In: *Abdominal radiology (New York)* 44 (4), S. 1554–1561. DOI: 10.1007/s00261-018-1802-y.
- Kolligs, Frank T.; Bilbao, Jose I.; Jakobs, Tobias; Iñarrairaegui, Mercedes; Nagel, Jutta M.; Rodriguez, Macarena et al. (2015): Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. SIRTACE. NCT00867750; EudraCT2006-006478-79. In: *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 35 (6), S. 1715–1721. DOI: 10.1111/liv.12750.
- Le, A. K.; Zhao, C.; Hoang, J. K.; Tran, S. A.; Chang, C. Y.; Jin, M. et al. (2017): Ethnic disparities in progression to advanced liver disease and overall survival in patients with chronic hepatitis C: impact of a sustained virological response. In: *Aliment Pharmacol Ther* 46 (6), S. 605–616. DOI: 10.1111/apt.14241.
- Lemieux, Simon; Buies, Alex; F Turgeon, Alexis; Hallet, Julie; Daigle, Gaétan; Côté, François; Provencher, Steeve (2021): Effect of Yttrium-90 transarterial radioembolization in patients

with non-surgical hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. In: *PloS one* 16 (3), e0247958. DOI: 10.1371/journal.pone.0247958.

Pitton, Michael B.; Kloeckner, Roman; Ruckes, Christian; Wirth, Gesine M.; Eichhorn, Waltraud; Wörns, Marcus A. et al. (2015): Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma. In: *Cardiovascular and interventional radiology* 38 (2), S. 352–360. DOI: 10.1007/s00270-014-1012-0.

S3-Leitlinie AWMF-Registernummer: 032/053OL, Juli 2022: S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome.

Salem, Riad; Gilbertsen, Margaret; Butt, Zeeshan; Memon, Khairuddin; Vouche, Michael; Hickey, Ryan et al. (2013): Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization. NCT00739167. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 11 (10), 1358-1365.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.028.

Salem, Riad; Gordon, Andrew C.; Mouli, Samdeep; Hickey, Ryan; Kallini, Joseph; Gabr, Ahmed et al. (2016): Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. In: *Gastroenterology* 151 (6), 1155-1163.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.029.

Seinstra, Beatrijs A.; Defreyne, Luc; Lambert, Bieke; Lam, Marnix G E H; Verkooijen, Helena M.; van Erpecum, Karel J. et al. (2012): Transarterial radioembolization versus chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma (TRACE): study protocol for a randomized controlled trial. TRACE. NCT01381211. In: *Trials* 13, S. 144. DOI: 10.1186/1745-6215-13-144.

Weber, M.; Lam, M.; Chiesa, C.; Konijnenberg, M.; Cremonesi, M.; Flamen, P. et al. (2022): EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 49 (5), S. 1682–1699. DOI: 10.1007/s00259-021-05600-z.

Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V

Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) von hepatozellulären Karzinomen (HCC)

Stellungnahme

Sehr geehrte Damen und Herren,

zunächst bedanken wir uns für die Gelegenheit zur Stellungnahme.

Die Therapie des hepatozellulären Karzinoms hat sich in den letzten Jahren gewandelt, vor allem durch die Einführung hoch wirksamer, systemischer Therapieoptionen. Dies beeinflusst auch die Indikationsstellung zu lokalen Therapieverfahren.

Aus unserer Sicht ist der Beschlussentwurf „Aussetzung der Beratung für eine Richtlinie zur Erprobung: Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) von hepatozellulären Karzinomen (HCC)“ nicht zielführend. Im Entwurf wird die weitere Erprobung der SIRT ausgesetzt, da die verfügbaren 4 randomisierten Studien zum Vergleich der TACE mit der SIRT bei HCC keine ausreichende Datenbasis für nicht-Unterlegenheit der SIRT bieten sollen. Eine aktuell rekrutierende randomisierte Studie aus China („MANDARIN“) soll laut Beschlussentwurf Ende 2026 die fehlenden Daten für eine Entscheidung beisteuern.

Diese Einschätzung ist aus methodischen Gründen zurückzuweisen.

1. Die Empfehlung zur Aussetzung der Beratung „Richtlinie Erprobung SIRT“ basiert ausschließlich auf Daten des Vergleichs der SIRT gegen TACE. Die Richtlinie würde aber für die SIRT in allen Stadien gelten, also auch solchen, in denen der Goldstandard nicht die TACE, sondern lokale Ablation/Resektion oder System- bzw. Immuntherapie wären. Auch absehbare künftige Sequenz- und Kombinationsschemata für die lokoregionäre (SIRT + TACE) und die systemische Therapie wären damit ausgeschlossen. Entsprechend ist die Aussetzung zurückzuweisen, da zum Nachteil der Versicherten auch Indikationen jenseits der aktuellen TACE-Indikation betroffen wären. Hier weisen wir nochmals nachdrücklich auf die großen Fortschritte in der Einführung von Multikinase-Inhibitoren und von Immuncheckpoint-Inhibitoren in die Therapie des fortgeschrittenen HCC hin [1, 2, 3].
2. Basis der Begründung zur Aussetzung der Beratung ist die MANDARIN Studie aus China. Die MANDARIN Studie würde bei erfolgreichem Abschluss 2026 weitere 60 Patientinnen und Patienten (Pat.) für eine Kohorte aus dann 5 randomisierten Studien SIRT vs. TACE addieren. Im Beschlussentwurf fehlt ein biostatistischer Beleg, dass die Addition von 60 Pat. aus MANDARIN zu den vorhandenen randomisierten Kohorten aus 4 Studien eine ausreichende statistische Power generieren würde. Die notwendige statistische Power ist auf der Basis öffentlich verfügbarer Daten (www://clinicaltrials.gov) bei grob abweichenden Einschlusskriterien, Endpunkten und der erwarteten Größe der Patientenkohorte nicht zu erwarten.
3. MANDARIN weist methodische Mängel auf:

- a. Der Behandlungsstandard der Studie entspricht nicht internationalen und insbesondere nicht europäischen Standards. Aufgrund der Tatsache, dass mit cTACE ein standardisiertes Vorgehen technisch nicht möglich ist, werden alle aktuellen prospektiven randomisierten TACE-Studien mit Drug eluting microspheres (DEM) durchgeführt. Auch alle, dem GCP-Standard entsprechenden, abgeschlossenen RCT seit 2010 wurden ausschließlich mit DEM als TACE-Technik durchgeführt (www://clinicaltrials.gov). Der TACE-Kontrollarm in MANDARIN ist aufgrund fehlender Standardisierung nicht verwertbar.
- b. Die MANDARIN Studie sieht keine selektive SIRT der Tumore über die Tumerversorgenden Arterien vor. Selektive Applikation der radioaktiven Sphären zeigt ein signifikant höheres Dosis-Uptake im Tumor und führt zu Überlebensvorteilen nach SIRT. Neben geringerem Tumoransprechen durch geringeren Dosis-Uptake im Tumor sind bei unselektiver Behandlung Leberdekompensation und eine erhöhte Frühmortalität zu erwarten [4-6]. Die durch selektive Technik erreichte Effektivität hat zur Inklusion der SIRT in die BCLC Leitlinie geführt [7]. Basis hierfür waren Daten der Legacy Studie bei Pat. BCLC A und B mit selektivem Vorgehen in 96% der Pat. Zusammenfassend ist MANDARIN aus methodischen Gründen nicht für einen validen, versorgungsrelevanten Vergleich geeignet.
- c. Aus Zulassungsgründen hat keines der teilnehmenden Zentren in MANDARIN vorhergehende Erfahrung im Umgang mit SIRT. Entsprechend erklärt sich auch das „run-in“ Design mit zunächst 3 Testpatienten pro Zentrum. Nach 3 Patienten ist die Erfahrung mit der Eingriffstechnik unzureichend und benachteiligt damit potentiell den experimentellen SIRT-Arm.
- d. Primärer Endpunkt von MANDARIN ist TTP (Time to Progression). Die Studie ist nicht gepowert zum Nachweis eines Einflusses auf die Gesamtüberlebenszeit.

Zusammenfassend halten wir den Beschlussentwurf für nicht wissenschaftlich fundiert. Eine umfassende Unterstützung klinischer Studien zur Generierung einer besseren Datenbasis des SIRT-Verfahrens mit belegtem Potential in der Behandlung des HCC ist erforderlich.

Literatur/Referenzen

1. AWMF S3 Leitlinie Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, August 2023. [AWMF Leitlinienregister](#)
2. Cheng AL, Qin S, Ikeda M et al.: Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol 76:862-873, 2022. DOI: [10.1016/j.jhep.2021.11.030](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030)
3. Abou-Alfa G, Lau G, Kudo M et al.: Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. NEJM Evid 2022; 1 (8), published June 6, 2022. DOI: [10.1056/EVIDoa2100070](https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100070)
4. Garin E, Palard X, Rolland Y: Personalised Dosimetry in Radioembolisation for HCC: Impact on Clinical Outcome and on Trial Design. Cancer 12:1557, 2020. DOI: [10.3390/cancers12061557](https://doi.org/10.3390/cancers12061557)
5. Hermann AL, Dieudonné A, Ronot M, Sanchez M et al.: Relationship of Tumor Radiation-absorbed Dose to Survival and Response in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Radioembolization with ⁹⁰Y in the SARAH Study. Radiology 296:673-684, 2020. DOI: [10.1148/radiol.2020191606](https://doi.org/10.1148/radiol.2020191606)

in Kooperation mit weiteren Fachgesellschaften

SIRT bei HCC
Version 29. 10. 2023

6. Ricke J, Schinner R, Seidensticker M et al.: Liver function after combined selective internal radiation therapy or sorafenib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma. J Hepatol 75:1387-1396, 2021. DOI: [10.1016/j.jhep.2021.07.037](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.07.037)
7. Reig M, Forner A, Rimola J et al.: BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol 76:681-693, 2022. DOI: [10.1016/j.jhep.2021.11.018](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Jens Ricke (Klinik und Poliklinik für Radiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München), Prof. Dr. Bernhard Gebauer (Klinik für Radiologie, Charité Universitätsmedizin, Campus Virchow, Berlin), Prof. Dr. Dirk Arnold (Asklepios Tumorzentrum Hamburg) und Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Klinik m. S. für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Charité Universitätsmedizin, Campus Virchow, Berlin) erarbeitet.

