

IQWiG-Berichte – Nr. 482

**Sonografiegesteuerte  
hochfokussierte  
Ultraschalltherapie bei  
sekundären bösartigen  
Neubildungen der Leber und  
der intrahepatischen  
Gallengänge**

**Bewertung gemäß § 137h SGB V**

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

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

19.12.2016

**Interne Auftragsnummer:**

H16-02E

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://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 IQWiG<sup>1</sup>:**

- Nadine Reinhardt
- Konstanze Angelescu
- Lars Beckmann
- Elke Hausner
- Stefan Sauerland

**Schlagwörter:** Hochintensiv fokussierte Ultraschallablation, Lebertumoren/Metastase, Potenzialbewertung, Nutzenbewertung

**Keywords:** High-Intensity Focused Ultrasound Ablation, Liver Neoplasms/secondary, Assessment of Potential, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Bewertung der übermittelten Unterlagen</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Fragestellung</b> .....	<b>3</b>
2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	3
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	5
<b>2.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>7</b>
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken .....	7
2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	7
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	7
2.2.2 Suche in Studienregistern .....	8
2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	8
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für Bewertung .....	8
2.2.3 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	8
<b>2.3 Studien zur angefragten Methode und Ergebnisse</b> .....	<b>8</b>
2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	8
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	9
<b>2.4 Andere aussagekräftige Unterlagen</b> .....	<b>11</b>
2.4.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	11
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	11
<b>2.5 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien</b> .....	<b>12</b>
2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	12
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	12
<b>2.6 Weitere übergreifende Kommentare</b> .....	<b>13</b>
<b>3 Bewertung gemäß § 137h SGB V</b> .....	<b>14</b>
<b>4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie</b> .....	<b>15</b>

<b>5</b>	<b>Erfolgsaussichten einer Erprobung .....</b>	<b>16</b>
<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>17</b>
	<b>Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....</b>	<b>19</b>

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
aK	anfragendes Krankenhaus
CCC	cholangiozelluläres Karzinom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCC	hepatozelluläres Karzinom
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
KRK	kolorektales Karzinom
MRT	Magnetresonanztomografie
PD-1-Inhibitor	Programmed Death-1-Inhibitor
RFA	Radiofrequenzablation
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIRT	selektive interne Radiotherapie
TAE	transarterielle Embolisation
TACE	transarterielle Chemoembolisation
USgHIFU	ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall
VerfO	Verfahrensordnung

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) damit beauftragt, die Methode sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten. 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.

Der Einsatz des ultraschallgesteuerten hochintensiven fokussierten Ultraschalls (USgHIFU) bei sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge stellt laut aK eine nicht invasive Therapieoption für nicht operable sekundäre Lebertumoren dar, insbesondere, wenn diese sich in der Nähe zu Gefäßen befinden und / oder größer als 5 cm sind.

Für die Bewertung stand 1 kleine Fallserie (n = 17) mit minimaler Ergebnissicherheit zur Verfügung, die als alleinige Datenbasis nicht ausreichend war, um ein Potenzial zu begründen. Sie enthielt keine ausreichende Beschreibung der Patientencharakteristika und auch zur gegebenenfalls erfolgten Begleittherapie fehlten Angaben, sodass nicht beurteilbar war, inwiefern die Ergebnisse auf die Behandlung mit USgHIFU zurückzuführen waren. Darüber hinaus war nicht beurteilbar, inwieweit sich die unter USgHIFU beobachteten Ergebnisse von anderen Therapien unterscheiden, weil hierzu keine Daten vorlagen.

