

IQWiG-Berichte – Nr. 484

**Sonografiegesteuerte
hochfokussierte
Ultraschalltherapie bei
bösartigen Neubildungen des
Knochens und des
Gelenkknorpels**

Bewertung gemäß § 137h SGB V

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

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei bösartigen Neubildungen des Knochens und des Gelenkknorpels

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

19.12.2016

Interne Auftragsnummer:

H16-02F

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:

- Heiko Alfke, Klinikum Lüdenscheid, Märkische Kliniken GmbH, Lüdenscheid

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:

- Anne Rummer
- Elke Hausner
- Julia Kreis
- Stefan Sauerland
- Christoph Schürmann

Schlagwörter: Hochintensiv fokussierte Ultraschallablation, Knochentumoren, Potenzialbewertung, Nutzenbewertung

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

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

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | v |
| Kurzfassung | vi |
| 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 | 4 |
| 2.2 Informationsbeschaffung | 6 |
| 2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken | 6 |
| 2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen | 6 |
| 2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung | 6 |
| 2.2.2 Suche in Studienregistern | 6 |
| 2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen | 6 |
| 2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für Bewertung | 7 |
| 2.2.3 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung..... | 7 |
| 2.3 Studien zur angefragten Methode und Ergebnisse | 7 |
| 2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen | 7 |
| 2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung | 8 |
| 2.4 Andere aussagekräftige Unterlagen | 10 |
| 2.4.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen | 10 |
| 2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung | 10 |
| 2.5 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien | 10 |
| 2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen | 10 |
| 2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung | 10 |
| 2.6 Weitere übergreifende Kommentare | 11 |
| 3 Bewertung gemäß § 137h SGB V | 12 |
| 4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie | 13 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 5 | Erfolgsaussichten einer Erprobung | 14 |
| 6 | Literatur | 15 |
| | Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen..... | 17 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| aK | anfragendes Krankenhaus |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| HIFU | High-intensity focused Ultrasound (hochintensiver fokussierter Ultraschall) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| USgHIFU | ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| VerfO | Verfahrensordnung |

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) damit beauftragt, die sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei bösartigen Neubildungen des Knochens und des Gelenkknorpels 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.

Die vom aK als ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall bezeichnete Methode (USgHIFU) dient laut aK dazu, bei Patienten mit nicht resektablen, bösartigen Neubildungen des Knochens und des Gelenkknorpels sonstiger und nicht näher bezeichneter Lokalisationen das Tumorgewebe zu zerstören. Der USgHIFU könne sowohl allein als auch in Kombination mit Chemotherapie eingesetzt werden.

Für die Bewertung stand 1 Fallserie zur Verfügung, die sich primär auf Osteosarkome bezog. Auch die Ergebnisse der einen Fallserie konnten nicht für die Bewertung verwendet werden, weil die Studie überwiegend Patienten einschloss, bei denen der Tumor in Bein oder Arm lokalisiert, nicht metastasiert und damit nach deutschem Behandlungsstandard resektabel war.

In der Gesamtschau lässt sich auf Basis der eingereichten Bewertungsunterlagen für den USgHIFU bei nicht resektablen bösartigen Neubildungen des Knochens und des Gelenkknorpels 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 bösartigen Neubildungen des Knochens und des Gelenkknorpels 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 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 nennt als Indikation für den Einsatz von USgHIFU die „nicht chirurgisch behandelbare [...] bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels sonstiger und nicht näher bezeichneter Lokalisation“ (Abschnitt II.2.3, S. 17). Als häufigste Erscheinungsformen nennt es das Osteosarkom, gefolgt vom Chondrosarkom; als „sehr selten“ vorkommend das Ewing-Sarkom. (Abschnitt II.1.2, S. 14). Eine Eingrenzung auf kurative oder palliative Indikationen erfolgt in den übermittelten Unterlagen nicht. Laut Herstellerunterlagen besteht für näher bezeichnete Lokalisationen eine Kontraindikation, so bei Tumoren des Kopfes, der Wirbelsäule und des Wirbelkanals [3].