Für Rückfragen und Diskussionen stehen wir gern zur Verfügung.



Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter der DGHO

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung: Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) von he- patozellulären Karzinomen (HCC)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist im Rahmen eines Antrags auf Erprobung gemäß §137 e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuches (SGB V) zur Auffassung gelangt, dass der Nutzen der

Selektiven intravaskulären Radionuklidtherapie (SIRT) von hepatozellulären Karzinomen (HCC)

zwar noch nicht hinreichend belegt ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Am 2. Dezember 2021 hat der G-BA beschlossen, Beratungen über eine Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V zur Erprobung dieser Methode aufzunehmen. Umfasst von diesem Beschluss sind Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladierbarem HCC im BCLC-Stadium A oder B (Abk. für Barcelona Clinic Liver Cancer), die entweder bereits Transplantationskriterien erfüllen und mittels SIRT oder Transarterieller Chemoembolisation (TACE) auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden sollen (Bridging) oder die Transplantationskriterien nicht erfüllen und bei denen grundsätzlich eine Chance besteht, mittels SIRT oder TACE Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging). Eine Beschränkung auf eine bestimmte Art von Mikrosphären bei der SIRT erfolgte nicht.

Im Rahmen seiner Beratungen hat der G-BA die fünf nachfolgend aufgeführten randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) zur beratungsgegenständlichen Methode identifiziert:

- Studie TRACE (NCT01381211),
- Studie Pitton 2015 (NCT01798160),
- Studie PREMIERE (NCT00956930.),
- Studie SIRTACE (NCT00867750),
- Studie MANDARIN (NCT05016245).

Auf Basis der Ergebnisse aus den bereits vorliegenden Studien Trace, Pitton 2015, PREMIERE und SIRTRACE ist nicht erwartbar, dass im Rahmen einer Nutzenbewertung mit hinreichender Sicherheit abgeleitet werden kann, dass die SIRT einen mindestens vergleichbaren Nutzen wie die TACE (Transarterielle Chemoembolisation) aufweist.

Auf Grundlage des Studienprotokolls und Registereintrages zur laufenden MANDARIN-Studie erscheint dem G-BA mit Blick auf die Angaben zu Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und Endpunkten die Studie grundsätzlich geeignet zu sein, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Es ist erwartbar, dass die MANDARIN-Studie die noch vorhandene Wissenslücke zum Nutzen der Methode schließen kann, indem ihre Ergebnisse bei einer metaanalytischen Auswertung mit den Ergebnissen der vier RCTs (Trace, Pitton 2015, PREMIERE, SIRTRACE) grundsätzlich eine präzisere Schätzung des Gesamteffekts und damit in der Gesamtschau den Nutzen der

Fragebogen



beratungsgegenständlichen Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben. Sofern dies bejaht werden kann, würde eine durch den G-BA initiierte Erprobungsstudie nicht mehr erforderlich sein.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen.

Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (siehe Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, den Fragebogen als Word-Dokument und alle weiteren Unterlagen als PDF-Dokumente per E-Mail an erprobung137e@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe Ihrer Einschätzung endet am 14. Dezember 2022

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

Funktion des Einschätzenden

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

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)

Fragebogen

Studienlage	Einschätzung
1. Sind Ihnen weitere laufende Studien zum Einsatz der SIRT bei HCC über die vom G-BA oben genannten hinaus bekannt?	Siehe Anlage 1+2, Seite 6-8; (die Studien 15 und 16 im Anhang 2 in Klammern sind Studien zur SIRT bei resektablem HCC)
2. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum die MANDARIN-Studie mit Blick auf die Studienpopulation, Prüfintervention, Vergleichsintervention und den Endpunkten nicht geeignet ist, relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern?	Die MANDARIN Studie ist eine single-center Studie an Chinesischen Patienten mit nicht operablem HCC. Chinesische Patient*innen haben als zugrunde liegende Lebererkrankung meist eine chronische virale Hepatitis (HBV, HCV) Infektion, daher werden diese Ergebnisse nur eingeschränkt auf eine europäische Population übertragbar sein.
3. Sind Ihnen Gründe bekannt, warum mit Vorliegen der Ergebnisse aus den oben genannten Studien in der Gesamtschau keine abschließende Einschätzung des G-BA zum Nutzen der Methode möglich wäre?	Nein, diese Gründe sind nicht bekannt
Medizinische Notwendigkeit	Einschätzung
4. Wie schätzen Sie die Relevanz der Anwendung der SIRT in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit HCC ein?	Die Indikation zur SIRT ergibt sich aus der unilobulären Multifokalität der HCC-Herde. Im Gegensatz zum unifokalen HCC-Herd ist die SIRT der TACE in diesen Fällen überlegen. In der Durchführung hat die SIRT den Vorteil, dass eine einmalige Durchführung (nur in seltenen Fällen max. 2x) ausreicht und hat somit Vorteile gegenüber TACE in Bezug auf Wirtschaft-

Fragebogen

	<p>lichkeit und Patientenkomfort. Das Risikoprofil im Vergleich zu systemischer Therapie mit Sorafenib ist günstiger (Chow et al J Clin Oncol 2018;36:1913-1921)</p> <p>Ergänzende Literatur im Literaturverzeichnis</p>
Voraussetzung und Anwendung	Einschätzung
<p>5. Welche Voraussetzungen wie z.B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen müssen aus Ihrer Sicht für die Anwendung der SIRT zur Behandlung von HCC erfüllt sein?</p>	<p>Indikationsstellung und Durchführung der SIRT beim HCC sollte an einem Zentrum erfolgen, in der erfahrene interventionelle Radiologen, Nuklearmediziner, Hepatologen und Leberchirurgen in regelmäßigen interdisziplinären Fallkonferenzen Entscheidungen treffen. Der ideale Rahmen ist hier die Falldiskussion in den onkologischen Boards zertifizierter, viszeralonkologischer Zentren. Idealerweise sollten diese Zentren entweder selbst ein Lebertransplantationszentrum sein oder in Kooperation mit einem Lebertransplantationszentrum stehen.</p>
Sonstige Aspekte	Einschätzung
<p>6. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.</p>	<p>In Deutschland gibt es ca. 9.500 Neudiagnosen des HCC, es werden ca. 250 Lebertransplantation pro Jahr wegen HCC durchgeführt. Aufgrund der häufigen Assoziation von HCC und Leberzirrhose qualifizieren sich viele Patienten nicht für eine Leberresektion. Daneben kommen aber auch zahlreiche Patienten aufgrund verschiedener Gründe nicht für eine Lebertransplantation in Frage (Alter, Komorbidität, fortgesetzter Alkoholabusus). Eine Beschränkung von SIRT auf Patienten auf der Warteliste</p>

Fragebogen

	<p>zur Lebertransplantation würde diese Therapie der Mehrzahl von Patienten mit nicht-operablem, auf die Leber beschränkten HCC vorenthalten. NB: nach einem Downstaging innerhalb Mailand Kriterien sind in Deutschland derzeit keine SE-Punkte für die Lebertransplantationsallokation möglich.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ANLAGE 1 folgt auf Seite 6