In der Gesamtschau lässt sich auf Basis der eingereichten Bewertungsunterlagen für den USgHIFU bei sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge weder ein Nutzen noch 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 sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge 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 III B 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](http://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 III B 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 die Behandlung von unter dem ICD-10-Code C78.7 zusammengefassten sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge. Dabei wird die Indikation auf nicht chirurgisch behandelbare Neubildungen eingeschränkt (Abschnitt II.2.3, S. 17). Bezüglich der Pathophysiologie beschreibt das aK, dass die meisten bösartigen Läsionen der Leber sekundär seien und „meistens von den Karzinomen des Verdauungstraktes – am häufigsten vom kolorektalen Karzinom“ stammten (Abschnitt II.1.1, S. 12). Das aK bezieht sich außerdem auf eine Publikation von Soll 2013, laut der bereits 15 bis 25 % der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Darmkrebses synchrone Lebermetastasen hätten, während sich bei ca. 15 % die Lebermetastasen metachron entwickeln würden (Abschnitt II.1.2, S. 13). Beispielfähig nennt das aK außerdem Haut- und Brustkrebs, die ebenfalls Metastasen in der Leber bilden könnten (Abschnitt II.1.1, S. 12). Laut aK könnten insbesondere auch nicht operable Tumoren größer als 5 cm und Läsionen in der Nähe eines großen Gefäßes sicher mittels USgHIFU behandelt werden. Zudem sei durch die nicht invasive Eigenschaft der Methode die Wiederholung der Therapie bei Patienten mit mehreren Tumoren möglich. Darüber hinaus eigne sich die Methode laut aK bei Patienten mit Aszites, bei denen andere ablativ Verfahren, die auf elektrischem Strom basieren, kontraindiziert seien. Auch in der Gebrauchsanweisung [4] gilt nur das Vorliegen eines schweren Aszites als Kontraindikation. Das aK zitiert in diesem Zusammenhang eine Publikation von Rauch 2015, gemäß der „mäßige Mengen das ‚akustische Fenster‘ sogar verbessern und den Zugang zu Tumoren erleichtern können“ (Abschnitt II.4.2b, S. 25).

#### **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 atembedingt 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 würde 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 (Abschnitte II.2.1a, II.2.2 und II.4.2b). Das aK beschreibt, dass das zerstörte Gewebe über das körpereigene Immunsystem abtransportiert würde. Laut aK sei die Dauer und Intensität des therapeutischen Ultraschalls abhängig von der Größe des Tumors und dem beabsichtigten Therapieziel (Abschnitt II.3.2c, S. 18).

Laut aK würde 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).

Im Vergleich zu etablierten Standardverfahren sei der USgHIFU dem aK zufolge eine nicht invasive Therapieoption für nicht chirurgisch behandelbare Lebertumoren, was zum einen den Vorteil habe, dass Tumorzellen nicht in einen Stichkanal verschleppt werden könnten. Zum anderen sei laut aK im Gegensatz zur MRT-gesteuerten HIFU durch die Echtzeitbildgebung eine kürzere Behandlungszeit realistisch, was zu niedrigerer Komplikationsrate und erhöhter Sicherheit führen würde (Abschnitt II.4.2b, S. 26). Zudem verweist das aK auf die Möglichkeit des Einsatzes von USgHIFU bei sich bewegenden Organen (Abschnitt II.4.1a, S. 19).

Nach Angaben des aK könne USgHIFU „sehr gut“ mit anderen Therapien kombiniert werden (Abschnitt II.4.3a, S. 28).

### **Vergleichsintervention / bisherige Versorgung**

Laut aK stünden für bösartige Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge „viele Behandlungen zur Verfügung, darunter die chirurgische Therapieoption, Chemotherapie, Bestrahlung und die interventionellen Therapieoptionen“ (Abschnitt II.1.3, S. 15). In Abschnitt II.4.2a, S. 22 beschreibt das aK „örtliche (lokale) Behandlungsmethoden“ und zählt dazu verschiedene Ablationsverfahren und die transarterielle Chemoembolisation (TACE). Als Methode, die durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt werden soll, nennt das aK zum einen „bereits etablierte[n] minimalinvasive[n] Ablationsverfahren“, wie z. B. die Mikrowellenablation. Als weitere ablativ Methoden nennt es „Ethanol- oder Essigsäure-Injektion“ und die Ablation mittels „Laser“, „Radiofrequenz“, Kälte und „irreversible Elektroporation“ (Abschnitt II.4.2a, S. 22). Allerdings seien „die meisten Methoden“ nur für Tumoren unter 5 cm, weniger als 5 Läsionen sowie in bestimmter Lage geeignet. Darüber

hinaus nennt das aK als weitere lokale Behandlungsmethoden die selektive interne Radiotherapie (SIRT), sowie eine medikamentöse Therapie mit „den Tyrosinkinasehemmern Sorafenib, Regorafenib, Immuntherapie mit PD-1-Inhibitoren“. Laut aK könnten „die meisten [...] genannten lokalen Therapieoptionen [...] sowohl bei primären [...] als auch bei sekundären Lebertumoren eingesetzt werden“ (Abschnitt II.4.2a, S. 22).

