



IQWiG-Berichte – Nr. 808

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

2. Addendum zum Auftrag H16-02D

Addendum

Auftrag: H19-03
Version: 1.0
Stand: 23.08.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge – 2. Addendum zum Auftrag H16-02D

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

13.06.2019

Interne Auftragsnummer:

H19-03

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 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Yvonne Zens
- Sebastian Grümer
- Charlotte Guddat
- Ulrike Lampert
- Inga Overesch
- Vera Weingärtner

Schlagwörter: Hochintensiv fokussierte Ultraschallablation, Lebertumoren, Potenzialbewertung, Nutzenbewertung

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Kurzfassung	vi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Methoden	4
3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	4
3.2 Informationsbeschaffung	5
3.2.1 Bibliografische Literaturrecherche.....	5
3.2.2 Studienregister.....	5
3.2.3 Systematische Übersichten.....	6
3.2.4 Selektion relevanter Studien.....	6
3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse	6
4 Ergebnisse	7
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	7
4.1.1 Bibliografische Datenbanken.....	7
4.1.2 Studienregister.....	8
4.1.3 Systematische Übersichten.....	8
4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	8
4.2 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der §-137h-Bewertung oder dem 1. Addendum herangezogenen abgeschlossenen Studien	8
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 Kostenschätzung der Erprobungsstudie	12
7 Literatur	13
Anhang A – Studienlisten	16
A.1 – Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	16
A.2 – Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen.....	16
Anhang B – Suchstrategien	17
B.1 – Bibliografische Recherche.....	17
B.2 – Suche in Studienregistern.....	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Im Rahmen der §-137h-Bewertung und dem 1. Addendum herangezogene abgeschlossene Studien	2
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	5
Tabelle 3: Zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Dokumente.....	8

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HCC	hepatozelluläres Karzinom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Max	Maximum
Min	Minimum
MW	Mittelwert
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RFA	Radiofrequenzablation
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
TACE	transarterielle Chemoembolisation
USgHIFU	ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 13.06.2019 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer ergänzenden Bewertung zu den Aufträgen H16-02D und H17-02 beauftragt, die Aussagen zum Potenzial (im Sinne des § 137h Sozialgesetzbuch [SGB] V) der Methode ultraschallgesteuerter hoch-intensiv fokussierter Ultraschall (im Folgenden: sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie [USgHIFU]) zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren hepatozellulären Karzinoms (HCC) zu überprüfen.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für den USgHIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren HCCs festzustellen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung H16-02D und im Addendum H17-02 herangezogenen Unterlagen weitere relevante 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 Abs. 1 Satz 4 SGB V. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung und im Addendum H17-02 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 eingeschlossen, die den USgHIFU im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte untersuchten und nicht bereits im Rahmen der Bewertung gemäß § 137h oder dem 1. Addendum herangezogen worden waren.

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien 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 und Cochrane Database of Systematic Reviews. In Erwartung des Auftrags fand die Suche am 05.06.2019 statt. Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister und die Sichtung von Referenzlisten. Die Selektion relevanter Studien erfolgte durch 2 Reviewerinnen oder Reviewer unabhängig voneinander.

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

Ergebnisse

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde 1 zusätzliche abgeschlossene Studie identifiziert, die Ergebnisse zum Vergleich des USgHIFU + TACE vs. TACE allein bei

Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgisch behandelbaren primären Lebertumoren liefert. 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 Abs. 1 Satz 4 SGB V angesehen werden kann.

Fazit

Nach systematischer Überprüfung und unter Berücksichtigung der dabei identifizierten weiteren abgeschlossenen Studie besitzt der USgHIFU bei nicht chirurgisch behandelbarem HCC weiterhin Potenzial. Über die bereits in der §-137h-Bewertung und die im 1. Addendum berücksichtigten Studien hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zu liefern.

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 13.06.2019 mit einer ergänzenden Bewertung zu den Aufträgen H16-02D und H17-02 (Bewertung gemäß § 137h der Methode sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie [USgHIFU] bei bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge) beauftragt.

