

IQWiG-Berichte – Nr. 511

**Sonografiegesteuerte
hochfokussierte
Ultraschalltherapie bei
bösartigen Neubildungen der
Leber und der
intrahepatischen Gallengänge
Addendum zum Auftrag H16-02D**

Addendum

Auftrag: H17-02
Version: 1.0
Stand: 15.05.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge – Addendum zum Auftrag H16-02D

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

17.03.2017

Interne Auftragsnummer:

H17-02

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Nadine Reinhardt
- Elke Hausner
- Julia Kreis
- Christoph Schürmann

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	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Kurzfassung	vii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Methoden	3
3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	3
3.2 Informationsbeschaffung	5
3.2.1 Bibliografische Recherche.....	5
3.2.2 Systematische Übersichten	5
3.2.3 Öffentlich zugängliche Studienregister	5
3.2.4 Selektion relevanter Studien beziehungsweise Publikationen	5
3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse	6
4 Ergebnisse	7
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	7
4.1.1 Bibliografische Recherche.....	7
4.1.2 Systematische Übersichten	8
4.1.3 Öffentlich zugängliche Studienregister	8
4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	8
4.2 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der § 137h-Bewertung herangezogenen abgeschlossenen Studien	9
4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien	9
4.4 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien	10
4.5 Zusammenfassung	10
5 Fazit	11
6 Literatur	12
Anhang A – Suchstrategien	14
A.1 – Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken	14
A.2 – Suche in Studienregistern	17
Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen	18
Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Im Rahmen der § 137h-Bewertung herangezogene abgeschlossene Studien	3
Tabelle 2: Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von Studien beziehungsweise Dokumenten	4
Tabelle 3: Zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Dokumente	8

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche einschließlich des Literaturscreenings	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aK	anfragendes Krankenhaus
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCC	hepatozelluläres Karzinom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TACE	transarterielle Chemoembolisation
USgHIFU	ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 17.03.2017 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Auftrag H16-02D mit einer systematischen Überprüfung des Bewertungsergebnisses gemäß § 137h SGB V der Methode ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall (USgHIFU) zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC) beauftragt.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war gemäß Beauftragung durch den G-BA, für den USgHIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren HCCs festzustellen, ob neben den bereits in der § 137h-Bewertung H16-02D herangezogenen Unterlagen weitere relevante Studien beziehungsweise Dokumente zu relevanten Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin Potenzial bietet oder der Nutzen bereits als hinreichend belegt angesehen werden kann gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der § 137h-Bewertung berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Methoden

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sowie eindeutig prospektiv geplante Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen, in denen eine mögliche Strukturungleichheit der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung berücksichtigt wurde, beziehungsweise dazu identifizierte Dokumente eingeschlossen, die den USgHIFU im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte untersuchten und nicht bereits im Rahmen der Bewertung gemäß § 137h herangezogen worden waren.

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärstudien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database. In Erwartung des Auftrags fand die Suche am 06.02.2017 statt. Darüber hinaus wurden systematische Übersichten sowie öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht. Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Reviewern unabhängig voneinander.

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den im Methodenpapier des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

Ergebnisse

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde 1 zusätzliche abgeschlossene Studie identifiziert. Zusätzliche laufende Studien wurden nicht identifiziert. Die Ergebnisse der zusätzlichen abgeschlossenen Studie führten nicht zu einer Änderung der Einschätzung, dass der USgHIFU das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bei nicht chirurgisch behandelbarem HCC aufweist, der Nutzen aber nicht als hinreichend belegt gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V angesehen werden kann.

Fazit

Nach systematischer Überprüfung und unter Berücksichtigung der dabei identifizierten zusätzlichen abgeschlossenen Studie besitzt der USgHIFU bei nicht chirurgisch behandelbarem HCC weiterhin Potenzial und sein Nutzen ist nicht als hinreichend belegt anzusehen gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V. Über die bereits in der § 137h-Bewertung H16-02D berücksichtigten Studien hinaus wurden keine laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zu liefern.

