

IQWiG-Berichte – Nr. 538

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

**Addendum zum Auftrag H16-02C**

**Addendum**

Auftrag: H17-03  
Version: 1.0  
Stand: 12.09.2017

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

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

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

02.08.2017

**Interne Auftragsnummer:**

H17-03

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

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

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Vera Weingärtner
- Lars Beckmann
- Julia Kreis
- Stefan Sauerland

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

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

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>2</b>
<b>3 Bewertung der übermittelten Unterlagen</b> .....	<b>3</b>
<b>3.1 Für die Bewertung relevante Dokumente</b> .....	<b>3</b>
<b>3.2 Darstellung der zusätzlich übermittelten Studien</b> .....	<b>4</b>
3.2.1 Fragestellung 1: USgHIFU als zusätzliche tumormodifizierende oder palliative Therapie im Vergleich zu einer alleinigen Chemo- oder Radiochemotherapie .....	8
3.2.2 Fragestellung 2: USgHIFU als tumormodifizierende oder palliative Therapie im Vergleich zur reinen Palliativversorgung (Chemo- oder Radiochemotherapie kommt nicht mehr infrage oder wird abgelehnt).....	11
3.2.2.1 Exokrine Pankreaskarzinome .....	11
3.2.2.2 Endokrine Pankreastumore .....	13
<b>3.3 Zusammenfassung</b> .....	<b>14</b>
<b>4 Fazit</b> .....	<b>18</b>
<b>5 Eckpunkte einer Erprobungsstudie</b> .....	<b>19</b>
<b>5.1 In den Unterlagen enthaltener Vorschlag für eine Erprobungsstudie</b> .....	<b>19</b>
<b>5.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie</b> .....	<b>19</b>
<b>5.3 In den Unterlagen enthaltener Vorschlag für eine flankierende         Beobachtungsstudie</b> .....	<b>21</b>
<b>5.4 Kommentar und Konsequenz für eine flankierende Beobachtungsstudie</b> .....	<b>21</b>
<b>6 Erfolgsaussichten einer Erprobung</b> .....	<b>23</b>
<b>7 Literatur</b> .....	<b>24</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Im Rahmen der §-137h-Bewertung berücksichtigte, abgeschlossene Studien .....	3
Tabelle 2: Übersicht über die 12 zusätzlich übermittelten, relevanten Studien .....	5

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
aK	anfragendes Krankenhaus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical Practice
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KPS	Karnofsky Performance Status Scale
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
USgHIFU	ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall
VerfO	Verfahrensordnung
W	Watt

## Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 02.08.2017 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag H16-02C beauftragt.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, auf der Basis der vom G-BA übermittelten Dokumente für die Methode USgHIFU bei bösartigen Neubildungen des Pankreas erneut zu prüfen, ob die Methode einen Nutzen oder ein Potenzial gemäß § 137h SGB V aufweist.

Die Informationsgrundlage der vorliegenden Bewertung bildeten primär die Dokumente, die der G-BA zeitgleich mit der Beauftragung des Addendums an das IQWiG übermittelt hat. Der G-BA hat diese Dokumente im Rahmen eines Stellungnahmeverfahrens zu einer geplanten Richtlinienänderung von einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften oder stellungnahmeberechtigten Medizinprodukteherstellern erhalten. Die Bewertung der Dokumente durch das IQWiG folgte der Methodik, die in der ursprünglichen §-137h-Bewertung zur Anwendung kam, und orientierte sich an den im Methodenpapier des Instituts beschriebenen Grundsätzen. Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Zur Bewertung des USgHIFU bei inoperablen, bösartigen Neubildungen des Pankreas wurden Ergebnisse aus 8 zusätzlich übermittelten Dokumenten zu 8 zusätzlichen Studien für die Bewertung herangezogen (1 mit Ergebnissen zur Fragestellung 1, 7 mit Ergebnissen zur Fragestellung 2 [darunter 1 zu endokrinen Pankreastumoren]).