Am 16.03.2017 hat der G-BA im Rahmen einer Beschlussfassung nach § 137h Abs. 1 Satz 4 Sozialgesetzbuch (SGB) V zur Bewertung einer neuen Behandlungsmethode mit einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse festgestellt, dass der Nutzen des USgHIFU bei Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgisch behandelbarem hepatozellulären Karzinom (HCC) noch nicht als belegt anzusehen ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet [1,2]. Dieser Beschlussfassung lag die Bewertung des IQWiG zum Auftrag H16-02D (Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge – Bewertung gemäß § 137h SGB V) zugrunde [3], die auf den im Rahmen der Bewertung nach § 137h Abs. 1 SGB V übermittelten Informationen basierte.

Im Rahmen des 1. Addendums H17-02 [4] wurden die Aussagen zum Potenzial der gemäß § 137h SGB V bewerteten Methode USgHIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren HCCs überprüft. Nach systematischer Überprüfung und unter Berücksichtigung der dabei identifizierten zusätzlichen abgeschlossenen Studie [5] führte das 1. Addendum nicht zu einer Änderung hinsichtlich der Einschätzung des Potenzials der Methode. Über die bereits in der §-137h-Bewertung H16-02D berücksichtigten Studien hinaus wurden keine laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, den Nachweis eines Nutzens zu liefern.

Gegenstand der vorliegenden Beauftragung war, die Aussagen zum Potenzial der gemäß § 137h SGB V bewerteten Methode

- USgHIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren HCCs

erneut zu überprüfen.

Die im Rahmen der §-137h-Bewertung H16-02D sowie dem 1. Addendum H17-02 herangezogenen Studien sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Im Rahmen der §-137h-Bewertung und dem 1. Addendum herangezogene abgeschlossene Studien

Intervention	Vergleichs-intervention	Studie	Referenzen	Studientyp (Evidenzstufe ^a)
Fragestellung 1: RFA indiziert + TACE nicht indiziert				
USgHIFU	RFA	Chan 2013	[6]	retrospektive Kohortenstudie (III)
Fragestellung 2: RFA indiziert + TACE indiziert				
-	-	-	-	-
Fragestellung 3: TACE indiziert + RFA nicht indiziert				
3a: USgHIFU als Kombinationstherapie				
TACE + USgHIFU	TACE	Jin 2003	[7,8]	quasirandomisierte kontrollierte Interventionsstudie (IIb)
TACE + USgHIFU	TACE	Li 2010	[5]	quasirandomisierte kontrollierte Interventionsstudie (IIb)
USgHIFU + ggf. TACE	TACE	Cheung 2014	[9]	retrospektive Kohortenstudie (III)
TACE + USgHIFU	-	Jin 2011	[10]	Fallserie (IV)
3b: USgHIFU als alleinige Therapie				
USgHIFU	-	Cheung 2012	[11]	Fallserie (IV)
Fragestellung 4: RFA nicht indiziert + TACE nicht indiziert				
USgHIFU	-	Orsi 2010	[12]	Fallserie (IV)
Studien, die keiner Fragestellung zugeordnet werden konnten				
USgHIFU	-	Wu 2004	[13]	Fallserie (IV)
USgHIFU	-	Zhang 2009	[14]	Fallserie (IV)
a: Evidenzstufe gemäß Verfahrensordnung G-BA [15] RFA: Radiofrequenzablation; TACE: transarterielle Chemoembolisation; USgHIFU: ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall				

Neben den abgeschlossenen Studien wurde im Übermittlungsformular 1 laufende Studie genannt, bei der es sich um eine 1-armige, retrospektiv registrierte Machbarkeitsanalyse des USgHIFU bei soliden Tumoren handelt (vergleiche Abschnitt 2.2.2 in der §-137h-Bewertung H16-02D [3]).

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für den USgHIFU zur Behandlung des nicht chirurgisch behandelbaren HCCs festzustellen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung H16-02D und im Addendum H17-02 herangezogenen Unterlagen weitere relevante 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 Abs. 1 Satz 4 SGB V. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung und im Addendum H17-02 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

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde geprüft, ob zusätzliche abgeschlossene Studien oder zusätzliche Dokumente (Publikationen, Ergebnisberichte oder Studienregister-einträge) zu den bereits in der §-137h-Bewertung H16-02D und dem 1. Addendum H17-02 herangezogenen Studien identifiziert werden können, die die getroffene Einschätzung, dass die gegenständliche Methode Potenzial hat, infrage stellen beziehungsweise ihren Nutzen bereits hinreichend belegen könnten.