1 Hintergrund

Am 16.03.2017 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen einer Beschlussfassung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V zur Bewertung einer neuen Behandlungsmethode mit einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse festgestellt, dass der Nutzen des ultraschallgesteuerten hochintensiven fokussierten Ultraschall (USgHIFU) bei Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgisch behandelbarem hepatozellulärem Karzinom (HCC) noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet [1,2].

Dieser Beschlussfassung lag der Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Auftrag H16-02D (Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge – Bewertung gemäß § 137h SGB V) zugrunde [3], der auf den im Rahmen der Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V übermittelten Informationen basierte.

Am 17.03.2017 hat der G-BA das IQWiG zum Auftrag H16-02D mit einer systematischen Überprüfung des Bewertungsergebnisses gemäß § 137h SGB V beauftragt.

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war gemäß Beauftragung durch den G-BA, für den USgHIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren HCCs festzustellen, ob neben den bereits in der § 137h-Bewertung H16-02D herangezogenen Unterlagen weitere relevante Studien beziehungsweise Dokumente zu relevanten Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin Potenzial bietet oder der Nutzen bereits als hinreichend belegt angesehen werden kann gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der § 137h-Bewertung berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

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

3 Methoden

3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Die § 137h-Bewertung H16-02D erfolgte auf Basis der nach § 137h Absatz 1 SGB V übermittelten Informationen. Die im Rahmen der § 137h-Bewertung herangezogenen Studien (vgl. Tabelle 2 in [3]) sind in Tabelle 1 dargestellt. Auf dieser Grundlage wurde im Bericht für den USgHIFU in 2 Therapiestrategien im Vergleich zur alleinigen transarteriellen Chemoembolisation (TACE) bei Patienten mit nicht chirurgisch behandelbarem HCC und bestimmten Charakteristika ein Potenzial abgeleitet [3].

Tabelle 1: Im Rahmen der § 137h-Bewertung herangezogene abgeschlossene Studien

Intervention	Vergleichs-intervention	Studie	Referenzen	Studientyp (Evidenzstufe ^a)
Fragestellung 1: RFA indiziert + TACE nicht indiziert				
USgHIFU	RFA	Chan 2013	[4]	retrospektive Kohortenstudie (III)
Fragestellung 2: RFA indiziert + TACE indiziert				
-	-	-	-	
Fragestellung 3: TACE indiziert + RFA nicht indiziert				
3a: USgHIFU als Kombinationstherapie				
TACE + USgHIFU	TACE	Wu 2005	[5]	quasirandomisierte kontrollierte Interventionsstudie (IIb)
USgHIFU + ggfs. TACE	TACE	Cheung 2014	[6]	retrospektive Kohortenstudie (III)
TACE + USgHIFU	-	Jin 2011	[7]	Fallserie (IV)
3b: USgHIFU als alleinige Therapie				
USgHIFU	-	Cheung 2012b	[8]	Fallserie (IV)
Fragestellung 4: RFA nicht indiziert + TACE nicht indiziert				
USgHIFU	-	Orsi 2010	[9]	Fallserie (IV)
Studien, die keiner Fragestellung zugeordnet werden konnten				
USgHIFU	-	Wu 2004	[10]	Fallserie (IV)
USgHIFU	-	Zhang 2009	[11]	Fallserie (IV)
a: Evidenzstufe gemäß Verfahrensordnung G-BA [12] RFA: Radiofrequenzablation; TACE: Transarterielle Chemoembolisation; USgHIFU: ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall				

Neben den abgeschlossenen Studien nannte das aK 1 laufende Studie, bei der es sich um eine einarmige, retrospektiv registrierte Machbarkeitsanalyse des USgHIFU bei soliden Tumoren handelt (vgl. Abschnitt 2.2.2 in der § 137h-Bewertung H16-20D [3]).

