

IQWiG-Berichte – Nr. 483

Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei bösartigen Neubildungen des Pankreas

Bewertung gemäß § 137h SGB V

Auftrag: H16-02C
Version: 1.0
Stand: 30.01.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei bösartigen Neubildungen des Pankreas

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

19.12.2016

Interne Auftragsnummer:

H16-02C

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Matthias Breidert, Klinik Kösching, Kösching

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur 137h-Bewertung. Für die Inhalte der 137h-Bewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Bewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Vera Weingärtner
- Konstanze Angelescu
- Lars Beckmann
- Elke Hausner
- Stefan Sauerland

Schlagwörter: Hochintensiv fokussierte Ultraschallablation, Pankreastumoren, Potenzialbewertung, Nutzenbewertung

Keywords: High-Intensity Focused Ultrasound Ablation, Pancreatic Neoplasms, Assessment of Potential, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
Kurzfassung	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse.....	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Bewertung der übermittelten Unterlagen	3
2.1 Fragestellung	3
2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	3
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	5
2.2 Informationsbeschaffung.....	8
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken	8
2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	8
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	8
2.2.2 Suche in Studienregistern	9
2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	9
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für Bewertung	9
2.2.3 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	9
2.3 Studien zur angefragten Methode und Ergebnisse.....	9
2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	9
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	10
2.4 Andere aussagekräftige Unterlagen	16
2.4.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	16
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	16
2.5 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien.....	16
2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	16
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	16
2.6 Weitere übergreifende Kommentare	17
3 Bewertung gemäß § 137h SGB V	19

4	Eckpunkte einer Erprobungsstudie	20
5	Erfolgsaussichten einer Erprobung	21
6	Literatur	22
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....		25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht der herangezogenen Studien.....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aK	anfragendes Krankenhaus
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIFU	High-intensity focused Ultrasound (hochintensiver fokussierter Ultraschall)
ICD	International statistical Classification of Diseases and related health problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KPS	Karnofsky Performance Status Scale (Karnofsky-Index)
MW	Mittelwert
SGB	Sozialgesetzbuch
USgHIFU	ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall
VerfO	Verfahrensordnung

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei bösartigen Neubildungen des Pankreas gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Das zu bewertende Anwendungsgebiet wurde vom anfragenden Krankenhaus (aK) eingegrenzt auf nicht chirurgisch behandelbare Neubildungen. Die Bewertungsunterlagen wurden dem IQWiG am 19.12.2016 übermittelt.

Die vom aK als ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall (USgHIFU) bezeichnete Methode dient laut aK insbesondere dazu, bei Patienten mit nicht chirurgisch behandelbaren Pankreastumoren Schmerzen zu lindern. Daneben werden tumormodifizierende Wirkungen des USgHIFU beschrieben.

Für die Bewertung standen 9 Fallserien zur Indikation inoperabler Pankreaskarzinome zur Verfügung und 1 Fallserie zur Indikation grenzwertig resektabler Pankreaskarzinome. Für inoperable endokrine Pankreastumore lag eine Studie ohne verwertbare Daten vor.

Die eingereichten Bewertungsunterlagen ließen für die Indikation inoperabler Pankreaskarzinome mangels vergleichender Daten nicht erkennen, dass der USgHIFU gegenüber möglichen Vergleichsmethoden patientenrelevante Vorteile im Sinne eines Potenzials hat.

Für die Indikation grenzwertig resektabler Pankreaskarzinome ließ sich mangels geeigneter vergleichender Daten nicht erkennen, dass der USgHIFU gegenüber einer neoadjuvanten Chemotherapie patientenrelevante Vorteile im Sinne eines Potenzials hat.

Für inoperable endokrine Tumore lagen keine verwertbaren Daten vor.

In der Gesamtschau lässt sich auf Basis der eingereichten Bewertungsunterlagen weder für den neoadjuvanten noch für den krankheitsmodifizierenden oder palliativen Einsatz des USgHIFU bei bösartigen Neubildungen des Pankreas ein Nutzen oder ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten.

Aus diesem Grund werden für die Methode keine Eckpunkte einer Erprobungsstudie konkretisiert.

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei bösartigen Neubildungen des Pankreas beauftragt. Es handelt sich um eine Bewertung gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung zur Bewertung des Nutzens und Potenzials neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse. Die Bewertung erfolgte auf Basis der Unterlagen, die dem IQWiG am 19.12.2016 übermittelt wurden.

Das anfragende Krankenhaus (aK) verwendet in den übermittelten Unterlagen die Bezeichnung ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall (USgHIFU). Für die Bewertung wird diese Bezeichnung übernommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche bzw. mündliche Beantwortung von Fragen zum medizinischen Kontext, in dem die zu bewertende Untersuchungs- oder Behandlungsmethode eingesetzt werden soll, sowie gegebenenfalls zu weiteren spezifischen Aspekten.

1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse

Die vorliegende Bewertung gemäß § 137h SGB V ist Teil des Gesamtverfahrens zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h SGB V.

137h-Bewertungen des Instituts stützen sich mindestens auf die gemäß 2. Kapitel § 33 und § 35 Verfo [1] übermittelten Informationen. Diese umfassen die Informationen, die vom aK im Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (im Folgenden: Übermittlungsformular) und dessen Anlagen übermittelt wurden, sowie gegebenenfalls Informationen, die vom Hersteller des maßgeblichen Medizinprodukts im dafür vorgesehenen Abschnitt IIIB des Übermittlungsformulars einschließlich Anlagen übermittelt wurden, und Informationen, die von anderen Krankenhäusern und betroffenen Medizinprodukteherstellern im Ergänzungsverfahren dem G-BA zur Verfügung gestellt wurden. Die Bewertungen erfolgen unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung des G-BA [1].

Weitere Erläuterungen zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V sowie die veröffentlichten Übermittlungsformulare finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die Bewertung gliedert sich in 6 Kapitel. Angelehnt an die Struktur des Übermittlungsformulars werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.5 jeweils zunächst die Angaben des aK sowie gegebenenfalls des Herstellers und anderer Krankenhäuser / Hersteller aus dem Ergänzungsverfahren zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Bewertung dargestellt. In Abschnitt 2.6 werden übergreifende Kommentare zu den Bewertungsunterlagen dargelegt. Kapitel 3 enthält die Schlussfolgerung zur Bewertung gemäß § 137h. Im Falle des Vorliegens eines Potenzials werden in Kapitel 4 die Eckpunkte einer Erprobungsstudie und in Kapitel 5 im Falle einer Erprobungskonzipierung die Erfolgsaussichten einer Erprobung adressiert.

Bei Verweisen, die sich auf das Übermittlungsformular beziehen, ist zusätzlich der betroffene Abschnitt (I bis VI) angegeben. Verweise ohne Angabe eines Abschnitts I bis VI beziehen sich auf die vorliegende Bewertung.

2 Bewertung der übermittelten Unterlagen

Die folgenden Unterlagen wurden dem IQWiG für die vorliegende Bewertung übermittelt:

- Übermittlungsformular des aK [2] einschließlich Anlagen sowie
- weitere (unveröffentlichte) medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers gemäß Abschnitt IIIB des Übermittlungsformulars [3] einschließlich Anlagen.

Im Rahmen des Informationsergänzungsverfahrens des G-BA wurden keine weiteren Unterlagen eingereicht und übermittelt. Daher stammen sämtliche Unterlagen entweder vom aK oder vom Hersteller.

