

IQWiG-Berichte – Nr. 618

**Sonografiegesteuerte  
hochfokussierte  
Ultraschalltherapie bei  
inoperablen bösartigen  
Neubildungen des Pankreas**

**2. Addendum zum Auftrag H16-02C**

**Addendum**

Auftrag: H18-01  
Version: 1.0  
Stand: 24.04.2018

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei inoperablen bösartigen Neubildungen des Pankreas – 2. Addendum zum Auftrag H16-02C

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

01.03.2018

**Interne Auftragsnummer:**

H18-01

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Lisa Schell
- Konstanze Angelescu
- Julia Kreis
- Martina Lietz
- Fabian Lotz
- Inga Overesch
- Stefan Sauerland

**Schlagwörter:** Hochintensiv fokussierte Ultraschallablation, Pankreastumoren, Potenzialbewertung, Nutzenbewertung

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>2</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>3</b>
<b>3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>3</b>
<b>3.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>4</b>
3.2.1 Bibliografische Literaturrecherche .....	4
3.2.2 Systematische Übersichten .....	4
3.2.3 Öffentlich zugängliche Studienregister .....	4
3.2.4 Selektion relevanter Studien beziehungsweise Publikationen .....	4
<b>3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse</b> .....	<b>5</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>6</b>
<b>4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung</b> .....	<b>6</b>
4.1.1 Bibliografische Literaturrecherche .....	6
4.1.2 Systematische Übersichten .....	7
4.1.3 Öffentlich zugängliche Studienregister .....	7
4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	7
<b>4.2 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien</b> .....	<b>7</b>
<b>4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien</b> .....	<b>10</b>
<b>4.4 Darstellung der in der §-137h-Bewertung genannten laufenden Studie</b> .....	<b>11</b>
<b>4.5 Zusammenfassung</b> .....	<b>11</b>
<b>5 Fazit</b> .....	<b>13</b>
<b>6 Literatur</b> .....	<b>14</b>
<b>Anhang A – Suchstrategien</b> .....	<b>16</b>
A.1 – Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken .....	16
A.2 – Suche in Studienregistern .....	19
<b>Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen</b> .....	<b>20</b>
<b>Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten</b> .....	<b>21</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von Studien .....	3
Tabelle 2: In systematischen Übersichten identifizierte relevante Studien.....	7
Tabelle 3: Zusätzlich identifizierte Studien .....	7

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche einschließlich des Literaturscreenings .....	6

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIFU	High-intensity focused Ultrasound (hochintensiver fokussierter Ultraschall)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
USgHIFU	ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall
VAS	visuelle analoge Skala

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 01.03.2018 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer ergänzenden Bewertung zu den Aufträgen H16-02C und H17-03 beauftragt, die Aussagen zum Potenzial (im Sinne des § 137h SGB V) der sonografiegesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie (USgHIFU) bei inoperablen bösartigen Neubildungen des Pankreas zu überprüfen.

## **Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für den USgHIFU bei inoperablen bösartigen Neubildungen des Pankreas festzustellen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung H16-02C und im Addendum H17-03 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 beziehungsweise ihr Nutzen bereits hinreichend belegt ist. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung H16-02C und im Addendum H17-03 berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Für dieses Addendum waren 2 der ursprünglich 3 Fragestellungen (siehe Kapitel 1) relevant:

- 1) USgHIFU als zusätzliche tumormodifizierende oder palliative Therapie für Patientinnen und Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom im Vergleich zu einer alleinigen Chemo- oder Radiochemotherapie
- 2) USgHIFU als zusätzliche tumormodifizierende oder palliative Therapie für Patientinnen und Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom im Vergleich zu einer reinen Palliativversorgung, wenn eine Chemo- oder Radiochemotherapie nicht mehr infrage kommt oder von der Patientin beziehungsweise vom Patienten abgelehnt wird

## **Methoden**

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen, die den USgHIFU bei inoperablen bösartigen Neubildungen des Pankreas im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte untersuchten und nicht bereits im Rahmen der Bewertung gemäß § 137h (H16-02C) oder des 1. Addendums (H17-03) herangezogen worden waren.

Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche 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. Die Suche fand am 05.03.2018 statt. Darüber hinaus wurden systematische Übersichten sowie öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht.

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

### ***Ergebnisse***

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden zur 1. Fragestellung 2 zusätzliche relevante abgeschlossene Studien und zur 2. Fragestellung 1 zusätzliche relevante abgeschlossene Studie identifiziert. Diese Studien sind jedoch nicht geeignet, den Nachweis eines Nutzens zu liefern. Zur 1. Fragestellung lag bereits aus der §-137h-Bewertung H16-02C eine relevante laufende Studie vor. Zu keiner der beiden Fragestellungen wurde eine zusätzliche relevante laufende Studie identifiziert.

Die Ergebnisse der zusätzlich identifizierten Studien führen nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials.