Des Weiteren nennt das aK den MRT-gesteuerten HIFU (Abschnitt II.4.1a, S. 19), weist allerdings darauf hin, dass der MRT-gesteuerte HIFU aufgrund der fehlenden „real-time Bildgebung“ in parenchymatösen Bauchorganen nicht anwendbar sei.

### **Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen**

Als zu erwartende positive Auswirkung beschreibt das aK in Abschnitt II.4.1c, S. 20 eine mögliche „Kürzung der klinischen Verweildauer“, die auf die Nichtinvasivität der Behandlung zurückzuführen sei. Zudem führe die Echtzeitbildgebung dem aK zufolge zu erhöhter Sicherheit und damit zu einer niedrigeren Komplikationsrate (Abschnitt II.4.2b, S. 26). 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 III.A.3, S. 33). Der Hersteller gibt an, dass es „keine Vorkommnisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gibt“ (Abschnitt III.B.3, S. 4).

Das aK berichtet im Zusammenhang mit Studienergebnissen die weiteren Endpunkte Überleben, „rezidivfreies Überleben“, „vollständige Ablation“ und „therapieassoziierte Morbidität“ (Abschnitt II.4.3a, S. 28).

### **2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

#### **Indikation / Anwendungsgebiet**

Im Übermittlungsformular lassen sich die Angaben des aK zum Anwendungsgebiet des USgHIFU bei sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge zumeist nicht von den Angaben zu den primären Leberkarzinomen trennen. So benennt das aK mit dem ICD-10-Code C78.7 zwar alle sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (Abschnitt II.2.3, S. 17), spezifische Angaben zu dieser Indikation, beispielsweise zu Tumorcharakteristika wie Lage, Größe oder Anzahl der Tumorknoten – insbesondere in Abgrenzung zur Indikation der primären Lebertumoren – werden durch das aK jedoch nicht gegeben. Es ist also davon auszugehen, dass das aK auch im Fall der sekundären Leberkarzinome eine Indikation des USgHIFU bei nicht operablen Karzinomen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge sieht – insbesondere für Tumorknoten > 5 cm und / oder gefäßnahe Läsionen, sowie für Patienten mit „mäßigen Mengen“ Aszites (Abschnitt II.4.2b, S. 25). Darüber hinaus scheint das aK die sekundären Lebertumoren nicht nach dem Ursprungsort des Primärtumors zu unterscheiden.

Spezifischere Angaben finden sich nur zu Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms (KRK) und beziehen sich allein auf epidemiologische Daten.

### **Intervention**

Die Angaben des aK zur Intervention selbst sind weitgehend nachvollziehbar. Das aK macht allerdings nur vage Aussagen dazu, wie sich die Methode in die bisherige Therapie der sekundären Lebertumoren einfügen soll. So bleibt offen, mit welchen Behandlungen und in welcher Weise (z. B. zeitliche Abfolge) der USgHIFU bei den jeweiligen Grunderkrankungen kombiniert werden und ob er auch als alleinige Therapie Anwendung finden kann. Zwar beschreibt das aK im Übermittlungsformular die Möglichkeit, den USgHIFU mit weiteren Therapien zu kombinieren. Einen expliziten Vorschlag für eine geeignete Therapiekombination – beispielsweise mit TACE (Abschnitt II.4.3a, S. 28) – nennt das aK jedoch nur für das HCC (hepatozelluläres Karzinom), nicht für sekundäre Lebertumoren. In ausgewählten Leitlinien mit Empfehlungen zur Behandlung von Lebermetastasen findet sich keine Empfehlung für eine Kombinationstherapie von Embolisationsmaßnahmen mit ablativen Verfahren [5-7]. Es fanden sich daher für die gegenständliche Indikation weder in den übermittelten Unterlagen, noch in der kursorisch gesichteten Literatur Angaben, die darauf schließen lassen, dass eine solche Therapiekombination infrage kommt.