2.1 Fragestellung

2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben zur Fragestellung sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Indikation / Anwendungsgebiet

Das aK benennt als Indikation beziehungsweise Anwendungsgebiet des USgHIFU Patienten mit bösartigen Neubildungen des Pankreas, die unter dem ICD-10-Code „C25.- Bösartige Neubildung des Pankreas“, zusammengefasst sind (Abschnitt II.2.3, S. 17). „Pankreastumoren können in duktale, endokrine und exokrine Tumoren unterteilt werden“ (Abschnitt II.1, S. 12). In Abschnitt II.4.3a beschreibt das aK den Stellenwert des Verfahrens zur Schmerzlinderung für fortgeschrittene Pankreaskarzinome und spezifiziert in Abschnitt II.4.3b weiter „Patienten mit nicht operablem Pankreaskarzinom“. Eine Definition von inoperabel wird nicht getroffen.

In der Gebrauchsanweisung [4] werden Bauchspeicheldrüsentumore als Verwendungszweck aufgeführt. Unter den zahlreichen indikationsübergreifenden Kontraindikationen sind insbesondere folgende potenziell relevant für die vorliegende Indikation:

- Patienten, die keine Anästhesie vertragen
- schwerer Diabetes
- extreme allgemeine Entkräftung
- Gewebe, das zuvor mit einer Radiotherapie > 45 Gy behandelt wurde
- Tumor, der in den Verdauungstrakt eingedrungen ist
- keine gasgefüllten Organe in der Schallbahn, z. B. Gallenblase und -gang.

Intervention

Das aK beschreibt die Methode des USgHIFU als „Kombination von Bildgebung per Ultraschall mit der HIFU-Therapie“ (Abschnitt II.3.1, S. 17). Während der Behandlung erfolge eine Bildgebung durch den diagnostischen Ultraschall, wobei diagnostischer und

therapeutischer Ultraschall mittels desselben Schallkopfs erfolgten. Das aK beschreibt, dass auf diese Weise Organe, die atmungsbedingt in Bewegung sind oder retroperitoneal oder in der Nähe von peristaltischen Organen liegen, „sicherer und in real-time“ behandelt werden könnten (Abschnitt II.4.1b, S. 20).

Bei der Anwendung dieser Methode werde laut aK der zu behandelnde Tumor zunächst mittels des diagnostischen Ultraschalls „aufgenommen und ein Bild in zwei Ebenen erzeugt“; anhand dieses Bildes würden die zu behandelnden Bereiche festgelegt (Abschnitt II.2.1a, S. 16). Die Wellen des therapeutischen, hochintensiven Ultraschalls zerstörten im Zielgebiet das Gewebe mittels thermischer und mechanischer Effekte (Abschnitt II.2.1a, S. 16, II.2.2, S. 16 f. und II.4.2b, S. 26). Das aK beschreibt, dass das zerstörte Gewebe über das körpereigene Immunsystem abtransportiert werde. Laut aK sei die Dauer und Intensität des therapeutischen Ultraschalls abhängig von der Größe des Tumors und dem beabsichtigten Therapieziel (Abschnitt II.3.2c).

Laut aK werde die Methode in Asien bereits seit ca. 15 Jahren verwendet. Das aK führt weiter aus, dass der ultraschallgesteuerte HIFU in Deutschland seit ca. 2 Jahren zur Verfügung stünde (Abschnitt II.4.1b, S. 19).

Für die vorliegende Indikation schreibt das aK in Abschnitt II.4.2b, S. 26: „Im Gegensatz zu den oben genannten Therapieoptionen stellt die angefragte Methode USgHIFU eine nicht invasive Therapieoption für nicht chirurgisch behandelbaren Pankreastumoren dar. (...) USgHIFU kann somit eine attraktive mögliche Therapie zur Behandlung fortgeschrittener Pankreastumoren und zur Linderung der Schmerzen in einem nicht invasiven Kontext sein“.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Derzeit stehen gemäß des aK „wenige Behandlungen zur Verfügung, darunter die chirurgische Therapieoption, Chemotherapie und die Bestrahlung“ (Abschnitt II.1.3, S. 15). Die Standardtherapie umfasse als „wichtigste“ und einzige potenziell kurative Behandlung die Operation / chirurgische Therapie (Abschnitt II.4.2a, S. 22f.); an anderer Stelle werden die chirurgisch therapierbaren Tumoren ausdrücklich aus der Indikation herausgenommen und als Indikation die nicht operablen Tumoren genannt (Abschnitt II.2.3, S. 17). Darüber hinaus werden die Chemotherapie, eine Kombination aus Chemotherapie und der medikamentöse Therapie mit Erlotinib, die Strahlentherapie und / oder eine Palliativtherapie mit jeweils nicht kurativen beziehungsweise palliativen Behandlungszielen vom aK aufgeführt (Abschnitt II.4.2a, S. 22f.). Zur Chemotherapie äußert sich das aK beispielweise explizit, dass eine Heilung des Bauchspeicheldrüsenkarzinoms allein durch die Gabe von Zytostatika nicht möglich sei. Hier verweist das aK auf die derzeit aktuelle S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom sowie eine Internetseite der deutschen Krebsgesellschaft [5,6].

Andere Ablationsverfahren als der USgHIFU stünden laut aK für die Behandlung der inoperablen Pankreasneubildungen nicht zur Verfügung (Abschnitt 4.1a, S. 19 und Abschnitt II.4.3a, S. 28f.). Zugleich werden in Abschnitt IV.2, Tabelle 2, bei der Studie Strunk 2016 die

Kryotherapie, Radiofrequenz- und Mikrowellenablation als Vergleichsinterventionen aufgelistet.

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Als Vorteil im Vergleich zu der bisherigen Standardbehandlung hebt das aK hervor, dass der USgHIFU eine „nicht invasive Therapieoption“ darstelle (Abschnitt II.4.2b, S. 26). In diesem Zusammenhang beschreibt das aK indikationsübergreifend, dass „mit einer Kürzung der klinischen Verweildauer gerechnet werden“ könne (Abschnitt II.4.2c, S. 20). Auf welchen Vergleich sich diese Kürzung bezieht, wird nicht spezifiziert.

Für die vorliegende Indikation wird die Schmerzlinderung an verschiedenen anderen Stellen im Übermittlungsformular als wesentliches Behandlungsziel des USgHIFU hervorgehoben (Abschnitt II.4.2b, S. 26 und Abschnitt II.4.3a, S. 28f.).

In den Tabellen 2 und 4 in Abschnitt IV.2 (S. 39 ff.) werden vom aK in der Spalte „Erfasste Endpunkte“ folgende Therapieziele und Endpunkte der identifizierten Studien genannt: die „Linderung von tumorassoziierten Schmerzen“, die „lokale[n] Tumorkontrolle“, die „Reduktion des Tumolvolumens“ sowie ein „Überlebensvorteil“. Zu einer Studie wird zudem beschrieben, dass „(...) die ultraschallgesteuerte HIFU Ablation als sicheres und realisierbares Vorgehen bei der Handhabung von festen Tumoren an schwer zugänglichen Stellen betrachtet werden“ könne.

Das aK weist darauf hin, dass es „in seltenen Fällen“ zu Hautverbrennungen kommen könne, die meistens 1. oder 2. Grades seien und in der Regel keine bzw. konservative Therapie benötigten. Hautverbrennungen 3. Grades seien äußerst selten. Das aK führt aus, dass sich eine Verletzung benachbarter Organe „durch eine adäquate Planung und Beobachtung der Therapie wesentlich vermeiden“ lasse (Abschnitt IIIA.3, S. 33). Der Hersteller gibt an, dass es „keine Vorkommnisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gibt“ (Abschnitt IIIB.3, S. 4).