### ***Fazit***

Nach systematischer Überprüfung und unter Berücksichtigung der dabei identifizierten weiteren abgeschlossenen Studien besitzt der USgHIFU bei inoperablen bösartigen Neubildungen des Pankreas sowohl als zusätzliche tumormodifizierende oder palliative Therapie im Vergleich zu einer alleinigen Chemo- oder Radiochemotherapie (Fragestellung 1) als auch als zusätzliche tumormodifizierende oder palliative Therapie im Vergleich zu einer reinen Palliativversorgung (Fragestellung 2) weiterhin Potenzial. Über die bereits in der §-137h-Bewertung und im 1. Addendum berücksichtigten Studien hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, den Nachweis eines Nutzens zu liefern. Zur 1. Fragestellung lag bereits zum §-137h-Bewertung H16-02C eine laufende Studie vor, für die derzeit nicht abschließend beurteilbar ist, ob und in welchem Zeitraum sie relevante Erkenntnisse zur 1. Fragestellung liefern wird. Zur 2. Fragestellung wurden keine weiteren laufenden Studien identifiziert, 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 01.03.2018 mit einer ergänzenden Bewertung zu den Aufträgen H16-02C und H17-03 (Bewertung gemäß § 137h der sonografiegesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie [USgHIFU] bei bösartigen Neubildungen des Pankreas) beauftragt.

Die vorausgegangenen Aufträge H16-02C und H17-03 umfassten 3 Teilfragestellungen:

- 1) USgHIFU als zusätzliche tumormodifizierende oder palliative Therapie für Patientinnen und Patienten mit inoperablen Pankreaskarzinomen **im Vergleich zu einer alleinigen Chemo- oder Radiochemotherapie**
- 2) USgHIFU als zusätzliche tumormodifizierende oder palliative Therapie für Patientinnen und Patienten mit inoperablen Pankreaskarzinomen **im Vergleich zu einer reinen Palliativversorgung**, wenn eine Chemo- oder Radiochemotherapie nicht mehr infrage kommt oder abgelehnt wird
- 3) USgHIFU als **neoadjuvante Therapie** für Patientinnen und Patienten mit **grenzwertig resektablen** Pankreaskarzinomen im Vergleich zu einer neoadjuvanten Chemo- / Radiochemotherapie.

Beim Auftrag H16-02C ließ sich mangels geeigneter vergleichender Daten für keine der 3 Teilfragestellungen erkennen, dass der USgHIFU gegenüber möglichen Vergleichsinterventionen patientenrelevante Vorteile im Sinne eines Potenzials hat. Neben abgeschlossenen Studien wurde im Übermittlungsformular die laufende Studie HIFU-PC15 [1] genannt. In der ergänzenden Bewertung H17-03 wurde erneut geprüft, ob die Methode einen Nutzen oder ein Potenzial gemäß § 137h SGB V aufweist. Anhand der Ergebnisse aus der prospektiv vergleichenden Kohortenstudie Lv 2016 [2] wurde der Methode für inoperable bösartige Neubildungen des Pankreas (Fragestellungen 1 und 2) ein Potenzial attestiert, für grenzwertig resektable Pankreaskarzinome (Fragestellung 3) hingegen nicht.

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

- sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung von inoperablen bösartigen Neubildungen des Pankreas

zu überprüfen.

## 2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für den USgHIFU bei inoperablen bösartigen Neubildungen des Pankreas festzustellen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung H16-02C und im Addendum H17-03 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 beziehungsweise ihr Nutzen bereits hinreichend belegt ist. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung H16-02C und im Addendum H17-03 berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Für dieses Addendum waren 2 der ursprünglich 3 Fragestellungen (siehe Kapitel 1) relevant:

- 1) USgHIFU als zusätzliche tumormodifizierende oder palliative Therapie für Patientinnen und Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom im Vergleich zu einer alleinigen Chemo- oder Radiochemotherapie
- 2) USgHIFU als zusätzliche tumormodifizierende oder palliative Therapie für Patientinnen und Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom im Vergleich zu einer reinen Palliativversorgung, wenn eine Chemo- oder Radiochemotherapie nicht mehr infrage kommt oder von der Patientin beziehungsweise vom Patienten abgelehnt wird

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 bei einer systematischen Literaturrecherche über die bereits in der §-137h-Bewertung H16-02C und im Addendum H17-03 herangezogenen Studien hinaus zusätzliche abgeschlossene Studien identifiziert werden, die die getroffene Einschätzung, dass die gegenständliche Methode Potenzial hat, infrage stellen beziehungsweise ihren Nutzen bereits hinreichend belegen könnten. Da für die Ableitung des Potenzials im Rahmen des Addendums H17-03 eine prospektive vergleichende Kohortenstudie (Evidenzstufe IIb) herangezogen wurde, erfolgte eine Recherche nach Studien der nächsthöheren Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib, RCTs). Darüber hinaus wurde geprüft, ob zusätzliche laufende Studien 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 1: Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von Studien