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde geprüft, ob bei einer systematischen Literaturrecherche zu allen in der § 137h-Bewertung H16-02D [3] untersuchten Therapiestrategien (vgl. Tabelle 1) zusätzliche Dokumente (Publikationen, Ergebnisberichte oder Studienregistereinträge) zu den bereits in der § 137h-Bewertung herangezogenen Studien

oder zusätzliche abgeschlossene Studien identifiziert werden, die die getroffene Einschätzung, dass die gegenständliche Methode Potenzial hat, infrage stellen beziehungsweise ihren Nutzen bereits hinreichend belegen könnten. Zu diesem Zweck wurde nach relevanten RCTs sowie nach eindeutig prospektiv geplanten, jedoch nicht randomisierten Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen gesucht, in denen das Problem einer möglichen Strukturungleichheit der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der Studien berücksichtigt wurde. Darüber hinaus wurde geprüft, ob zusätzliche laufende Studien (RCTs) identifiziert werden, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Entsprechend der Beauftragung durch den G-BA ergaben sich die folgenden Kriterien für den Einschluss von Studien beziehungsweise Dokumenten in die Untersuchung:

Tabelle 2: Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von Studien beziehungsweise Dokumenten

Einschlusskriterien	
E1	Population: Patienten mit nicht chirurgisch behandelbarem HCC
E2	Prüfintervention: USgHIFU als alleinige Therapie sowie als Kombinationstherapie
E3	Vergleichsintervention: sämtliche nicht chirurgische Standardbehandlungen
E4	patientenrelevante Endpunkte, insbesondere <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben ▪ Gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Krankenhausverweildauer ▪ Unerwünschte Ereignisse
E5a	abgeschlossene Studien: RCTs, eindeutig prospektiv geplante Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen, in denen eine mögliche Strukturungleichheit der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung berücksichtigt wurde
E5b	laufende Studien: RCTs
E6	Dokument nicht bereits im Rahmen der § 137h-Bewertung herangezogen
E7	Vollpublikation verfügbar ^a oder laufende Studie
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht entsprechend ICH E3 [13] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [14] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HCC: hepatozelluläres Karzinom; ICH: International Conference of Harmonization, RCT: randomisierte kontrollierte Studie; USgHIFU: ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall</p>	

3.2 Informationsbeschaffung

3.2.1 Bibliografische Recherche

Die systematische Literaturrecherche wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database

3.2.2 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

3.2.3 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online].
URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [online]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch>

3.2.4 Selektion relevanter Studien beziehungsweise Publikationen

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen wurden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten relevanten systematischen Übersichten wurden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wurde. Auch die Informationen aus öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet. Konferenzabstracts wurden im Rahmen der Überprüfung nicht berücksichtigt.

3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den im Methodenpapier des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

4.1.1 Bibliografische Recherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken einschließlich des Literaturscreenings gemäß den oben genannten Kriterien für den Einschluss.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A.1. In Erwartung des Auftrags fand die Suche am 06.02.2017 statt.

Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

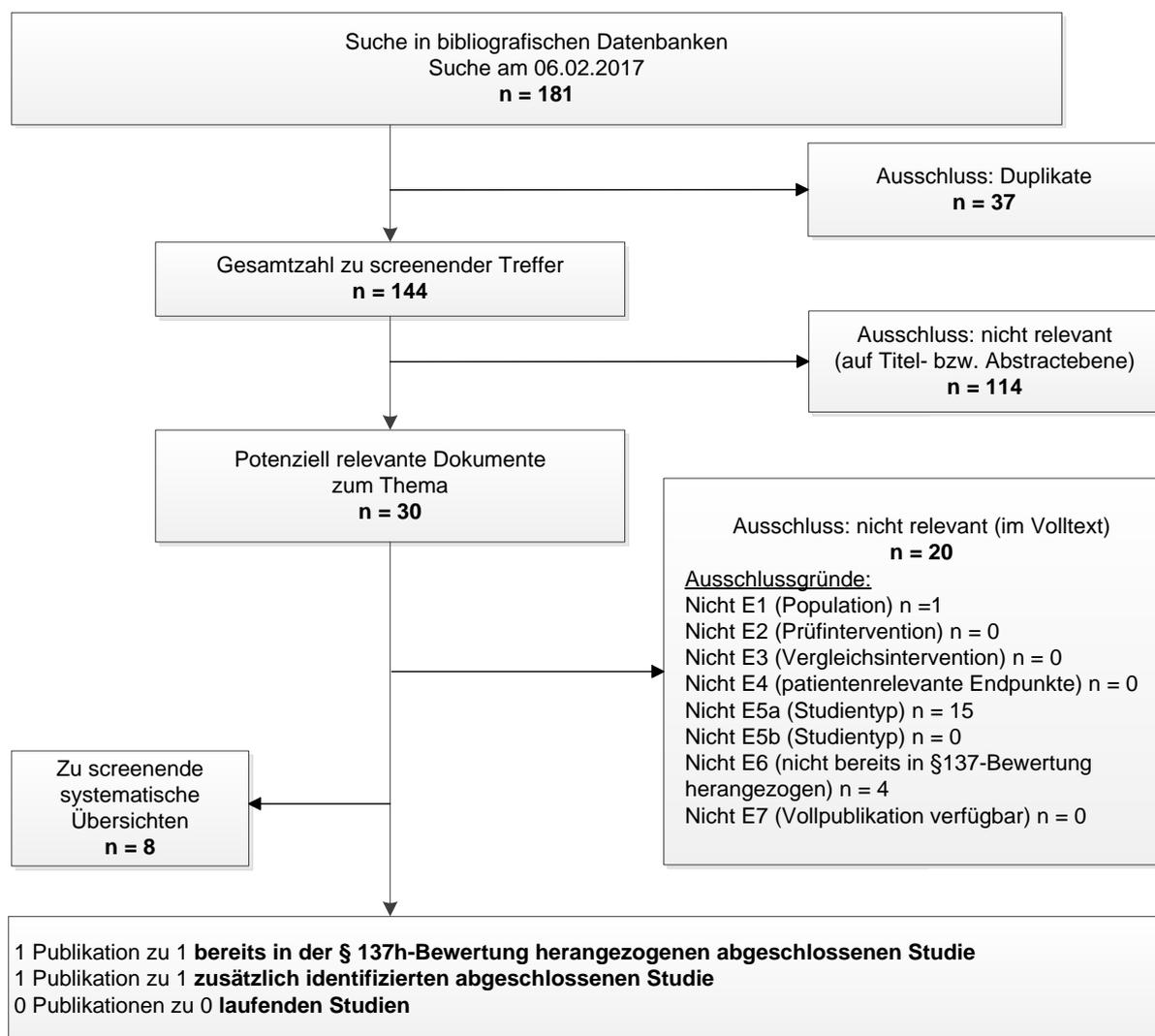


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche einschließlich des Literaturscreenings

4.1.2 Systematische Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden 8 systematische Übersichten identifiziert (siehe Abbildung 1) – die entsprechenden Zitate finden sich in Anhang C.

In diesen fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

4.1.3 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden keine zusätzlichen relevanten Studien bzw. Dokumente identifiziert.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Anhang A.2. In Erwartung des Auftrags fand die Suche am 03.02.2017 statt.

4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die durch die verschiedenen Suchschritte im Rahmen des Addendums zusätzlich identifizierten Studien beziehungsweise Dokumente sind in Tabelle 3 dargestellt. Insgesamt wurde 1 Dokument herangezogen. Eine inhaltliche Beschreibung der zusätzlich identifizierten Studie folgt in Abschnitt 4.3.

Tabelle 3: Zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Dokumente

Intervention	Vergleichs-intervention	Studie	Verfügbare Dokumente (Zitat)	Studientyp (Evidenzstufe ^a)
Zusätzliche Dokumente zu bereits in der § 137h-Bewertung herangezogenen abgeschlossenen Studien				
TACE + USgHIFU	TACE	Jin 2003	Vollpublikation [15]	quasirandomisierte kontrollierte Interventionsstudie (IIb)
Zusätzlich identifizierte abgeschlossene Studien				
Fragestellung 3: TACE indiziert + RFA nicht indiziert				
3a: USgHIFU als Kombinationstherapie				
TACE + USgHIFU	TACE	Li 2010	Vollpublikation [16]	quasirandomisierte kontrollierte Interventionsstudie (IIb)
Zusätzlich identifizierte laufende Studien				
keine				
a: Evidenzstufe gemäß Verfahrensordnung G-BA [12] RFA: Radiofrequenzablation; TACE: transarterielle Chemoembolisation; USgHIFU: ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall				