Für die **Indikation inoperabler exokriner Pankreaskarzinome, für die noch eine andere tumormodifizierende Therapie infrage kommt** (Fragestellung 1) deuten die Ergebnisse aus 1 prospektiven Kohortenstudie auf Vorteile des USgHIFU als zusätzliche Therapie zu einer Chemotherapie mit Gemcitabin im Vergleich zur alleinigen Gemcitabintherapie bezüglich der Endpunkte Gesamtüberleben und Schmerz hin. Zugleich waren keine Nachteile in Bezug auf die Endpunkte körperlicher Funktionsstatus und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse erkennbar. Damit lässt sich für den USgHIFU ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative in dieser Indikation ableiten, welches insbesondere auf den vorhandenen Erkenntnissen zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Schmerz beruht.

Für die **Indikation inoperabler exokriner Pankreaskarzinome, für die keine andere tumormodifizierende Therapie mehr infrage kommt oder diese abgelehnt wird** (Fragestellung 2), lagen Ergebnisse aus 6 1-armigen Verlaufsbeobachtungen vor. Mangels direkt vergleichender Daten oder entsprechender Daten zur angemessenen Vergleichsintervention (Palliativversorgung) zur Einordnung der Ergebnisse beispielsweise zum Gesamtüberleben und der Morbidität sind diese nicht zur Ableitung eines Potenzials geeignet. Allerdings sind die innerhalb der 1. Fragestellung gezeigten Vorteile hinsichtlich der Schmerzlinderung auf die Behandlungssituation einer reinen Palliativversorgung als übertragbar einzustufen, sodass auch hier ein Potenzial abgeleitet wird.

Für **inoperable endokrine Pankreastumore** lagen unzureichende Daten aus 1 1-armigen Verlaufsbeobachtung vor, um ein Potenzial abzuleiten. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse zu exokrinen auf endokrine Tumore kann aus medizinischer Sicht nicht ausgegangen werden. Somit ergibt sich kein Potenzial.

Für den **neoadjuvanten Einsatz des USgHIFU bei grenzwertig resektablen Pankreaskarzinomen** (Fragestellung 3) wurden keine zusätzlichen Studien übermittelt. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse zu inoperablen exokrinen Pankreaskarzinomen auf grenzwertig resektable Pankreaskarzinome kann nicht ausgegangen werden. Somit ergibt sich kein Potenzial.

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



## 1 Hintergrund

Im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 30.01.2017 eine Bewertung der Methode Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei bösartigen Neubildungen des Pankreas (Auftrag H16-02C) fertiggestellt [1]. Es handelte sich um eine Bewertung gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) zur Bewertung des Nutzens und Potenzials neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse. In der ursprünglichen Bewertung ergaben sich auf der Basis der Angaben des anfragenden Krankenhauses (aK) die folgenden Teilfragestellungen:

- 1) sonografiegesteuerter hochfokussierter Ultraschall (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 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 von der Patientin beziehungsweise vom Patienten abgelehnt wird,
- 3) USgHIFU als neoadjuvante Therapie für Patientinnen und Patienten mit grenzwertig resektablen Pankreaskarzinomen im Vergleich zu einer neoadjuvanten Chemo- / Radiochemotherapie.

Aus den ursprünglich übermittelten Bewertungsunterlagen ließ sich mangels geeigneter vergleichender Daten für keine der Teilfragestellungen erkennen, dass der USgHIFU gegenüber möglichen Vergleichsinterventionen patientenrelevante Vorteile im Sinne eines Potenzials hat.

Der G-BA hat das IQWiG am 02.08.2017 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag H16-02C beauftragt.

## **2 Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, auf der Basis der vom G-BA übermittelten Dokumente für die Methode USgHIFU bei bösartigen Neubildungen des Pankreas erneut zu prüfen, ob die Methode einen Nutzen oder ein Potenzial gemäß § 137h SGB V aufweist.