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Indikation / Anwendungsgebiet

Das aK benennt als Anwendungsgebiet mit dem ICD-10-Code C25 alle bösartigen Neubildungen des Pankreas. Darunter fallen exokrine Pankreaskarzinome (im Pankreaskopf, -körper, -schwanz oder mehrere Teilbereiche überlappend) sowie endokrine maligne Tumore. Das exokrine Pankreaskarzinom ist mit etwa 95 % [7] der Fälle der häufigste Tumor der Bauchspeicheldrüse [8]. Duktale Adenokarzinome sind die häufigste Form der exokrinen Pankreaskarzinome [6,9]. Endokrine Pankreastumore sind selten und fanden in den vorgelegten Unterlagen bis auf die einmalige Nennung keine explizite Erwähnung. Da zudem keine verwertbaren Daten zu endokrinen Pankreastumoren vorgelegt wurden, werden diese im Folgenden nicht weiter detailliert behandelt, auch wenn diese Tumore unter die Fragestellung des Berichts fallen.

Das Anwendungsgebiet grenzt das aK auf nicht chirurgisch behandelbare Tumore ein. Das aK nennt jedoch keine Definition der verwendeten Bezeichnungen „nicht operables“, „nicht chirurgisch behandelbares“ oder „inoperables“ Pankreaskarzinom. Gemäß aktuellen Leitlinien sollten exokrine Pankreaskarzinome dann nicht mehr chirurgisch behandelt werden, wenn sie entweder bereits metastasiert sind oder wenn ein lokal fortgeschrittener Tumor aufgrund seiner Nähe zu oder Infiltration von größeren Blutgefäßen als unresektabel gelten muss [6,10].

In den Unterlagen des Herstellers (Abschnitt IIIB.6) wird eine Studie aufgelistet, in der Patienten mit grenzwertig resektablen Pankreaskarzinomen einen USgHIFU als neoadjuvante Therapie vor einer Tumoresektion erhalten. Bei primär als nicht resektabel eingeschätzten Patienten mit exokrinem Pankreaskarzinom kann in einigen Fällen mit einer Radiochemotherapie oder Chemotherapie eine Resektabilität erreicht werden. Diese Patienten können im weiteren Sinne mit unter die Indikation der inoperablen Tumore gezählt werden [6]. Im Folgenden werden die Patienten dieser Subindikation jeweils separat dargestellt.

Intervention

Die Angaben des aK zur Intervention selbst sind weitgehend nachvollziehbar. Es finden sich jedoch keine expliziten Angaben des aK, ob der USgHIFU die bisherigen Standardtherapien ergänzen oder ersetzen soll. Die Betonung der Nichtinvasivität kann dahin gehend interpretiert werden, dass der USgHIFU aus Sicht des aK eine invasivere Standardtherapie ersetzen könne. Fraglich ist, ob damit die Standardtherapie einer Chemo- bzw. Radiochemotherapie gemeint sein kann und, ob der USgHIFU diese nach Ansicht des aK ersetzen soll. Daneben erscheint auch die Anwendung des USgHIFU als zusätzliche Behandlung zur bisherigen Standardtherapie möglich. Für die Bewertung werden daher beide Varianten betrachtet (USgHIFU allein oder in Kombination mit anderen Behandlungsmethoden).

Das Behandlungsziel in der Subindikation der Patienten mit grenzwertig resektablen Tumoren ist, den Patienten durch Einsatz des USgHIFU anschließend eine Resektion zu ermöglichen. Hier erfolgt der Einsatz des USgHIFU somit neoadjuvant und dies stellt eine separate Fragestellung dar. Auch hier kommt neben dem alleinigen Einsatz des USgHIFU auch die Kombination mit weiteren (neoadjuvanten) Behandlungen in Betracht.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Die derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen benennt das aK im Übermittlungsformular nur vage. Per se kann beim nicht operablen Pankreaskarzinom die chirurgische Therapie nicht als Vergleichsintervention infrage kommen (vgl. Indikation).

Anhand der Leitlinien aus Deutschland und den USA [6,10] ergibt sich, dass je nach Tumorstadium und Allgemeinzustand des Patienten 2 übergeordnete Therapieoptionen infrage kommen: Eine Chemotherapie (auch in Kombination mit Radiotherapie und / oder Erlotinib) kann krankheitsmodifizierend oder palliativ eingesetzt werden. Alternativ dienen

supportive und palliative Maßnahmen der Symptomkontrolle. Beide Therapieoptionen zur Behandlung inoperabler Pankreaskarzinome werden im vorliegenden Bericht als mögliche Vergleichsinterventionen betrachtet. Nicht als Vergleichsintervention betrachtet werden dagegen lokal ablativ Verfahren, da diese in Deutschland derzeit nicht zum Standard zählen.

Für die Subindikation der grenzwertig resektablen Pankreaskarzinome wird derzeit eine neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie empfohlen, da resezierte Patienten grundsätzlich ein längeres medianes Überleben haben als Patienten, die (trotz Therapie) als gänzlich nicht mehr resektabel eingestuft werden [6,10]. Für die Subindikation der grenzwertig resektablen Pankreastumore stellt die neoadjuvante Chemo- oder Radiochemotherapie daher eine geeignete Vergleichstherapie dar [6,10].

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Die Angaben des aK zu den verfügbaren Vergleichsinterventionen lassen auf eine palliative Zielrichtung der Therapie schließen. Als zentrale Behandlungsziele des USgHIFU für inoperable Pankreastumore sind aus den Angaben des aK die Schmerzlinderung, die Krankenhausverweildauer sowie die lokale Tumorkontrolle abzuleiten. Nur die Schmerzlinderung und Verweildauer stellen dabei einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die lokale Tumorkontrolle, das Tumolvolumen, Zeit bis zum Progress und vergleichbare Endpunkte, die das Tumorsprechen beschreiben, sind als Surrogatparameter aufzufassen.

Die vom aK als Endpunkt aufgeführte Überlebenszeit stellt als eine Operationalisierung der Mortalität ebenfalls einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Nicht genannt wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die ebenfalls einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt und als solche für die Bewertung berücksichtigt wird.

Neben den vom aK genannten Komplikationen durch die USgHIFU-Behandlung sind allgemein alle unerwünschten Ereignisse unabhängig von der Ursache als patientenrelevanter Endpunkt zu berücksichtigen.

Zusammenfassung

Für die Bewertung der Methode USgHIFU ergeben sich auf Basis der vorliegenden Angaben und Daten je nach spezifischer Krankheitssituation der Patienten 3 mögliche separate Fragestellungen:

- USgHIFU als zusätzliche tumormodifizierende oder palliative Therapie für Patienten mit inoperablen Pankreaskarzinomen im Vergleich zu einer alleinigen Chemo- oder Radiochemotherapie
- USgHIFU als tumormodifizierende oder palliative Therapie für Patienten mit inoperablen Pankreaskarzinomen im Vergleich zu einer reinen Palliativversorgung, wenn eine Chemo- oder Radiochemotherapie nicht mehr infrage kommt oder vom Patienten abgelehnt wird

- USgHIFU als neoadjuvante Therapie für Patienten mit grenzwertig resektablen Pankreaskarzinomen im Vergleich zu einer neoadjuvanten Chemo- / Radiochemotherapie.