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Population: Patientinnen und Patienten mit nicht operablem Pankreaskarzinom
E2	Prüfintervention USgHIFU als zusätzliche tumormodifizierende oder palliative Therapie
E3	Vergleichsintervention Fragestellung 1: alleinige Chemo- oder Radiochemotherapie Fragestellung 2: reine Palliativversorgung
E4	patientenrelevante Endpunkte, insbesondere <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalität</li> <li>▪ Morbidität</li> <li>▪ Schmerz</li> <li>▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ unerwünschte Ereignisse</li> </ul>
E5	randomisierte kontrollierte Studie
E6	Studie nicht bereits im Rahmen der §-137h-Bewertung oder des 1. Addendums herangezogen
E7	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup> oder laufende Studie
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht entsprechend ICH E3 [3] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [4] 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; ICH: International Conference of Harmonization; 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 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 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 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Reviewerinnen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewerinnen aufgelöst. Die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten relevanten systematischen Übersichten wurden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewerinnen unabhängig voneinander geprüft wurde. Auch die Informationen aus öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden von 2 Reviewerinnen 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 Literaturrecherche

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. Die Suche fand am 05.03.2018 statt.

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

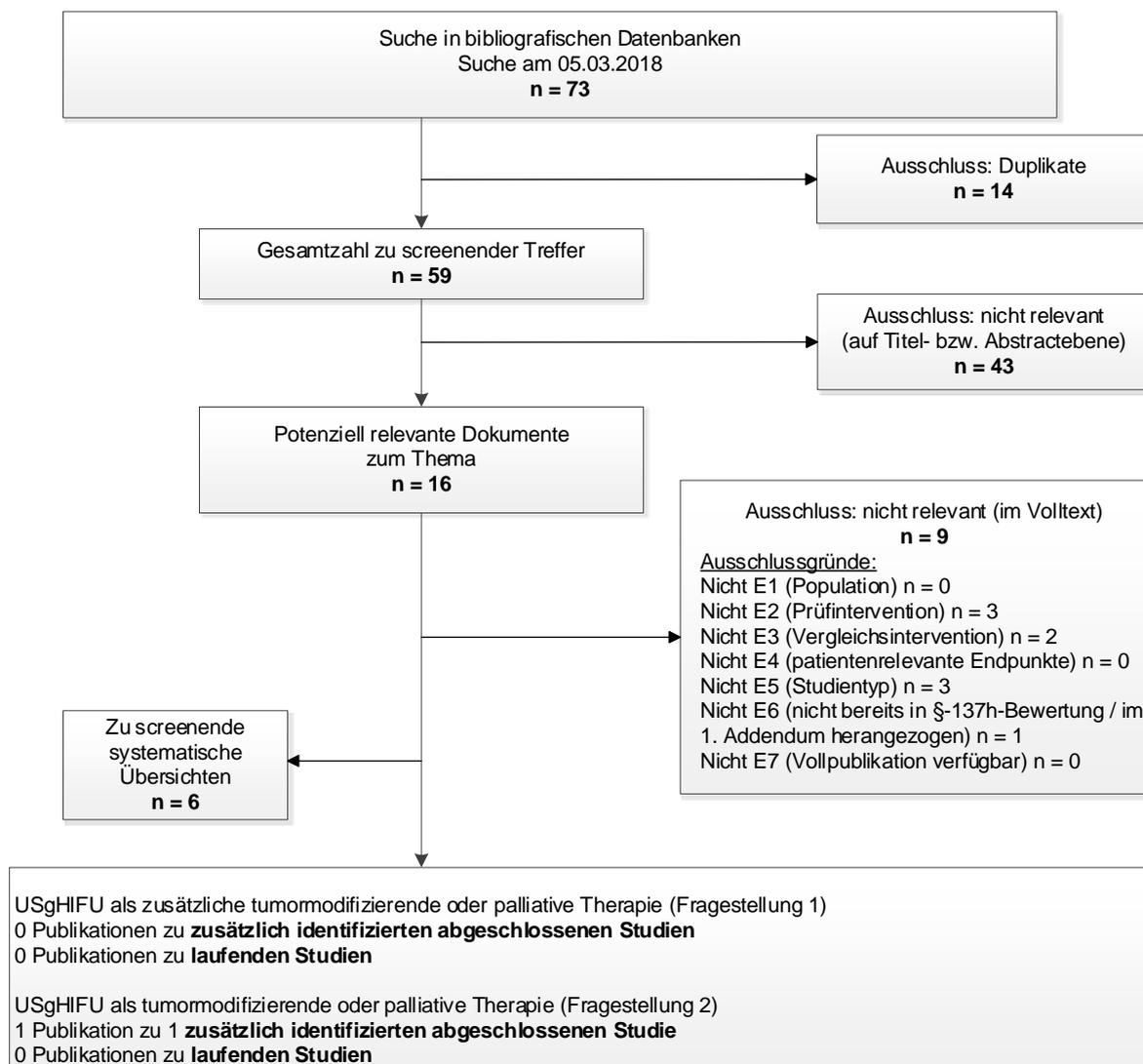


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche einschließlich des Literaturscreenings

#### 4.1.2 Systematische Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden 6 systematische Übersichten identifiziert (siehe Abbildung 1) – die entsprechenden Zitate finden sich in Anhang C.