Die Informationsgrundlage der vorliegenden Bewertung bildeten primär die Dokumente, die der G-BA zeitgleich mit der Beauftragung des Addendums an das IQWiG übermittelt hat. Der G-BA hat diese Dokumente im Rahmen eines Stellungnahmeverfahrens zu einer geplanten Richtlinienänderung von einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften oder stellungnahmeberechtigten Medizinprodukteherstellern erhalten. Die Bewertung der Dokumente durch das IQWiG folgte der Methodik, die in der ursprünglichen §-137h-Bewertung zur Anwendung kam, und orientierte sich an den im Methodenpapier des Instituts beschriebenen Grundsätzen. Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

### 3 Bewertung der übermittelten Unterlagen

#### 3.1 Für die Bewertung relevante Dokumente

Zu prüfen waren insgesamt 34 Dokumente, die dem IQWiG vom G-BA übermittelt worden waren. 11 Dokumente wurden bereits in der ursprünglichen §-137h-Bewertung [1] berücksichtigt und werden hier nicht erneut berücksichtigt (siehe Tabelle 1).

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

Studie	Referenz	Studientyp
Gao 2013	[2]	1-armige Verlaufsbeobachtung
Marinova 2016	[3]	1-armige Verlaufsbeobachtung
Orsi 2010	[4]	1-armige Verlaufsbeobachtung
Strunk 2016	[5]	1-armige Verlaufsbeobachtung
Sung 2011	[6]	1-armige Verlaufsbeobachtung
Vidal-Jove 2015	[7]	1-armige Verlaufsbeobachtung
Wang 2002	[8]	1-armige Verlaufsbeobachtung
Wang 2012	[9]	1-armige Verlaufsbeobachtung
Wang 2015	[10]	1-armige Verlaufsbeobachtung
Wu 2004	[11]	Publikation, in der Ergebnisse zur Anwendung des USgHIFU bei unterschiedlichsten Tumoren dargestellt werden, darunter 10 Patienten mit inoperablen Pankreaskarzinomen, jedoch lagen keine verwertbaren Ergebnisse vor
Wu 2005a	[12]	1-armige Verlaufsbeobachtung
USgHIFU: ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall		

Weitere 11 übermittelte Publikationen wurden nicht herangezogen, da die darin präsentierten Informationen für eine Verwendung im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht ausreichend oder nicht passend waren:

- für 1 1-armige Verlaufsbeobachtung (Li 2004 [13]) wurde kein Volltext vorgelegt,
- 4 in China durchgeführte 1-armige Verlaufsbeobachtungen [14-17] ließen sich keiner Fragestellung eindeutig zuordnen, da sich keine Angaben dazu fanden, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten neben dem USgHIFU eine Chemo- oder Radiochemotherapie erhielten, obwohl diese gemäß den Patientencharakteristika nach deutschem Behandlungsstandard noch indiziert gewesen wäre,
- 1 1-armige Verlaufsbeobachtung (Li 2007 [18]) schloss keine Patientinnen und Patienten mit Pankreastumoren ein und berichtet auch keine Ergebnisse zur Behandlung von Pankreastumoren,
- 1 1-armige Verlaufsbeobachtung (Anzidei 2014 [19]) untersucht eine andere als die zu bewertende Intervention (MRT-gesteuerter HIFU),

- 1 1-armige Verlaufsbeobachtung (Li 2016a [20]) untersucht den USgHIFU in Kombination mit Radiotherapie mittels Linearbeschleunigern, die nicht als Standard der Versorgung einzustufen sind, sodass diese Kombination nicht als bewertungsrelevant erachtet wurde,
- 1 Mehrfachpublikation (Marinova 2017a [21]) ohne relevante Zusatzinformation zur Studienserie Marinova 2016 [3] (in der ursprünglichen §-137h-Bewertung berücksichtigt, neue Daten daraus publiziert in Marinova 2017b [22], siehe Tabelle 2),
- 1 Mehrfachpublikation (Vidal-Jove 2013 [23]) ohne relevante Zusatzinformation zur Studie Vidal-Jove 2015 [7] (in der ursprünglichen §-137h-Bewertung berücksichtigt),
- 1 metaanalytische Auswertung zu Vorher-nachher-Vergleichen (Dababou 2017), aus der alle darin eingeschlossenen Studien separat vorgelegt und in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt wurden [24].