ANLAGE 2 folgt auf Seite 7/8

Fragebogen

ClinicalTrials.gov Search Results 12/13/2022

Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions	Locations
Combined Y-90 Selective Internal Radiation Therapy (Y-90 SIRT) and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC)	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> Hepatocellular Carcinoma (HCC) Unresectable Hepatocellular Carcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Yttrium-90 Device: Selective Internal Radiation Therapy Radiation: Stereotactic Body Radiation Therapy Diagnostic Test: PET/CT Device: Therasphere 	<ul style="list-style-type: none"> University of Michigan Rogel Cancer Center, Ann Arbor, Michigan, United States
Multinational Phase II Trial to Compare Safety and Efficacy of SIRT (Y-90 Resin Microspheres) Followed by Atezolizumab Plus Bevacizumab vs SIRT (SIRT-Y90) Followed by Placebo in Locally Advanced HCC Patients	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> Combination Product: SIRT-Y90 with Atezolizumab + Bevacizumab Combination Product: SIRT-Y90 with Placebo (IV) 	<ul style="list-style-type: none"> National University Hospital, Singapore, Singapore National Cancer Centre Singapore, Singapore, Singapore
Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab in Combination With Either Y-90 SIRT or TACE for Intermediate Stage HCC With Pick-the-winner Design	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> Hepatocellular Carcinoma Non-resectable 	<ul style="list-style-type: none"> Drug: Tremelimumab Drug: Durvalumab Procedure: Y-90 SIRT Procedure: TACE 	<ul style="list-style-type: none"> Hannover Medical School, Hanover, Germany Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck, Lübeck, Germany
Evaluating the Effects of Selective Treatment Utilizing Flex-dosing for Unresectable HCC With Y90 SIR-Spheres	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> Hepatocellular Carcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> Procedure: SIRT with Y-90 resin microspheres 	<ul style="list-style-type: none"> Methodist Dallas Medical Center, Dallas, Texas, United States
Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) Using SIR-Spheres® Y-90 Resin Microspheres on DoR & ORR in Unresectable Hepatocellular Carcinoma Patients	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> Unresectable Hepatocellular Carcinoma BCLC Stage A Hepatocellular Carcinoma BCLC Stage B Hepatocellular Carcinoma BCLC Stage C Hepatocellular Carcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> Device: Resin microspheres containing yttrium-90 (Y-90) 	<ul style="list-style-type: none"> Providence Holy Cross Medical Center, Mission Hills, California, United States Stanford University, Stanford, California, United States Miami Cardiac and Vascular Institute at Baptist Hospital, Miami, Florida, United States Emory University Hospital Midtown, Atlanta, Georgia, United States Northwestern University, Chicago, Illinois, United States University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas, United States Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, United States Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts, United States University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, United States Wake Forest Baptist Health, Winston-Salem, North Carolina, United States and 6 more
BOLD MRI and FMISO PET for the Assessment of Hypoxic Tumor Microenvironment in Patients With Oligometastatic Liver Cancer Undergoing Yttrium-90 Selective Internal Radiation Therapy	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> BCLC Stage A Hepatocellular Carcinoma BCLC Stage B Hepatocellular Carcinoma BCLC Stage C Hepatocellular Carcinoma Hepatocellular Carcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> Other: 18F-Fluoromisonidazole Procedure: Biopsy Procedure: Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Procedure: Positron Emission Tomography 	<ul style="list-style-type: none"> Emory University Hospital/Winship Cancer Institute, Atlanta, Georgia, United States
TILA-TACE in Treatment of Hepatocellular Carcinoma	Recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> Tumor Response Rate Overall Survival 	<ul style="list-style-type: none"> Procedure: TILA-TACE treatment 	<ul style="list-style-type: none"> The Second affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang, China
Holmium-166 Transarterial Radioembolization in Unresectable, Early Stage Hepatocellular Carcinoma	Not yet recruiting	No Results Available	<ul style="list-style-type: none"> Hepatocellular Carcinoma 	<ul style="list-style-type: none"> Device: Holmium-166 treatment Device: Holmium-166 work-up 	

Fragebogen



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Anlage 2: Ergänzende Studien in ClinicalTrials.gov. registriert (Search results 26.10.2023)

	Study number / Short Title	Title	Status	Conditions	Interventions	Locations	Sponsor
9	NCT05992584 MIIR-14 (Len-Sin-SIRT)	Lenvatinib, Sintilimab Plus Y-90 Selective Internal Radiation Therapy for Patients With Unresectable Intermediate-advanced Hepatocellular Carcinoma: a Prospective, Single-center, Single Arm Trial	Recruiting	Unresectable HCC (BCLC B/C)	Drug: Lenvatinib, sintilimab plus SIRT	Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangdong, China	Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangdong, China
10	NCT05967143 STX2501	Observational Study to Assess Real-World Outcomes in Patients With Unresectable Liver Tumors Initiating Treatment With SIR-Spheres (Y-90 Resin Microspheres) (SIRtain Registry)	Recruiting	Unresectable HCC Unresectable CRLM	Device: SIRT	Frankreich: Clichy, Cedex Creteil, Paris Pierre-Benite, Rhône Spanien: Madrid Valencia UK: Kings College, London Hammersmith London Manchester	Sirtex Medical
11	NCT05957640 CHANCE2303-NRT6003-HCC	Yttrium-90 Carbon Microspheres in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Multicentre, Prospective, Open-label, Single-arm Trial	Recruiting	Unresectable HCC	Combination Product: Yttrium-90 carbon microspheres SIRT	Nanjing, China	Zhongda Hospital
12	NCT05797870 2020-003250-72 (EudraCT Number)	Efficacy Evaluation of 188Re-SSS Lipiodol Selective Internal Radiation Therapy of Non Operable Hepatocellular Carcinoma Patients, a Phase II Study	Not yet recruiting		Combination Product: Selective Internal Radiation Therapy with 188Re-SSS lipiodol	Not yet defined	Center Eugene Marquis

Fragebogen

13	NCT04069468 BTG-007996-01/ (PROACTIF)	A Prospective, Post Approval, Multiple Centre, Open-Label, Non-Interventional, Registry Study to Evaluate Effectiveness of TheraSphere® in Clinical Practice in France	Recruiting	HCC CRLM iCC	Device: TheraSphere	Frankreich (30 Zentren)	Boston Scientific Corporation
14	NCT05705791	Clinical Investigation Evaluating Safety and Efficacy of Selective Intra-arterial 166Holmium Radiation Therapy in Combination With Atezolizumab and Bevacizumab for Non Resectable Hepatocellular Carcinoma (HOLMBRAVE)	Recruiting	Non-resectable HCC	Approved first line systemic therapy: Atezolizumab (1200mg Q3W, IV) with Bevacizumab (15mg/kg Q3W, IV) Device: QuiremSpheres	Frankreich: Clichy Montpellier Nantes Villejuif	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris
(15)	NCT05994859 MIIR-15	Y-90 Selective Internal Radiation Therapy for Potentially Resectable Hepatocellular Carcinoma: a Prospective, Single Arm Trial	Recruiting	Potentially resectable HCC	Procedure: SIRT (1-2x)	Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangdong, China	Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangdong, China
(16)	NCT05701488	A Phase 1 Neoadjuvant Trial of Selective Internal Yttrium-90 Radioembolization (SIRT) With Tremelimumab and Durvalumab (MEDI4736) for Resectable Hepatocellular Carcinoma	Recruiting	Resectable HCC	Drug: Durvalumab Drug: Tremelimumab Device: SIRT	Boston, Massachusetts, USA	Jiping Wang, MD, PhD, Dana-Farber Cancer Institute

Fragebogen



Literaturverzeichnis:

Hao Zeng, Chengyuan Zhou, Xiaojing Chen, Lanxin Hu, Ke Su, Lu Guo, Yunwei Han. Comparison of the efficacy and safety of selective internal radiotherapy and sorafenib alone or combined for hepatocellular carcinoma: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2023 Oct;23(6):2141-2150. doi: 10.1007/s10238-023-00997-3.

Manuel de la Torre-Aláez, Ana Matilla, Maria Varela, Mercedes Iñarrairaegui, Maria Reig, Jose Luis Lledó, Juan Ignacio Arenas, Sara Lorente, Milagros Testillano, Laura Márquez, Leonardo Da Fonseca, Josep maria Argemí, Carlos Gómez-Martin, Macarena Rodriguez-Fraile, Jose I Bilbao, Bruno Sangro. Nivolumab after selective internal radiation therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma: a phase 2, single-arm study. *J Immunother Cancer* 2022 Nov;10(11):e005457. doi: 10.1136/jitc-2022-005457.

Timothy Wai Ho Shuen, Marianna Alunni-Fabroni, Elif Öcal, Peter Malfertheiner, Moritz Wildgruber, Regina Schinner, Maciej Pech, Julia Benckert, Bruno Sangro, Christiane Kuhl, Antonio Gasbarrini, Pierce Kah Hoe Chow, Han Chong Toh, Jens Ricke. Extracellular Vesicles May Predict Response to Radioembolization and Sorafenib Treatment in Advanced Hepatocellular Carcinoma: An Exploratory Analysis from the SORAMIC Trial. *Clin Cancer Res* 2022 Sep 1;28(17):3890-3901. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0569.

Richard F Pollock, Victoria K Brennan, Suki Shergill, Fabien Colaone. A systematic literature review and network meta-analysis of first-line treatments for unresectable hepatocellular carcinoma based on data from randomized controlled trials. *Expert Rev Anticancer Ther* 2021 Mar;21(3):341-349. doi: 10.1080/14737140.2021.1842204.

Marino Venerito, Maciej Pech, Ali Canbay, Rossella Donghia, Vito Guerra, Gilles Chatellier, Helena Pereira, Mihir Gandhi, Peter Malfertheiner, Pierce K H Chow, Valérie Vilgrain, Jens Ricke, Gioacchino Leandro. NEMESIS: Noninferiority, Individual-Patient Metaanalysis of Selective Internal Radiation Therapy with ⁹⁰Y Resin Microspheres Versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Nucl Med* 2020 Dec;61(12):1736-1742. doi: 10.2967/jnumed.120.242933.

Fragebogen



Daniel H Palmer, Neil S Hawkins, Valérie Vilgrain, Helena Pereira, Gilles Chatellier, Paul J Ross. Tumor burden and liver function in HCC patient selection for selective internal radiation therapy: SARAH post-hoc study. *Future Oncol* 2020 Jan;16(1):4315-4325. doi: 10.2217/fon-2019-0658.

Jens Ricke, Heinz Josef Klümpen, Holger Amthauer, Irene Bargellini, Peter Bartenstein, Enrico N de Toni, Antonio Gasbarrini, Maciej Pech, Markus Peck-Radosavljevic, Peter Popovič, Olivier Rosmorduc, Eckart Schott, Max Seidensticker, Chris Verslype, Bruno Sangro, Peter Malfertheiner. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2019 Dec;71(6):1164-1174. doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.006.