Daraus wurden folgende relevante Studien identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten (Tabelle 2):

Tabelle 2: In systematischen Übersichten identifizierte relevante Studien

Studie	Verfügbare Dokumente	Fragestellung
Shi 2011	Vollpublikation <sup>a</sup> [5]	1
Yu 2009	Vollpublikation <sup>a</sup> [6]	1
a: chinesischsprachige Vollpublikation mit englischsprachigem Abstract		

#### 4.1.3 Öffentlich zugängliche Studienregister

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

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Anhang A.2. Die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 05.03.2018 statt.

#### 4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die durch die systematischen Recherchen im Rahmen des Addendums zusätzlich identifizierten Studien sind in Tabelle 3 dargestellt. Insgesamt wurden 3 Studien (3 Dokumente) herangezogen (2 abgeschlossene Studien zur 1. Fragestellung und 1 abgeschlossene Studie zur 2. Fragestellung). Eine inhaltliche Beschreibung der zusätzlich identifizierten Studien folgt in Abschnitt 4.2.

Tabelle 3: Zusätzlich identifizierte Studien

Studie	Dokumente	Studientyp	Fragestellung
<b>Zusätzlich identifizierte abgeschlossene Studien</b>			
Li 2017	Vollpublikation [7]	RCT	2
Shi 2011	Vollpublikation <sup>a</sup> [5]	RCT	1
Yu 2009	Vollpublikation <sup>a</sup> [6]	RCT	1
<b>Zusätzlich identifizierte laufende Studien</b>			
keine			
a: chinesischsprachige Vollpublikation mit englischsprachigem Abstract RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

#### 4.2 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien

Die zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien werden im Folgenden dargestellt.

### **Fragestellung 1 – USgHIFU als zusätzliche tumormodifizierende oder palliative Therapie im Vergleich zu einer alleinigen Chemo- oder Radiochemotherapie**

Zur 1. Fragestellung wurden anhand der englischsprachigen systematischen Übersicht Li 2014 [8] mit Shi 2011 [5] und Yu 2009 [6] 2 zusätzliche abgeschlossene Studien identifiziert. Zu beiden lag eine chinesischsprachige Vollpublikation mit englischsprachigem Abstract vor. Aus Zeitgründen erfolgte keine Übersetzung der 2 Publikationen. Die Angaben zu den Studien stammen daher primär aus den englischsprachigen Abstracts und der systematischen Übersicht Li 2014 [8].

#### ***Studiendesign und Studienpopulation***

Die Studie **Shi 2011** [5] schloss 47 Patientinnen und Patienten mit Pankreaskarzinom ein, die entweder mit hochintensivem fokussiertem Ultraschall (HIFU) in Kombination mit Gemcitabin oder mit Gemcitabin allein behandelt wurden. Im chinesischsprachigen Methodenteil findet sich als Angabe zum verwendeten Gerät „FEP-BY02“, sodass auf einen sonografiegesteuerten Einsatz der HIFU geschlossen werden kann [9]. Das Gerät stammt von einem anderen Hersteller als dem an der Informationsübermittlung der §-137h-Bewertung beteiligten Hersteller.

Die Studie **Yu 2009** [6] schloss 39 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom ein, die entweder mit HIFU in Kombination mit Gemcitabin oder mit Gemcitabin allein behandelt wurden. Im chinesischsprachigen Methodenteil findet sich als Angabe zum verwendeten Gerät „HIFUNIT-9000“, sodass auf einen sonografiegesteuerten Einsatz der HIFU geschlossen werden kann [10]. Das Gerät stammt von einem anderen Hersteller als dem an der Informationsübermittlung der §-137h-Bewertung beteiligten Hersteller.

In den englischsprachigen Abstracts der beiden Studien [5,6] finden sich keine detaillierten Angaben zur untersuchten Indikation. Lediglich zum Stadium der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten finden sich in der systematischen Übersicht Li 2014 [8] Angaben: Shi 2011 schloss Patientinnen und Patienten im Stadium III und IV ein, Yu 2009 Patientinnen und Patienten im Stadium IV. Da Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Karzinom gemäß deutscher Leitlinie nicht per se als inoperabel gelten können [11], ist unklar, ob in den beiden Studien Patientinnen und Patienten mit nicht operablem Pankreaskarzinom untersucht wurden.

Beide Studien wurden in China durchgeführt. Die Übertragbarkeit dieser Studien auf den deutschen Kontext ist fraglich, da hinsichtlich der Begleittherapie, der Einschätzung der Inoperabilität oder der allgemeinen Versorgungssituation Unterschiede bestehen können.

#### ***Ergebnissicherheit der Studien***

Bei beiden Studien ist unklar, ob eine Randomisierung erfolgte, da die Angaben hierzu wenig konkret sind („patients [...] were randomly divided“ [5,6]). Zudem stellen sich als randomisiert gekennzeichnete und in chinesischen Zeitschriften publizierte Studien nach

genauerer Prüfung in mehr als 90 % der Fälle als nicht randomisiert heraus [12]. Laut den Angaben in der systematischen Übersicht Li 2014 [8] ist ebenfalls unklar, ob eine verdeckte Behandlungszuteilung erfolgte. Daher werden die Studien als hoch verzerrt und die Ergebnissicherheit als sehr gering eingestuft.