Entsprechend der letzten systematischen Überprüfung des Potenzials im Rahmen des 1. Addendums (H17-02) 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 der Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA [15] (RCTs) identifiziert werden, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Es ergaben sich die folgenden Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung:

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Patientinnen und 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 oder des 1. Addendums herangezogen
E7	Vollpublikation verfügbar ^a oder laufende Studie
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht [16] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [17] oder TREND-Statements [18] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HCC: hepatozelluläres Karzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs; USgHIFU: ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall</p>	

3.2 Informationsbeschaffung

3.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Studien 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 relevanten Studien sowie mittels Suche in der Datenbank Cochrane Database of Systematic Reviews

3.2.2 Studienregister

Die folgenden Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

3.2.3 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien gesichtet.

3.2.4 Selektion relevanter Studien

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen Beiden aufgelöst. Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten wurden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Auch die Informationen aus Studienregistern wurden von 2 Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet.

3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [19] beschriebenen Grundsätzen.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

4.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang B.1. In Erwartung des Auftrags fand die Suche am 05.06.2019 statt.

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

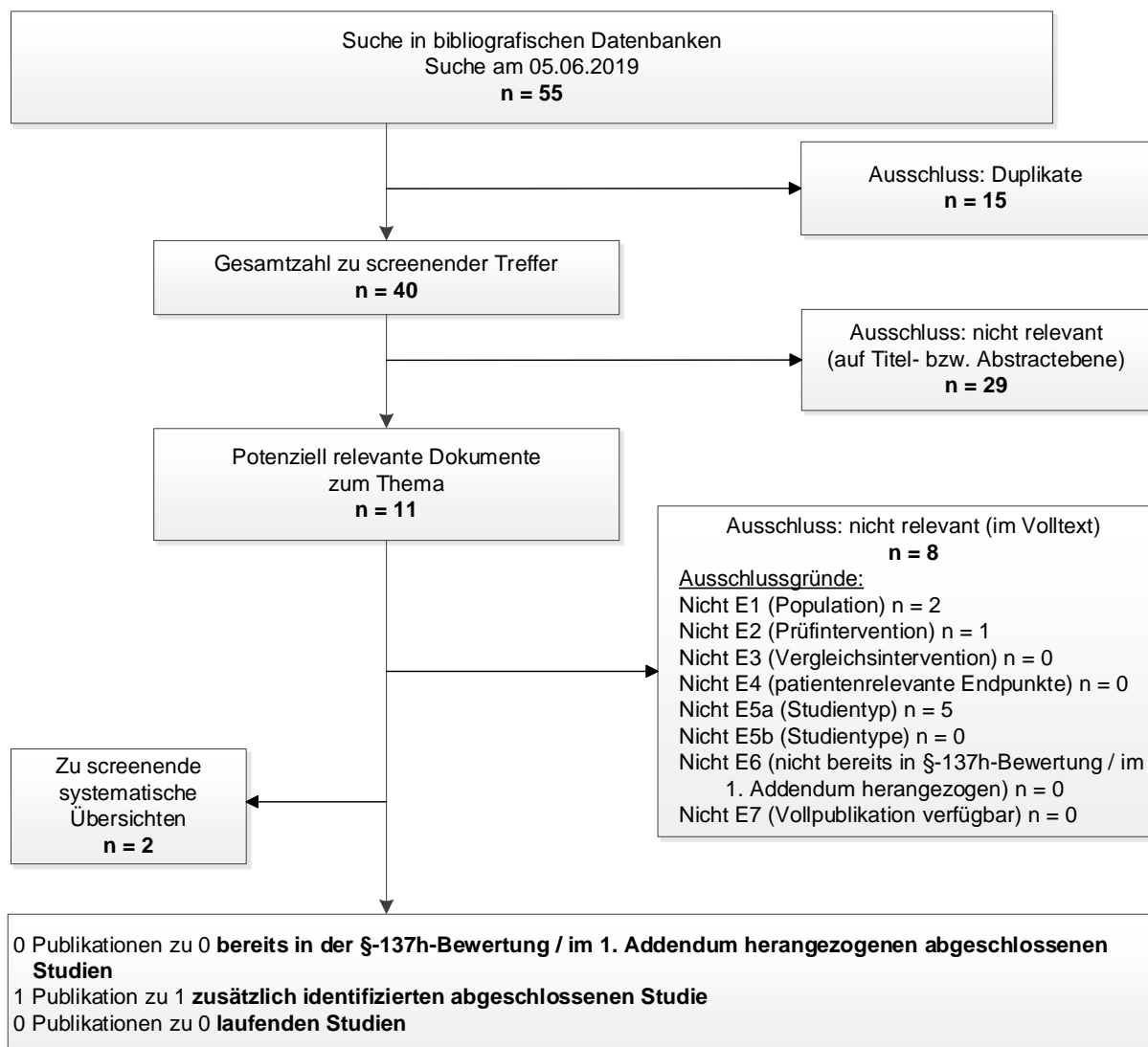


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

4.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden keine zusätzlichen relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt B.2. In Erwartung des Auftrags fand die Suche am 05.06.2019 statt.

4.1.3 Systematische Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten.

4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die durch die Informationsbeschaffung im Rahmen des Addendums zusätzlich identifizierte Studie ist 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

Studie	Dokumente	Studientyp
Dokumente zu bereits in der §-137h-Bewertung / dem 1. Addendum herangezogenen abgeschlossenen Studien		
–		
Zusätzlich identifizierte abgeschlossene Studien		