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 erfolgt eine Bildgebung durch den diagnostischen Ultraschall, wobei diagnostischer und therapeutischer Ultraschall mittels desselben Schallkopfs erfolgen. 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 können (Abschnitt II.4.1b, S. 20).

Bei der Anwendung dieser Methode wird laut aK der zu behandelnde Tumor zunächst mittels des diagnostischen Ultraschalls „aufgenommen und ein Bild in zwei Ebenen erzeugt“; anhand dieses Bildes werden die zu behandelnden Bereiche festgelegt (Abschnitt II.2.1a, S. 15 f.). Die Wellen des therapeutischen, hochintensiven Ultraschalls zerstören im Zielgebiet das Gewebe mittels thermischer und mechanischer Effekte (Abschnitt II.2.1a, S. 15 f., II.2.2, S. 16 f., und II.4.2b, S. 24 ff.). Das aK beschreibt, dass das zerstörte Gewebe über das körpereigene Immunsystem abtransportiert wird. Laut aK ist die Dauer und Intensität des therapeutischen

Ultraschalls abhängig von der Größe des Tumors und dem beabsichtigten Therapieziel (Abschnitt II.3.2c, S. 18 f.).

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

Der Einsatz von USgHIFU bei der vorliegenden Indikation wird als „Therapieoption für Knochentumoren entweder allein oder in Kombination mit Chemotherapie“ beschrieben (Abschnitt II.4.2b, S. 26).

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Das aK benennt als bisherige Versorgung und Standardtherapie primärer Knochentumoren „Operation, Chemotherapie und Strahlentherapie“ (Abschnitt II.4.2a, S. 23); wobei an anderer Stelle chirurgisch therapierbare Tumoren ausdrücklich aus der Indikation herausgenommen werden (siehe oben in diesem Abschnitt, Unterüberschrift „Indikation / Anwendungsgebiet“).

Als Methoden, die durch den USgHIFU ersetzt werden könnten und damit als Vergleichsintervention nennt das aK „im Bereich der inoperablen Knochentumoren [...] die bereits etablierten minimalinvasiven Ablationsverfahren (z. B. Mikrowellenablation)“ (Abschnitt II.4.1a, S. 19).

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Das aK bezeichnet den USgHIFU als „attraktive mögliche Therapie [...] zur Behandlung fortgeschrittener Knochentumoren und zur Linderung der Schmerzen in einem nicht invasiven Kontext“ (Abschnitt II.4.2b, S. 26).

Als Vorteil des Verfahrens führt das aK die „Nichtinvasivität“ der Methode an (Abschnitt II.4.1a, S. 19, und Abschnitt II.4.1c, S. 20); wegen dieser könne „mit einer Kürzung der klinischen Verweildauer gerechnet werden“ (Abschnitt II.4.1c, S. 20).

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 spezifiziert das Anwendungsgebiet der „inoperablen Knochentumoren“ nicht näher. In Abschnitt IIIA.3, S. 33, beschreibt es lediglich als „wichtigen Aspekt“ „die richtige

Auswahl der Patienten basierend auf klinischen und bildgebenden diagnostischen Untersuchungen“, ohne dies aber zu spezifizieren.

Es führt aber im Zusammenhang mit dem Osteosarkom aus (Abschnitt II.4.2a, S. 23), dass in Knochentumorzentren mehr als 80 % der Patienten arm- und beinerhaltend operiert werden können (beispielsweise durch den Einsatz von Tumorendoprothesen oder unter Verwendung von körpereigenem Gewebe wie dem Wadenbein). Hingegen macht es keine Ausführungen dazu, welche Tumoren es als „inoperabel“ betrachtet.