Die beiden Teilfragestellungen zu den inoperablen Pankreaskarzinomen werden im Folgenden gemeinsam abgehandelt. Die Indikation der grenzwertig resektablen Tumore wird separat behandelt.

2.2 Informationsbeschaffung

Die Angaben zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern (Abschnitte IV.1.1, IV.1.2, IV.2.1, IV.2.2 und IV.2.3, S. 35 ff.) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken

2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine bibliografische Recherche in MEDLINE gefordert. Diese wurde vom aK durchgeführt.

2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die Recherche genügt nicht den Anforderungen des Übermittlungsformulars. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Das aK führt im Übermittlungsformular 3 Suchen in MEDLINE auf, die jeweils aus einer Suchzeile bestehen. Es fehlt eine ausreichende Variation von Suchbegriffen.

So werden durch die dokumentierten Suchen des aK in den übermittelten Unterlagen beigelegte Publikationen nicht gefunden, die für die Bewertung potenziell relevant sind (beispielsweise [11-16]).

Zudem listet das aK in Abschnitt IV, Tabelle 4 Referenzen auf, die laut aK nicht im Rahmen der Literatursuche identifiziert wurden, jedoch in MEDLINE enthalten sind. Auch dies ist ein Hinweis darauf, dass die Sensitivität der Recherche stark eingeschränkt ist.

Darüber hinaus genügt die Darstellung und Dokumentation der bibliografischen Recherche insgesamt nicht den Anforderungen des Übermittlungsformulars. So sind die Gesamttreffer der Suche nicht wie gefordert als Datei beigelegt. Zudem fehlt eine eindeutige Darstellung der Suchstrategien. Eine Prüfung der Informationsbeschaffung war deshalb nur eingeschränkt möglich.

2.2.2 Suche in Studienregistern

2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Suche im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform gefordert. Diese hat das aK nicht dokumentiert. Ungeachtet dessen hat das aK eine Studie in Abschnitt IV, Tabelle 3 als „in Studienregisterrecherchen ermittelte“ laufende deutsche Studie eingetragen [17].

2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für Bewertung

Das aK hat keine Suche im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform durchgeführt.

2.2.3 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung

Die Anforderungen des Übermittlungsformulars sind aufgrund der beschriebenen Mängel bei der bibliografischen Recherche und der fehlenden Suche in Studienregistern nicht erfüllt. Die Informationsbeschaffung des aK ist deshalb nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen (siehe Abschnitte 2.2.1.1 und 2.2.2.2).

Darüber hinaus wären für eine umfassende Informationsbeschaffung weitere Schritte notwendig gewesen, wie die Suche in weiteren bibliografischen Datenbanken, sowie eine transparente Darstellung des Such- und Selektionsprozesses.

2.3 Studien zur angefragten Methode und Ergebnisse

2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben des aK zu den als relevant eingestuften Studien und den bisherigen Ergebnissen im einschlägigen Abschnitt IV.2 (Tabelle 2 bis Tabelle 6, S. 39 ff.) sowie die Angaben des Herstellers in Abschnitt IIIB sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studienpool

Die Einträge des aK in den für den Studienpool einschlägigen Tabellen 2 bis 4 (Abschnitt IV.2, S. 39 ff.) sind – im Gegensatz zu den sonstigen Darlegungen im Übermittlungsformular – nicht nach Indikation getrennt. Daher erfolgt an dieser Stelle nur eine kursorische Darstellung der Angaben des aK.

Das aK stellt 9 Publikationen in Tabelle 2 (Abschnitt IV.2.1, S. 39 ff.) dar. Das aK benennt darüber hinaus einen Studienregistereintrag zu 1 laufenden Studie, deren Ergebnisse noch nicht publiziert sind (siehe Tabelle 3, Abschnitt IV.2.2, S. 47 ff.) sowie 6 Publikationen, die nicht im Rahmen der Literaturrecherche gefunden wurden (siehe Tabelle 4, Abschnitt IV.2.3, S. 51 ff.).

Studiencharakteristika und bisherige Ergebnisse der Studien

Von den in den einschlägigen Tabellen (Tabelle 2 bis Tabelle 4, Abschnitt IV.2, S. 39 ff.) benannten 16 Studien charakterisiert das aK 1 Studie als „randomisiert“, 4 Studien als „prospektiv“ sowie 10 Studien als „retrospektiv“ und 1 laufende Studie als „retrospektiv registriert“. Die Studien wurden in China, Korea, Deutschland, Italien und Spanien durchgeführt und schlossen Patienten mit unterschiedlichen Indikationen ein. Die Darstellung des aK zu Vergleichsinterventionen und Endpunkten reflektiert die jeweils unterschiedlichen Indikationen.

Eine Extraktion und Darstellung der Ergebnisse dieser Publikationen in den einschlägigen Tabellen (Tabelle 5 bis Tabelle 7) in Abschnitt IV.2.4, S. 56 ff. hat das aK nicht durchgeführt. Stattdessen werden in Abschnitt II.4.3, S. 27 ff. in narrativer Form Ergebnisse dargestellt.

2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Studienpool

Wie unter Abschnitt 2.3.1 dargestellt, benennt das aK in den einschlägigen Tabellen (Tabelle 2 bis Tabelle 4, Abschnitt IV.2, S. 39 ff.) 16 Studien, ohne diese den angefragten Indikationen zuzuordnen.

Neben diesen Studien bzw. Publikationen benennt das aK an unterschiedlichen Stellen des Übermittlungsformulars weitere Publikationen explizit zu den verschiedenen angefragten Indikationen, eine Charakterisierung der Publikationen sowie eine Ergebnisdarstellung erfolgt aber jeweils nur in Auszügen (insbesondere Abschnitt II.4.3, S. 27 ff.).

Vom Hersteller werden im nicht öffentlich verfügbaren Abschnitt IIIB.6 „Studien des Medizinprodukteherstellers“ 52 Publikationen aufgelistet, die nur teilweise den angefragten Indikationen zugeordnet werden. Für alle diese aufgelisteten Publikationen gibt der Hersteller an, dass er nicht Sponsor der Studie war. Nicht alle der dort aufgelisteten Publikationen wurden vom Hersteller elektronisch übermittelt (so fehlt in den übermittelten Volltexten die Publikation [18]).

Darüber hinaus fügte der Hersteller die Gebrauchsanweisung bei sowie ein Dokument mit der kritische Evaluation der wissenschaftlichen Literatur im Rahmen der Konformitätsbewertung. Letzteres Dokument war als hochvertraulich gekennzeichnet und wurde daraufhin überprüft, ob die dort dargelegten Studienergebnisse im Widerspruch zu der vorliegenden Bewertung stehen. Dies war nicht der Fall.

Um trotz der beschriebenen Mängel eine Bewertung der angefragten Methode zu ermöglichen, wurden alle vorgelegten Dokumente, die im Übermittlungsformular aufgeführt oder als Volltexte übermittelt wurden, auf ihre Relevanz für die vorliegende Indikation geprüft. Dies führte zu folgendem Ergebnis:

Insgesamt wurden 20 Publikationen mit Bezug zur angefragten Indikation sowie Intervention identifiziert (1 Fallbericht zum Einsatz von USgHIFU bei einem Patienten mit Pankreasmetastase [19] wurde aufgrund der abweichenden Indikation nicht berücksichtigt).