Jingwen Zou, Weiliang Zhu, Hui Meng, Peng Luo, Jian Zhang. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy versus sorafenib for intermediate-locally advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019 Mar;13(3):271-279. doi: 10.1080/17474124.2019.1570135.

Wortprotokoll



Gemeinsamer
Bundesausschuss

einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V: Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie beim hepatozellulären Karzinom (ER-21-003)

Vom 9. November 2023

Vorsitzende:	Frau Dr. Lelgemann
Beginn:	11:00 Uhr
Ende:	11:56Uhr
Ort:	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschuss Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Bundesverband Medizintechnik (BVMed)
Herrn Prof. Dr. Jens Ricke
Herrn Dr. Ulrich Graf

DGf Nuklearmedizin (DGN)
Herr Prof. Dr. med. Michael Kreißl
Herr Prof. Dr. med. Christian la Fougère

Dt. Röntgengesellschaft (DRG)
Herr Prof. Dr. med. Ralf-Thorsten Hoffmann
Herr Prof. Dr. Frank Wacker

Deutsche Leberstiftung
Frau Priv. Doz. Dr. Ursula Ehmer

Sirtex Medical Europe GmbH
Herr Steffen Kruse
Herr Dr. Thomas Lincke

Boston Scientific Medizintechnik GmbH
Herr Dr. Holger Sirges
Herr Wolfgang Bückmann

Terumo Europe NV vertreten durch Inspiring Health
Herr Viktor Makowski
Frau Lisa Koller

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)
Herr Prof. Dr. med. Dirk Arnold

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

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Einen schönen guten Morgen! Ich darf Sie zu unserer mündlichen Anhörung im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses begrüßen. Mein Name ist Monika Lelgemann, ich bin die Vorsitzende dieses Unterausschusses, und ich stelle jetzt die Teilnehmer, die sich zu dieser mündlichen Anhörung angemeldet haben, vor:

Und zwar Herr Prof. Ricke und Dr. Graf für den Bundesverband Medizintechnik. Dann für die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin Herr Prof. Kreißl und Herr Prof. la Fougère. Für die Deutsche Röntgengesellschaft Herr Prof. Hoffmann und Herr Prof. Wacker. Dann für die Deutsche Leberstiftung Frau Dr. Ehmer! Für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie Herr Prof. Arnold – er ist nicht da. Für Sirtex Medical Europe GmbH Herr Kruse und Herr Dr. Lincke. Dann für Boston Scientific Herr Dr. Sirges und Herr Bückmann. Und für Terumo Europe vertreten durch Inspiring Health Herr Makowski und Frau Koller – schönen guten Morgen!

Ich begrüße alle Anwesenden zu unserer mündlichen Anhörung zu unserer

Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V: Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie beim hepatozellulären Karzinom (ER-21-003)

Das Verfahren geht ursprünglich auf einen Antrag auf Erprobung, den wir erhalten haben, zurück.

Einige Vorbemerkungen: Wir erzeugen von dieser Anhörung eine Aufzeichnung, um daraus ein Wortprotokoll zu erzeugen; das zu Ihrer Information.

Dann die technische Information, dass unser Videosystem heute etwas eingeschränkt ist, sodass ich Sie nicht wie sonst bitte, sich über den Chat zu melden, sondern Sie bitte, dieses Handsymbol benutzen, wir versuchen dann, eine Teilnehmerliste zu führen. Auch die Kameraführung hier im Raum funktioniert nicht richtig, aber wir sind zuversichtlich, dass wir das trotzdem gut hinkriegen.

Zum Inhaltlichen: Ich möchte mich sehr herzlich für Ihre Stellungnahmen bedanken, die wir aufmerksam gelesen haben. Wir haben auch aufmerksam mitgenommen, dass eigentlich niemand mit unserem Beschlussvorschlag einverstanden ist, nämlich auf eine laufende Studie, die MANDARIN-Studie, zu warten. Insofern ist uns dieser mündliche Austausch heute sehr wichtig, damit wir nicht am Ende eine nicht zielführende Regelung für dieses Verfahren treffen. Bitte beschränken Sie sich heute auf die wesentlichen Inhalte, damit wir in den Austausch treten können zu möglichen Alternativen respektive Bedenken Ihrerseits.

Dann beginnen wir mit der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Herr Prof. Kreißl.

Herr Prof. Kreißl (DGN): Vielen Dank. Ich möchte zunächst auf unsere Stellungnahme verweisen. Sie sind sagten schon, dass wir die Aussagekraft der MANDARIN-Studie im Hinblick auf die Erprobung sehr eingeschränkt sehen. Die Gründe sind in unserer Stellungnahme vermerkt.

Was vor allem kritisch zu sehen ist, ist der allgemeine Terminus „SIRT bei HCC“, denn sowohl mit Beantragung als auch in der MANDARIN-Studie ist es so, dass ja nur ein Teilbereich der Anwendung der SIRT oder der Radioembolisation beim HCC gedeckt wird und diese Nennung der Titel doch für einige Verwirrung sorgt und auch klinisch zu Problemen führt, auf die der Kollege nachher im Hinblick auf den Medizinischen Dienst eingehen wird, der da den weiten Titel versteht und sagt „Okay, da ist eine Erprobungsstudie, die plant auch andere Tumorstadien als A und B, also auch C, was dann zu gewissen Problemen führt.“

Wichtig von unserer Seite ist: MANDARIN wird keine zusätzlichen Informationen liefern.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Prof. Kreißl. Dann kommen wir zur Deutschen Röntgengesellschaft, Herr Prof. Wacker.

Herr Prof. Wacker (DRG): Der Kollege aus der Nuklearmedizin hat es schon gesagt: Was uns besonders berührt, ist die Verallgemeinerung SIRT bei HCC. Ein guter Vergleich ist Chemotherapie bei Brustkrebs. Ich glaube, jedem ist klar, dass es so allgemein nicht sein kann. Diese Verallgemeinerung ist deshalb problematisch, weil der Medizinische Dienst in einigen Bundesländern das bereits zum Anlass genommen hat, um den Wert der SIRT bzw. der Radioembolisation anzuzweifeln. Ich spreche für das größte Transplantationszentrum in Deutschland, wir würden damit unseren Patienten eine wesentliche – gerade den Patienten, die auf eine Transplantation warten – Therapieoption verweigern.

Das heißt, das Wichtigste wäre aus unserer Sicht: Wir führen den Titel zurück auf den Antrag und der Antrag lautet ja ursprünglich von Terumo „Bridging bei HCC“. Das ist eine sehr, sehr viel kleinere Kohorte, und dann wäre der Schaden begrenzt, den man dadurch auslöst. Alles andere ist, glaube ich, schon gesagt und geschrieben.

Dass wir grundsätzlich die MANDARIN-Studie als nicht geeignet sehen, ist klar. Wir wissen, dass in der asiatischen Bevölkerung Hepatitis B prädominant ist und die Patienten sehr viel aggressivere Tumoren haben. Das heißt, wir erwarten nicht, dass die Zahlen, die in Asien generiert werden, Aussagekraft für die europäische oder deutsche Bevölkerung erzeugen. Das ist der Inhalt, das steht auch in der schriftlichen Begründung.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Haben Sie Ergänzungen, Herr Prof. Hoffmann?

Herr Prof. Hoffmann (DRG): Nein, ich kann mich dem anschließen. Das stimmt mit dem von der Deutschen Röntgengesellschaft überein.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann die Deutsche Leberstiftung, Frau Dr. Ehmer.

Frau Dr. Ehmer (Deutsche Leberstiftung): Herzlichen Dank. Ich spreche jetzt mal nicht von den technischen Aspekten, ich bin auch nur fürs HCC hauptsächlich zuständig. Ich denke, die Radioembolisation hat auch für andere Tumorentitäten durchaus eine Berechtigung. Allein für HCC-Betroffene ist es unterschiedlich, es hängt von Tumorgröße und Lokalisation ab. Allein das Stadium BCLC B ist so heterogen von der Leber her, dass es ganz andere Indikationen teilweise gibt zwischen Radioembolisation und Chemoembolisation. Es gibt Überlappungen, aber ich denke, das zu vergleichen, ist sehr schwierig möglich.

Bei großen Tumoren wird man in unserem Zentrum eher die SIRT nehmen, bei kleinen eher die Chemoembolisation. Es geht immer darum, gesundes Lebergewebe maximal zu schonen und die maximale Dosis in den Tumor zu bringen. Ich denke, man muss sehr individualisiert immer die geeignetste Therapie auswählen, und diese beiden Therapien sind aus unserer Sicht nicht vergleichbar. Deshalb ist auch die MANDARIN-Studie sehr kritisch zu sehen zusätzlich zu dem unterschiedlichen Patientenkollektiv.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Wobei ich noch mal darauf aufmerksam mache: Wir haben einen Antrag auf Erprobung erhalten. – Dann der Bundesverband Medizintechnik, Herr Prof. Ricke.

Herr Prof. Ricke (BVMed): Vielen Dank für die Gelegenheit, heute hier sprechen zu können. Es gibt mehrere Ebenen: Das eine ist das, was die Experten jetzt offensichtlich sehr aufgerüttelt hat: wir beantragen Bridging für Transplantation TACE gegen SIRT. Und es wird verallgemeinert auf das Verfahren Radioembolisation bei HCC in allen Stadien. Das ist das, was uns aufscheucht, das betrifft aber auch die Reaktionen, die Erprobungsverfahren vielleicht mehr, vielleicht weniger. Dass die MANDARIN-Studie aus unserer Sicht grundsätzlich

ungeeignet ist, ist alles niedergelegt. Ich würde noch ergänzen: Die Biostatistik fehlt, um sagen zu können, dass es in irgendeiner Form im Stadium BCLC B zusätzliche Informationen bzw. einen zusätzlichen Wert geben würde, wenn man auf MANDARIN wartet.