Dem aK kann aber insofern gefolgt werden, als dass es bösartige primäre Neubildungen gibt, die beispielsweise aufgrund ihrer Lokalisation an einer chirurgisch schwer zugänglichen Stelle wie z. B. Becken oder Schädel als inoperabel anzusehen sind, wobei hier allerdings die vom Hersteller genannten Kontraindikationen zu beachten sind. Als zweite mögliche Patientengruppe kommen Fälle in Betracht, bei denen aufgrund einer Fernmetastasierung (zumeist nach Rezidiv) eine kurative Behandlung mit Tumorresektion nicht mehr indiziert ist.

Intervention

Die Darstellung der Intervention durch das aK ist nachvollziehbar. Es ergeben sich keine Kommentare.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Mit der vom aK für die Vergleichsintervention verwendeten Formulierung „bereits etablierte minimalinvasive Ablationsverfahren (z. B. Mikrowellenablation)“ (Abschnitt II.4.1a, S. 19) nennt das aK Lokalthapien, die durch den USgHIFU ersetzt werden könnten. Dabei bleibt unklar, welche weiteren Verfahren das aK als Vergleichsinterventionen sieht. Eine konkrete Benennung fehlt (für weitere perkutane Ablationsverfahren zur Behandlung von Knochentumoren vergleiche z. B. [4]). In Leitlinien und Empfehlungen zur Behandlung von Knochentumoren sind minimalinvasive Verfahren nicht aufgeführt [5-7]. Da dort als Lokaltherapie die Bestrahlung genannt wird, scheint es angebracht, diese ebenfalls als Vergleichsintervention heranzuziehen.

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Aus der Beschreibung des Behandlungsziels (Abschnitt II.4.2b, S. 26, s. o.) lässt sich ableiten, dass es den USgHIFU sowohl in kurativen als auch palliativen Behandlungssituationen sieht. Dementsprechend können als patientenrelevante Endpunkte, die der USgHIFU verbessern soll, insbesondere Mortalität, Schmerzlinderung und gesundheitsbezogene Lebensqualität angesehen werden.

Das aK nennt als Vorteil die „Nichtinvasivität“ des USgHIFU und stellt daraus (unter Verweis auf fehlende Daten) eine kürzere Krankenhausverweildauer in Aussicht. Hier bleibt unklar, inwieweit die proklamierte „Nichtinvasivität“ einen Unterschied insbesondere zu anderen minimalinvasiven Methoden aufweist, die das aK selber als Vergleichsintervention nennt (z. B. in Bezug auf die Möglichkeit bestimmter unerwünschter Ereignisse).

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 wird durch die dokumentierten Suchen des aK in den übermittelten Unterlagen die beigefügte Publikation nicht gefunden, die für die Bewertung potenziell relevant ist (Chen 2010 [8]).

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 eine Studie in Abschnitt IV, Tabelle 3, S. 47 ff., als „in Studienregisterrecherchen ermittelte“ laufende deutsche Studie eingetragen [9].

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 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 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 [10]).

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 5 Referenzen mit explizitem Bezug zur angefragten Indikation und Intervention identifiziert. Bei 3 Publikationen handelt es sich um narrative Übersichtsarbeiten, in denen unter anderem auch primäre Knochtumoren Erwähnung finden, jedoch sind die darin präsentierten Informationen für eine Verwendung im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht ausreichend (Rauch 2015 [11], Shehata 2012 [12], Zhang 2010 [13]). 2 Publikationen beschreiben die Ergebnisse von Primärstudien zu primären Knochtumoren (Chen 2010 [8], Wu 2004 [14]).