9 Publikationen beschreiben die Ergebnisse von Primärstudien zum inoperablen (exokrinen) Pankreaskarzinom (8 prospektive [11-14,16,20-22] und 1 retrospektive Fallserie [23]), darunter wurde in die Studie Orsi 2010 [21] zudem 1 Patient mit einem neuroendokrinen Pankreastumor eingeschlossen. 1 weitere Publikation beschreibt Ergebnisse einer retrospektiven Studie von grenzwertig resektablen exokrinen Pankreaskarzinomen [24]. Diese 10 Publikationen zu Primärstudien wurden für die Bewertung herangezogen und im Folgenden nach Indikationen unterteilt ausgewertet.

Weitere 10 Publikationen wurden nicht herangezogen, da die darin präsentierten Informationen für eine Verwendung im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht ausreichend waren:

- 1 Publikation, in der Ergebnisse zur Anwendung des USgHIFU bei unterschiedlichsten Tumoren dargestellt werden, darunter 10 Patienten mit inoperablen Pankreaskarzinomen, jedoch lagen keine verwertbaren Ergebnisse vor [15],
- 2 Fallberichte zu exokrinen Pankreaskarzinomen [25,26] und
- 7 narrative Übersichtsarbeiten [27-33].

Studiencharakteristika und bisherige Ergebnisse der Studien zum inoperablen Pankreaskarzinom

Die Darstellung der Ergebnisse ausgewählter Studien in Abschnitt II.4.3, S. 27 ff. durch das aK wurde im Rahmen der vorliegenden Bewertung in der Weise berücksichtigt, als die dort zitierten Studien anhand der übermittelten Volltexte ausgewertet wurden.

Studiencharakteristika

Alle Studien waren vom Design nicht vergleichende Studien (Fallserien) und bis auf Vidal-Jove 2015 wurden sie prospektiv durchgeführt. Die Ergebnissicherheit ist somit übergreifend als minimal einzustufen (Evidenzstufe IV gemäß Verfahrensordnung des G-BA [1]). Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über die 9 herangezogenen Studien.

Tabelle 1: Übersicht der herangezogenen Studien

Studie [Quelle]	Studienort	Fallzahl N	weitere Therapie neben USgHIFU ^a n (%)	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Gao 2013 [11]	China	39	25 (64,1)	Mortalität, Schmerzlinderung, unerwünschte Ereignisse
Marinova 2016 [20]	Deutschland	13	10 (76,9)	Schmerzlinderung, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Orsi 2010 [21]	Italien	6	6 (100)	Mortalität, Schmerzlinderung, andere Symptome, unerwünschte Ereignisse
Strunk 2016 [22]	Deutschland	15	13 (86,7) ^b	Mortalität, Schmerzlinderung, unerwünschte Ereignisse
Sung 2011 [12]	Korea	46	30 (65,2) ^b	Mortalität, Schmerzlinderung, unerwünschte Ereignisse
Vidal-Jove 2015 [23]	Spanien	43	43 (100)	Mortalität, unerwünschte Ereignisse
Wang 2002 [14]	China	15	k. A.	Schmerzlinderung, andere Symptome, unerwünschte Ereignisse
Wang 2012 [13]	China	136	k. A.	unerwünschte Ereignisse
Wu 2005a [16]	China	8	0 (0) ^b	Mortalität, Schmerzlinderung, unerwünschte Ereignisse
a: diese umfassten Chemotherapien oder Radiochemotherapien b: eigene Berechnung k. A.: keine Angaben; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n: Anzahl Patienten mit weiterer tumormodifizierender Therapie; USgHIFU: ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall				

Alle Studien schlossen jeweils Patienten mit inoperablen lokal fortgeschrittenen oder bereits metastasierten exokrinen Pankreaskarzinomen ein (TNM-Stadien III-IV).

In die Studie Orsi 2010 waren insgesamt 31 Patienten mit unterschiedlichen bösartigen Tumoren in komplexer Lage („difficult locations“) eingeschlossen, darunter 6 mit inoperablen Pankreaskarzinomen und 1 mit neuroendokrinem Pankreastumor, für die die Ergebnisse in der Publikation gemeinsam berichtet werden. Bis auf eine Ausnahme (Wu 2005a) gab es keine Einschränkungen hinsichtlich der Lage der Tumore (im Pankreaskopf, -körper oder -schwanz). In Wu 2005a wurden Patienten mit Pankreaskopftumoren ausgeschlossen, da bei diesen gemäß den Autoren ein höheres Behandlungsrisiko einhergehe [16]. Die Ergebnisse wurden jeweils zusammengefasst und nicht separat (in Subgruppen) für diese Merkmale berichtet.

Wie Tabelle 1 entnommen werden kann, war einzig in einer Fallserie explizit keine andere tumormodifizierende Behandlung neben dem USgHIFU erlaubt (Wu 2005a). In der Fallserie Gao 2013 wurde ein Teil der Patienten mit USgHIFU allein und ein Teil mit USgHIFU plus Chemotherapie (Gemcitabin) behandelt, die Ergebnisse wurden mit Ausnahme des Überlebens jedoch nicht separat für diese Gruppen, sondern zusammengefasst dargestellt. In den Studien Marinova 2015, Strunk 2016, Wang 2002 und Wu 2005a wird zudem berichtet,

dass die Patienten Schmerzmedikamente erhielten, jedoch gibt es keine spezifischen Angaben zur Dosis und Dauer der Einnahme, sodass ein möglicher Kointerventionsbias auch diesbezüglich nicht ausgeschlossen werden kann.

Aus den herangezogenen Studien können daher keine Schlüsse auf die Wirksamkeit des USgHIFU (im Vergleich zum progredienten natürlichen Verlauf der Erkrankung) gezogen werden, da unklar ist, inwiefern die beobachteten Ergebnisse auf den USgHIFU zurückzuführen sind oder auf die zusätzliche Therapie. Patientenrelevante Vorteile können insbesondere auch deshalb nicht bewertet werden, weil gleichzeitig Daten zu diesen Vergleichstherapien fehlten. Die Ergebnisse werden aus Gründen der Transparenz im Folgenden dennoch zusammenfassend dargestellt.

Alle Studien berichteten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (siehe Tabelle 1). Auf die Darstellung der Ergebnisse zu Surrogatendpunkten wird aus oben genannten Gründen verzichtet.

Ergebnisse

Daten zum **Endpunkt Mortalität** lagen aus 6 Fallserien vor [11,12,16,21-23]. Die Spanne der Überlebensraten reichte von nur 14,3 % der Patienten nach 1 Jahr bei Behandlung mit USgHIFU allein [11] bis zu 33,5 % nach 4,2 Jahren bei zusätzlicher Behandlung mit Chemotherapie [23]. Die Ergebnisse zur medianen Überlebenszeit ab USgHIFU variierten von 6 Monaten [22] bis 16 Monaten [23].

Die Studie Gao 2013 [11] berichtete zum Überleben separate Ergebnisse für die Patienten mit USgHIFU allein (n = 14) oder mit USgHIFU plus Chemotherapie (Gemcitabin; n = 25). Die 1-Jahres-Überlebensrate mit USgHIFU allein betrug 14,3 % und mit USgHIFU plus Chemotherapie 49,9 %. Die entsprechende mediane Überlebenszeit betrug 8 Monate bei USgHIFU allein versus 12 Monate bei USgHIFU plus Chemotherapie ($p < 0,01$). Allerdings war die Zuteilung der Patienten zu den jeweiligen Behandlungen davon abhängig, ob die Patienten körperlich noch für eine Chemotherapie geeignet waren und/oder bereits eine erfolglose vorherige Therapie erhalten hatten. Patienten, die mit USgHIFU allein behandelt wurden, hatten demnach in Bezug auf das Überleben eine schlechtere Prognose.