Das andere ist: Wir haben Bridging für Transplantationen im Sinn. Da gibt es ganz hervorragende Daten, Phase-II-Daten, wonach die SIRT gegenüber der TACE im Bridging Vorteile bieten könnte. Genau das ist der Punkt. Diese Studie – das gerät sehr schnell in Vergessenheit – hatte einen erheblichen Wert für unsere Patienten. Und um ganz ehrlich zu sein: Wir fragen seit 20 Jahren nach diesem Studienformat. Wir glauben, dass die Berechtigung hier groß ist.

Im Gesamtkontext noch mal die klare Formulierung: Die Verallgemeinerung, dass das jetzt für das gesamte HCC gilt, ist ausgeschlossen, weil die Heterogenität des HCCs insgesamt, nicht nur im Stadium BCLC B, noch ganz andere Behandlungsoptionen offenlässt, die Radioembolisation einschließend, alles noch unerprobt, und es braucht die Erprobung der Radioembolisation in unterschiedlichen Stadien.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Haben Sie Ergänzungen, Herr Dr. Graf?

Herr Dr. Graf (BVMed): Nein, habe ich nicht.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann gebe ich weiter an Sirtex Medical Europe GmbH, Herr Dr. Kruse.

Herr Dr. Kruse (Sirtex Medical Europe GmbH): Vielen Dank. Vielem kann ich mich anschließen, insbesondere der Kritik an der MANDARIN-Studie. Ich möchte hervorheben, was wir in unserer Stellungnahme geschrieben haben: dass wir ebenfalls diese Verallgemeinerung SIRT und HCC kritisieren. Was ich anfügen möchte, sind einige Zahlen: Die SIRT in Deutschland wird in vielen verschiedenen Entitäten durchgeführt, wovon ca. 1/3 nur das HCC ist. Aus Registerstudien ist ersichtlich, dass sich ca. 60 % der behandelten HCC-Patienten mit der SIRT im BCLC C-Stadium befinden. Das heißt, es bleiben maximal 40 % der HCC-Patienten und nur 14 % aller SIRT-Patienten in Deutschland übrig, die überhaupt theoretisch von dieser Erprobung betroffen sein könnten.

Es wurde schon gesagt, dass das Stadium BCLC B sehr heterogen ist, wo längst nicht alle Patienten mit der Intention des Bridging zur Transplantation behandelt werden. Das bedeutet: Wenn wir bei SIRT und HCC fragen, wie groß der Anteil dieses Erprobungsantrags ist, würde ich antworten: maximal 10 bis 15 %. Ich plädiere auch dafür, diesen Titel noch mal zu konkretisieren, um die Unsicherheit in der Versorgung zu beseitigen, worum es in diesem Antrag überhaupt geht und welche Patienten konkret nicht davon erfasst sind. – Danke schön.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Gibt es Ergänzungen, Herr Dr. Lincke?

Herr Dr. Lincke (Sirtex Medical Europe GmbH): Ich schließe mich den Vorrednern an. Ich kann aus der Praxis berichten – ich bin am Universitätsklinikum in Leipzig tätig, in der Nuklearmedizin –, dass wir größten Wert auf Konkretisierung legen. Wir behandeln überwiegend HCC-Patienten, das ist vielleicht etwas untypisch, wenn man die Gesamtbehandlungslandschaft betrachtet. Und von diesen Kriterien, BCLC A- und -B-Stadium, werden bei uns maximal 20 % der Behandlungen erfasst.

Was uns besonders aufstößt, ist, dass wir jetzt vom Medizinischen Dienst Rückmeldungen bekommen. Es werden also Behandlungen abgelehnt mit Hinweis darauf, dass das HCC in Gänze von diesem Beschluss des G-BA betroffen wäre. Und der Medizinische Dienst hat jetzt in einem Gutachten sogar abgelehnt, die Potenzialkriterien, die ansonsten immer geprüft wurden für eine Behandlung dieser Art, überhaupt zu prüfen.

Wie gesagt, es gibt dieses Verfahren, das betrifft HCC und man wartet jetzt auf die MANDARIN-Studie. Wir werden uns da wehren in Form einer Klage. Das zeigt, dass das Verständnis nicht dafür da ist, was eigentlich inhaltlich im Detail darin steht. Deswegen auch von uns, aus der

Klinik, der Hinweis, falls möglich, bitte unbedingt eine Konkretisierung vorzunehmen und dass der Titel am besten Erwähnung findet, dieses wirklich eingeschränkten Patientenkollektivs, das da betrachtet wird. – Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herzlichen Dank für die Ergänzung und die Verdeutlichung. – Dann gebe ich weiter an Boston Scientific, Herr Bückmann.

Herr Bückmann (Boston Scientific Medizintechnik GmbH): Was die medizinischen Aspekte angeht, kann ich mich allen Vorrednern anschließen, das wird sich vielleicht in der Diskussion noch etwas herauskristallisieren, dass SIRT bei HCC eigentlich niemals in einer einzelnen Studie betrachtet werden kann und auch die Versorgung von Patienten gefährdet, sollte dieser Text so stehen bleiben, wie wir von Herrn Dr. Lincke gehört haben.

Ich möchte aber auch die Verfahrensordnung ansprechen. Wir waren als Yttrium-90-Radioembolisation sehr überrascht, dass das hier subsumiert wurde. Es gab ja einen Antrag der Industrie mit einem anderen Strahlenemitter, der neu war. Wir haben bereits einen spezifischen OP-Schlüssel seit 2012 und sind seit 10 Jahren in der Behandlung von Patienten mit der Radioembolisation in Deutschland. Da würde ich einfach mal bitten – und zwar nicht nur für dieses Verfahren, sondern für alle Verfahren –, dass mal überprüft wird, ob wirklich bereits lange in der stationären Versorgung bestehende Verfahren in solchen 137er-Assessments überhaupt subsumiert werden sollen. Ich schätze, da könnte nachgebessert werden. Es wird ja auch sehr auf die vertragsärztliche Versorgung hingewiesen, bei der am Anfang geprüft wird, ob es da schon entsprechende Verfahren gibt. Man muss hier vielleicht noch die stationäre Versorgung hinzuziehen, denn es gibt viele Verfahren wie die Radioembolisation, die aus Strahlenschutzverordnungen nur stationär stattfinden können.

Und: Ich glaube, dass unterschiedliche Strahlenemitter – das ist in der Strahlentherapie insgesamt so – unterschiedliche Ergebnisse zeitigen. Ich finde es überraschend, dass dann alles in einen Topf geschmissen wird. – Herr Dr. Sirges, haben Sie noch Anmerkungen?

Herr Dr. Sirges (Boston Scientific Medizintechnik GmbH): Nein, ich glaube, das fasst das gut zusammen. Danke.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Die Kritik an unserer Verfahrensordnung hatten Sie auch schriftlich dargelegt. – Dann gebe ich zunächst weiter an Terumo Europe vertreten durch Inspiring Health. Herr Makowski.

Herr Makowski (Terumo Europe NV vertreten durch Inspiring Health): Ich kann mich den Vorrednern anschließen, möchte nur sagen: Auch Terumo unterstützt als Antragsteller ausdrücklich den Wunsch der Fachgesellschaften nach einer Klarstellung und eine Interpretationshilfe bezüglich der antragsgegenständlichen Methode. Es ist so, dass der Methodenbegriff des Gemeinsamen Bundesausschusses und des IQWiG etwas vom umgangssprachlichen Methodenbegriff abweicht. Das sorgt immer wieder für Verwirrung, wie wir gerade gehört haben. Insofern: Das kann man im Titel machen, das kann man vielleicht auch über eine getrennte Interpretationshilfe machen. Das würde uns sehr am Herzen liegen. Ansonsten: In Sachen MANDARIN-Studie und Ähnlichem ist bereits alles gesagt. – Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Ich glaube, jetzt hatten alle Gelegenheit, ein Statement abzugeben, sodass ich jetzt unsere zugeschalteten Gäste frage: Gibt es Ergänzungswünsche? Ansonsten könnte ich die Runde für Fragen aus dem Kreis des Unterausschusses öffnen. – Ergänzungswünsche scheint es nicht zu geben. Gibt es Fragen aus dem Unterausschuss? – Herr Adam, bitte.

Herr Dr. Adam (KBV): Schönen guten Tag! Vielen Dank für Ihre schriftlichen Stellungnahmen und die mündlichen Vorträge. Frau Lelgemann hatte eingangs erwähnt, dass wir uns damit bereits beschäftigt haben. Und Sie haben jetzt vorgetragen, wie viel Irritation und Verwirrung offenbar unser bisheriges Beschlussvorhaben bei Ihnen auslöst. Das war von uns nicht so intendiert.

Am Anfang des gesamten Verfahrens stand ein Erprobungsantrag. Das heißt, das Verfahren ist von einem Medizinproduktehersteller ausgelöst worden. Dem haben wir uns angenommen und sind jetzt in der Situation, dass wir die Frage – das ist gesetzlich vorgegeben – beantworten müssen, ob die Methode einen Nutzen hat. Da haben wir uns unter Einbeziehung des IQWiG die Studienlage angeguckt – die bisherigen 4 RCTs sind schon in den tragenden Gründen dargestellt, auch bewertet und eingestuft – und sind zu dem Ergebnis gekommen, dass uns noch ein kleiner Mosaikbaustein fehlt, um abschließend diese Fragestellung, die auch in den tragenden Gründen benannt ist, zu beantworten.