Die übrigen 12 Publikationen beschreiben die Ergebnisse aus 12 abgeschlossenen Primärstudien und werden im folgenden Kapitel dargestellt.

### **3.2 Darstellung der zusätzlich übermittelten Studien**

Die 12 zusätzlich übermittelten relevanten abgeschlossenen Studien werden im Folgenden nach Fragestellung sortiert dargestellt. Alle Studien schlossen Patienten mit inoperablen, bösartigen Neubildungen des Pankreas ein.

Tabelle 2: Übersicht über die 12 zusätzlich übermittelten, relevanten Studien

Studie [Quelle]	Studiendesign	Fallzahl N	Tumorstadium; Therapielinie bzw. sonstige Angaben zur vorherigen Therapie <sup>a</sup> n	Weitere Therapie <sup>a</sup> neben USgHIFU n (%)	Schmerzmittel- einnahme n (%)	Studien- ort	Fragestellung <sup>b</sup>
Lee 2011 [25]	1-armige Verlaufsbeobachtung	12	III: 7, IV: 5; Therapielinie unklar, keine vorherige Radiotherapie erlaubt	3 (25) Gemcitabin	k. A.	Korea	1: n = 3; 2: n = 9
Li 2012 [26]	1-armige Verlaufsbeobachtung	25	III: 12, IV: 13; Verweigerung chirurgischer oder sonstiger Therapien	0 (0)	k. A.	China	2
Li 2016 [27]	retrospektive Kohortenstudie <sup>c</sup>	120	IV: 120; Zweitlinientherapie nach Therapie- versagen mit Gemcitabin	61 (100) <sup>d</sup> S-1	k. A.	China	1
Lv 2016 [28]	prospektive Kohortenstudie <sup>e</sup>	45	III: 29, IV: 16; k. A. zur vorherigen Therapie	45 (100) Gemcitabin	k. A.	China	1
Marinova 2017b [22]	1-armige Verlaufsbeobachtung	20	III: 6, IV: 12, Rezidiv nach OP: 2; Erst-, Zweit-, oder Drittlinien- chemotherapie	16 (80) „leitliniengerechte Standardchemo- therapie“	20 (100)	Deutsch- land	1
Orgera 2011 [29]	1-armige Verlaufsbeobachtung	3	III: 3; k. A. zur vorherigen Therapie	3 (100) Chemo- und Radiotherapie	3 (100)	Italien	1
		3	3 inoperable, metastasierte neuro- endokrine Pankreastumore	k. A.	3 (100)		2 (endokrine Tumore)
Sofuni 2014 [30]	1-armige Verlaufsbeobachtung	30	III: 16, IV: 14; OP: 3, Chemotherapie: 28, Radiotherapie: 4, interventionelle Radiologie: 5	26 (87) <sup>f</sup> 24 Chemotherapie 2 Operation	1 (3)	Japan	1

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Übersicht über die 12 zusätzlich übermittelten, relevanten Studien (Fortsetzung)