4.2 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der § 137h-Bewertung herangezogenen abgeschlossenen Studien

Zu der in der § 137h-Bewertung H16-02D herangezogenen Studie Wu 2005 [5] wurde eine chinesischsprachige Publikation identifiziert (Jin 2003 [15]). Die wesentlichen Angaben bezüglich der Patientencharakteristika, Studiendurchführung und Ergebnisse zum Gesamtüberleben decken sich mit den Angaben aus der Publikation Wu 2005. Angaben zu unerwünschten Ereignissen beispielsweise fehlten in der Publikation Jin 2003. Während in der Studie Wu 2005 das Studiendesign als quasirandomisiert, d. h. mit alternierender Patientenzuteilung beschrieben wird, gibt es dazu in der chinesischsprachigen Publikation Jin 2003 keine näheren Angaben. Die Studie ist nur als „randomisiert“ beschrieben. Die zusätzlich identifizierte Publikation Jin 2003 enthält somit keine relevanten Zusatzinformationen.

4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien

Die zusätzlich identifizierte abgeschlossene Studie wird im Folgenden dargestellt.

Bei der quasirandomisierten kontrollierten Interventionsstudie **Li 2010** [16] handelt es sich um eine Studie der Evidenzstufe IIb mit geringer Ergebnissicherheit. Von 2001 bis 2004 wurden an einem Studienzentrum in China 89 Patienten mit nicht chirurgisch behandelbarem HCC mit mindestens 5 cm Größe alternierend auf 2 Behandlungsarme verteilt: TACE (Median: 2,3 Maximum: 5 Behandlungen) + anschließend USgHIFU (Mittelwert 1,7, Maximum: 4 Behandlungen, n = 44) vs. TACE (Median: 2,4, maximal 6 Behandlungen, n = 45). In welchem zeitlichen Abstand die Behandlungen aufeinander folgten, wurde nicht berichtet. Die Größe der Tumoren lag zwischen 5 und 16 cm, 20 % der Patienten hatten mehr als 3 Tumorknoten. Zudem hatten die Patienten eine Leberzirrhose im Child-Pugh-Stadium A oder B und wiesen keinen Aszites auf. Die 1-, 2-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten in der Interventionsgruppe waren 72,7 %, 50,0 %, 31,8 % und 11,4 %, das mediane Gesamtüberleben lag bei 19 Monaten. Für die Vergleichsgruppe lagen die entsprechenden Überlebensraten bei 47,2 %, 16,7 %, 2,8 % und 0 %, während für das mediane Gesamtüberleben 10 Monate angegeben wurden. Für die Unterschiede der 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten berichteten die Autoren eine statistische Signifikanz zugunsten der Interventionsgruppe ($p = 0,037$, $p = 0,004$, bzw. $p = 0,003$ (Mantel-Haenszel-Test)). Des Weiteren machten die Autoren Angaben zu unerwünschten Ereignissen, die offenbar 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 Behandlungsform, nicht jedoch von der initial zugewiesenen Interventionsstrategie an: So traten bei allen Patienten nach der Behandlung mit TACE vorübergehende Leberfunktionsstörungen auf. 73,0 % der Patienten hatten vorübergehendes Fieber, 31,5 % der Patienten hatten vorübergehende Schmerzen ohne Angabe des Schweregrades. Nach der Behandlung mit USgHIFU kam es bei 29,6 % der Patienten zu Hautverbrennungen 1. Grades, bei 4,6 % zu Hautverbrennungen 2. Grades, sowie bei 18,2 % zu leichtem Fieber für etwa 3

bis 5 Tage. Auf Grundlage dieser Angaben ließ sich ein augenscheinlich nur geringfügiger Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen annehmen.