Wir waren eigentlich der Auffassung, dass wir hier ein eher pragmatisches Vorgehen gewählt haben. Wir haben unterschiedliche Radionuklidverfahren gemeinsam betrachtet, um Evidenz bündeln zu können und die Evidenzkörper anzureichern. Wir wussten auch darum, dass die MANDARIN-Studie nicht hundertprozentig passt und Schwierigkeiten bestehen. Aber um für uns diese letzte Evidenzlücke mit den letzten fehlenden Patienten zu schließen, hielten wir es für einen pragmatischen Ansatz zu sagen: Wir führen keine eigene Erprobungsstudie durch, sondern wir warten auf die Studie aus China und prüfen am Ende, ob das Gesamtergebnis unter Berücksichtigung der bereits vorliegenden 4 RCTs, diese weiteren RCTs, am Ende vielleicht reicht, um eine Aussage treffen zu können. Es gibt natürlich auch biostatistische Hintergedanken dazu, wie das dann gelingen kann. Das IQWiG hat berechnet, ob das damit gelingen kann, das liegt Ihnen nicht vor, das haben wir in den tragenden Gründen nicht dargestellt. Aber da gibt es schon eine biostatistische Ratio, das zu machen.

Ich wollte Ihnen diesen Hintergrund noch mal darlegen und fragen, ob man vor dem Hintergrund dieser Einordnung möglicherweise diesen pragmatischen Weg beschreiten könnte, auf die MANDARIN-Studie zu warten.

Sie haben dann noch kritisiert, dass wir in der Aussetzung sehr generisch den Titel SIRT bei HCC verwendet haben. Da kann ich Ihnen sagen, dass es uns um diese spezifische Fragestellung „Bridging oder Downstaging?“ geht und wir das auch konkretisieren können. Also wenn das in der Versorgung Irritationen bereitet, würden wir das klarstellen.

Ich habe jetzt eigentlich eher erläutert, wollte Ihnen aber das gern einmal nahebringen, wie wir da gedanklich herangegangen sind und woher das ganze Verfahren kommt. Ich würde gern wissen, ob Sie das jetzt besser nachvollziehen können und es möglicherweise doch pragmatischer ist, auf die MANDARIN-Studie zu warten.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Adam, das war sehr hilfreich. Vielleicht können wir weitermachen mit den Erläuterungen, Ihnen allen liegen ja unsere tragenden Gründe vor, in denen die Beschreibung der Methode im ersten Absatz enthalten ist. Ich verlese das jetzt hier bewusst noch mal, auch mit der Frage, ob das das ist, was auch Sie meinen, nämlich:

„Für Patientinnen und Patienten mit weder resezierbarem noch abladiertem HCC im BCLC-Stadium A oder B soll die SIRT angewendet werden. [...] Diese Patientenpopulation erfüllt entweder bereits die Transplantationskriterien und soll mittels SIRT oder TACE auf der Warteliste für eine Transplantation gehalten werden (Bridging) oder die die Transplantationskriterien nicht erfüllen und bei denen grundsätzlich eine Chance besteht, mittels SIRT oder TACE die Transplantationskriterien zu erfüllen (Downstaging).“

Das ist ein komplizierter Richtlinienentwurf, wenn wir das alles aufnehmen müssen. Das ist die Beschreibung der Methode, wie sie sich in unseren tragenden Gründen findet. Also es wäre schön, wenn Sie sich noch einmal dazu äußern könnten, ob das die Patientenpopulation ist, die auch Sie im Blick haben. – Herr Prof. Wacker.

Herr Prof. Wacker (DRG): Herr Adam, Sie haben gesagt, Sie hätten biostatistische Überlegungen angestellt. Das ist jetzt etwas nebulös. Haben Sie bei diesen biostatistischen Überlegungen auch in Betracht gezogen, dass die Daten aus Asien aufgrund der häufig

anderen Genese des HCC auch unterschiedliche Patientenkohorten darstellen könnten und deshalb vielleicht überhaupt nicht mehr tragbar sind bezüglich der europäischen Daten? Gleichzeitig möchte ich mich für die Bereitschaft bedanken, diesen Titel einzuengen, weil ich glaube, dass das im Sinne aller wäre. – Danke.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielleicht könnten Sie kurz die Frage beantworten, ob wir bezüglich dem, was wir in unseren tragenden Gründen unter 2.2 beschrieben haben, das gemeinsame Verständnis haben – wie auch immer wir uns dann einen machbaren Titel überlegen –, ob das die Patienten sind, von denen wir alle sprechen.

Herr Prof. Wacker (DRG): Also der erste Teil – ja, wenn ich nichts überhört habe. Und wenn ich es richtig gelesen habe, der Teil, der das Bridging betrifft, ist aus meiner Sicht – ich spreche auch für die Intervention, also für die DeGIR – korrekt.

Der zweite Teil – Downstaging to transplant – kommt in Deutschland fast nicht vor. Es gibt Konstellationen, in denen das eine Rolle spielen könnte, das sind aber – zumindest aus meiner Sicht, die Kollegen können das aber kommentieren – extrem wenige Patienten, darüber lohnt es sich nicht zu reden. Also Bridging im Transplant-Komplex ja, Downstaging to transplant nicht.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann erteile ich Herrn Sauerland das Wort.

Herr Prof. Sauerland (IQWiG): Sie hatten zwei Dinge angesprochen, die normalerweise so nicht zusammen betrachtet werden, nämlich biostatistische Aspekte und Übertragbarkeit. Wir gehen erst einmal davon aus, dass eine Übertragbarkeit vorhanden ist, das war unser Ansatz. Was dahinter liegt, ist, dass es bei Übertragbarkeit nicht darum geht, ob am Ende die Ergebnisse in absoluten Zahlen dieselben sind, sondern ob die Effekte ähnlich sind. Es mag sein, dass aufgrund der unterschiedlichen Ätiologie die Prognose in anderen Ländern schlechter oder besser ist, aber es geht darum, dass das Wirkprinzip der Methode ähnlich ist. Und da denke ich, dass aufgrund der molekulargenetischen oder ätiologischen – des Hintergrundes eines HCCs vielleicht gar nicht so große Unterschiede bestehen bei der SIRT. Was wir biostatistisch gemacht haben, ist, mal zu prüfen: Was würde eine Meta-Analyse aller vorliegenden randomisierten Studien ergeben, wenn das Ergebnis aus der MANDARIN-Studie etwas positiver, etwas weniger positiv oder vielleicht sogar bei Null läge. Und da würde mich auch noch mal interessieren, was Sie denn glauben, was bei dieser Studie herauskommt. Wenn diese Studie so anders ist, was ist denn dann das Ergebnis, das Sie erwarten?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Prof. Sauerland. – Herr Prof. Ricke.

Herr Prof. Ricke (BVMed): Also dieser Verweis darauf, dass die Biostatistik deutlich umfangreicher ist, als das in den übermittelten Unterlagen der Fall ist, beruhigt mich sehr. Trotzdem würde ich Herrn Wacker unterstützen und die Frage zurückspiegeln, Herr Sauerland: Natürlich müssen Sie Patienten, die Sie zusammennehmen – das sind ja nicht reine Zahlen, die Patienten unterscheiden sich erheblich und Ihre Statistik kann ja nur funktionieren, wenn Ihre Patientenkohorte einigermaßen homogen ist – erstens.

Zweitens: Dass will ich jetzt auch noch mal zu bedenken geben, ich bin Mitherausgeber von „Liver Cancer“, das ist in Asien, in Japan eine mit dem Faktor 15 versehene spezialisierte Publikation im Bereich Liver Cancer. Nicht selten lehnen wir aus Qualitätsgründen Studien aus China ab. Ich kann zur MANDARIN-Studie nichts sagen. Aber sich darauf zu verlassen, dass das schon wird – also ich möchte zu Protokoll geben, dass ich das für riskant halte, weil wir es einfach nicht wissen. Die Qualitätsstandards sind heterogen, ganz sicher auf der ganzen Welt, und für China können wir es nicht genau vorhersagen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herzlichen Dank. Wobei ich sagen möchte – ich weiß nicht, ob das aus den Unterlagen hervorgegangen ist –: Uns liegt das Studienprotokoll, das uns von der Studienleitung zugesandt wurde, vor. Also nur jetzt noch mal zum Darlegen, Herr Prof. Sauerland, zur Erwidern. Aber ich wollte darlegen, dass wir bereits versucht haben, maximale Sorgfaltskriterien anzulegen, um uns ein Bild darüber zu verschaffen, ob die Studie

geeignet ist. Gut, es ist nur das Protokoll, am Ende wissen wir nicht, wie gut die Studie durchgeführt wird. Aber das liegt zumindest vor. – Bitte.

Herr Prof. Sauerland (IQWiG): Noch kurz zu den chinesischen Studien: Es ist bekannt, dass gerade bei einer kleineren Studie 9 von 10 Studien, wo „randomisiert“ auf dem Etikett steht, keine Randomisierung dahintersteckt. Also diese Qualitätsprobleme gibt es, aber Frau Lelgemann hatte ja gesagt „wir haben das Studienprotokoll“, das ist schon mal etwas, was diese Studie hier sehr von schlechten Studien aus China abhebt.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Dann gab es noch die Frage nach der homogenen Kohorte. Herr Sauerland.