In der Publikation Wu 2004 [14] werden Ergebnisse zur Anwendung des USgHIFU bei der Behandlung unterschiedlichster Tumoren dargestellt, darunter auch zu 44 Patienten mit primären Knochentumoren, in denen der USgHIFU mit dem Ziel der gliedmaßenerhaltenden Behandlung eingesetzt wurde. Die in Wu 2004 ausgewerteten Patienten scheinen vollständig in der Analyse von Chen 2010 enthalten zu sein. Entsprechende Hinweise finden sich in den Publikationen, so die sich überschneidenden Forschergruppen und Studienzeiträume sowie der Studienort; darüber hinaus der Hinweis in Wu 2004, dass detaillierte Ergebnisse zum Überleben in einer späteren Publikation folgen sollen sowie die entsprechende Bezugnahme in Chen 2010 auf 44 Patienten, die in einer früheren Studie eingeschlossen waren. Somit verbleibt als einzige der Bewertung aus den eingereichten Unterlagen zugrunde zulegende Studie Chen 2010 [8].

Diese 1 Publikation zu 1 Primärstudie wird im Folgenden betrachtet.

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.

Bei der Studie Chen 2010 [8] handelt es sich um eine Fallserie aus China, in der von Dezember 1997 bis November 2004 80 Patienten mit primären Knochentumoren behandelt wurden.

Kriterium für den Einschluss in die Studie war, dass der Patient entweder eine Operation ablehnte oder für eine Operation nicht infrage kam („the patient either refused to undergo surgery or was not a candidate for surgery“, S. 968), dass keine andere Standardbehandlung mehr infrage kam und die Annahme, dass die Funktion der Gliedmaßen nach USgHIFU-Behandlung besser wäre als durch eine Prothese. Ausschlusskriterien waren u. a. primäre Neubildungen der Wirbelsäule oder des Schädels sowie pathologische Frakturen. Die meisten eingeschlossenen Patienten (n = 62, 78 %) litten an typischem Osteosarkom. Von diesen wiesen 5 Patienten Lungenmetastasen auf, darunter 2 mit Skip-Metastasen im Knochen. 64 Patienten (80 %) wiesen einen Tumor auf, der peripher, also an Arm oder Bein lag. 10 (12 %) Patienten litten an einem Chondrosarkom.

Die Behandlung bestand aus USgHIFU in Kombination mit Chemotherapie (n = 66) oder aus alleiniger USgHIFU (n = 14). Die Patienten mit Osteosarkom erhielten jeweils eine neoadjuvante Chemotherapie plus USgHIFU plus adjuvante Chemotherapie. Die Patienten mit Chondrosarkom wurden ausschließlich mit USgHIFU behandelt.

Die Studienautoren führen selber aus, dass mittlerweile eine gliedmaßenerhaltende Operation mit neoadjuvanter und adjuvanter Chemotherapie die Standardbehandlung für bösartige Neubildungen in den Extremitäten sei. Allerdings stelle in China – aufgrund fehlender chirurgischer Expertise und der Kosten für (Endo-)Prothesen – noch die Amputation die

Therapie der ersten Wahl für bösartige Knochenneubildungen dar, sodass die Entwicklung neuer Techniken zur Behandlung von Knochentumoren relevant sei.

Angesichts der zu 80 % peripheren Tumorlokalisationen und des spezifischen chinesischen Versorgungskontextes muss davon ausgegangen werden, dass bei einem Großteil der eingeschlossenen Patienten die Tumoren im deutschen Versorgungskontext durchaus als operabel, vermutlich sogar gliedmaßenhaltend resezierbar, angesehen würden.

Die vom aK zu dieser Studie in Abschnitt II.4.3a, S. 29, dargestellten Daten sind deshalb nicht geeignet, die Frage zu beantworten, inwiefern der USgHIFU in der vom aK definierten Indikation – also primäre Neubildungen des Knochens, die im deutschen Versorgungskontext als inoperabel eingestuft werden – ein Potenzial oder einen Nutzen aufweist.