Damit ändert sich angesichts der Ergebnisse der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studie die Einschätzung nicht, dass die Methode USgHIFU bei Patienten mit nicht chirurgisch behandelbarem HCC das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative hat. Diese Einschätzung beruht auf den vorhandenen Erkenntnissen zum Gesamtüberleben und zu unerwünschten Ereignissen aus nun insgesamt 2 Studien zum Vergleich TACE + USgHIFU versus alleinige TACE [5,16] und 1 Studie zum Vergleich USgHIFU + gegebenenfalls TACE versus alleinige TACE [6] (vgl. [3]).

Der Nutzen der Methode kann jedoch nicht als hinreichend belegt angesehen werden gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V. Neben der retrospektiven Kohortenstudie mit sehr geringer Ergebnissicherheit [6] bieten auch die beiden quasirandomisierten Studien [5,16] eine nur geringe Ergebnissicherheit, nicht zuletzt weil nähere Angaben zum Vorgehen bei der Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen fehlen. Angesichts der Unsicherheiten durch das nicht randomisierte Design ist der beobachtete Unterschied zwischen den beiden Behandlungsstrategien TACE + USgHIFU und TACE allein nicht ausreichend groß. Darüber hinaus bleibt vor dem Hintergrund, dass alle Studien in China durchgeführt wurden, die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext fraglich. Die Durchführung einer Erprobungsstudie wird somit weiterhin als notwendig angesehen.

4.4 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien

Es wurden keine zusätzlichen laufenden Studien identifiziert.

4.5 Zusammenfassung

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde 1 zusätzliche abgeschlossene Studie identifiziert. Zusätzliche laufende Studien wurden nicht identifiziert. Die Ergebnisse der zusätzlichen abgeschlossenen Studie führten nicht zu einer Änderung der Einschätzung, dass der USgHIFU das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bei nicht chirurgisch behandelbarem HCC aufweist, der Nutzen aber nicht als hinreichend belegt gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V angesehen werden kann.

5 Fazit

Nach systematischer Überprüfung und unter Berücksichtigung der dabei identifizierten zusätzlichen abgeschlossenen Studie besitzt der USgHIFU bei nicht chirurgisch behandelbarem HCC weiterhin Potenzial und sein Nutzen ist nicht als hinreichend belegt anzusehen gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V. Über die bereits in der § 137h-Bewertung H16-02D berücksichtigten Studien hinaus wurden keine laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zu liefern.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinoms [online]. 16.03.2017 [Zugriff: 06.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2882/2017-03-16_137h_BVh-16-002_USgHIFU-hepatozellulaeres-Karzinom_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms [online]. 16.03.2017 [Zugriff: 06.04.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4254/2017-03-16_137h_BVh-16-002_USgHIFU-hepatozellulaeres-Karzinom_TrG.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge: Bewertung gemäß § 137h SGB V; Auftrag H16-02D [online]. 30.01.2017 [Zugriff: 27.03.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 486). URL: https://www.iqwig.de/download/H16-02D_USgHIFU-bei-primaaeren-Lebertumoren_Bewertung-137h-SGB-V.pdf.
4. Chan ACY, Cheung TT, Fan ST, Chok KSH, Chan SC, Poon RTP 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.
5. 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.
6. Cheung TT, Poon RTP, Jenkins CR, Chu FSK, Chok KSH, Chan ACY et al. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound therapy vs. transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinomas. *Liver Int* 2014; 34(6): e136-143.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. 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.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
13. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
14. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
15. Jin CB, Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zhu H. High intensity focused ultrasound therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma [Chinesisch]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2003; 25(4): 401-403.
16. Li C, Zhang W, Zhang R, Zhang L, Wu P, Zhang F. Therapeutic effects and prognostic factors in high-intensity focused ultrasound combined with chemoembolisation for larger hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2010; 46(13): 2513-2521.
17. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

Anhang A – Suchstrategien

A.1 – Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2017 February 03

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [17] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [17] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp Liver cancer/
2	(hepatocellular* or liver* or hepatic*).ab,ti.
3	or/1-2
4	High intensity focused ultrasound/
5	ultrasound therapy/
6	(focus* adj3 ultrasound*).ti,ab.
7	(hifu* or usghifu*).ab,ti.
8	or/4-7
9	(random* or double-blind*).tw.
10	placebo*.mp.
11	or/9-10
12	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
13	3 and 8 and (11 or 12)
14	13 not medline.cr.
15	14 not (exp animal/ not exp humans/)
16	15 not (Conference Abstract or Conference Review).pt.
17	16 not Editorial.pt.