Bei den Angaben zum Überleben ist zu beachten, dass die Ergebnisse vom jeweiligen Start-Messzeitpunkt abhängen und große Unterschiede entstehen, je nachdem, ob der Beginn der Messung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung oder zum Start einer Zweitlinientherapie erfolgt.

Zum **Endpunkt Schmerz** lagen Ergebnisse aus 7 Studien vor [11,12,14,16,20-22]. Der Anteil der Patienten, die vor dem USgHIFU Schmerzen hatten und danach eine teilweise oder vollständige Schmerzlinderung erfuhren, lag, sofern verfügbar, zwischen 50 % [12] und 100 % [14,16]. Die Linderung wurde in einigen Studien bereits innerhalb weniger Stunden bis Tage nach dem USgHIFU beobachtet [14,16,20,22]. Ob gegebenenfalls auch ein zeitlicher

Bezug zu den begleitenden Therapien oder Schmerzbehandlungen besteht, wurde in den Studien nicht beschrieben. In einigen Studien wurde berichtet, dass die Schmerzmedikation (nicht opioide Analgetika und Opiate) nach dem USgHIFU reduziert oder abgesetzt werden konnte [14,16,20,22], Angaben zur jeweiligen Start- und Enddosis der Schmerzmedikamente lagen jedoch nicht vor. In einigen Studien blieb außerdem unklar, wie die Schmerzen erfasst wurden (keine Angabe zum Messinstrument).

In einer einzigen Fallserie (Wu 2005a) war zum Studieneinschluss innerhalb von ≤ 3 Monaten vor und parallel zum USgHIFU keine tumormodifizierende Therapie erlaubt. Die Studie umfasst jedoch nur 8 konsekutiv eingeschlossene Patienten mit inoperablen Pankreastumoren in den TNM-Stadien III-IV und tumorassozierten Schmerzen. Wie die Messung des Endpunkts Schmerz nach dem USgHIFU erfolgte, ist unklar („obvious visceral pain“) [16]. Die Autoren berichten eine Schmerzlinderungsrate von 100 % („pain was stopped“) nach dem USgHIFU; an anderer Stelle beschreiben sie, dass 2 Patienten weiterhin Schmerzen hatten („some pain“), die laut Autoren aber von Metastasen herrührten. Es ist unklar, ob die Patienten nach dem USgHIFU noch Schmerzmedikamente erhielten und in welcher Dosis.

In der Fallserie Marinova 2016 wurde die **Lebensqualität** vor und bis 3 Monate nach dem USgHIFU mittels des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erfasst. Bei den Skalen „Global Health Status“, emotionale Funktion, Fatigue und Schmerz zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede je in Form einer Verbesserung der Werte zu Baseline und 3 Monate nach dem USgHIFU. Die übrigen 11 Skalen zeigten keine statistisch signifikanten Änderungen in diesem Zeitraum.

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden in 8 Fallserien beobachtet [11-14,20-23]. Unter den als schwerwiegend klassifizierten unerwünschten Ereignissen wurden 1 Portalvenenthrombose mit verlängertem Krankenhausaufenthalt [21], Hautverbrennungen 3. Grades mit Erfordernis plastischer Chirurgie [12,23], Pankreatitiden und / oder Blutungen im Verdauungstrakt [12,23], 1 Pankreas-Duodenal-Fistel mit starken Schmerzen [12] sowie subkutane Fettnekrosen [12] berichtet. Dies widerlegt die Angabe des aKs und des Herstellers, dass bislang keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in Assoziation mit dem USgHIFU aufgetreten seien.

Weitere berichtete unerwünschte Wirkungen umfassten postprozedurale lokale Bauchschmerzen, verschiedene Magen-Darm-Beschwerden und Hautverbrennungen ≤ 2 . Grades [11-14,20,22,23].

Angaben zur **Krankenhausverweildauer** lagen aus 4 Studien [12,16,20,21] vor. Die Angaben reichten von 1 bis 3 Tagen in der deutschen Fallserie Marinova 2016 bis durchschnittlich 8 Tagen (Minimum: 3 Tage; Maximum: 29 Tage) in der koreanischen Fallserie Sung 2011 und ≥ 1 Woche in der chinesischen Fallserie Wu 2005a.

Studiencharakteristika und bisherige Ergebnisse der Studien zum grenzwertig resektablen Pankreaskarzinom

Studiencharakteristika

In den Unterlagen des Herstellers wurde 1 Studie zur neoadjuvanten Anwendung des USgHIFU beim grenzwertig resektablen Pankreaskarzinom identifiziert [24]. Wang 2015 ist eine retrospektive Fallserie aus China (Behandlungszeitraum 2011 bis 2012). Die Autoren vergleichen die Ergebnisse mit einer historischen Vergleichsgruppe, die jedoch mangels fehlender Beschreibung der Auswahlgründe, der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten und der Behandlungen nicht nachvollziehbar ist. Das zugehörige Literaturzitat in der Publikation Wang 2015 ist falsch, sodass die Quelle dieser Daten unklar ist. Des Weiteren scheint diese Vergleichsgruppe auch aufgrund der räumlichen (USA) sowie zeitlichen Unterschiede (Behandlungszeitraum 1999 bis 2006) nicht mit der Interventionsgruppe vergleichbar und wurde daher nicht für die Bewertung herangezogen. Die Ergebnissicherheit ist somit als minimal einzustufen (Evidenzstufe IV).

In die Studie wurden retrospektiv 30 Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 57 Jahren (an anderer Stelle als Median von 57 Jahren angegeben) mit grenzwertig resektablen Pankreaskarzinomen, ohne Metastasen und mit einer erfolgten neoadjuvanten USgHIFU Behandlung eingeschlossen. 9 Patienten (30 %) hatten einen Ikterus. Bei 27 Patienten wurde die Resektion abgeschlossen („completed surgery“) und anschließend jeweils ein duktales Adenokarzinom bestätigt. Nach der Operation erhielten 18 Patienten eine Gemcitabin-Chemotherapie.

Neben den genannten methodischen Aspekten finden sich einige Unstimmigkeiten innerhalb dieser Publikation, z. B inkonsistente Angaben bezüglich der Studienbeschreibung und nicht nachvollziehbare Literaturangaben zur Vergleichsgruppe. Die patientenrelevanten Ergebnisse werden der Transparenz halber zusammenfassend dargestellt. Auf die Darstellung der Ergebnisse zu Surrogatendpunkten wird deshalb verzichtet.

Ergebnisse

Das 1-Jahres-Überleben der 30 Patienten betrug 90 %.

Die Krankenhausverweildauer wurde mit durchschnittlich 21 Tagen (Minimum: 14 Tage; Maximum: 42 Tage), angegeben.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurden 5 Patienten mit unerwünschten Wirkungen berichtet, darunter 1 Patient mit einer Pankreasfistel mit einhergehenden Bauchschmerzen und erhöhten Pankreasenzymen 7 Tage nach der Resektion.