### **Vergleichsintervention / bisherige Versorgung**

Das aK benennt mögliche Vergleichsinterventionen eher allgemein. Die aufgeführte chirurgische Therapieoption kann als Vergleichsintervention für die vom aK genannte Zielpopulation keine Rolle spielen, da die Indikation durch das aK explizit auf nicht operable Tumoren eingeschränkt wurde. Angaben zu spezifischen Standardtherapien für die Metastasen verschiedener Primärtumoren finden sich im Übermittlungsformular jedoch nicht, weshalb die nach Ansicht des aK maßgeblichen jeweiligen Vergleichstherapien unklar bleiben. Den verschiedenen Leitlinien zufolge unterscheiden sich die Behandlungsempfehlungen für Lebermetastasen in Abhängigkeit vom vorliegenden Primärtumor [5-7]. Je nach klinischer Situation und Art des Primärtumors werden deshalb im Folgenden sämtliche geeignete Therapieoptionen außer der chirurgischen Resektion als maßgeblicher Vergleich akzeptiert. Diese umfassen insbesondere die Radiofrequenzablation (RFA), die TACE und die Gabe von Tyrosinkinaseinhibitoren. Bei Vorliegen von Kontraindikationen oder nach Ausschöpfung dieser Therapieoptionen ist auch die rein symptomatische Therapie im Rahmen einer palliativen Behandlung als Vergleichsintervention in Betracht zu ziehen.

### **Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen**

In den übermittelten Unterlagen finden sich keine expliziten Angaben, die auf eine palliative und / oder kurative Zielrichtung der Therapie hinweisen. Da die Indikation durch das aK auf nicht operable Neubildungen eingeschränkt wurde und es sich zudem um Metastasen handelt, wird das Behandlungsziel als primär palliativ verstanden. Ausnahmen würden dabei Patienten mit primär nicht resektablen Tumoren bilden, die nach Primärtherapie möglicherweise doch noch mit kurativem Ziel operiert werden könnten.

Die vom aK genannten Endpunkte Überleben und Krankenhausverweildauer sind als patientenrelevant zu betrachten. Die vom aK genannten Endpunkte „Komplikationsrate“ und „therapieassoziierte Morbidität“ sowie der genannte Aspekt der Sicherheit – sofern sich dies auf die Sicherheit des Patienten bezieht – lassen sich unter dem patientenrelevanten Endpunkt unerwünschte Ereignisse zusammenfassen. Der Endpunkt Rezidiv ist – in Abhängigkeit von der konkreten Operationalisierung – als patientenrelevant einzuschätzen, erscheint jedoch im Hinblick auf die primär palliative Behandlungssituation von geringerer Bedeutung zu sein. Ergänzend zu den vom aK genannten wurden weitere für die Fragestellung relevante Endpunkte identifiziert:

- krankheitsassoziierte Morbidität (z. B. Schmerz)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der vom aK im Übermittlungsformular erwähnte Endpunkt Tumorresponse („vollständige Ablation“) wird als nicht patientenrelevant verstanden. Als Surrogatendpunkt kann er jedoch für eine Aussage zum Potenzial grundsätzlich herangezogen werden.

## **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 beigefügte Publikationen nicht gefunden.

Zudem listet das aK in Abschnitt IV, Tabelle 4, S. 49 ff. 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 beigefügt. 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 in Abschnitt IV, Tabelle 3 eine als „in Studienregisterrecherche ermittelte“ laufende deutsche Studie eingetragen [8].

### **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 2.2.1.2 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 III.B und aus dem Ergänzungsverfahren 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 cursorische 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. 49 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 III.B.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 hier aufgelisteten Publikationen wurden vom Hersteller elektronisch übermittelt. So fehlt in den übermittelten Volltexten die Publikation [9].