Luo 2019 ^a	Vollpublikation [20]	RCT
Zusätzlich identifizierte laufende Studien		
–		
a: Die Studie wurde der ursprünglichen Teilfragestellung 3a zugeordnet (USgHIFU + TACE im Vergleich zu TACE allein bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine TACE indiziert und RFA nicht indiziert ist). RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RFA: Radiofrequenzablation; TACE: transarterielle Chemoembolisation; USgHIFU: ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall		

4.2 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der §-137h-Bewertung oder dem 1. Addendum herangezogenen abgeschlossenen Studien

Es wurden keine zusätzlichen Dokumente zu bereits in der §-137h-Bewertung oder dem 1. Addendum herangezogenen abgeschlossenen Studien identifiziert.

4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien

Die zusätzlich identifizierte relevante abgeschlossene Studie wird im Folgenden dargestellt. Die Studie wurde der ursprünglichen Teilfragestellung 3a zugeordnet: USgHIFU + transarterielle Chemoembolisation (TACE) im Vergleich zu TACE allein bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine TACE indiziert und Radiofrequenzablation (RFA) nicht indiziert ist.

Studiendesign und Studienpopulationen

Die offene Studie Luo 2019 [20] wurde von 03/2015 bis 03/2017 an 1 Studienzentrum in China durchgeführt. 90 Patientinnen und Patienten mit nicht (vollständig) resektablen, pathologisch bestätigten primären Lebertumoren ohne Fernmetastasen wurden zufällig auf 2 Behandlungsarme à jeweils 45 verteilt („randomly divided“). Der Patientenfluss ist unklar, da der Abschnitt zu den Einschlusskriterien das Vorliegen vollständiger Daten zum Nachbeobachtungszeitpunkt 1 Jahr beinhaltet, wobei keine Angaben dazu vorliegen, wie viele Personen dieses Kriterium nicht erfüllten und daher nicht für die Auswertung berücksichtigt wurden.

Es finden sich keine weiteren Angaben zur Charakterisierung der primären Lebertumoren, sodass anhand der Publikation nicht abschließend geklärt werden kann, ob es sich in allen Fällen um HCCs handelt. Die Größe der Tumoren lag zwischen 4 und 15 cm (Mittelwert [MW] 11,16 cm; Standardabweichung [SD] 3,28 cm). Das durchschnittliche Alter der 52 männlichen und 38 weiblichen Personen wird mit einem MW von 58,34 (SD 2,95; Minimum [Min] 35, Maximum [Max] 73) Jahren angegeben. Darüber hinaus findet sich keine weitere Charakterisierung der Behandlungsgruppen. Auch gibt es keine Angaben dazu, ob eine RFA indiziert gewesen wäre oder nicht.

Die Interventionsgruppe bestand aus einer Behandlung mit TACE (1- bis 2-mal innerhalb von 3 bis 4 Wochen) + anschließendem USgHIFU (2 bis 4 Wochen nach letzter TACE; MW 3,16 [Min 2, Max 6] Behandlungen), die Vergleichsgruppe aus TACE allein (1- bis 2-mal innerhalb von 3 bis 4 Wochen).