Studiencharakteristika und bisherige Ergebnisse der Studie zum endokrinen Pankreastumor

In die Fallserie Orsi 2010 [21] wurde unter den insgesamt 31 Patienten mit unterschiedlichen bösartigen Tumoren in komplexer Lage („difficult locations“) 1 Patient mit einem

neuroendokrinen Pankreastumor eingeschlossen. Die Ergebnisse wurden jedoch nicht separat für diese Indikation dargestellt, sondern nur gemeinsam mit denen von 6 Pankreaskarzinompatienten (siehe oben). Somit sind die Ergebnisse nicht verwertbar.

Zusammenfassung und Konsequenz

Auf Basis der vorgelegten Daten ließen sich weder für die Indikation der inoperablen Pankreaskarzinome, noch für die Indikation der grenzwertig operablen Pankreaskarzinome oder die Indikation des neuroendokrinen patientenrelevante Vorteile des USgHIFU ableiten.

2.4 Andere aussagekräftige Unterlagen

2.4.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Das Übermittlungsformular enthält keine Angaben zu weiteren aussagekräftigen Unterlagen für die Bewertung jenseits der in Abschnitt 2.3 genannten Unterlagen.

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Es ergeben sich keine Kommentare.

2.5 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien

2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Das Übermittlungsformular enthält keine Angaben zum aktuellen Kenntnisstand der Methode und zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien (Abschnitte IV.4, S. 58).

2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Zur Bewertung der Methode in der **Indikation inoperables Pankreaskarzinom** lagen Ergebnisse aus 9 Fallserien zur Subindikation der (exokrinen) Pankreaskarzinome vor (Gao 2013, Marinova 2016, Orsi 2010, Strunk 2016, Sung 2011, Vidal-Jove 2015, Wang 2002, Wang 2012 und Wu 2005a). Die Ergebnissicherheit ist übergreifend als minimal einzustufen.

Eine Bewertung des USgHIFU hinsichtlich patientenrelevanter Vorteile war insbesondere deshalb nicht möglich, weil keine vergleichenden Daten oder Daten zu entsprechenden Vergleichsinterventionen für einen indirekten Vergleich mitgeliefert wurden. Die potenziell geeigneten Vergleichstherapien wurden im Übermittlungsformular darüber hinaus nur vage beschrieben. Solange die Vergleichsbehandlung nicht klar definiert ist, kann der mögliche Stellenwert des USgHIFU im Sinne einer erforderlichen Behandlungsalternative nicht beurteilt werden und insbesondere nicht anhand von nicht vergleichenden Studien (Fallserien).

Darüber hinaus ist für 8 der 9 herangezogenen Studien festzuhalten, dass hieraus keine Schlüsse auf die Wirksamkeit des USgHIFU (im Vergleich zum progredienten natürlichen Verlauf der Erkrankung) gezogen werden können, da entweder zusätzliche

tumormodifizierende Behandlungen (Radio-/Chemotherapie) zum Einsatz kamen oder Unklarheit darüber bestand. Insbesondere für die Chemotherapie ist sowohl eine lebensverlängernde als auch eine schmerzlindernde Wirkung anzunehmen. Somit sind die vorliegenden Ergebnisse, insbesondere die zum Überleben, zu Schmerz und zur Lebensqualität, nicht interpretierbar, da sie nicht eindeutig dem USgHIFU oder einer – möglichen oder tatsächlich erfolgten – zusätzlichen Therapie zugeordnet werden können. Zudem erhielten die Patienten in mehreren Studien Schmerzmedikamente, jedoch gab es keine spezifischen Angaben zur Dosis und Dauer der Einnahme, sodass ein möglicher Kointerventionsbias auch diesbezüglich nicht ausgeschlossen werden kann. Auch wenn moderate bis hohe Schmerzlinderungsraten in den vorgelegten Fallserien beobachtet wurden, kann wegen der zusätzlichen Behandlungen hieraus keine positive Wirkung des USgHIFU abgeleitet werden.

Eine einzige kleine Fallserie (Wu 2005a) beschreibt explizit, dass neben dem USgHIFU keine weitere begleitende Therapie durchgeführt wurde. Die Datenbasis einer einzigen Fallserie reicht in der Regel nicht für die Ableitung eines Potenzials aus. Diese Studie wäre ungeachtet dessen auch aufgrund der geringen Fallzahl (n=8), der zahlreichen Einschränkungen hinsichtlich der qualitativen Ergebnissicherheit und der mangelhaften Berichterstattung nicht geeignet, um ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative zu begründen.

Zur Bewertung der Methode als neoadjuvante Behandlung in der **Indikation grenzwertig resektabler Pankreaskarzinome** lag eine retrospektive Studie mit minimaler Ergebnissicherheit vor, deren historische Vergleichsgruppe mit einer neoadjuvanten Chemotherapie nicht nachvollziehbar und nicht als hinreichend ähnlich betrachtet werden können, um einen indirekten Vergleich durchzuführen. Somit konnten mögliche Gruppenunterschiede nicht untersucht werden. Darüber hinaus ist die Datenbasis einer einzigen Fallserie in der Regel nicht ausreichend um ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative abzuleiten. Somit lässt sich für den USgHIFU als neoadjuvante Behandlung für grenzwertig resektable Pankreaskarzinome kein Potenzial begründen.

Zu inoperablen **endokrinen Pankreastumoren** lagen keine verwertbaren Daten vor. Von einer Übertragbarkeit von Ergebnissen der exokrinen auf endokrine Tumore kann aus klinischer Sicht nicht ohne weiteres ausgegangen werden, da sich sowohl die Prognosen als auch die Standardtherapien dieser Tumore unterscheiden.

Zusammenfassend kann auf Basis der eingereichten Unterlagen weder für den neoadjuvanten noch für den tumormodifizierenden oder palliativen Einsatz ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für die Methode USgHIFU bei bösartigen Neubildungen des Pankreas abgeleitet werden.

2.6 Weitere übergreifende Kommentare

Die vorliegende Bewertung beruht auf einer Informationsübermittlung, die 7 Indikationen umfasste. Für alle Indikationen wies die Informationsübermittlung Mängel auf, die jeweils in

den vorangegangenen Abschnitten adressiert wurden. So war beispielsweise in den übermittelten Formularen nicht eindeutig kenntlich gemacht, welche Studien für welche Indikation zur Bewertung des Potenzials beziehungsweise Nutzens eingereicht wurden.

Trotz dieser Mängel wurden die Unterlagen für eine Bewertung herangezogen, da Krankenhäuser bisher noch keine Erfahrung mit Informationsübermittlungen gemäß § 137h sammeln konnten. Der Umgang hiermit in der vorliegenden Bewertung (z. B. eigene Zuordnung der eingereichten Unterlagen zu den zu bewertenden Indikationen) ist jedoch nicht als Vorfestlegung für den zukünftigen Umgang mit solchen oder vergleichbaren Mängeln in der Informationsübermittlung anzusehen.

3 Bewertung gemäß § 137h SGB V

Die vorliegende Bewertung nach § 137h SGB V bezieht sich auf die Methode sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei bösartigen Neubildungen des Pankreas, die nicht mehr chirurgisch behandelbar sind. Hierbei wurde der USgHIFU sowohl als Ergänzung als auch als Alternative zu einer Standardbehandlung (zum Beispiel Chemotherapie) untersucht.

Die eingereichten Bewertungsunterlagen ließen für die Indikation inoperabler Pankreaskarzinome mangels vergleichender Daten nicht erkennen, dass der USgHIFU gegenüber möglichen Vergleichsmethoden patientenrelevante Vorteile im Sinne eines Potenzials hat.