Darüber hinaus fügte der Hersteller die Gebrauchsanweisung bei sowie ein Dokument mit der kritischen 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 9 Publikationen mit Bezug zur angefragten Indikation sowie Intervention identifiziert.

1 Publikation beschreibt die Ergebnisse einer Primärstudie zu USgHIFU bei soliden Lebertumoren in schwieriger Lage. Diese Publikation wurde für die Bewertung herangezogen und im Folgenden ausgewertet.

Weitere 8 Publikationen wurden nicht herangezogen, hier handelt es sich um:

- 1 Fallbericht zu USgHIFU bei kolorektaler Lebermetastase [10] und
- 7 narrative Übersichten [11-17].

### **Studiencharakteristika und bisherige Ergebnisse der Studien**

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.

Nachfolgend wird die zur Indikation eingereichte Studie kurz beschrieben:

Bei der Fallserie **Orsi 2010** [18] handelt es sich um eine Studie der Evidenzstufe IV gemäß Verfahrensordnung des G-BA [1] mit minimaler Ergebnissicherheit. In die Studie waren insgesamt 31 Patienten mit unterschiedlichen bösartigen Tumoren eingeschlossen, darunter 17 Patienten<sup>2</sup> mit sekundärem Leberkrebs eines KRK (n = 13), eines Brustkrebses (n = 2) und eines neuroendokrinen Tumors (n = 2). Alle Patienten wiesen Tumoren in schwierigen Lokalisationen auf, definiert durch einen Abstand von < 1 cm zwischen Tumor und bestimmten Organen bzw. anatomischen Strukturen. Das Alter der Patienten sowie Lage, Anzahl und Größe der Tumoren wurden nur für die Gesamtgruppe berichtet, nicht separat für die Patienten mit Lebermetastasen. Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien, sowie weitere Patientencharakteristika, z. B. Allgemeinzustand oder Begleiterkrankungen fanden sich nicht. Alle Patienten wurden mit USgHIFU behandelt. Über Vor-, Begleit- oder Nachbehandlungen der Patienten mit Lebermetastasen, insbesondere der Primärerkrankung, lagen keine Angaben vor. Bei allen eingeschlossenen Patienten kamen Resektion, RFA, TACE oder Embolisation entweder nicht infrage oder wurden vom Patienten abgelehnt. Es kann also angenommen werden, dass als Alternativtherapie keine lokoregionalen Verfahren, sondern allenfalls

---

<sup>2</sup> An anderer Stelle der Publikation werden Ergebnisse zu 24 Patienten mit Lebermetastasen beschrieben. Wie die Diskrepanz in der Gesamtzahl der Patienten (24 versus 17) zustande kommt, ist unklar. Vermutlich handelt es sich bei der Zahl 24 um die Gesamtzahl an Tumoren der Patienten mit Lebermetastasen.

tumormodifizierende Therapien (mit oder ohne Chemotherapie) möglich gewesen sein könnten. Da jedoch keine Angaben über zusätzliche Behandlungen vorlagen, ist nicht nachvollziehbar, ob tatsächlich keine begleitenden Therapieoptionen neben dem USgHIFU zur Verfügung standen. Die Studie wurde von November 2007 bis April 2009 durchgeführt, die Nachbeobachtung lief bis Oktober 2009. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung der Patienten mit Lebermetastasen oder HCC wird mit 12 Monaten (Minimum: 1 Monat; Maximum: 18 Monate) angegeben, während Abbildungen eine maximale Nachbeobachtungsdauer von 24 Monaten suggerieren.

Separate Ergebnisse für die Patienten mit Lebermetastasen sind vorhanden für die Endpunkte Überleben, Tumorresponse, Lokalrezidiv und Krankenhausverweildauer. Es werden 1- bzw. 2-Jahres-Überlebensraten von jeweils 15 von 17 Patienten berichtet, wobei die 2 Todesfälle in den ersten 3 Monaten auftraten. Eine komplette Tumorresponse wird bei 22 von 24 Patienten mit Lebermetastasen berichtet; wie die Diskrepanz in der Gesamtzahl der Patienten (24 versus 17) zustande kommt, ist unklar. Ein Lokalrezidiv wird bei 6 von 17 Patienten berichtet. Die Krankenhausverweildauer betrug für alle 17 Patienten 1 Tag. Während der Krankenhausverweildauer und auch in der Nachbeobachtungszeit traten keine unerwünschten Ereignisse auf.