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations February 03, 2017
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to January Week 4 2017
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update February 03, 2017
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print February 03, 2017

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [17] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [17] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Liver Neoplasms/
2	(hepatocellular* or liver* or hepatic*).ab,ti.
3	or/1-2
4	High-Intensity Focused Ultrasound Ablation/
5	Ultrasonic Therapy/
6	(focus* adj3 ultrasound*).ti,ab.
7	(hifu* or usghifu*).ab,ti.
8	or/4-7
9	randomized controlled trial.pt.
10	controlled clinical trial.pt.
11	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
12	drug therapy.fs.
13	or/9-12
14	exp animals/ not humans.sh.
15	13 not 14
16	cochrane database of systematic reviews.jn.
17	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
18	meta analysis.pt.
19	or/16-18
20	3 and 8 and (15 or 19)
21	20 not (comment or editorial).pt.

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search (hepatocellular*[TIAB] or liver*[TIAB] or hepatic*[TIAB])

Search	Query
#2	Search focus* [TIAB] AND ultrasound* [TIAB]
#3	Search hifu*[TIAB] OR usghifu*[TIAB]
#4	Search #2 OR #3
#5	Search (clinical trial*[TIAB] or random*[TIAB] or placebo[TIAB] or trial[TI])
#6	Search (search[TIAB] or meta analysis[TIAB] or MEDLINE[TIAB] or systematic review[TIAB])
#7	Search #1 AND #4 AND (#5 OR #6)
#8	Search #7 NOT Medline[sb]

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 2 of 12, February 2017
- Database of Abstracts of Reviews of Effect: Issue 2 of 4, April 2015
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 1 of 12, January 2017
- Health Technology Assessment Database: Issue 4 of 4, October 2016

ID	Search
#1	[mh "Liver Neoplasms"]
#2	hepatocellular* or liver* or hepatic*
#3	#1 or #2
#4	[mh ^"High-Intensity Focused Ultrasound Ablation"]
#5	[mh ^"Ultrasonic Therapy"]
#6	focus* near/3 ultrasound*
#7	hifu* or usghifu*
#8	#4 or #5 or #6 or #7
#9	#3 and #8 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#10	#3 and #8 in Other Reviews
#11	#3 and #8 in Trials
#12	#3 and #8 in Technology Assessments

A.2 – Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie

(hepatocellular OR liver OR hepatic) AND ((focus AND ultrasound) OR hifu OR usghifu)
--

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie

focus AND ultrasound OR focused AND ultrasound OR HIFU OR USGHIFU

Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen**Nicht E1 – Studienpopulation**

1. Chok KSH, Cheung TT, Lo RCL, Chu FSK, Tsang SHY, Chan ACY et al. Pilot study of high-intensity focused ultrasound ablation as a bridging therapy for hepatocellular carcinoma patients wait-listed for liver transplantation. *Liver Transpl* 2014; 20(8): 912-921.

Nicht E5a – Studientyp

1. Cheung TT, Fan ST, Chu FSK, Jenkins CR, Chok KSH, Tsang SHY et al. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound ablation in patients with small hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2013; 15(8): 567-573.

2. Cui L, Liu XX, Jiang Y, Wu XJ, Liu JJ, Zhou XR et al. Comparative study on transcatheter arterial chemoembolization, portal vein embolization and high intensity focused ultrasound sequential therapy for patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13(12): 6257-6261.

3. Dai WC, Cheung TT. Strategic overview on the best treatment option for intrahepatic hepatocellular carcinoma recurrence. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016; 16(10): 1063-1072.

4. Erce C, Parks RW. Interstitial ablative techniques for hepatic tumours. *Br J Surg* 2003; 90(3): 272-289.

5. Garcea G, Lloyd TD, Aylott C, Maddern G, Berry DP. The emergent role of focal liver ablation techniques in the treatment of primary and secondary liver tumours. *Eur J Cancer* 2003; 39(15): 2150-2164.