Neben der Unklarheit hinsichtlich der Tumorentität ist auch die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Studie auf den deutschen Kontext fraglich, da hinsichtlich der Begleittherapie, der Einschätzung der Resektabilität der Tumoren und der allgemeinen Versorgungssituation Unterschiede bestehen können.

Einschätzung der Ergebnissicherheit

Zum Studiendesign finden sich wenig konkrete Angaben; während die Studie im Abstract als deskriptiv beschrieben wird („A descriptive, analytical study“), finden sich an anderen Stellen Angaben, die eine Randomisierung nahelegen („patients were randomly divided“). Weitere Details, z. B. ob die Behandlungszuteilung verdeckt erfolgte, fehlen.

Die Studie wird somit als RCT eingestuft und entspricht damit der Evidenzstufe Ib gemäß der Verfahrensordnung des G-BA [15]. Unter anderem mangels detaillierter Angaben zum Studiendesign, der unvollständigen Charakterisierung der Studienpopulation (insgesamt und je

Behandlungsgruppe) und einem unklaren Patientenfluss wird die Ergebnissicherheit jedoch als gering eingestuft.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Aus der Studie Luo 2019 liegen Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen vor, die über einen Zeitraum von 6 Monaten nach der Behandlung erhoben wurden. Für Blutungen des Verdauungstraktes zeigte sich bei Betrachtung der Anzahl von Patientinnen und Patienten mit Ereignis (n) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten TACE + USgHIFU (n [%]: TACE + USgHIFU 1 [2,22], TACE 6 [13,33], $p = 0,049$). Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse Nierenversagen, Fieber sowie Übelkeit und Erbrechen, berichtet das Autorenteam, dass sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte.

Weiterhin liegen Ergebnisse zum erstmaligen Auftreten von Fernmetastasen nach 1 Jahr vor: Für TACE + USgHIFU wurden 2 Fälle und für TACE 8 Fälle berichtet ($p = 0,044$). Diese Informationen wurden per Telefoninterview oder „outpatient review“ erhoben. Dazu, ob und nach welchen Kriterien Metastasen systematisch erfasst wurden, liegen keine Informationen vor, sodass die Ergebnissicherheit in diesem Fall als sehr gering einzustufen ist.

Angesichts der Ergebnisse der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studie ändert sich die Einschätzung nicht, dass die Methode USgHIFU bei Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgisch behandelbarem HCC das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist. Der Nutzen der Methode kann jedoch aufgrund der geringen Ergebnissicherheit der Studie sowie der fraglichen Übertragbarkeit auf den deutschen Kontext nicht als hinreichend belegt gemäß § 137h Abs. 1 Satz 4 SGB V angesehen werden.

4.4 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien

Es wurden keine zusätzlichen laufenden Studien identifiziert.

4.5 Zusammenfassung

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde 1 zusätzliche abgeschlossene Studie identifiziert, die Ergebnisse zum Vergleich des USgHIFU + TACE vs. TACE allein bei Patientinnen und Patienten mit nicht chirurgisch behandelbaren primären Lebertumoren liefert. 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 Abs. 1 Satz 4 SGB V angesehen werden kann.

5 Fazit

Nach systematischer Überprüfung und unter Berücksichtigung der dabei identifizierten weiteren abgeschlossenen Studie besitzt der USgHIFU bei nicht chirurgisch behandelbarem HCC weiterhin Potenzial. Über die bereits in der §-137h-Bewertung und die im 1. Addendum berücksichtigten Studien hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zu liefern.

6 Kostenschätzung der Erprobungsstudie

Die Grundlage zur Kostenschätzung wurde seit der Konzipierung der Erprobungsstudie im Rahmen der §-137h-Bewertung H16-02D aktualisiert. Im Folgenden wird daher die Kostenschätzung der skizzierten Erprobungsstudie (vgl. Abschnitt 4.2 in der 137h-Bewertung H16-02D [3]) entsprechend aktualisiert.

Für Studien mit mittelgroßer Fallzahl (hier ca. 150 einzuschließende Patientinnen und Patienten) und normalem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5500 €je Teilnehmerin oder Teilnehmer beziffern. Da die geschätzte Fallzahl am unteren Ende der Kategorie mittelgroß liegt, ist dies eine eher konservative Annahme. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 825 000 €berechnen.

Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.

7 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-primären-Lebertumoren_Bewertung-137h-SGB-V.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei bösartigen Neubildungen der Leber und der intrahepatischen Gallengänge: Addendum zum Auftrag H16-02D; Auftrag H17-02 [online]. 15.05.2017 [Zugriff: 25.07.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 511). URL: https://www.iqwig.de/download/H17-02_USgHIFU-bei-primären-Lebertumoren_Addendum-zum-Auftrag-H16-02D_V....pdf.
5. 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. *European Journal of Cancer* 2010; 46(13): 2513-2521.
6. 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. *Annals of Surgery* 2013; 257(4): 686-692.
7. 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.
8. 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.

9. 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 International* 2014; 34(6): e136-143.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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 in Medicine and Biology* 2004; 30(2): 245-260.
14. 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.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
16. 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.
17. 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.
18. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
20. Luo Y, Jiang Y. Comparison of efficiency of TACE plus HIFU and TACE alone on patients with primary liver cancer. *J Coll Physicians Surg Pak* 2019; 29(5): 414-417.

21. 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.
22. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 03.2011 [Zugriff: 09.01.2018]. URL: http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.

Anhang A – Studienlisten

A.1 – Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Luo W, Zhang Y, He G, Yu M, Zheng M, Liu L et al. Effects of radiofrequency ablation versus other ablating techniques on hepatocellular carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2017; 15(1): 126.
2. Roccarina D, Majumdar A, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Management of people with intermediate-stage hepatocellular carcinoma: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (3): CD011649.

A.2 – Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1 – Studienpopulation

1. Dupre A, Perol D, Blanc E, Peyrat P, Basso V, Chen Y et al. Efficacy of high-intensity focused ultrasound-assisted hepatic resection (HIFU-AR) on blood loss reduction in patients with liver metastases requiring hepatectomy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017; 18(1): 57.
2. Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Management of people with early- or very early-stage hepatocellular carcinoma: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (3): CD011650.

Nicht E2 – Prüfintervention

1. Zhai YP, Wang Y. Effect of the combination treatment of high-intensity focused ultrasound and cryocare knife in advanced liver cancer. *J BUON* 2017; 22(2): 495-499.

Nicht E5a – Studientyp

1. Chang L, Wang Y, Zhang J, Guo T. The best strategy for HCC patients at each BCLC stage: a network meta-analysis of observational studies. *Oncotarget* 2017; 8(12): 20418-20427.
2. Stippel DL, Wahba R, Bruns CJ, Bunck A, Baues C, Persigehl T. Bildgestützte minimal-invasive Chirurgie und andere lokaltherapeutische Verfahren bei primären Lebertumoren. *Chirurg* 2018; 89(11): 872-879.
3. Tao R, Li X, Ran R, Xiao Z, Zhang H, Kong H et al. A mixed analysis comparing nine minimally invasive surgeries for unresectable hepatocellular carcinoma patients. *Oncotarget* 2017; 8(3): 5460-5473.
4. Wang L, Li L, Wang X, Zhao D, Shan G, Wu X et al. Comparison of combination stereotactic body radiotherapy plus high-intensity focused ultrasound ablation versus stereotactic body radiotherapy alone for massive hepatocellular carcinoma. *Med Sci Monit* 2018; 24: 8298-8305.
5. 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* 2017; 8(9): 15101-15113.

Anhang B – Suchstrategien

B.1 – Bibliografische Recherche

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to May Week 4 2019
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update June 04, 2019
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to June 04, 2019
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print June 03, 2019

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [21] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [22] – 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)

#	Searches
21	20 not (comment or editorial).pt.
22	21 and 20170201:3000.(dt).

2. 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])
#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])

3. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2019 June 04

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [21] – High specificity strategy
- RCT: Wong [21] – 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.

#	Searches
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.
18	17 and 20170201:3000.(dc).

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 6 of 12, June 2019
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 6 of 12, June 2019

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 with Cochrane Library publication date Between Feb 2017 and Jun 2019, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols
#10	#3 and #8 with Cochrane Library publication date Between Feb 2017 and Jun 2019, in Trials

B.2 – Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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