

IQWiG-Berichte – Nr. 485

**Sonografiegesteuerte
hochfokussierte
Ultraschalltherapie bei
sekundären bösartigen
Neubildungen des Knochens**

Bewertung gemäß § 137h SGB V

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

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei sekundären bösartigen Neubildungen des Knochens

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

19.12.2016

Interne Auftragsnummer:

H16-02G

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/Metastase, Potenzialbewertung, Nutzenbewertung

Keywords: High-Intensity Focused Ultrasound Ablation, Bone Neoplasms/secondary, 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	5
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	6
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	9
2.4.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	9
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	9
2.5 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien.....	9
2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	9
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	9
2.6 Weitere übergreifende Kommentare	9
3 Bewertung gemäß § 137h SGB V	10
4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie	11

5	Erfolgsaussichten einer Erprobung	12
6	Literatur	13
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....		15

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 sekundären bösartigen Neubildungen des Knochens und des Knochenmarks 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 hoch-intensiver fokussierter Ultraschall“ bezeichnete Methode (USgHIFU) dient laut aK dazu, bei Patienten mit nicht resektablen, sekundären bösartigen Neubildungen des Knochens und des Knochenmarks das Tumorgewebe zu zerstören. Der USgHIFU könne sowohl allein als auch in Kombination mit Chemotherapie eingesetzt werden.

Es wurden keine Daten eingereicht, die für die Bewertung des USgHIFU bei nicht resektablen sekundären Knochtumoren relevant waren.

Auf Basis der eingereichten Bewertungsunterlagen lässt sich für den USgHIFU bei nicht resektablen sekundären bösartigen Neubildungen des Knochens und des Knochenmarks 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 des Knochens und des Knochenmarks 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 [...] sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarks“ (Abschnitt II.2.3, S. 17). Die Prognose wird laut aK „bei Patienten mit Knochenmetastasen [...] durch den Primärtumor bestimmt“ (Abschnitt II.4.2a, S. 24). 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. 16). 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 nennt als bisherige Versorgung und Standardtherapie von „Knochenmetastasen“ die regelhafte Versorgung durch mehrere untereinander sich abstimmende Fachdisziplinen, nämlich operative Stabilisierung bei einem Knochenbruch aufgrund einer Metastase, bei drohender Bruchgefahr oder einer Querschnittssymptomatik; Strahlentherapie und die Gabe von Bisphosphonaten oder des monoklonalen Antikörpers Denosumab als „weitere effektive Maßnahmen zur Behandlung von Schmerzen“. Es weist darauf hin, dass die Entscheidung über die Durchführung einer Hormon- oder Chemotherapie von der Gesamtsituation des Patienten und von der Art des Primärtumors abhängt (Abschnitt II.4.2a, S. 24).

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“ im Zusammenhang mit sekundären bösartigen Neubildungen des Knochens 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.

Dem aK kann aber insofern gefolgt werden, als dass es bösartige sekundäre Neubildungen des Knochens gibt, die nicht resektabel sind, beispielsweise bei Patienten, die nach früherer Resektion eine Metastasierung erlitten haben. 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. Die vom Hersteller genannten Kontraindikationen sind dabei jedoch zu beachten.

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 Lokaltherapien, 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 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 eine Studie in Abschnitt IV, Tabelle 3, S. 47 ff., als „in Studienregisterrecherchen 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 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 IIB.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 [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 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 sekundäre Knochtumoren Erwähnung finden, jedoch sind die darin präsentierten Informationen für eine Verwendung im Rahmen der vorliegenden Bewertung aufgrund fehlender Informationen zu Patientencharakteristika, Intervention und Endpunkten nicht ausreichend (Rauch 2015 [10], Shehata 2012 [11], Zhang 2010 [12]). 2 Publikationen beschreiben im Wesentlichen die Ergebnisse von Primärstudien zu primären Knochtumoren (Chen 2010 [13], Wu 2004 [14]).

Publikationen von Studien zu sekundären Neubildungen des Knochens wurden nicht eingereicht.

Studiencharakteristika und bisherige Ergebnisse der Studien

Die Darstellung von Studien bzw. Ergebnissen entfällt.

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

Es wurden keine Daten zur Anwendung des USgHIFU bei sekundären bösartigen Neubildungen des Knochens und des Knochenmarks vorgelegt.

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 eine Bewertung nach § 137h SGB V für die Methode sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei sekundären bösartigen Neubildungen des Knochens und des Knochenmarks.

Es wurden keine Daten eingereicht, die für die Bewertung des USgHIFU bei nicht resektablen sekundären Knochtumoren relevant waren.

Auf Basis der eingereichten Bewertungsunterlagen lässt sich für den USgHIFU bei nicht resektablen sekundären bösartigen Neubildungen des Knochens und des Knochenmarks 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.
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_ll/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. 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.
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. Rauch M, Marinova M, Strunk H. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU): Grundlagen und Einsatz zur nicht invasiven Tumorablation. *Radiologie up2date* 2015; 15(1): 15-34.

11. Shehata IA. Treatment with high intensity focused ultrasound: secrets revealed. *Eur J Radiol* 2012; 81(3): 534-541.
12. 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.
13. 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.
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)?