6. Garrean S, Hering J, Helton WS, Espat NJ. A primer on transarterial, chemical, and thermal ablative therapies for hepatic tumors. *Am J Surg* 2007; 194(1): 79-88.

7. Guan YS, Liu Y. Interventional treatments for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5(4): 495-500.

8. Kennedy JE, Ter Haar GR, Cranston D. High intensity focused ultrasound: surgery of the future? *Br J Radiol* 2003; 76(909): 590-599.

9. Lau WY, Lai ECH. Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008; 7(3): 237-257.

10. Li CX, Wu PH, Fan WJ, Huang JH, Zhang FJ, Zhang L et al. Clinical effect of transcatheter arterial chemoembolization combined with high intensity focused ultrasound ablation in treatment of large hepatocellular carcinoma [Chinesisch]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009; 89(11): 754-757.

11. Liapi E, Geschwind JFH. Transcatheter and ablative therapeutic approaches for solid malignancies. *J Clin Oncol* 2007; 25(8): 978-986.

12. She WH, Cheung TT, Jenkins CR, Irwin MG. Clinical applications of high-intensity focused ultrasound. *Hong Kong Med J* 2016; 22(4): 382-392.

13. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zhu H, Bai J, Zou JZ et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(12): 1061-1069.

14. Wu Y, Li J, Zhang SJ, Zhao YF, Zhao LS, Ma XX et al. Clinical observation on high intensity focused ultrasound combined with transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma [Chinesisch]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2012; 50(8): 691-694.

15. Zhang ZM, Lai ECH, Zhang C, Yu HW, Liu Z, Wan BJ et al. The strategies for treating primary hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Int J Surg* 2015; 20: 8-16.

Nicht E6 – Dokument nicht bereits im Rahmen der § 137h-Bewertung herangezogen

1. Chan ACY, Cheung TT, Fan ST, Chok KSH, Chan SC, Poon RTP 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.

2. Cheung TT, Poon RTP, Jenkins CR, Chu FSK, Chok KSH, Chan ACY et al. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound therapy vs. transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinomas. *Liver Int* 2014; 34(6): e136-143.

3. 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.

4. 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 C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Cao H, Xu Z, Long H, Zhang LL, Zhang J, Peng ZP et al. Transcatheter arterial chemoembolization in combination with high-intensity focused ultrasound for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis of the chinese literature. *Ultrasound Med Biol* 2011; 37(7): 1009-1016.
2. Diana M, Schiraldi L, Liu YY, Memeo R, Mutter D, Pessaux P et al. High intensity focused ultrasound (HIFU) applied to hepato-bilio-pancreatic and the digestive system: current state of the art and future perspectives. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2016; 5(4): 329-344.
3. Gu L, Liu H, Fan L, Lv Y, Cui Z, Luo Y et al. Treatment outcomes of transcatheter arterial chemoembolization combined with local ablative therapy versus monotherapy in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140(2): 199-210.
4. Li L, Tian J, Liu P, Wang X, Zhu Z. Transarterial chemoembolization combination therapy vs monotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Tumori* 2016; 102(3): 301-310.
5. Liao M, Huang J, Zhang T, Wu H. Transarterial chemoembolization in combination with local therapies for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(7): e68453.
6. Malaysian Health Technology Assessment. HAIFU Model- JC focused ultrasound tumor therapeutic system: an update [online]. 2013 [Zugriff: 04.04.2017].
URL: http://www.moh.gov.my/index.php/database_stores/attach_download/347/210.
7. Qi X, Zhao Y, Li H, Guo X, Han G. Management of hepatocellular carcinoma: an overview of major findings from meta-analyses. *Oncotarget* 2016; 7(23): 34703-34751.
8. Zhao J, Zhang H, Wei L, Xie S, Suo Z. Comparing the long-term efficacy of standard and combined minimally invasive procedures for unresectable HCC: a mixed treatment comparison. *Oncotarget* 07.11.2016 [Epub ahead of print].