Herr Prof. Sauerland (IQWiG): Na ja, homogen und heterogen, das ist jetzt kein Schwarz und Weiß. Wir waren der Meinung, dass man aufgrund der Vergleichbarkeit der Effekte – Herr Adam hatte das ausgeführt – damit ein Spektrum abbildet, das eine gewisse Heterogenität beinhaltet. Es ist klar, dass in diesen Studien nicht überall dieselben Populationen und Anwendungssituationen eingeschlossen werden können. Aber aufgrund der Überlegung, wie ich es zur Übertragbarkeit angestellt hatte, schien uns das hinreichend vergleichbar zu sein, sodass ein Poolen der Effekte über diese verschiedenen Studien hinweg gerechtfertigt ist.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Prof. Sauerland. – Herr Kruse.

Herr Dr. Kruse (Sirtex Medical Europe GmbH): Zur Frage mit der Beschreibung der Methode, ob wir das mittragen. So, wie Sie es verlesen haben, tragen wir als Sirtex es mit, wenn es heißt „Beschreibung der von diesem Beschluss umfassten Population“. Die Beschreibung der Methode müsste weitaus weiter gehen, denn Sie schreiben sinngemäß, die SIRT soll angewendet werden bei BCLC A/B-Patienten. Die SIRT wird aber für sämtliche primäre und sekundäre Tumore in der Leber angewandt. Also das ist für mich eine signifikante Einschränkung, wenn ich die Methode beschreibe. Für mich müsste es heißen „Beschreibung der Population, die von diesem Beschluss umfasst ist“.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Dem muss ich jetzt widersprechen, weil wir nicht die Gesamtmethode bewerten. Uns liegt ein Erprobungsantrag vor, der sich genau auf diese Patienten bezieht, die ich gerade genannt habe. Insofern machen wir keine Bewertung der Gesamtmethode SIRT beim hepatozellulären Karzinom.

Herr Dr. Kruse (Sirtex Medical Europe GmbH): Wir sehen das etwas anders, denn wenn Sie die Methoden beschreiben, müsste man aus unserer Sicht weitaus weiter greifen. Aber ich bin auch einverstanden damit, wenn das für alle Beteiligten klar ist, dass es hier um die Methode in dieser Population geht. Ich lese es so: Die SIRT wird in BCLC A/B angewandt. – Das schließt aus meiner Sicht 90 % der Patienten, die in Deutschland geSIRTet werden, aus. Aber es gibt ein Protokoll. Ich gebe mich total zufrieden damit, wenn das so auf allgemeines Verständnis trifft, dass auch das, was Sie dort beschreiben, nur für diese Population passend ist.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Gut. Natürlich gehört dazu, dass wir immer Patientenintervention, Kontrolle und Outcome für die Komplettbeschreibung verwenden. Ich hatte jetzt hier die Patientenpopulation verlesen und das habe ich mir nicht neu ausgedacht, sondern das steht unter 2.2 in den tragenden Gründen zu diesem Beschluss.

Herr Dr. Kruse (Sirtex Medical Europe GmbH): Das tragen wir zu 100 % mit.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Gut, das freut uns. – Frau Ehmer, bitte.

Frau Dr. Ehmer (Deutsche Leberstiftung): Vielen Dank. Ich wollte zur Übertragbarkeit der Populationen ergänzen. Es geht nicht nur um andere Ätiologien und das eventuelle Vorliegen einer Zirrhose, sondern es geht auch darum: Bei der Anwendbarkeit direkt vor Transplantation als Bridging fahre ich vielleicht ein ganz anderes Dosimetrie-Regime. Das heißt, ich nehme in Kauf, wenn ich sage „ich will diese Leber sowieso austauschen“, dass ich sehr viel Lebergewebe zerstöre mit dieser Methode, um den Tumor unter Kontrolle zu halten. Das

heißt, was in der Studie bzw. in vielen weiteren Studien getestet wird: Die sagen vielleicht „Okay, wir arbeiten auch lebergewebeschonend, versuchen natürlich, den Tumor so weit wie möglich unter Kontrolle zu kriegen oder komplett zu zerstören“, aber es ist vielleicht so, dass man dann bald sehr individualisiert ist, weil es wirklich wenige Patienten bei denen sind, dass man dort eine andere Therapie fährt und diese Methode anders anwendet, als man es mit Patienten macht, die nicht für eine Transplantation infrage kommen. Trotzdem ist gleich ein Tumorstadium II meinetwegen aufgrund von Alter und Komorbiditäten.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank für diese wichtige Ergänzung, ich sehe hier auch Nicken, also ist das so. – Gibt es weitere Fragen aus dem Kreis des Unterausschusseses? – Die Patientenvertretung, Frau Jung, bitte.

Frau Jung (PatV.): Ich würde gern noch einmal die Frage des Nutzens in den Raum stellen. Es wird hier viel über den Methodenbegriff gesprochen und darüber, über welche Patientenpopulation wir reden. Und wir haben parallel eine Empfehlung der Leitlinie, dass man hier von Gleichwertigkeit spricht. Vielleicht können Sie dazu noch einmal ausführen, inwieweit man hier überhaupt den Gedanken der Erprobung führen müsste oder ob man nicht auch schon von einem Nutzen sprechen könnte.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herr Ricke.

Herr Prof. Ricke (BVMed): Was tatsächlich hinter der Erprobung beim Bridging steht, sind Phase-II-Daten aus einarmigen Kohorten, die zumindest nahelegen, dass Rezidive, die für eine Bridging-Situation natürlich ein erhebliches Risiko darstellen bei Patienten, die geSIRTet werden, seltener auftreten als bei Patienten, die wie üblich mit der Chemoembolisation gebridgt werden. Also ich persönlich bin davon überzeugt, dass wir einen ersten Nutzen für Patienten finden würden, die mit der SIRT gebridgt werden. Aber beweisen kann ich das nicht; Phase-II-Daten zum jetzigen Zeitpunkt.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Ist die Frage beantwortet, Frau Jung?

Frau Jung (PatV.): Und die Fachgesellschaften, haben Sie dazu auch eine Meinung?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herr Wacker, bitte.

Herr Prof. Wacker (DRG): In Ergänzung zu dem, was Herr Ricke gesagt hat: Es gibt auch Daten, die nicht direkt den Nutzen, aber die Quality of life evaluiert haben in dieser Situation und da einen deutlichen Vorteil der Radioembolisation gegenüber der Chemoembolisation zeigen konnten. Wir haben nicht die harte Evidenz, aber es gibt einige soft Faktoren. Und da gehört gerade im Sinne der Patientenversorgung und von Patient-rated outcome measures die Quality of life dazu. Die ist mit der SIRT besser, das kann man auch ganz einfach erklären: Die Patienten müssen weniger ins Krankenhaus, die Chemoembolisation muss man häufiger machen und das erklärt eigentlich, warum das so ist.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Herzlichen Dank für diese Ergänzung. – Ich habe jetzt noch eine Frage – Sie zweifeln sehr an, dass die MANDARIN-Studie geeignet ist –: Wenn wir einen Antrag auf Erprobung vorliegen haben und das Potenzial einer Methode bescheinigen – und das haben wir dieser Methode bescheinigt –, ist der G-BA verpflichtet, entweder durch Hinzuziehung hoffentlich bald abgeschlossener externer Studien – also dieses Thema Aussetzung, das wir hier vorgesehen haben – oder durch das Durchführen einer eigenen Studie in die Lage versetzt zu werden, eine Nutzenbewertung durchzuführen? Wenn wir jetzt also sagen, wir können die MANDARIN-Studie nicht verwenden – mal ganz hypothetisch gesagt, wir kämen zu diesem Ergebnis – und Sie uns am Anfang sehr deutlich dargelegt haben, wie viel eingeschränkter die Patientenpopulation ist, um die es hier geht als alle Patienten, und vor dem Hintergrund, dass wir Erprobungsstudien im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses nur im nationalen Kontext durchführen können – wir können keine europa- oder gar weltweite Studie initiieren, sondern wir können diese Studie nur in Deutschland durchführen –, gibt es überhaupt eine realistische Chance, dass wir hier in absehbarer Zeit zu einem Ergebnis kämen? Denn uns liegt ein Erprobungsantrag vor, wir

haben diesen angenommen, wir haben das Potenzial bescheinigt, und jetzt sind wir gehalten, in absehbarer Zeit zu einer Nutzaussage zu kommen. Deswegen meine Frage: Ist es überhaupt realistisch, bei einer solchen Studie in Deutschland genug Patienten auf den Weg zu bringen? – Herr Prof. Wacker.

Herr Prof. Wacker (DRG): Also grundsätzlich halte ich das für nicht ausgeschlossen. Eine Gegenfrage: Müssen Sie eine RCT machen, oder würde auch eine Kohortenstudie ausreichen? Wir hatten ja auch in unserer Begründung geschrieben: Wir machen seit über 15 Jahren ein DeGIR-Qualitätsregister, das wir jederzeit erweitern könnten, um eine deutschlandweite Registerstudie zu machen. Die wäre aber natürlich nicht randomisiert. Das heißt, wäre das für den G-BA akzeptabel, oder sagen Sie „Nein, das sind nichtvalide Daten, wir wollen das nicht haben“?