### ***Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten***

Laut Abstract der Studie Shi 2011 [5] zeigte sich beim Endpunkt medianes Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der kombinierten USgHIFU-Therapie. Bei unerwünschten Ereignissen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede berichtet. Die Patientenrelevanz der Endpunkte therapeutischer Effekt („therapeutic effect“) und klinisches Ansprechen („clinical benefit response“) ist anhand der verfügbaren Angaben im Abstract nicht einschätzbar.

In der Studie Yu 2009 [6] zeigten sich laut Abstract bei den Endpunkten Schmerzreduzierung (erhoben zu Monat 2) sowie Gesamtüberleben zu 6 Monaten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der kombinierten HIFU-Therapie. Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (ebenfalls erhoben zu Monat 2) war laut Abstract „ähnlich“.

### ***Fazit***

Aufgrund der sehr geringen Ergebnissicherheit, der unklaren Indikation sowie der fraglichen Übertragbarkeit auf den deutschen Kontext sind die beiden Studien nicht geeignet, den Nachweis eines Nutzens zu liefern. Die Ergebnisse der Studien führen jedoch nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials der 1. Fragestellung.

## **Fragestellung 2 – USgHIFU als zusätzliche tumormodifizierende oder palliative Therapie im Vergleich zur reinen Palliativversorgung**

Zur 2. Fragestellung wurde die Studie Li 2017 [7] identifiziert.

### ***Studiendesign und Studienpopulation***

Die offene Studie schloss 162 Patientinnen und Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom ein (Kriterien für Inoperabilität wurden nicht genannt). Die Patientinnen und Patienten befanden sich entweder im Stadium III oder IV und wurden zusätzlich zu einer standardmäßigen Basistherapie (z. B. Flüssigkeitsinfusionen) entweder mit HIFU in Kombination mit Opioiden oder mit alleiniger Gabe von Opioiden jeweils 21 Tage lang behandelt. Das verwendete Gerät war „JC-200“, sodass auf einen sonografiegesteuerten Einsatz der HIFU geschlossen werden kann [13]. Das Gerät stammt von dem an der Informationsübermittlung der §-137h-Bewertung beteiligten Hersteller.

Die Studie wurde in China durchgeführt. Die Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Kontext ist fraglich, da hinsichtlich der Begleittherapie, der Einschätzung der Inoperabilität oder der allgemeinen Versorgungssituation Unterschiede bestehen können.

### ***Ergebnissicherheit der Studien***

Es ist unklar, ob eine Randomisierung erfolgte, da die Angaben hierzu wenig konkret sind. Beschrieben ist lediglich, dass zur Aufteilung der Patientinnen und Patienten in die beiden Behandlungsgruppen eine „random table“ genutzt wurde. Zudem stellen sich als randomisiert gekennzeichnete und in chinesischen Zeitschriften publizierte Studien nach genauerer Prüfung in mehr als 90 % der Fälle als nicht randomisiert heraus [12], sodass auch bei chinesischen Studien, die in nichtchinesischen Zeitschriften unklarer Qualität publiziert sind, erhebliche Zweifel an der Korrektheit der Randomisierung angebracht sind.

Des Weiteren bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der berichteten Ergebnisse:

- Es ist nicht für alle Auswertungen klar, welcher statistische Test verwendet wurde (zum Teil sind die Angaben zur statistischen Methodik nicht nachvollziehbar oder unvollständig).
- Die Zahlenangaben zur medianen Überlebenszeit stehen im Widerspruch zur abgebildeten Überlebenszeitkurve (Abbildung 1 in [7]). Daher bestehen Zweifel, ob die dargestellten Daten zum Überleben korrekt sind.

Daher wird die Studie als hoch verzerrt eingestuft. Die Ergebnissicherheit ist somit insgesamt als sehr gering einzustufen.

### ***Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten***

Bei den Endpunkten klinisches Ansprechen, Schmerz (erhoben mittels einer visuellen analogen Skala [VAS]) und mediane Überlebenszeit zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der kombinierten USgHIFU-Therapie. Es traten keine unerwünschten Ereignisse wie Hautverbrennungen oder Organperforationen auf.

### ***Fazit***

Aufgrund der sehr geringen Ergebnissicherheit sowie der fraglichen Übertragbarkeit auf den deutschen Kontext ist die Studie nicht geeignet, den Nachweis eines Nutzens zu liefern. Die Ergebnisse der Studie führen jedoch nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials der 2. Fragestellung.

## **4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien**

### **Fragestellung 1**

Es wurden keine zusätzlichen laufenden Studien identifiziert.

### **Fragestellung 2**

Es wurden keine zusätzlichen laufenden Studien identifiziert.