Im Diskussionsteil stellten die Autoren ihre Ergebnisse zum mittleren Überleben nach USgHIFU ausgewählten Ergebnissen anderer Studien an Patienten mit Lebermetastasen unter systemischer oder lokoregionaler Therapie gegenüber. Dieser narrative Vergleich ist jedoch aus mehreren Gründen nicht nachvollziehbar: Insbesondere wird für das eigene Patientenkollektiv der Studie eingangs beschrieben, dass keine lokoregionalen Therapieoptionen mit Ausnahme des USgHIFU infrage kamen, sodass dem Vergleich mit Ergebnissen solcher Therapien für die vorliegende Fragestellung nur sehr eingeschränkte Bedeutung beigemessen werden könnte. Zum anderen fehlten wesentliche Angaben in der Beschreibung der Patientencharakteristika aller beschriebenen Studien und auch die Auswahl der Studien für den narrativen Vergleich war nicht nachvollziehbar. Die Ergebnisse der vorgelegten Studie sind somit nicht sinnvoll interpretierbar.

## **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 des USgHIFU bei sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge lagen Ergebnisse aus 1 Primärstudie vor. Dabei handelt es sich um eine Studie der Evidenzstufe IV mit minimaler Ergebnissicherheit, die weder geeignet ist, das Potenzial bzw. den Nutzen zu belegen noch zu widerlegen. Die Studie ist aufgrund verschiedener Aspekte nicht sinnvoll interpretierbar und eine Aussage zum Potenzial ist auf Basis dieser einzelnen Fallserie nicht möglich.

Die Fallserie **Orsi 2010** [18] berichtete zwar Ergebnisse der mit USgHIFU behandelten Patienten mit Lebermetastasen verschiedenen Ursprungs zu den Endpunkten Überleben, Tumorresponse, Lokalrezidive und Krankenhausverweildauer. Die Patienten waren jedoch nur unzureichend beschrieben. Daher bleibt unklar, für welche Patienten die dargestellten Ergebnisse gelten können. Zudem fehlen Angaben, ob eine begleitende tumormodifizierende Therapie erfolgte, sodass nicht beurteilbar ist, inwiefern die Ergebnisse auf die Behandlung mit USgHIFU zurückzuführen sind. Ebenso wenig können die Daten sinnvoll in Relation zu möglichen Vergleichsinterventionen (inklusive einer rein symptomatischen Behandlung) gesetzt werden, da keine Informationen zu möglichen Behandlungsalternativen vorlagen. Weitere Studien zu dieser Indikation lagen nicht vor.

Die übermittelten Unterlagen enthalten neben der Studie Orsi 2010 weitere 5 Fallserien und 3 vergleichende Studien zum hepatozellulären Karzinom (HCC), das zu den primären Lebertumoren gehört. Im Übermittlungsformular finden sich keine Angaben dazu, ob das aK davon ausgeht, dass Ergebnisse aus Studien zu USgHIFU bei nicht operablem HCC auf Patienten mit nicht operablen sekundären Leberkarzinomen übertragbar sein könnten. Unterschiede zwischen Patienten mit HCC einerseits und mit Lebermetastasen andererseits bestehen unter anderem hinsichtlich morphologischer Eigenschaften des Tumors, der Prognose und der Therapieansätze. Eine Übertragbarkeit von Daten zum HCC auf Lebermetastasen ist daher nicht offenkundig gegeben, sondern bedarf mindestens einer plausiblen Begründung. Zudem ist auch bei den Patienten mit Lebermetastasen nicht von einer homogenen Gruppe auszugehen, was sich schon anhand der je nach Primärtumor unterschiedlichen Therapieempfehlungen zeigt (siehe Abschnitt 2.1.2). Daher hätte eine solche Begründung für eine Übertragbarkeit auch spezifizieren müssen, auf welche Formen von sekundären Lebertumoren die Daten zum HCC anwendbar sein sollen.