Für die Indikation grenzwertig resektabler Pankreaskarzinome ließ sich mangels geeigneter vergleichender Daten nicht erkennen, dass der USgHIFU gegenüber einer neoadjuvanten Chemotherapie patientenrelevante Vorteile im Sinne eines Potenzials hat.

Für inoperable endokrine Tumore lagen keine verwertbaren Daten vor.

In der Gesamtschau lässt sich auf Basis der eingereichten Bewertungsunterlagen weder für den neoadjuvanten noch für den krankheitsmodifizierenden oder palliativen Einsatz des USgHIFU bei bösartigen Neubildungen des Pankreas ein Nutzen oder ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

Die vorliegenden Unterlagen enthalten keinen Vorschlag für eine Erprobungsstudie. Da die vorliegenden Angaben zum aktuellen Erkenntnisstand der Methode zudem kein Potenzial erkennen lassen, erübrigt sich im Rahmen der vorliegenden Bewertung die Auseinandersetzung mit einer Erprobungsstudie. Aus demselben Grund werden für die angefragte Methode keine Eckpunkte einer Erprobungsstudie konkretisiert.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Wie in Kapitel 4 erläutert, werden aufgrund des Fehlens eines Potenzials keine Eckpunkte einer Erprobungsstudie konkretisiert. Eine Beurteilung der Erfolgsaussichten entfällt damit.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Universitätsklinikum Frankfurt am Main. Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Behandlung von erkranktem Gewebe und Neubildungen mittels ultraschallgesteuertem Hoch-intensivem fokussierten Ultraschall (high-intensity focused ultrasound, HIFU) [online]. 15.11.2016 [Zugriff: 17.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/123-1367-63/Informationsuebermittlung_Uni-Frankfurt-Main_BVh-16-002.pdf.
3. Chongqing Haifu Medical Technology. Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V; Abschnitt III B: weitere medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers [unveröffentlicht].
4. Haifu. Model J-C: focused ultrasound tumor therapeutic system; operator manual [unveröffentlicht]. 2014.
5. Hohenberger W. Bauchspeicheldrüsenkrebs: Therapie [online]. In: ONKO Internetportal. 03.09.2015 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/bauchspeicheldruesenkrebs/therapie.html>.
6. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom: Langversion [online]. 10.2013 [Zugriff: 03.01.2017]. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Pankreas_OL_Langversion.pdf.
7. Longnecker DS. Pathology of exocrine pancreatic neoplasms [online]. In: UpToDate. 27.10.2016 [Zugriff: 21.11.2016]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/pathology-of-exocrine-pancreatic-neoplasms>.
8. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: RKI; 2016. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile.
9. Hamilton SR, Aaltonen LA (Ed). Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2000. URL: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb2/BB2.pdf>.
10. National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic adenocarcinoma: version 2.2016 [online]. In: NCCN Guidelines. [Zugriff: 21.11.2016]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

11. Gao HF, Wang K, Meng ZQ, Chen Z, Lin JH, Zhou ZH et al. High intensity focused ultrasound treatment for patients with local advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2013; 60(128): 1906-1910.
12. Sung HY, Jung SE, Cho SH, Zhou K, Han JY, Han ST et al. Long-term outcome of high-intensity focused ultrasound in advanced pancreatic cancer. *Pancreas* 2011; 40(7): 1080-1086.
13. Wang K, Chen L, Meng Z, Lin J, Zhou Z, Wang P et al. High intensity focused ultrasound treatment for patients with advanced pancreatic cancer: a preliminary dosimetric analysis. *Int J Hyperthermia* 2012; 28(7): 645-652.
14. Wang X, Sun J. High-intensity focused ultrasound in patients with late-stage pancreatic carcinoma. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115(9): 1332-1335.
15. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, Zhu H et al. Extracorporeal focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30(2): 245-260.
16. Wu F, Wang ZB, Zhu H, Chen WZ, Zou JZ, Bai J et al. Feasibility of US-guided high-intensity focused ultrasound treatment in patients with advanced pancreatic cancer: initial experience. *Radiology* 2005; 236(3): 1034-1040.
17. Universitätsklinik Bonn. Einsatz des hoch-fokussierten Ultraschalls (HIFU) zur lokal ablativen Therapie solider Tumoren [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 28.12.2016]. URL: https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00007855.
18. Jiang F, He M, Liu YJ, Wang ZB, Zhang L, Bai J. High intensity focused ultrasound ablation of goat liver in vivo: pathologic changes of portal vein and the "heat-sink" effect. *Ultrasonics* 2013; 53(1): 77-83.
19. Orgera G, Krokidis M, Monfardini L, Arnone P, Bonomo G, Della Vigna P et al. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound (USgHIFU) ablation in pancreatic metastasis from renal cell carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35(5): 1258-1261.
20. Marinova M, Rauch M, Mücke M, Rolke R, Gonzalez-Carmona MA, Henseler J et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for pancreatic carcinoma: evaluation of feasibility, reduction of tumour volume and pain intensity. *Eur Radiol* 2016; 26(11): 4047-4056.
21. Orsi F, Zhang L, Arnone P, Orgera G, Bonomo G, Vigna PD et al. High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195(3): W245-W252.
22. Strunk HM, Henseler J, Rauch M, Mücke M, Kukuk G, Cuhls H et al. Clinical use of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for tumor and pain reduction in advanced pancreatic cancer. *Rofo* 2016; 188(7): 662-670.

23. Vidal-Jove J, Perich E, Del Castillo MA. Ultrasound guided high intensity focused ultrasound for malignant tumors: the Spanish experience of survival advantage in stage III and IV pancreatic cancer. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 703-706.
24. Wang G, Zhou D. Preoperative ultrasound ablation for borderline resectable pancreatic cancer: a report of 30 cases. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 694-702.
25. Dimitrov D, Andreev T, Feradova H, Ignatov B, Zhou K, Johnson C et al. Multimodality treatment by FOLFOX plus HIFU in a case of advanced pancreatic carcinoma: a case report. *JOP* 2015; 16(1): 66-69.
26. Ungaro A, Orsi F, Casadio C, Galdy S, Spada F, Cella CA et al. Successful palliative approach with high-intensity focused ultrasound in a patient with metastatic anaplastic pancreatic carcinoma: a case report. *Ecancermedicalscience* 2016; 10: 635.
27. Cranston D. A review of high intensity focused ultrasound in relation to the treatment of renal tumours and other malignancies. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 654-658.
28. Kennedy JE. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(4): 321-327.
29. Rauch M, Marinova M, Strunk H. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU): Grundlagen und Einsatz zur nicht invasiven Tumorablation. *Radiologie up2date* 2015; 15(1): 15-34.
30. Shehata IA. Treatment with high intensity focused ultrasound: secrets revealed. *Eur J Radiol* 2012; 81(3): 534-541.
31. Wu F, Zhou L, Chen WR. Host antitumour immune responses to HIFU ablation. *Int J Hyperthermia* 2007; 23(2): 165-171.
32. Yu T, Fu X. Extracorporeal ultrasound-guided high intensity focused ultrasound: implications from the present clinical trials. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014: 537260.
33. Zhang L, Wang ZB. High-intensity focused ultrasound tumor ablation: review of ten years of clinical experience. *Front Med China* 2010; 4(3): 294-302.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Diese Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2016. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Breidert, Matthias	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 7 Fragen gestellt (Version 11/2016):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: 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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Frage 3: 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 (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?