#### **4.4 Darstellung der in der §-137h-Bewertung genannten laufenden Studie**

Die aktuell laufende Studie HIFU-PC15 [1] wurde im Übermittlungsformular der §-137h-Bewertung H16-02C genannt (vergleiche Abschnitt 2.3.1 in der Bewertung H16-02C [14]). Aufgrund der Änderung des Bewertungsergebnisses im 1. Addendum (H17-03) hin zu einem Potenzial wird diese laufende Studie im Folgenden dargestellt.

Es handelt sich um eine offene, monozentrische, randomisierte Studie, die am Universitätsklinikum Bonn durchgeführt wird. In der Studie erhalten die Patientinnen und Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom entweder eine lokale Tumorbehandlung mittels HIFU in Kombination mit einer palliativen Erstlinien-Standardchemotherapie oder eine alleinige palliative Erstlinien-Standardchemotherapie. Anhand des Ausschlusskriteriums „Keine ausreichende sonographische Darstellbarkeit des Tumors nach vorangegangener Operation, z. B. aufgrund von postoperativen Narben, Adhäsionen“ kann auf einen sonografiegesteuerten Einsatz der HIFU geschlossen werden. Somit ist die Studie für die 1. Fragestellung relevant. Primärer Endpunkt ist das Auftreten unerwünschter Ereignisse. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Lebensqualität (Erfassung anhand des Fragebogens EPRTC QLQ-C30) sowie Schmerzempfinden (Erfassung sowohl anhand des Fragebogens Brief Pain Inventory als auch mittels einer VAS und einer numerischen Rating-Skala). Auch die Einnahme von Analgetika soll erfasst werden.

Die Studie ist inzwischen in der Rekrutierungsphase und soll laut Angaben im Studienregister [1] 40 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer einschließen. Die Anzahl der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer liegt somit deutlich unter der Fallzahl der vorgeschlagenen Erprobungsstudie (siehe Addendum H17-03 [15] Kapitel 5). Falls sich große Effekte zeigen, könnte die Studie grundsätzlich geeignet sein, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zur 1. Fragestellung zu liefern. Angesichts der geringen Teilnehmerzahl ist dies jedoch nicht sicher.

Ebenfalls unklar ist, wann mit einem Abschluss der Studie zu rechnen ist. Die Rekrutierung der laufenden Bonner Studie begann im Februar 2017. In Bonn wurden gemäß der im Februar 2017 veröffentlichten Publikation Marinova 2017 [16] seit Mai 2014 48 Patientinnen und Patienten mit exokrinem Pankreaskarzinom behandelt (siehe H17-03 [15]).

Da die Bonner Studie im Vergleich zur Erprobungsstudie relativ klein und zudem unklar ist, wann deren Ergebnisse vorliegen werden, erscheint es weiterhin notwendig, die Durchführung der vorgeschlagenen Erprobungsstudie weiterzuverfolgen. Sollte die Bonner Studie in naher Zukunft abgeschlossen sein, erscheint es sinnvoll, deren Erkenntnisse bei der weiteren Planung und Vorbereitung der Erprobungsstudie zu berücksichtigen.

#### **4.5 Zusammenfassung**

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden zur 1. Fragestellung 2 zusätzliche relevante abgeschlossene Studien und zur 2. Fragestellung 1 zusätzliche relevante

abgeschlossene Studie identifiziert. Diese Studien sind jedoch nicht geeignet, den Nachweis eines Nutzens zu liefern. Zur 1. Fragestellung lag bereits aus der §-137h-Bewertung H16-02C eine relevante laufende Studie vor. Zu keiner der beiden Fragestellungen wurde eine zusätzliche relevante laufende Studie identifiziert.

Die Ergebnisse der zusätzlich identifizierten Studien führen nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials.

## 5 Fazit

Nach systematischer Überprüfung und unter Berücksichtigung der dabei identifizierten weiteren abgeschlossenen Studien besitzt der USgHIFU bei inoperablen bösartigen Neubildungen des Pankreas sowohl als zusätzliche tumormodifizierende oder palliative Therapie im Vergleich zu einer alleinigen Chemo- oder Radiochemotherapie (Fragestellung 1) als auch als zusätzliche tumormodifizierende oder palliative Therapie im Vergleich zu einer reinen Palliativversorgung (Fragestellung 2) weiterhin Potenzial. Über die bereits in der §-137h-Bewertung und im 1. Addendum berücksichtigten Studien hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, den Nachweis eines Nutzens zu liefern. Zur 1. Fragestellung lag bereits zum §-137h-Bewertung H16-02C eine laufende Studie vor, für die derzeit nicht abschließend beurteilbar ist, ob und in welchem Zeitraum sie relevante Erkenntnisse zur 1. Fragestellung liefern wird. Zur 2. Fragestellung wurden keine weiteren laufenden Studien identifiziert, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zu liefern.

## 6 Literatur

1. Universitätsklinikum Bonn. Prospektive, monozentrische, randomisierte, zweiarmige, offene Phase-I/II-Studie zur Machbarkeit und Sicherheit, sowie Wirksamkeit der lokalen Therapie mit hochintensivem fokussierten Ultraschall (HIFU) in Kombination mit einer Standardchemotherapie bei Patienten mit nicht-operablem Pankreaskarzinom [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 12.03.2018]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00012367>.
2. Lv W, Yan T, Wang G, Zhao W, Zhang T, Zhou D. High-intensity focused ultrasound therapy in combination with gemcitabine for unresectable pancreatic carcinoma. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12: 687-691.
3. 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](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf).
4. 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.
5. Shi N, Ou S, Peng X. Clinical observation on of high intensity focused ultrasound combined with gemcitabine in the treatment of pancreatic neoplasm [Chinesisch]. *Chinese General Practice* 2011; 14(5B): 1597-1599.
6. Yu Y, Zhang Y, Zhao H, Yu X. Therapeutic effect of high intensity focused ultrasound on advanced pancreatic cancer [Chinesisch]. *Chinese Journal of Pancreatology* 2009; 9(3): 153-155.
7. Li L, Li HL, Wang XH, Xie Y. Randomized controlled trial of follow-up in pancreatic cancer patients treated by intermediate frequency ultrasound combined with opioid analgesic. *Biomed Res (Aligarh)* 2017; 28(8): 3545-3550.
8. Li CC, Wang YQ, Li YP, Li XL. High-intensity focused ultrasound for treatment of pancreatic cancer: a systematic review. *J Evid Based Med* 2014; 7(4): 270-281.
9. China Medical Technologies. FEP-BY: high intensity focused ultrasound therapy system [online]. [Zugriff: 19.03.2018]. URL: [http://intermedicina.com.ru/hifu\\_brochure.pdf](http://intermedicina.com.ru/hifu_brochure.pdf).
10. Shanghai A&S Technology Development. HIFUNIT9000: ultrasound ablation system [online]. [Zugriff: 19.03.2018]. URL: <http://www.aishen.com.cn/english/index.php?catid=4>.
11. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom [online]. 10.2013 [Zugriff: 26.03.2018]. URL: [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/LL\\_Pankreas\\_OL\\_Langversion.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_Pankreas_OL_Langversion.pdf).

12. Wu T, Li Y, Bian Z, Liu G, Moher D. Randomized trials published in some Chinese journals: how many are randomized? *Trials* 2009; 10: 46.
13. Chongqing Haifu Medical Technology. Model JC200: focused ultrasound tumor therapeutic system [online]. [Zugriff: 19.03.2018]. URL: <http://www.haifumedical.com/uploads/2017/07/311744219619.pdf>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei bösartigen Neubildungen des Pankreas: Bewertung gemäß §137h SGB V; Auftrag H16-02C [online]. 30.01.2017 [Zugriff: 15.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 483). URL: [https://www.iqwig.de/download/H16-02C\\_USgHIFU-bei-Pankreastumoren\\_Bewertung-137h-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/H16-02C_USgHIFU-bei-Pankreastumoren_Bewertung-137h-SGB-V.pdf).
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei bösartigen Neubildungen des Pankreas: Addendum zum Auftrag H16-02C; Auftrag H17-03 [online]. 12.09.2017 [Zugriff: 04.01.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 538). URL: [https://www.iqwig.de/download/H17-03\\_USgHIFU-bei-Pankreastumoren\\_Addendum-zum-Auftrag-H16-02C\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/H17-03_USgHIFU-bei-Pankreastumoren_Addendum-zum-Auftrag-H16-02C_V1-0.pdf).
16. Marinova M, Strunk HM, Schild HH. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (2): Studie zu inoperablem Pankreaskarzinom. *Dtsch Arztebl* 2017; 114(7): A320-A321, A3.
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.
18. 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](http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm).

## Anhang A – Suchstrategien

### A.1 – Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

#### 1. MEDLINE

##### *Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to February Week 4 2018
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations March 02, 2018
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update March 02, 2018
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print March 02

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [17] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [18] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Pancreatic Neoplasms/
2	(pancrea* adj3 (neoplasm* or cancer* or adenocarcinoma* or carcinoma* or tumor?r* or lesion*)).ti,ab.
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	13 not (exp animals/ not humans.sh.)
15	Cochrane database of systematic reviews.jn.
16	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
17	meta analysis.pt.
18	or/15-17
19	or/14,18

#	Searches
20	and/3,8,19
21	20 not (comment or editorial).pt.

## 2. PubMed

### *Suchoberfläche: NLM*

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

Search	Query
#1	Search (pancreas* [TIAB] OR pancreatic* [TIAB]) AND (neoplasm* [TIAB] OR cancer* [TIAB] OR adenocarcinoma* [TIAB] OR carcinoma* [TIAB] OR tumor* [TIAB] OR tumour* [TIAB] OR lesion* [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 #5 OR #6
#8	Search #1 AND #4 AND #7
#9	Search #8 NOT medline [SB]

## 3. Embase

### *Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2018 March 02

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 pancreas tumor/
2	(pancrea* adj3 (neoplasm* or cancer* or adenocarcinoma* or carcinoma* or tumo?r* or lesion*)).ti,ab.

#	Searches
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	or/11-12
14	and/3,8,13
15	14 not medline.cr.
16	15 not (exp animal/ not exp humans/)
17	16 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.

#### 4. The Cochrane Library

##### *Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 3 of 12, March 2018
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 2 of 12, February 2018

ID	Search
#1	[mh "Pancreatic Neoplasms"]
#2	(pancrea* near/3 (neoplasm* or cancer* or *carcinoma* or tumo*r* or lesion*)):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	[mh ^"High-Intensity Focused Ultrasound Ablation"]
#5	[mh ^"Ultrasonic Therapy"]
#6	(focus* near/3 ultrasound*):ti,ab
#7	(hifu* or usghifu*):ti,ab
#8	#4 or #5 or #6 or #7
#9	#3 and #8 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#10	#3 and #8 in Trials

## 5. Health Technology Assessment Database

### *Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination*

Line	Search
1	MeSH DESCRIPTOR Pancreatic Neoplasms EXPLODE ALL TREES
2	(pancrea* AND (neoplasm* OR cancer* OR adenocarcinoma* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR lesion*))
3	#1 OR #2
4	MeSH DESCRIPTOR High-Intensity Focused Ultrasound Ablation
5	MeSH DESCRIPTOR Ultrasonic Therapy
6	(focus* AND ultrasound*)
7	(hifu* OR usghifu*)
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#3 AND #8) IN HTA

## A.2 – Suche in Studienregistern

### 1. ClinicalTrials.gov

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

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

Suchstrategie
pancreas 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 E2 – Prüfintervention**

1. Ge XG, Wang Y, Shi BW. Effect and significance of combination of high intensity focused ultrasound and xiaoji zhitong san on serum vascular endothelial growth factor in patients with pancreatic carcinoma [Chinesisch]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation 2006; 10(15): 82-84.
2. Ge XG, Wang Y, Sun WH, Cao J, Zhou J, Wang JB et al. Combination of high intensity focused ultrasound and xiao ji zhi tong san in treating pancreatic carcinoma [Chinesisch]. Chin J Med Imaging Technol 2006; 22(8): 1223-1226.
3. Wang JB, Ge XG, Wang Y, Sun WH, Cao J, Zhou J. Clinical effect of HIFU combined with traditional Chinese medicine for treating pancreatic cancer analgesia [Chinesisch]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine 2007; 34(11): 1607-1608.

### **Nicht E3 – Vergleichsintervention**

1. Wang L, Shan GY, Liu XA, Zhang S, Li LZ, Yang WK et al. Gamma knife combined with high-intensity focused ultrasound for treatment of locally advanced pancreatic carcinoma [Chinesisch]. World Chinese Journal of Digestology 2015; 23(3): 470-475.
2. Wang Y, Ge XG, Shi BW. Changes in the level of serum dissolvable interleukin-2 receptor in patients with pancreatic carcinoma treated by integrated therapy of high intensity focused ultrasound and traditional Chinese medicine of relieving dyspepsia and pain powder [Chinesisch]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation 2006; 10(31): 123-125.

### **Nicht E5 – Studientyp**

1. Mesenas SJ. The role of endoscopic ultrasound in the management of biliary and pancreatic disease. Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2006; 7(3): 67-73.
2. She WH, Cheung TT, Jenkins CR, Irwin MG. Clinical applications of high-intensity focused ultrasound. Hong Kong Med J 2016; 22(4): 382-392.
3. Zhang YP, Zhao JZ, Qiao XR, Huang HK. Transarterial infusion chemotherapy combined with high intensity focused ultrasound for the treatment of pancreatic carcinomas: a clinical study [Chinesisch]. J Intervent Radiol 2011; 20(12): 964-967.

### **Nicht E6 – Studie nicht bereits im Rahmen der §-137h-Bewertung oder des 1. Addendums herangezogen**

1. Dababou S, Marrocchio C, Rosenberg J, Bitton R, Pauly KB, Napoli A et al. A meta-analysis of palliative treatment of pancreatic cancer with high intensity focused ultrasound. J Ther Ultrasound 2017; 5: 9.

### **Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten**

1. 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.
2. Keane MG, Bramis K, Pereira SP, Fusai GK. Systematic review of novel ablative methods in locally advanced pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20(9): 2267-2278.
3. Li CC, Wang YQ, Li YP, Li XL. High-intensity focused ultrasound for treatment of pancreatic cancer: a systematic review. *J Evid Based Med* 2014; 7(4): 270-281.
4. Li CC, Wang YQ, Li YP, Li XL. Effectiveness and safety of high-intensity focused ultrasound for pancreatic cancer: a systematic review [Chinesisch]. *Chinese Journal of Evidence-based Medicine* 2014; 14(11): 1332-1342.
5. Ministry of Health Malaysia. HAIFU Model-JC focused ultrasound tumor therapeutic system: an update. Putrajaya: MOH; 2013.
6. Rombouts SJE, Vogel JA, Van Santvoort HC, Van Lienden KP, Van Hillegersberg R, Busch ORC et al. Systematic review of innovative ablative therapies for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg* 2015; 102(3): 182-193.