Darüber hinaus bleibt unklar, welche Rolle der USgHIFU in der Therapiekaskade zur Behandlung sekundärer Leberkarzinome der jeweiligen Primärtumoren spielen soll.

Insbesondere zu der Frage, ob sein Einsatz ergänzend erfolgen oder in gewissen Situationen bisher übliche therapeutische Maßnahmen ersetzen soll, finden sich im Übermittlungsformular keine konkreten Angaben. Um zu untersuchen, welche Therapie eine adäquate Komparatortherapie für den USgHIFU darstellen kann, ist eine ausreichende Definition des Patientenkollektivs in der Primärstudie notwendig, was hier nicht der Fall war.

Der mögliche Stellenwert der gegenständlichen Methode kann im Sinne einer erforderlichen Behandlungsalternative somit nicht beurteilt werden und insbesondere nicht anhand einer einzelnen nicht vergleichenden Studie.

Damit kann auf Basis der eingereichten Unterlagen weder ein Nutzen noch ein Potenzial für den USgHIFU in der angefragten Indikation 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 vorliegenden Bewertungsunterlagen beziehen sich auf eine Bewertung nach § 137h SGB V für die Methode sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei Patienten mit sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge.

Für die Bewertung stand 1 kleine Fallserie (n = 17) mit minimaler Ergebnissicherheit zur Verfügung, die als alleinige Datenbasis nicht ausreichend war, um ein Potenzial zu begründen. Sie enthielt keine ausreichende Beschreibung der Patientencharakteristika, und auch zur gegebenenfalls erfolgten Begleittherapie fehlten Angaben, sodass nicht beurteilbar war, inwiefern die Ergebnisse auf die Behandlung mit USgHIFU zurückzuführen waren. Darüber hinaus war nicht beurteilbar, inwieweit sich die unter USgHIFU beobachteten Ergebnisse von anderen Therapien unterschieden, weil hierzu keine Daten vorlagen.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Bewertungsunterlagen für die sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei nicht operablen sekundären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge weder ein Nutzen noch 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](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. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Magenkarzinom: Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; Langversion [online]. 13.06.2012 [Zugriff: 13.12.2016]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-0091\\_S3\\_Magenkarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Adenokarzinome\\_oesophagogastraler\\_Uebergang\\_2012-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0091_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2012-verlaengert.pdf).
6. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom: Langversion 1.1 [online]. 08.2014 [Zugriff: 13.01.2017]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-007OL1\\_S3\\_KRK\\_2014-08-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OL1_S3_KRK_2014-08-verlaengert.pdf).
7. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Langversion 3.0 [online]. 2012 [Zugriff: 13.12.2016]. URL: [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Brustkrebs-v2012-OL-Langversion.pdf).
8. Universitätsklinik Bonn. Einsatz des hoch-fokussierten Ultraschalls (HIFU) zur lokal ablativen Therapie solider Tumoren [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 29.12.2016]. URL: [https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL\\_ID=DRKS00007855](https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00007855).



9. 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.
10. Cheung TT, Poon RT, Yau T, Tsang DS, Lo CM, Fan ST. High-intensity focused ultrasound as a treatment for colorectal liver metastasis in difficult position. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27(7): 987-988.
11. 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.
12. Kennedy JE. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(4): 321-327.
13. Orsi F, Varano G. Minimal invasive treatments for liver malignancies. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 659-667.
14. Rauch M, Marinova M, Strunk H. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU): Grundlagen und Einsatz zur nicht invasiven Tumorablation. *Radiologie up2date* 2015; 15(1): 15-34.
15. Wu F, Zhou L, Chen WR. Host antitumour immune responses to HIFU ablation. *Int J Hyperthermia* 2007; 23(2): 165-171.
16. Yu T, Fu X. Extracorporeal ultrasound-guided high intensity focused ultrasound: implications from the present clinical trials. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014: 537260.
17. 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.
18. 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.

### **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](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
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 pharmazeutischem 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 pharmazeutischem 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)?