Verwertbare Daten zu einer möglichen Subgruppe von Patienten mit bösartigen Neubildungen des Knochens oder des Gelenkknorpels, die auch in Deutschland als inoperabel angesehen würden, werden in der Publikation Chen 2010 ebenfalls nicht präsentiert. In der Diskussion wird allerdings erwähnt, dass unter anderem Tumoren, die Nerven involvieren, oder Tumoren in schwierigen Lokalisationen (z. B. Tumoren des Beckens, die zur Beckenhöhle wachsen und teilweise vom Darm bedeckt sind), nicht für eine kurative Behandlung mittels USgHIFU in Erwägung gezogen werden sollten.

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

Für die Bewertung stand 1 Fallserie zur Verfügung, die sich primär auf Osteosarkome bezog (Chen 2010 [8]). Aufgrund der vorliegenden Informationen ist davon auszugehen, dass es sich bei den untersuchten Patienten in der ganz überwiegenden Mehrheit nicht um Patienten handelt, deren Tumoren als inoperabel anzusehen sind. Auch Subgruppenanalysen zu einer möglichen Teilpopulation, die dieses Kriterium erfüllen würde, lagen nicht vor. Damit kann

diese Studie keine Erkenntnisse zu der Frage liefern, inwiefern der USgHIFU das Überleben oder die Schmerzen bei Patienten mit inoperablen Neubildungen der Knochen oder Knorpels beeinflusst.

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 bösartigen Neubildungen des Knochens und des Gelenkknorpels. Das zu bewertende Anwendungsgebiet wurde vom aK eingegrenzt auf nicht chirurgisch behandelbare Neubildungen.

Für die Bewertung stand 1 Fallserie zur Verfügung, die sich primär auf Osteosarkome bezog. Auch die Ergebnisse der einen Fallserie konnten nicht für die Bewertung verwendet werden, weil die Studie überwiegend Patienten einschloss, bei denen der Tumor in Bein oder Arm lokalisiert, nicht metastasiert und damit nach deutschem Behandlungsstandard resektabel war.

In der Gesamtschau lässt sich auf Basis der eingereichten Bewertungsunterlagen für den USgHIFU bei nicht resektablen bösartigen Neubildungen des Knochens und des Gelenkknorpels 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 fokussiertem 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. Ringe KI, Panzica M, Von Falck C. Thermoablation of bone tumors. *Rofo* 2016; 188(6): 539-550.
5. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie, Berufsverband der Ärzte für Orthopädie. Chondrosarkom [online]. 01.04.2002 [Zugriff: 07.01.2017]. URL: http://www.dgooc.de/images/stories/008_leitlinien/nicht_aktualisierte_II/chondrosarkom.pdf.
6. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Osteosarkome [online]. 12.2010 [Zugriff: 06.12.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-0051_S1_Osteosarkome_2011-abgelaufen.pdf.
7. Dirksen U, Brodowicz T, Hummel Y, Jürgens H, Reichardt P, Schütte J. Ewing Sarkom [online]. In: *Onkopedia Leitlinien*. 11.2012 [Zugriff: 06.12.2016]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/ewing-sarkom/@@view/html/index.html>.
8. Chen W, Zhu H, Zhang L, Li K, Su H, Jin C et al. Primary bone malignancy: effective treatment with high-intensity focused ultrasound ablation. *Radiology* 2010; 255(3): 967-978.
9. Universitätsklinik Bonn. Einsatz des hoch-fokussierten Ultraschalls (HIFU) zur lokal ablativen Therapie solider Tumoren [online]. In: *Deutsches Register Klinischer Studien*. [Zugriff: 27.12.2016]. URL: https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00007855.
10. 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.

11. Rauch M, Marinova M, Strunk H. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU): Grundlagen und Einsatz zur nicht invasiven Tumorablation. Radiologie up2date 2015; 15(1): 15-34.
12. Shehata IA. Treatment with high intensity focused ultrasound: secrets revealed. Eur J Radiol 2012; 81(3): 534-541.
13. 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.
14. 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.

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 |
|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Alfke, Heiko | nein | nein | ja | nein | ja | ja | 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)?