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Ich glaube, das können auch die anderen beantworten, aber ich gehe mal in Vorleistung: Es geht uns nicht um einen bestimmten Studientyp, sondern es geht uns darum: Wie kommen wir in absehbarer Zeit zu einer Aussage mit hinreichender Aussagesicherheit? Und die Erfahrungen aus den letzten Jahren haben gezeigt, dass es üblicherweise besser geht bei aller Wertschätzung für Register. Und gäbe es schon ein solches Register, könnte man jetzt über das Thema Randomisierung aus Registern nachdenken. Wenn es das noch nicht gibt, ist unsere Erfahrung, dass es am Ende doch schneller geht, wenn man eine hoffentlich nicht so große prospektiv vergleichende Studie durchführt. Es geht immer um die ausreichende Aussagesicherheit. Natürlich ist das eine erhebliche Einschränkung, dass wir das nur im nationalen Kontext durchführen können. – Dann habe ich eine Wortmeldung von Herrn Prof. Ricke, ...

Herr Prof. Ricke (BVMed): ... die sich genau auf Ihre Frage bezieht: ob die beantragte Studie die Frage „Ist SIRT ein adäquates, besseres Medium bei Bridging to transplantation?“ beantworten kann. Ich spreche jetzt mal als Direktor der Klinik für Radiologie an der LMU in München, ebenfalls ein außergewöhnlich großes Transplantationszentrum, aus dem Erfahrungswert: Diese Patienten gibt es in Deutschland in Hülle und Fülle; Frau Ehmer wird das sicherlich als Hepatologin noch mal in Zahlen ausdrücken können.

Unser primäres Problem aber mit Blick auf die fehlenden Organe – die Diskussionen und die Probleme kennen Sie –: Die Bridging-Konzepte für die betroffenen Patienten sind unfassbar wichtig, weil in Deutschland die Patienten viel länger warten als anderswo. Und ich fürchte, genau deswegen haben wir so viele Kandidatinnen und Kandidaten für genau diese Studien. Die Aussagekraft der Studie selbst, das Studiendesign, das liegt ja alles vor, das würde ich dann Ihnen überlassen. Ich persönlich bin davon überzeugt, dass wir diese Frage erfolgreich und zeitnah beantworten könnten, wenn wir die Ressourcen dafür bekämen.

Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Dr. Ehmer.

Frau Dr. Ehmer (Deutsche Leberstiftung): Ich sehe es genauso wie Herr Prof. Ricke. Es ist so: Wir haben diese Patienten, ungefähr 20 % mit einzelnen Unterschieden zwischen den Zentren werden aufgrund HCC transplantiert von den gesamt lebertransplantierten Patienten in Deutschland. Da werden sicherlich nicht alle für solch eine Studie in Betracht kommen, aber doch ein erheblicher Teil. Und man muss auch sagen: Es gibt eine limitierte Anzahl an Transplantationszentren, das sind alles große Zentren, die in der Regel auch die SIRT vorhalten oder zumindest, dass Patienten dorthin verwiesen werden können dann an andere Zentren. Ich denke, es wäre durchaus realistisch, so etwas zu machen.

Zum Zeitrahmen kann ich nichts sagen. Aber ich denke, es ist eine realistische Möglichkeit, wobei man natürlich auch sagen wird: Man könnte erst einmal bei solch einer Registerstudie schauen, auch gerade, weil man bei diesen Zentren nur nachfragen müsste, wie viele Patienten mit HCC es gibt und wer davon gebridgt wurde. Ich glaube, das wäre ein überschaubarer Aufwand. Aber sauberer ist natürlich eine klinische Studie mit randomisiert kontrolliertem Ansatz. – Vielen Dank.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen aus dem Kreis des Unterausschusses? – Herr Dr. Sirges.

Herr Dr. Sirges (Boston Scientific Medizintechnik GmbH): Wenn wir eine Studie in dem Bridging-Setting in Betracht ziehen, müssen wir auch, wenn ich mich recht erinnere – das ist ja die offene Frage, die im Moment gestellt wurde –, noch nach dem Überlebensvorteil fragen. Und das ist der falsche Endpunkt dann, denn wenn wir Patienten erfolgreich zur Transplantation bridgen, haben wir im Anschluss eine andere Situation. Einerseits würden wir auf einen bewiesenen Überlebensvorteil sehr lange warten müssen, andererseits ist das auch nicht die Fragestellung, sondern die Frage ist: Sind die Methoden für das Bridging, die Chemoembolisation und die SIRT, mindestens vergleichbar? Das heißt, die Endpunkte müssen da so gewählt werden, dass die Frage beantwortet wird und werden kann.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Frau Dr. Bauer.

Frau Bauer (GKV): Bei relativen Angaben wie 20 % fragen wir uns immer: Wie viele Patienten stehen tatsächlich dahinter? Könnten Sie das vielleicht konkretisieren? – Vielen Dank.

Frau Dr. Ehmer (Deutsche Leberstiftung): Ich habe die aktuellen Transplantationszahlen nicht im Kopf, unter 1000 jedenfalls in Deutschland, da müsste ich nachsehen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Wir haben nachgeguckt. Es sind um die 800 gewesen.

Frau Dr. Ehmer (Deutsche Leberstiftung): Das müsste hinkommen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Frau Bauer, das war aber nicht Ihre Frage, glaube ich.

Frau Bauer (GKV): Genau. Also 800 werden transplantiert, davon 20 % und davon noch mal eine Untergruppe, die wir dann überhaupt für die Studie berücksichtigen könnten. Könnten Sie das noch mal kontextualisieren?

Frau Dr. Ehmer (Deutsche Leberstiftung): Also es ist so, dass für diese Studien, wenn es interventionell ist, je nach Größe der Tumoren sicherlich nicht alle für solch eine Intervention geeignet sind. Es gibt unterschiedliche Ansätze, die Daten dazu liegen mir jetzt nicht vor, wie viele von diesen Patienten wirklich bei den Therapien, einer TACE oder einer SIRT, zugänglich wären. Aus eigenen Erfahrungen, würde ich sagen, vielleicht noch mal gut die Hälfte könnte man, wenn nicht sogar mehr, in solch eine Studie anschließen. Das heißt, ungefähr 10 % der transplantierten Patienten – oder zu transplantierenden Patienten.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Prof. Sauerland.

Herr Sauerland (IQWiG): Ich würde gern auch noch mal in die andere Richtung gucken. Sie haben gerade gehört, die Alternativen sind im Endeffekt, auf MANDARIN zu warten oder in Deutschland zu erproben. Und auch die deutsche Erprobung ist nicht einfach, sie braucht Geld, braucht Zeit, das ist alles klar. Man muss wahrscheinlich erst einmal eine wissenschaftliche Institution aus Ihrem Kreis finden, die eine solche Studie durchführen kann. Gibt es aus Ihrer Sicht noch irgendwelche Argumente, die jetzt vielleicht doch dafür sprechen, der MANDARIN-Studie etwas Gutes abzugewinnen und auf diese Studie zu warten?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Gute Frage. Zumindest sehen Sie unser Bemühen, hier zu einer adäquaten Lösung zu finden. Wir haben uns das bisher nicht leicht gemacht. Jetzt bräuchten wir mal einen Fürsprecher, aber es kommt keiner. – Okay, das ist auch eine Antwort. Ganz herzlichen Dank.

Es gibt aus dem Kreis des Unterausschusses keine weiteren Fragen und Ergänzungen. Dann möchte ich mich für die Teilnahme an dieser mündlichen Anhörung bedanken, auch dafür, dass Sie das schriftlich so gut kommentiert haben, und dafür, dass Sie uns zugehört und verstanden haben, vor welchen Auswahlmöglichkeiten wir stehen und versuchen, zu einer guten Lösung im Sinne der Patienten zu kommen. Ganz herzlichen Dank! Ihnen allen noch einen schönen Tag!

Schluss der Anhörung: 11:56 Uhr

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Aussetzung eines Beratungsverfahrens über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V:

Selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) bei weder resezierbaren noch abladierbaren hepatozellulären Karzinomen (HCC) im BCLC-Stadium A oder B

Vom 18. April 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. April 2024 Folgendes beschlossen:

- I. Das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V der selektive intravaskuläre Radionuklidtherapie (SIRT) bei weder resezierbaren noch abladierbaren hepatozellulären Karzinomen (HCC) im BCLC-Stadium A oder B wird im Hinblick auf eine laufende Studie ausgesetzt.
- II. Der Beschluss ist gültig bis zum 30. April 2027

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. April 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe

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

Vom 18. April 2024

Inhalt

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

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Anlass und Hintergrund der Entscheidung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.2 Beschreibung der Methode

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

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

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

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

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

2.3 Evidenzlage⁵

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.4 Fragestellung der Erprobung und Anforderungen an das Studiendesign

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

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

2.5 Laufende Studie zur gegenständlichen Methode und Studiendesign⁷

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

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

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

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

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

2.5.1 Beschreibung der laufenden MANDARIN-Studie³

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.5.2 Abgleich der laufenden MANDARIN-Studie mit der Erprobungsfragestellung¹⁰

Abgleich mit den Angaben zur Patientenpopulation

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

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

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

Abgleich mit den Angaben zur Prüfintervention

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

Abgleich mit den Angaben zur Vergleichsintervention

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

¹⁰ Siehe Fußnote 3

Abgleich mit den Angaben zu den geplanten Endpunkten

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

Abgleich mit den Angaben zum Studiendesign und zur Fallzahlplanung

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

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

2.6 Gesamtbewertung

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

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

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

Die Durchführung einer Erprobungsstudie erscheint deshalb nicht erforderlich.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. Würdigung der Stellungnahmen

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

4. Bürokratiekostenermittlung

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

5. Verfahrensablauf

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

6. Fazit

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

Berlin, den 18. April 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken