

IQWiG-Berichte – Nr. 486

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

Bewertung gemäß § 137h SGB V

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

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

19.12.2016

Interne Auftragsnummer:

H16-02D

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Matthias Breidert, Klinik Kösching, Kösching

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

An der Bewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

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

Schlagwörter: Hochintensiv fokussierte Ultraschallablation, Lebertumoren, Potenzialbewertung, Nutzenbewertung

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Kurzfassung	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Bewertung der übermittelten Unterlagen	3
2.1 Fragestellung	3
2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	3
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	5
2.2 Informationsbeschaffung	8
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken	8
2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	8
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	8
2.2.2 Suche in Studienregistern	9
2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	9
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für Bewertung	9
2.2.3 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	9
2.3 Studien zur angefragten Methode und Ergebnisse	9
2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	9
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	10
2.4 Andere aussagekräftige Unterlagen	17
2.4.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	17
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	17
2.5 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien	17
2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	17
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	17
2.6 Weitere übergreifende Kommentare	20
3 Bewertung gemäß § 137h SGB V	21

4	Eckpunkte einer Erprobungsstudie	22
4.1	In den Unterlagen enthaltener Vorschlag für eine Erprobungsstudie	22
4.2	Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie	22
4.3	In den Unterlagen enthaltener Vorschlag für eine flankierende Beobachtungsstudie	24
4.4	Kommentar und Konsequenz für eine flankierenden Beobachtungsstudie	24
5	Erfolgsaussichten einer Erprobung	26
6	Literatur	27
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....	30

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mögliche Vergleiche der Bewertung 7

Tabelle 2: Übersicht über die vom aK eingereichten Studien bzw. Publikationen 12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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
MRgHIFU	magnetresonanztomografiegesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall
PD-1-Inhibitoren	Programmed Cell Death-1-Inhibitoren
PEI	perkutane Ethanol-Injektion
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) mit der Bewertung der Methode sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei primären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Das zu bewertende Anwendungsgebiet wurde vom anfragenden Krankenhaus (aK) eingegrenzt auf nicht chirurgisch behandelbare Neubildungen. Die Bewertungsunterlagen wurden dem IQWiG am 19.12.2016 übermittelt.

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

Zur Bewertung des USgHIFU bei primären Lebertumoren lagen Ergebnisse vor aus 2 vergleichenden Studien zum hepatozellulären Karzinom (HCC) für die Endpunkte Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse.

Die Gesamtschau der Studien deutet hin auf positive Effekte von:

- transarterieller Chemoembolisation (TACE) + USgHIFU im Vergleich zur alleinigen TACE und
- USgHIFU + gegebenenfalls TACE im Vergleich zur alleinigen TACE.

Beide Vergleiche beziehen sich auf Patienten mit bis zu 4 HCC-Herden, bei denen weder Transplantation noch Radiofrequenzablation (RFA) möglich ist und weder massiver Aszites noch eine Zirrhose im Child-Pugh-Stadium C vorliegt.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Bewertungsunterlagen für den USgHIFU in 2 Therapiestrategien im Vergleich zur alleinigen TACE bei Patienten mit inoperablem HCC und den oben genannten Charakteristika ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten, welches insbesondere auf den vorhandenen Erkenntnissen zum Gesamtüberleben beruht. Bei den unerwünschten Ereignissen zeigte sich kein statistisch signifikanter bzw. ein augenscheinlich geringfügiger Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen.

In der Behandlung des HCC ließ sich dagegen nicht feststellen, dass der USgHIFU das Potenzial besitzt, andere lokoregionale Verfahren zu ersetzen. Auch in den weiteren vom aK angegebenen Indikationen (intrahepatisches Gallengangskarzinom, Hepatoblastom, Angiosarkom sowie sonstige Tumoren der Leber) war keine der vom aK vorgelegten Studien geeignet, Erkenntnisse zu Potenzial oder Nutzen der angefragten Methode zu liefern.

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich.

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 des ultraschallgesteuerten hochfokussierten Ultraschalls (USgHIFU) bei primären 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).

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 C22 zusammengefassten primären 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 bezieht sich das aK allein auf das HCC, das nach seinen Angaben die fünfthäufigste Krebserkrankung weltweit darstellen würde (Abschnitt II.1.1, S. 12). Laut aK könnten auch 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 auch die Wiederholung der Therapie bei Patienten mit mehreren Tumoren möglich. Darüber hinaus eigne sich die Methode auch bei Patienten mit Aszites, bei denen andere ablativ Verfahren, die auf elektrischem Strom basieren, kontraindiziert seien. 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). Wichtig sei die „Durchführung einer Ultraschalluntersuchung vor der geplanten Therapie, um sicher zu gehen, dass ein sicherer Ultraschall-Zugang zur Läsion besteht“ (Abschnitt III.A.3, S. 32).

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

Bei der Anwendung dieser Methode werde laut aK der zu behandelnde Tumor zunächst mittels des diagnostischen Ultraschalls „aufgenommen und ein Bild in 2 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 werde. Laut aK seien 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 werde die Methode in Asien bereits seit ca. 15 Jahren verwendet. Das aK führt weiter aus, dass der ultraschallgesteuerte HIFU in Deutschland seit ca. 2 Jahren zur Verfügung stehe (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 zum 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. Für das HCC gelte dies „insbesondere für die Kombination mit der transarteriellen Chemoembolisation (TACE)“ (Abschnitt II.4.3, S. 19).

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Laut aK stehen 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). 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 ablative Methoden nennt es Ethanol- oder Essigsäure-Injektion und die Ablation mittels Laser, Radiofrequenz, Kälte und irreversibler 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 TACE und selektive interne Radiotherapie (SIRT), sowie eine medikamentöse Therapie mit „den Tyrosinkinasehemmern Sorafenib, Regorafenib [und eine] Immuntherapie mit PD-1-Inhibitoren“ (Abschnitt II.4.2a, S. 22).

Des Weiteren nennt das aK auch den magnetresonanztomografiegesteuerten hochintensiven fokussierten Ultraschall (MRgHIFU) (Abschnitt II.4.1a, S. 19), weist allerdings an anderer

Stelle darauf hin, dass der MRgHIFU aufgrund der fehlenden Echtzeitbildgebung bei parenchymatösen Bauchorganen nicht anwendbar sei (Abschnitt II.2a, S. 15).

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Als zu erwartende positive Auswirkung beschreibt das aK im Abschnitt II.4.1c, S. 20 eine mögliche „Kürzung der klinischen Verweildauer“, zurückzuführen auf die Nichtinvasivität der Behandlung. 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 Gesamtüberleben, „rezidivfreies Überleben“, „vollständige Ablation“ und „therapieassoziierte Morbidität“ (Abschnitt II.4.3a, S. 28).

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Indikation / Anwendungsgebiet

Das aK benennt mit dem ICD-10-Code C22 alle primären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (Abschnitt II.2.3, S. 17). Darunter fallen neben dem HCC auch das cholangiozelluläre Karzinom (CCC), das Hepatoblastom, das hepatische Angiosarkom, sowie sonstige Sarkome, sonstige näher bezeichnete Karzinome und nicht näher bezeichnete Tumoren der Leber. In den eingereichten Unterlagen finden sich jedoch spezifische Angaben nur zum HCC. Es ist daher unklar, ob neben dem HCC weitere primäre Leberkarzinome Gegenstand der Fragestellung sind. Insgesamt ergibt sich damit möglicherweise die Einschränkung, dass eine Aussage zum Potenzial bzw. Nutzen nur für bestimmte Formen primärer Lebertumore getroffen werden kann und nicht für deren Gesamtheit.

Das aK benennt keine medizinischen Kontraindikationen für die Behandlung von Patienten mit nicht operablen primären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge mit USgHIFU. Insbesondere eine gefäßnahe Lage des Tumors und Aszites führten laut aK nicht zum Ausschluss von der Behandlung mit USgHIFU. Auch in der Gebrauchsanweisung gilt nur das Vorliegen eines schweren Aszites als Kontraindikation [4]. Zudem ist Angaben in der Gebrauchsanweisung zufolge dafür zu sorgen, dass lebenswichtige Organe, Hohlorgane und Knochenstrukturen, bzw. Nervengewebe nicht in der Schallbahn des USgHIFU liegen. Für die Standardtherapien gibt es absolute und relative Kontraindikationen,

sodass die vom aK beschriebene Patientenpopulation als voneinander abzugrenzende Teilpopulationen aufgefasst werden muss:

- Patienten, für die eine bestimmte Vergleichsintervention im Sinne der Standardtherapie (vgl. Absatz zur Vergleichsintervention) infrage kommt, und
- Patienten, für die eine Vergleichsintervention im Sinne der Standardtherapie nicht infrage kommt, entweder aufgrund von bestehenden Kontraindikationen oder weil sie die Therapie ablehnen.

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 primären Lebertumoren einfügen soll. So bleibt z. B. offen, in welcher Weise der USgHIFU beim HCC angewendet werden soll: Es befinden sich keine Angaben im Übermittlungsformular, die beschreiben, in welcher zeitlichen Abfolge die Therapie mit USgHIFU im Falle einer Kombinationstherapie angewendet werden soll und ob der USgHIFU auch allein angewendet werden kann. Welche der genannten weiteren Therapiemöglichkeiten bei welchen Formen primärer Lebertumoren gegebenenfalls noch mit USgHIFU kombiniert werden können, wird nicht beschrieben.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Das aK benennt mögliche Vergleichsinterventionen eher allgemein. Angaben zu spezifischen Standardtherapien für die jeweiligen Subindikationen finden sich nicht. Die aufgeführte chirurgische Therapieoption kann als Vergleichsintervention generell für die vom aK genannte Zielpopulation keine Rolle spielen, da diese nur Patienten mit nicht operablen Tumoren umfasst. Auch die Lebertransplantation, die ebenfalls eine Behandlung mit kurativem Therapieziel darstellt, scheint für das vom aK benannte Patientenkollektiv nicht infrage zu kommen. Die weiterhin genannten Behandlungen Chemotherapie und Bestrahlung haben möglicherweise für die Therapie von z. B. Angiosarkomen und Hepatoblastomen einen anderen Stellenwert als für HCCs [5,6].

Für die Behandlung nicht operabler HCCs können lokoregionale Verfahren angewendet werden, deren Indikation neben dem Allgemeinzustand des Patienten und verschiedenen Tumorcharakteristika, wie z. B. der Lage oder der Anzahl der Tumorknoten vor allem von der Größe der Tumorknoten abhängig zu sein scheint [7]. Ausschließlich auf diese lokoregionalen Verfahren für HCCs soll im Folgenden eingegangen werden, weil sich das aK im Übermittlungsformular nur zum HCC explizit äußert, während andere Erscheinungsformen des primären Leberkarzinoms nicht ausdrücklich erwähnt werden.

Für kleine Tumoren bis 3 cm Größe stellt die RFA das Standard-Ablationsverfahren dar. Dabei ist die Anwendbarkeit der RFA neben der Tumorgröße u. a. abhängig von der Lage der Tumorherde [7]. Kontraindikationen können bspw. bei unmittelbarer Nähe des Tumors zu

Gefäßen bestehen oder bei nicht behandelten, bzw. nicht behandelbaren Blutgerinnungsstörungen [7].

Für die Teilpopulation derjenigen Patienten, bei denen eine RFA kontraindiziert ist oder die eine RFA ablehnen, kann als Vergleichsintervention möglicherweise eine Behandlung mit TACE in Betracht kommen. Zu den relativen Kontraindikationen einer RFA zählen z. B. ein Tumorbefall von > 50 % des Leberparenchyms und Aszites.

Für größere Tumoren mit 3 bis 5 cm Größe sollen Ablationsverfahren regelhaft mit TACE kombiniert werden [7].

Für diejenige Teilpopulation, bei der TACE und RFA kontraindiziert sind oder patientenseitig abgelehnt werden, kommt als Vergleichsintervention möglicherweise eine systemische Chemotherapie oder eine rein supportive Behandlung in Betracht.

Für große inoperable HCCs, für die das aK den Einsatz des USgHIFU insbesondere für geeignet hält, scheint es bislang keine einheitlichen Therapieempfehlungen zu geben. So werden, abhängig von verschiedenen Faktoren, wie z. B. der Tumorausbreitung, Begleiterkrankungen und Laborwerten, neben systemischer, bzw. supportiver Therapie auch die Kombination von TACE und RFA, die alleinige TACE, sowie unter bestimmten Voraussetzungen SIRT empfohlen [7,8].

Die Angaben des aK zum MRgHIFU lassen den Schluss zu, dass diese für primäre Lebertumoren nicht als Vergleichsintervention infrage kommt und vom aK auch nicht als solche gesehen wird.

Zusammenfassung

Tabelle 1 zeigt zusammenfassend mögliche Fragestellungen, die sich aus den Teilpopulationen der Patienten mit inoperablem HCC und den jeweils zugeordneten Interventionen ergeben.

Tabelle 1: Mögliche Vergleiche der Bewertung

Fragestellung	Population	Intervention	Vergleichsintervention
1	RFA indiziert und TACE nicht indiziert	USgHIFU	RFA
2	RFA indiziert und TACE indiziert	USgHIFU und TACE	RFA und TACE
3a	TACE indiziert und RFA nicht indiziert	USgHIFU und TACE	TACE
3b		USgHIFU	TACE
4	RFA nicht indiziert und TACE nicht indiziert	USgHIFU	systemische Chemotherapie oder rein supportive Therapie
RFA: Radiofrequenzablation; TACE: Transarterielle Chemoembolisation; USgHIFU: ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall			

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Da die Indikation durch das aK auf nicht operable Neubildungen eingeschränkt wurde, 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 Gesamtüberleben und Krankenhausverweildauer sind patientenrelevant. Die vom aK genannten Endpunkte „Komplikationsrate“ und „therapieassoziierte Morbidität“ sowie der genannte Aspekt der Sicherheit – sofern er sich 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, die für die Bewertung potenziell relevant sind, beispielsweise die Publikationen [9,10].

Zudem listet das aK im 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, S. 46 ff. eine als „in Studienregisterrecherchen ermittelte“ laufende deutsche Studie eingetragen [11].

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 eingestuft 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 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 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 der dort aufgelisteten Publikationen wurden vom Hersteller elektronisch übermittelt (so fehlt in den übermittelten Volltexten die Publikation [12]).

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 17 Publikationen mit Bezug zur angefragten Indikation sowie Intervention identifiziert.

8 Publikationen beschreiben die Ergebnisse von Primärstudien zu primären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge [9,10,13-18]. Diese 8 Publikationen zu Primärstudien wurden für die Bewertung herangezogen und im Folgenden nach Indikationen unterteilt ausgewertet.

Weitere 9 Publikationen wurden nicht herangezogen, hier handelt es sich um:

- 1 Fallbericht zu USgHIFU als Bridging-Therapie vor Lebertransplantation [19] und
- 8 narrative Übersichten [20-27].

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.

Alle 8 Studien schlossen ausschließlich Patienten mit HCC ein. Für andere Erscheinungsformen des primären Leberkarzinoms lagen somit keine Daten vor.

Tabelle 2: Übersicht über die vom aK eingereichten Studien bzw. Publikationen

Name der Studie Studiendesign (Evidenzstufe ^a)	Intervention	Vergleichs- intervention	Kommentar
Fragestellung 1: RFA indiziert + TACE nicht indiziert			
Chan 2013 [13] retrospektive Kohortenstudie (III)	USgHIFU	RFA	Patientengruppen unterschiedlich hinsichtlich der Einschlusskriterien
Fragestellung 2: RFA indiziert + TACE indiziert			
-	-	-	-
Fragestellung 3: TACE indiziert + RFA nicht indiziert			
3a: USgHIFU als Kombinationstherapie			
Wu 2005 [9] quasi-randomisierte kontrollierte Inter- ventionsstudie (IIb)	TACE + USgHIFU	TACE	-
Cheung 2014 [10] retrospektive Kohortenstudie (III)	USgHIFU + ggfs. TACE	TACE	vermutlich nicht alle Patienten des Kollektivs leitlinienkonform therapiert
Jin 2011 [14] Fallserie (IV)	TACE + USgHIFU	-	nur wenige Tumoren unter 5 cm, somit Patienten mehrheitlich nicht geeignet für RFA
3b: USgHIFU als alleinige Therapie			
Cheung 2012b [18] Fallserie (IV)	USgHIFU	-	keine Angaben zu evtl. vorliegendem Aszites und keine Kontraindikation für TACE explizit beschrieben
Fragestellung 4: RFA nicht indiziert + TACE nicht indiziert			
Orsi 2010 [17] Fallserie (IV)	USgHIFU	-	RFA und TACE werden als kontraindiziert beschrieben. Patientencharakteristika jedoch unvollständig
Studien, die keiner Fragestellung zugeordnet werden konnten			
Wu 2004 [15] Fallserie (IV)	USgHIFU	-	Patientencharakteristika nicht ausreichend beschrieben, um Fragestellung sicher zuordnen zu können
Zhang 2009 [16] Fallserie (IV)			
a: Evidenzstufe gemäß Verfahrensordnung G-BA [1] RFA: Radiofrequenzablation; TACE: Transarterielle Chemoembolisation; USgHIFU: ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall			

Nachfolgend werden die eingereichten Studien und ihre Ergebnisse kurz beschrieben.

Fragestellung 1: RFA indiziert + TACE nicht indiziert oder vom Patienten abgelehnt

Der Fragestellung 1 konnte eine Studie der Evidenzstufe III gemäß Verfahrensordnung des G-BA [1] mit sehr geringer Ergebnissicherheit zugeordnet werden (siehe Tabelle 2).

In der retrospektiven Kohortenstudie **Chan 2013** [13] wurden 103 Patienten mit rezidiviertem, irresektablem HCC eingeschlossen, die eine Tumorgöße von ≤ 5 cm und bis 3 (an anderer Stelle weniger als 3) Tumorknoten aufwiesen. Die Patienten der Interventionsgruppe wurden mit USgHIFU behandelt (n = 27), die Patienten der Kontrollgruppe (n = 76) erhielten entweder eine laparoskopische (n = 30) oder eine perkutane RFA (n = 46). Für die Patienten der Interventionsgruppe wurde für das 1-, 2- und 3-Jahres-Gesamtüberleben 96,3 %, 81,5 % und 69,8 % berichtet, während es für die Patienten der Vergleichsgruppe 92,1 %, 76,1 % und 64,2 % waren. Der Unterschied war laut Angaben der Autoren nicht statistisch signifikant (p = 0,377). Des Weiteren traten bei Patienten der RFA-Gruppe häufiger prozedurbedingte unerwünschte Ereignisse auf (7,4 % versus 22,4 %), der Unterschied wurde als nicht statistisch signifikant angegeben (p = 0,44).

Bezüglich der Aussagekraft der Studienergebnisse ergaben sich aus mehreren Gründen Unsicherheiten: Die Zuteilung zu der USgHIFU- bzw. der RFA-Gruppe erfolgte abhängig von jeweils für die Vergleichsintervention bestehenden Kontraindikationen. Diejenigen Patienten, bei denen beide Behandlungen möglich waren, konnten wählen. Das lässt erwarten, dass die Patienten der beiden Behandlungsgruppen jeweils deutlich unterschiedliche Populationen darstellten. Es wurde nicht beschrieben, wie viele Patienten wählen konnten und deren Ergebnisse wurden nicht separat dargestellt. Die Ergebnisse der 2 Behandlungsgruppen waren daher jeweils separat im Sinne von Fallserien aufzufassen, jedoch nicht interpretierbar hinsichtlich eines Vergleichs der beiden Interventionen. An den Angaben zur Streuung lässt sich außerdem ablesen, dass ein Teil der Patienten Tumoren zwischen 3 und 5 cm Größe aufwies. Für diese scheint es besser geeignete Therapien zu geben als die alleinige RFA, nämlich entweder die Kombination mit TACE, oder die SIRT oder Chemotherapie (siehe Abschnitt 2.1.2). Somit scheint für einen Teil der Patienten die Vergleichstherapie der Studie nur bedingt mit den hierzulande geltenden Leitlinien konform zu sein.

Fragestellung 2: RFA indiziert + TACE indiziert

Für diese Fragestellung lagen keine Studien vor.

Fragestellung 3: TACE indiziert + RFA nicht indiziert oder vom Patienten abgelehnt

Der Fragestellung 3 konnten 4 Studien zugeordnet werden, davon 3 zum USgHIFU als Kombinationsbehandlung (Fragestellung 3a) und 1 zum USgHIFU als alleinige Therapie (Fragestellung 3b, siehe Tabelle 2).

Bei der quasi-randomisierten kontrollierten Interventionsstudie **Wu 2005** [9] handelt es sich um eine Studie der Evidenzstufe IIb mit geringer Ergebnissicherheit. Es wurden 50 Patienten im fortgeschrittenen Tumorstadium (T4N0-1M0) alternierend auf 2 Behandlungsarme verteilt: TACE + anschließend USgHIFU (n = 24) vs. TACE (n = 26). Die Patienten hatten bis zu 4 Tumorknoten und Tumorgößen von 4 bis 14 cm, wobei nur 1 Patient einen Tumor < 5 cm aufwies. Zudem hatten die Patienten wenig bis keinen Aszites. Die Patienten der Interventionsgruppe wurden 2 bis 4 Wochen nach erfolgter 1- bis 2-maliger Behandlung mit TACE und unabhängig von der Tumorresponse mit USgHIFU weiterbehandelt, während die

Anzahl der TACE-Behandlungen in der Vergleichsgruppe von der Leberfunktion und dem Auftreten extrahepatischer Metastasen abhängig war (Median: 1,5 Behandlungen, Maximum: 3). Sowohl in Bezug auf das Gesamtüberleben (mediane Überlebenszeit 11,3 Monate vs. 4,0 Monate, $p = 0,004$ [Log-rank-Test]), als auch in Bezug auf die 6-Monats-Überlebensrate von ca. 80 % (aus Abbildung geschätzt) vs. 13,2 % ($p = 0,03$ [Log-rank-Test]) fanden die Autoren statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Interventionsgruppe. Für die 12-Monats-Überlebensrate wurden 42,9 % vs. 0 % beschrieben, es fanden sich jedoch keine Angaben bezüglich der statistischen Signifikanz. Des Weiteren machten die Autoren Angaben zu unerwünschten Ereignissen, die in keinem Fall schwerwiegend waren. Getrennte Angaben dazu für die Vergleichsarme fanden sich nicht, stattdessen gaben die Autoren unerwünschte Ereignisse in Abhängigkeit von der erfolgten Intervention an. So traten bei allen Patienten nach der Behandlung mit TACE vorübergehende Leberfunktionsstörungen auf. 45/50 Patienten hatten nach der TACE vorübergehendes Fieber, 30/50 Patienten vorübergehende Schmerzen ohne Angabe des Schweregrades. Nach der Behandlung mit USgHIFU entwickelte 1/24 Patienten leichtes Fieber, 2/24 Patienten hatten leichte Hautverbrennungen und 4/24 Patienten hatten leichte Schmerzen. Damit ergab sich ein augenscheinlich nur geringfügiger Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen.

Bei der Studie **Cheung 2014** [10] handelte es sich um eine retrospektive Kohortenstudie der Evidenzstufe III mit sehr geringer Ergebnissicherheit. In der USgHIFU-Gruppe wurden 26 Patienten eingeschlossen mit primärem HCC ($n = 15$), bzw. dem ersten intrahepatischen Rezidiv eines HCC ($n = 11$), die die Autoren als nicht operabel beschrieben. Aus den Angaben ließ sich schlussfolgern, dass die Patienten auch für RFA und Lebertransplantation als nicht geeignet angesehen wurden. Die Vergleichsgruppe bildeten anhand von Tumorcharakteristika gematchte Patienten desselben Behandlungszeitraums, die alle mit TACE behandelt wurden ($n = 52$). Die Tumorgöße betrug in beiden Gruppen 3 bis 8 cm, wobei die Tumoren bei 43/78 Patienten (55 %) kleiner als 4,5 cm waren. 57,7 % der Tumoren in der Interventionsgruppe und 69,2 % der Tumoren in der Vergleichsgruppe waren singuläre Tumorknoten. Die Patienten der Interventionsgruppe wurden mit USgHIFU behandelt. 7/26 Patienten bekamen, abhängig von der Leberfunktion und der Tumorresponse anschließend eine Behandlung mit TACE. Beim Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des USgHIFU ($p = 0,001$ [Log-rank-Test]). Eine multivariable Cox-Regression ergab für den Therapievergleich ein Hazard Ratio von 0,39 (95 %-Konfidenzintervall [0,22; 0,69]). Die Patienten der USgHIFU-Gruppe überlebten länger: Die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten in der USgHIFU-Gruppe waren 84,6 %, 49,2 % und 32,3 %, während sie in der TACE-Gruppe bei 69,2 %, 29,8 % und 2,3 % lagen. Weiter Variablen waren nicht statistisch signifikant. Bezüglich der unerwünschten Ereignisse nach USgHIFU-, bzw. TACE-Behandlung stellten die Autoren keinen statistisch signifikanten Unterschied fest (46,2 % in der USgHIFU-Gruppe vs. 34,6 % in der TACE-Gruppe, $p = 0,323$). In beiden Gruppen traten vergleichbar viele schwere unerwünschte Ereignisse auf.

Bezüglich der Aussagekraft der Studienergebnisse ergaben sich Unsicherheiten, die die Interpretation der Ergebnisse erschweren: Die Zuteilung der Patienten auf die jeweiligen Behandlungsarme war aufgrund des nicht für beide Behandlungsgruppen stringent formulierten Selektionsprozesses unklar. So bestanden hinsichtlich bestimmter Patientencharakteristika Unterschiede zwischen den Gruppen, zum Teil bedingt durch Ausschlusskriterien für die jeweilige Vergleichsbehandlung. Beispielsweise hatten die Patienten der USgHIFU-Gruppe signifikant häufiger Aszites (8/26 vs. 0/52 Patienten in der Vergleichsgruppe), der eine Kontraindikation für TACE darstellen kann und wiesen auch signifikant häufiger eine höhergradige Zirrhose (Child-Pugh-Stadium B) auf ($p < 0,001$), was dafür spricht, dass sie insgesamt schwerer erkrankt waren. Aufgrund des unklaren Selektionsprozesses und der offensichtlichen Unterschiede in den Patientencharakteristika in der Studie war daher nicht auszuschließen, dass neben dem möglichen Einfluss des USgHIFU weitere nicht dargestellte Unterschiede in den Patientenkollektiven für die deutlich unterschiedlichen Ergebnisse zum Überleben mit verantwortlich gewesen sind.

Weder die Kriterien für Resektabilität noch für eine RFA-Behandlung wurden genauer beschrieben. Angaben zu einer möglicherweise gefäßnahen Lage der Tumoren, die größenunabhängig als Kontraindikation für RFA und auch für eine Leberresektion gelten kann, gab es nicht. Inwiefern die Patienten auch nach westeuropäischem Standard als nicht operabel und nicht für RFA geeignet klassifiziert worden wären, ist daher unklar. Die vergleichsweise lange Überlebenszeit in beiden Gruppen könnte jedoch ein Hinweis darauf sein, dass zumindest ein Teil der Patienten hierzulande als operabel gegolten hätte.

Für Fragestellung 3 lagen damit zu 2 unterschiedlichen USgHIFU-Therapiestrategien jeweils eine vergleichende Studie der Evidenzstufe IIb bzw. III mit geringer bzw. sehr geringer Ergebnissicherheit vor. Primär wurden diese Studien für die Bewertung des Potenzials und Nutzens der angefragten Methode herangezogen. Die beiden Fallserien mit niedrigerer Evidenzstufe und minimaler Ergebnissicherheit wurden lediglich daraufhin gesichtet, ob die berichteten Ergebnisse im Widerspruch zu dieser Bewertung stehen. Dies war nicht der Fall. Diese Studien werden daher im Folgenden nur kurz beschrieben.

In die prospektive Fallserie **Jin 2011** [14] waren insgesamt 73 Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resektablem HCC eingeschlossen. Die Patienten erhielten im Anschluss an eine Behandlung mit TACE eine weitere Behandlung mit USgHIFU. Aufgrund der Tumorgöße, die nur in 10,9 % ≤ 5 cm war, ist von einer Kontraindikation für RFA bei den meisten Patienten auszugehen. Neben Daten zum Endpunkt Überleben wurde berichtet, dass bei 37/73 Patienten (51 %) nach TACE- und vor der USgHIFU-Behandlung eine Teilresektion von Rippen vorgenommen wurde, mit dem Ziel, das akustische Fenster zu verbessern und sicherzustellen, dass der therapeutische Ultraschall den Tumor störungsfrei erreicht. Während des Follow-up Zeitraumes wurde bei 22/36 Patienten (61 %), die keine prä-ablative Rippenteilresektion erhalten hatten, eine möglicherweise durch den USgHIFU induzierte Rippen-Verletzung innerhalb des akustischen Fensters diagnostiziert. Bei 2 dieser Patienten (5,6 %) wurde ein Jahr nach dem USgHIFU eine Rippenfraktur als Zufallsbefund

diagnostiziert. Die nur in dieser Studie beschriebene Rippen-Teilresektion vor Ablation mittels USgHIFU stellt offenbar eine Besonderheit in der Durchführung der Intervention im Vergleich zu den übrigen Studien dar. Möglicherweise ist die hohe Rate an unerwünschten Ereignissen in der Gruppe der Patienten ohne erfolgte Rippen-Teilresektion ein Hinweis darauf, dass auch die Durchführung der USgHIFU von der ansonsten üblichen Durchführung abwich.

In der retrospektiven Fallserie **Cheung 2012b** [18] waren 100 Patienten mit nicht resektablem primärem HCC, bzw. Rezidiv eines HCC eingeschlossen. USgHIFU wurde als alleinige Therapie sowohl als palliative Erstlinientherapie angeboten, als auch als Bridging-Therapie vor Lebertransplantation und als Rezidivbehandlung nach vorausgegangener Behandlung des Primärtumors mit TACE, Resektion oder Lebertransplantation. Die Ergebnisse zu den einzelnen Therapiemaßnahmen wurden nicht separat berichtet.

Fragestellung 4: RFA nicht indiziert + TACE nicht indiziert oder vom Patienten abgelehnt

In der Studie **Orsi 2010** [17], einer prospektiven Fallserie der Evidenzstufe IV mit minimaler Ergebnissicherheit, waren insgesamt 31 Patienten eingeschlossen, darunter 6 Patienten mit HCC. Die Patienten wurden mit USgHIFU behandelt. Pro Patient lag jeweils 1 „kleines“ HCC vor, als einziges weiteres Einschlusskriterium ist die enge Nachbarschaft der Tumoren zu Gefäßen und Organen, bzw. wichtigen anatomischen Strukturen beschrieben. Die Autoren gaben an, dass die Patienten für eine Resektion, RFA, TACE oder Embolisation nicht infrage kamen. Weitere spezifische Angaben zu Patienten mit HCC zum Beispiel bezüglich Vorbehandlungen, Tumorgröße, Patientenalter, Leberfunktion oder Zirrhose-Stadium fehlten. Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 12 Monaten wurde kein Todesfall beobachtet. Unerwünschte Ereignisse traten den Angaben der Autoren zufolge nicht auf. Im Diskussionsteil gaben die Autoren zwar in Bezug auf das HCC an, dass die Überlebensraten dieser Studie besser oder gleich seien im Vergleich zu RFA, Resektion, systemischer oder lokoregionaler Chemotherapie, allerdings wurden dafür keine Daten geliefert.

Studien, die keiner Fragestellung zugeordnet werden konnten

In einer großen retrospektiven Fallserie **Wu 2004** [15] wurden 1038 Patienten mit unterschiedlichen Diagnosen (Leber-, Knochen-, Brust-, Pankreastumoren, etc.) mit USgHIFU behandelt. Es wurde dabei auf eine Studienteilpopulation von 55 Patienten mit nicht resezierbarem HCC und entweder Zirrhose oder Hepatitis B Bezug genommen. Die Tumorgröße lag zwischen 4 und 14 cm, wobei nur 2 Tumoren < 5 cm waren. Angaben z. B. zur Anzahl der Tumorknoten, zur Leberfunktion, sowie zum Zirrhose-Stadium und zu ggf. erfolgten Vor- und Begleitbehandlungen (insbesondere TACE) oder bestehenden Kontraindikationen gegen weitere Therapieansätze fehlten vollständig. Aufgrund der Tumorgröße kann von einer Kontraindikation für RFA ausgegangen werden. Ob auch Kontraindikationen für TACE vorlagen, ist dagegen unklar. Aus diesem Grund konnte die Studie keiner Fragestellung zugeordnet werden. Die für dieses Kollektiv berichteten

Ergebnisse zum medianen Überleben bzw. zur 6- und 12-Monats-Überlebensrate waren aufgrund der unzureichend beschriebenen Patientencharakteristika nicht sinnvoll interpretierbar. Ein weiteres in der Publikation berichtetes Patientenkollektiv mit HCC entspricht dem der Studie Wu 2005 (s. o.).

In der prospektiven Fallserie **Zhang 2009** [16] waren 39 Patienten mit nicht resektablem HCC in zirrhotischer Leber eingeschlossen. Die Autoren beschrieben, dass die Patienten für RFA oder eine perkutane Ethanol-Injektion (PEI) aufgrund der Tumorlokalisierung nicht geeignet waren. Die Patienten wurden entweder allein mit USgHIFU behandelt (n = 20) oder es erfolgte eine Kombinationstherapie von USgHIFU im Anschluss an entweder RFA (n = 1) oder TACE (n = 18). Nach welchen Kriterien dies jeweils erfolgte, wurde nicht beschrieben, dies lässt jedoch vermuten, dass die Studie sowohl Patienten für Fragestellung 3 als auch für Fragestellung 4 enthält. Eine abschließende Einschätzung war aufgrund unzureichend beschriebener Patientencharakteristika nicht möglich. Die Ergebnisse wurden nicht separat für die verschiedenen Kombinationstherapien berichtet und waren daher für keine der möglichen Fragestellungen verwertbar.

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

Die nachfolgenden Studienergebnisse beziehen sich ausschließlich auf Patienten mit HCC.

Fragestellung 1: RFA indiziert, TACE nicht indiziert oder vom Patienten abgelehnt

Für den Vergleich USgHIFU versus RFA lag eine Studie der Evidenzstufe III mit sehr geringer Ergebnissicherheit vor (Chan 2013 [13]), die jedoch weder geeignet ist das Potenzial / den Nutzen zu belegen noch zu widerlegen:

Das Design der retrospektiven Kohortenstudie **Chan 2013** [13] kann letztendlich nicht als vergleichendes Studiendesign angesehen werden, da das Patientenkollektiv des jeweils einen

Studienarms anteilig Kontraindikationen für die Behandlung des jeweils anderen Studienarms aufwies. Da die Ergebnisse nicht für diejenigen Patienten separat berichtet wurden, die für beide Interventionen geeignet gewesen wären, sind die beiden Behandlungsgruppen nicht interpretierbar hinsichtlich eines Vergleichs der beiden Interventionen. Eine Bewertung des USgHIFU im Vergleich zur RFA hinsichtlich patientenrelevanter Vorteile war insbesondere deshalb nicht möglich, weil keine Daten zu entsprechenden Vergleichsinterventionen für ein hinreichend ähnliches Patientenkollektiv vorlagen. Selbst wenn man den präsentierten Vergleich als hinreichend aussagekräftig betrachtet hätte, hätte sich aus den Ergebnissen kein Potenzial ergeben, da die Daten zum Gesamtüberleben und zu prozedurbezogenen unerwünschten Ereignissen keinen Vorteil des USgHIFU erkennen ließen.

Fragestellung 2: RFA indiziert + TACE indiziert

Für die Fragestellung 2 lagen keine Studien vor.

Fragestellung 3: TACE indiziert, RFA nicht indiziert oder vom Patienten abgelehnt

Fragestellung 3a: USgHIFU als kombinierte Therapie

Für die USgHIFU als kombinierte Therapie lagen Ergebnisse aus 2 vergleichenden Studien und einer Fallserie vor. Bei den vergleichenden Studien handelte es sich um je 1 Studie der Evidenzstufe II bzw. III mit geringer bzw. sehr geringer Ergebnissicherheit, bei der Fallserie um eine Studie der Evidenzstufe IV mit minimaler Ergebnissicherheit.

In den vergleichenden Studien wurden jeweils unterschiedliche Therapiestrategien unter Einschluss der USgHIFU mit einer alleinigen TACE als Standardtherapie verglichen.

Für die Therapiestrategie **USgHIFU als Add-on im Anschluss an** eine Therapie mit **TACE** im Vergleich zur Standardtherapie mit TACE lag eine prospektive Kohortenstudie vor, die geeignet ist, ein Potenzial zu zeigen. Die quasi-randomisierte prospektive Kohortenstudie **Wu 2005** [9] zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten der Behandlung mit USgHIFU (als Add-on-Therapie zu TACE) hinsichtlich des Gesamtüberlebens ($p = 0,004$) und der 6-Monats-Überlebensrate ($p = 0,003$). Bei den Ergebnissen zur 12-Monats-Überlebensrate zeigte sich ebenfalls ein augenscheinlich deutlicher Unterschied (keine Angaben zur Signifikanz vorhanden). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nicht auf. Zu den vorhandenen Daten zu nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurde keine Aussage zu statistischer Signifikanz vorgenommen.

Für die Therapiestrategie **USgHIFU mit ggf. anschließender TACE** im Vergleich zur Standardtherapie mit alleiniger TACE lag eine retrospektive Kohortenstudie vor. Diese Studie ist geeignet, ein Potenzial für diese Therapiestrategie zu zeigen.

Die retrospektive Kohortenstudie **Cheung 2014** [10] zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten der Behandlungsstrategie USgHIFU allein, bzw. mit anschließender TACE (in Abhängigkeit vom Ablationserfolg und

bestehenden Kontraindikationen) im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit TACE hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben ($p < 0,001$). Bezüglich der unerwünschten Ereignisse stellten die Autoren keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen fest ($p = 0,323$). In beiden Gruppen traten vergleichbar viele schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Unsicherheit bezüglich der Aussagekraft dieser Studienergebnisse besteht im Hinblick auf die Frage, ob die Patienten auch hierzulande als nicht operabel und nicht für RFA geeignet klassifiziert worden wären, da keine entsprechenden Entscheidungskriterien beschrieben wurden.

Auf Basis dieser Studien kann ein Potenzial der USgHIFU für die beiden beschriebenen Therapiestrategien TACE + USgHIFU und USgHIFU mit gegebenenfalls anschließender TACE im Vergleich zur alleinigen TACE abgeleitet werden für Patienten

- mit inoperablem HCC,
- 1 bis 4 Tumorknoten,
- mit keinem bis mäßigem Aszites,
- mit Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium A oder B,
- mit Kontraindikation für RFA und
- ohne Möglichkeit zur Transplantation.

Der Nutzen der Methode in den definierten Therapiestrategien bei inoperablem HCC für die definierte Patientenpopulation kann auf Basis der vorliegenden Daten nicht als hinreichend belegt betrachtet werden, da vergleichende Studien mit geringer, bzw. sehr geringer Ergebnissicherheit dafür in der Regel nicht ausreichen.

Neben den beiden vergleichenden Studien war die Fallserie **Jin 2011** [14] der Evidenzstufe IV mit minimaler Ergebnissicherheit eingereicht worden. Da jedoch für diese Fragestellung bereits vergleichende Studien mit entsprechend höherer Evidenzstufe vorlagen, die eine Ableitung eines Potenzials der Methode für eine Kombinationstherapie von TACE und USgHIFU ermöglichten, wurde diese Fallserie primär daraufhin geprüft, ob ihre Ergebnisse im Widerspruch zu denen der vergleichenden Studien stehen. Dies war nicht der Fall. Die vergleichsweise hohe Rate an unerwünschten Ereignissen aus dieser Fallserie könnte möglicherweise auf Unterschiede in der Durchführung der Intervention zurückzuführen sein und spricht nicht gegen die Ableitung eines Potenzials, das sich aus den Ergebnissen zum Endpunkt Überleben der beiden vergleichenden Studien ergibt.

Fragestellung 3b: USgHIFU als alleinige Therapie

Für die Intervention USgHIFU als alleinige Therapie lag die Fallserie **Cheung 2012b** [18] der Evidenzstufe IV mit minimaler Ergebnissicherheit vor. Da jedoch die Ergebnisse der verschiedenen in der Studie durchgeführten Therapieansätze (palliative Erstlinientherapie, Bridging-Therapie vor Lebertransplantation oder Rezidivbehandlung nach vorausgegangener

Behandlung des Primärtumors mit TACE, Resektion oder Lebertransplantation) nicht separat berichtet wurden, waren sie nicht sinnvoll interpretierbar. Darüber hinaus ist eine einzelne Fallserie in der Regel ohnehin nicht ausreichend, um ein Potenzial zu begründen.

Fragestellung 4: RFA nicht indiziert, TACE nicht indiziert oder vom Patienten abgelehnt

Für die Fragestellung 4 lag die Fallserie **Orsi 2010** [17] der Evidenzstufe IV mit minimaler Ergebnissicherheit vor. Weitere Daten zu möglichen Vergleichstherapien lagen nicht vor. Da Angaben zu Patientencharakteristika in der Studie weitgehend fehlten, wäre es selbst bei Vorliegen von Daten für einen indirekten Vergleich mit einer zweiten Fallserie nicht möglich gewesen, die Vergleichbarkeit der Patientenkollektive beurteilen zu können. Darüber hinaus ist eine einzelne Fallserie in der Regel ohnehin nicht ausreichend, um ein Potenzial zu begründen, insbesondere nicht bei einer so geringen Fallzahl (n = 6).

Einschätzung zur Übertragbarkeit der Ergebnisse zum HCC auf weitere Tumorentitäten

Für andere Tumorformen als das HCC lagen keine Daten vor.

Unter den ICD-10-Code C22 fallen neben dem HCC (C22.0) weitere primäre Tumorentitäten der Leber und der intrahepatischen Gallengänge (C22.1-4, C22.7 und C22.9), die jedoch in den eingereichten Unterlagen nicht adressiert werden. Von einer Übertragbarkeit von Ergebnissen zum HCC auf andere primäre Lebertumoren kann dabei aus klinischer Sicht nicht ohne weiteres ausgegangen werden, da zum Teil deutliche Unterschiede zwischen den Tumorformen zum Beispiel hinsichtlich Metastasierung und Behandlung bestehen. Im Übermittlungsformular finden sich zudem keine Angaben dazu, ob das aK davon ausgeht, dass Ergebnisse aus Studien zur USgHIFU bei nicht operablem HCC auf Patienten mit nicht operablen weiteren primären Leberkarzinomen übertragbar sein könnten.

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 Behandlung von erkranktem Gewebe und Neubildungen mittels ultraschallgesteuertem hochfokussiertem Ultraschall (USgHIFU) bei Patienten mit primären bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge.

Zur Bewertung des USgHIFU bei primären Lebertumoren lagen Ergebnisse vor aus 2 vergleichenden Studien zum HCC für die Endpunkte Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse.

Die Gesamtschau der Studien deutet hin auf positive Effekte von

- TACE + USgHIFU im Vergleich zur alleinigen TACE und
- USgHIFU + gegebenenfalls TACE im Vergleich zur alleinigen TACE.

Beide Vergleiche beziehen sich auf Patienten mit bis zu 4 HCC-Herden, bei denen weder Transplantation noch RFA möglich ist und weder massiver Aszites noch eine Zirrhose im Child-Pugh-Stadium C vorliegt.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Bewertungsunterlagen für den USgHIFU in 2 Therapiestrategien im Vergleich zur alleinigen TACE bei Patienten mit inoperablem HCC und den oben genannten Charakteristika ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten, welches insbesondere auf den vorhandenen Erkenntnissen zum Gesamtüberleben beruht. Bei den unerwünschten Ereignissen zeigte sich kein statistisch signifikanter bzw. ein augenscheinlich geringfügiger Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen.

In der Behandlung des HCC ließ sich dagegen nicht feststellen, dass der USgHIFU das Potenzial besitzt, andere lokoregionale Verfahren zu ersetzen. Auch in den weiteren vom aK angegebenen Indikationen (intrahepatisches Gallengangskarzinom, Hepatoblastom, Angiosarkom sowie sonstige Tumoren der Leber) war keine der vom aK vorgelegten Studien geeignet, Erkenntnisse zu Potenzial oder Nutzen der angefragten Methode zu liefern.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

4.1 In den Unterlagen enthaltener Vorschlag für eine Erprobungsstudie

Die vorliegenden Unterlagen enthalten keine Angaben zu einer Erprobungsstudie.

4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Da sich für die angefragte Methode für eine der Teilfragestellungen ein Potenzial ergibt, werden im Folgenden Eckpunkte einer möglichen Erprobungsstudie konzipiert.

Gemäß 2. Kapitel § 37 Abs. 6 der Verfahrensordnung des G-BA [1] dient die Erprobung dem Zweck, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen.

Studientyp

Durchzuführen ist eine randomisierte kontrollierte Studie. Eine Studie dieses Designs erreicht das ausreichend sichere Erkenntnisniveau, das als Ziel der Erprobung anzustreben ist. Vor dem Hintergrund der im Rahmen dieser Bewertung verwendeten quasirandomisierten Studie Wu 2005 [9] erscheint auch ein randomisiertes Design durchführbar. Die Endpunkterhebung sollte, so weit möglich, verblindet erfolgen.

Zielpopulation

Für die Studie sind Patienten mit HCC auszuwählen, bei denen weder eine Resektion, noch eine RFA, noch eine Transplantation primär infrage kommen. Die Tumoren sollen 1 bis 4 Tumorknoten aufweisen. Die Patienten müssen eine Indikation für eine TACE aufweisen, d. h. sie dürfen keine extrahepatische Metastasierung und keine Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium C aufweisen. Ein Aszites darf maximal mittelgradig vorhanden sein.

Intervention

Als Prüflinterventionen kommen grundsätzlich beide Varianten infrage, in denen sich USgHIFU und TACE in der zeitlichen Abfolge kombinieren lassen (erst TACE, dann USgHIFU oder erst USgHIFU, dann bei Bedarf TACE). Es erscheint jedoch sinnvoll, primär nur eine Therapievariante zu erproben.

Es wird empfohlen, in der Erprobungsstudie zum Nutznachweis allein die erste Variante (erst TACE, dann im Abstand von wenigen Wochen USgHIFU) zu prüfen. Denn für diese Therapievariante liegen aus der pseudorandomisierten Studie Wu 2005 validere Daten vor als dies für die andere Variante der Fall ist. Hinzu kommt, dass der geschätzte Effekt in dem maßgeblichen Endpunkt Gesamtüberleben für diese Therapievariante größer ist. Daher sind die Erfolgsaussichten für die Erprobungsstudie größer. Schließlich entspricht diese Reihenfolge (erst TACE, dann USgHIFU) auch anderen Kombinationsbehandlungen in dieser Indikation (zum Beispiel TACE gefolgt von RFA).

Angemessene Vergleichsintervention(en)

Die alleinige TACE stellt die angemessene Vergleichsintervention dar, weil bei der ausgewählten Patientengruppe andere gemäß Leitlinie indizierte Interventionen, insbesondere die RFA, nicht infrage kommen. Die TACE sollte analog zum Vorgehen in Wu 2005 verblindet gegenüber der randomisierten Gruppenzuteilung erfolgen.

Studienhypothese, Endpunkte, Fallzahlabeschätzung

Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlabeschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahlen zu verstehen.

Für einen Nutznachweis, das Ziel der Erprobungsstudie, ist das Gesamtüberleben als Endpunkt maßgeblich. Die Ergebnisse der vorgelegten Studien zeigen einen Vorteil des USgHIFU gegenüber der Vergleichstherapie im Endpunkt Gesamtüberleben. Die Studienhypothese lautet daher, dass bei Patienten mit HCC, bei denen Resektion, RFA und Transplantation nicht infrage kommen, die Kombination aus TACE gefolgt von USgHIFU gegenüber der alleinigen TACE das Gesamtüberleben verlängert.

Für eine hinreichend vollständige Erfassung des primären Endpunkts sollte ein Nachuntersuchungszeitraum von mindestens 12 Monaten angestrebt werden. Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen die Dauer der Krankenhausaufenthalte, die Häufigkeit und die Schwere unerwünschter Ereignisse, sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten. Auch sollten weitere therapeutische Interventionen erfasst werden.

Die Schätzung der für die Studie erforderlichen Fallzahl N beruht auf einer zweiseitig formulierten Überlegenheits-Fragestellung und folgenden Festlegungen und Annahmen:

- Signifikanzniveau (α): Als Signifikanzniveau wird $\alpha = 5\%$ zweiseitig festgelegt.
- Power ($1-\beta$): Die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art, β , wird auf 10% festgelegt, sodass die Power bei 90% liegt.
- Unterschied in den Gesamtüberlebensraten: Es wird für die Vergleichsintervention eine Überlebensrate von 50% nach 6 Monaten angenommen. Für das Hazard Ratio (HR) wird ein Wert von $0,50$ angenommen. Dies entspricht einer Überlebensrate nach 6 Monaten von ca. 71% im Interventionsarm.

Der in der maßgeblichen Studie Wu 2005 [9] beobachtete Unterschied in der 6-Monats-Überlebensrate (80% versus 13%) ist deutlich größer als der hier angenommene Unterschied (ca. 71% versus 50%). Es erscheint aber sinnvoll, den möglichen Effekt des USgHIFU konservativer einzuschätzen, weil die Ergebnisse von Wu 2005 mit erheblichen Unsicherheiten behaftet sind.

Auf der Basis der obigen Annahmen und eines 1-jährigen Rekrutierungszeitraums ergibt sich rechnerisch für eine Auswertung über die Zeit bis zum ersten Ereignis (Log-rank-Test) eine

Fallzahl von 57 Patienten pro Gruppe, die in die Studie aufzunehmen sind (Gesamtfallzahl: 114 Patienten).

Studiendurchführung und -dauer

Die Studie ist multizentrisch durchzuführen, wobei Studieneinschluss und Therapie allein in Krankenhäusern mit spezifisch hepatologischer Kompetenz erfolgen sollten. Die Studie ist unter Einhaltung der Regeln der good clinical practice (GCP) durchzuführen.

Für die Abschätzung der Studiendauer sind der hohe Aufwand bei der Patientenauswahl und die mindestens 12-monatige Nachbeobachtungsdauer entscheidend. Inklusive Studienvorbereitung, Rekrutierung, Nachbeobachtung und Auswertung ist eine Studiendauer von 3 Jahren anzustreben. Die vorgelegten Unterlagen enthielten jedoch keine Informationen dazu, wie viele Patienten in den anfragenden Krankenhäusern selbst derzeit jährlich behandelt werden oder zukünftig im Rahmen einer Studie behandelt werden können.

Studienkosten

Für Studien mit geringer Fallzahl und normalem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 6500 € je Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich Studienkosten von 700 000 € grob abschätzen.

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist daher grundsätzlich möglich.

4.3 In den Unterlagen enthaltener Vorschlag für eine flankierende Beobachtungsstudie

Die vorliegenden Unterlagen enthalten keine Angaben zu einer flankierenden Beobachtungsstudie.

4.4 Kommentar und Konsequenz für eine flankierenden Beobachtungsstudie

Gemäß 2. Kapitel § 37 Abs. 7 der Verfahrensordnung des G-BA [1] ist neben der Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll, im Rahmen derselben Erprobung eine Beobachtungsstudie vorzusehen, die flankierende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit liefert. Damit wird – wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der Studie zum Nutznachweis im engeren Sinne beteiligen und insoweit weitere Krankenhäuser insbesondere aus methodischen Gründen nicht an dieser Studie teilnehmen können – anderen Krankenhäusern ermöglicht, ihrer Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung nachzukommen.

Im Folgenden werden Eckpunkte einer möglichen flankierenden Beobachtungsstudie konkretisiert.

Die Einschlusskriterien der Beobachtungsstudie entsprechen denen der RCT, jedoch ist neben den beiden Interventionen der RCT (TACE + USgHIFU sowie alleinige TACE) auch die zweite Variante der Kombinationsbehandlung (erst USgHIFU, dann bei Bedarf TACE) zu erfassen. Ausschlusskriterien sind lediglich die Teilnahme an der Erprobungsstudie sowie die

Verweigerung der Teilnahme durch den Patienten selbst. Es ist darauf zu achten, dass die teilnehmenden Krankenhäuser alle Patienten mit der entsprechenden Indikation erfassen, um ein möglichst umfassendes Bild zur Wirksamkeit und Sicherheit der Methode generieren zu können. Patienten, die nicht an der Beobachtungsstudie teilnehmen, sind mit dem Grund der Nichtteilnahme zu erfassen.

Als wesentliche Störvariablen (Confounder) sind insbesondere Alter, Geschlecht, Tumorstadium, die Schwere einer begleitenden Leberzirrhose und weitere Komorbiditäten zu erfassen. Die Endpunkte der Beobachtungsstudie entsprechen denen der RCT.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Der Erfolg der Erprobungsstudie wird vor allem durch die Anzahl geeigneter Studienzentren und die Auswahl der Studienteilnehmer bestimmt.

Den Ausführungen des aK im Übermittlungsformular kann entnommen werden, dass zwar mindestens 2 Kliniken in Deutschland die Methode USgHIFU durchführen können. Diese geringe Anzahl wird aber als kritisch für den Erfolg der Erprobungsstudie gesehen, da eine Nichtteilnahme oder Abbruch der Studienteilnahme einer der beiden bekannten USgHIFU-Standorte den Studienerfolg gefährden würde. Ferner ist aufgrund mangelhafter Angaben unsicher, wie viele Patienten mit der gesuchten Indikation derzeit oder zukünftig in den 2 Krankenhäusern behandelt werden. Damit mögliche Studienteilnehmer einer Randomisierung zustimmen, muss in der Aufklärung auf eine ausgewogene Darstellung möglicher Vor- und Nachteile beider Therapieoptionen geachtet werden.

Das HCC ist mit etwa 6000 Neuerkrankungen in Deutschland zwar eine häufige Krebserkrankung [28]. Für die Erprobung kommt jedoch nur ein relativ geringer Anteil der betroffenen Patienten in Betracht, weil etwa 75 % bis 85 % der Patienten mit RFA und weitere etwa 10 % bis 20 % chirurgisch behandelt werden können [29,30]. Dennoch erscheint die Gruppe der HCC, die aufgrund ihrer Größe und ihrer Nähe zu großen Gefäßen oder Nachbarorganen weder chirurgisch noch mit RFA behandelt werden können, hinreichend groß für eine Erprobung.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Universitätsklinikum Frankfurt am Main. Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Behandlung von erkranktem Gewebe und Neubildungen mittels ultraschallgesteuertem Hoch-intensivem fokussierten Ultraschall (high-intensity focused ultrasound, HIFU) [online]. 15.11.2016 [Zugriff: 17.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/123-1367-63/Informationsuebermittlung_Uni-Frankfurt-Main_BVh-16-002.pdf.
3. Chongqing Haifu Medical Technology. Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V; Abschnitt III B: weitere medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers [unveröffentlicht].
4. Haifu. Model J-C: focused ultrasound tumor therapeutic system; operator manual [unveröffentlicht]. 2014.
5. Huang IH, Wu YY, Huang TC, Chang WK, Chen JH. Statistics and outlook of primary hepatic angiosarcoma based on clinical stage. *Oncol Lett* 2016; 11(5): 3218-3222.
6. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Hepatoblastom [online]. 06.2016 [Zugriff: 05.12.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-0111_S1_Hepatoblastom_2016-06.pdf.
7. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, e.V. DK, e.V. DK. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. 2013.
8. Kouri BE, Abrams RA, Al-Refaie WB, Azad N, Farrel IJ, Gaba RC et al. ACR Appropriateness Criteria: radiologic management of hepatic malignancy [online]. 2015 [Zugriff: 16.01.2017]. URL: <https://acsearch.acr.org/docs/69379/Narrative>.
9. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, Zhu H et al. Advanced hepatocellular carcinoma: treatment with high-intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial embolization. *Radiology* 2005; 235(2): 659-667.
10. Cheung TT, Poon RT, Jenkins CR, Chu FS, Chok KS, Chan AC et al. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound therapy vs. transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinomas. *Liver Int* 2014; 34(6): e136-e143.
11. 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.

12. 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.
13. Chan AC, Cheung TT, Fan ST, Chok KS, Chan SC, Poon RT et al. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound therapy versus radiofrequency ablation in the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2013; 257(4): 686-692.
14. Jin C, Zhu H, Wang Z, Wu F, Chen W, Li K et al. High-intensity focused ultrasound combined with transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: long-term follow-up and clinical analysis. *Eur J Radiol* 2011; 80(3): 662-669.
15. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, Zhu H et al. Extracorporeal focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30(2): 245-260.
16. Zhang L, Zhu H, Jin C, Zhou K, Li K, Su H et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins. *Eur Radiol* 2009; 19(2): 437-445.
17. 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.
18. Cheung TT, Chu FS, Jenkins CR, Tsang DS, Chok KS, Chan AC et al. Tolerance of high-intensity focused ultrasound ablation in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2012; 36(10): 2420-2427.
19. Cheung TT, Chok KS, Lo RC, Sharr WW, Chan SC, Poon RT et al. High-intensity focused ultrasound ablation as a bridging therapy for hepatocellular carcinoma patients awaiting liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11(5): 542-544.
20. 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.
21. Kennedy JE. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(4): 321-327.
22. Orsi F, Varano G. Minimal invasive treatments for liver malignancies. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 659-667.
23. Rauch M, Marinova M, Strunk H. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU): Grundlagen und Einsatz zur nicht invasiven Tumorablation. *Radiologie up2date* 2015; 15(1): 15-34.
24. Shehata IA. Treatment with high intensity focused ultrasound: secrets revealed. *Eur J Radiol* 2012; 81(3): 534-541.
25. Wu F, Zhou L, Chen WR. Host antitumour immune responses to HIFU ablation. *Int J Hyperthermia* 2007; 23(2): 165-171.

26. Yu T, Fu X. Extracorporeal ultrasound-guided high intensity focused ultrasound: implications from the present clinical trials. *ScientificWorldJournal* 2014; 2014: 537260.
27. 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.
28. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: RKI; 2015. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile.
29. Khorsandi SE, Heaton N. Contemporary strategies in the management of hepatocellular carcinoma. *HPB Surg* 2012; 2012: 154056.
30. Facciorusso A, Serviddio G, Muscatiello N. Local ablative treatments for hepatocellular carcinoma: an updated review. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7(4): 477–489.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Breidert, Matthias	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

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

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

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem 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)?