Studie [Quelle]	Studiendesign	Fallzahl N	Tumorstadium; Therapielinie bzw. sonstige Angaben zur vorherigen Therapie <sup>a</sup> n	Weitere Therapie <sup>a</sup> neben USgHIFU n (%)	Schmerzmittel- einnahme n (%)	Studien- ort	Fragestellung <sup>b</sup>
Wang 2011 [31]	1-armige Verlaufsbeobachtung	40	III: 13, IV: 27; Therapieversagen mit Gemcitabin basierter Chemo- / Radiochemo- therapie: 35, Chemo-/Radiotherapie verwehrt oder Kontraindikation: 5	0 (0)	k. A.	China	2
Wang 2013 [32]	1-armige Verlaufsbeobachtung	224	III: 86, IV: 138; Therapieversagen mit Gemcitabin- basierter Chemotherapie: 138, Chemotherapie verwehrt oder Kontraindikation: 32	k. A.	postoperative Schmerz- medikation	China	2
Xie 2008 [33]	1-armige Verlaufsbeobachtung	16	III: k. A., IV: 5; Chemotherapieversagen: 7, Chemotherapie verwehrt oder nicht vertragen: 16; schlechter allgemeiner Gesund- heitszustand: 16	0 (0)	12 (75)	China	2
Xiong 2009 [34]	1-armige Verlaufsbeobachtung	89	II: 4, III: 39, IV: 46; Therapieversagen mit Chemo- /Radiotherapie: 39, Chemo-/ Radiotherapie verwehrt oder Kontraindikation: 45	5 (6) Gemcitabin	k. A.	China	2
Zhao 2010 [35]	1-armige Verlaufsbeobachtung	39	II: 8, III: 31; Erstlinientherapie	39 (100) Gemcitabin, 5 (13) zusätzlich OP	k. A.	China	1

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Übersicht über die 12 zusätzlich übermittelten, relevanten Studien (Fortsetzung)

a: tumormodifizierende Interventionen (OP, Chemo- und / oder Radiotherapie)

b: Die Zuordnung der Studien zu den Fragestellungen beruhte auf den Angaben zur bisherigen Therapie und paralleler Therapie neben dem USgHIFU. Waren separate Ergebnisse für Teilpopulationen dargestellt, wurden diese entsprechend den Fragestellungen zugeordnet.

c: Vergleich: USgHIFU + S-1 vs. S-1 allein

d: bezogen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Interventionsgruppe

e: Vergleich: USgHIFU + Gemcitabin vs. Gemcitabin allein

f: eigene Berechnung; für den Studieneinschluss war ein zeitlicher Abstand von  $\geq 4$  Wochen nach vorausgegangenen Therapien erforderlich, die alle bis auf 1 Patient erhielten; nach dem USgHIFU erhielten jedoch 24 Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie und 2 weitere einen operativen Eingriff

k. A.: keine Angaben; OP: Operation

Wie Tabelle 2 entnommen werden kann, lagen für die 1. Fragestellung 7 Studien vor:

- 2 vergleichende Studien (Li 2016 und Lv 2016) und
- 5 1-armige Verlaufsbeobachtungen (Lee 2011, Marinova 2017, Orgera 2011, Sofuni 2014, Zhao 2010), die jedoch keine Erkenntnisse über die vergleichenden Studien (mit höherer Evidenzstufe) hinaus liefern können, sodass sie für die Bewertung nicht herangezogen und im Folgenden zu dieser Fragestellung auch nicht weiter dargestellt werden.

Für die Patientenpopulation der 2. Fragestellung lagen ebenfalls 7 Studien vor (Lee 2011, Li 2012, Orgera 2011, Wang 2011, Wang 2013, Xiong 2009, Xie 2008). Diese umfassen ausschließlich 1-armige Verlaufsbeobachtungen, die aufgrund des Fehlens von Studien höherer Evidenzstufen im Folgenden dargestellt werden. In der Studie Orgera 2011 werden Ergebnisse zu inoperablen endokrinen Pankreastumoren berichtet. Diese Ergebnisse werden in Abschnitt 3.2.2.2 separat von den Ergebnissen der exokrinen Tumore dargestellt.

2 Publikationen sind somit anteilig beiden Fragestellungen zuzuteilen: in Lee 2011 wurden Ergebnisse zu beiden Teilpopulationen berichtet und in Orgera 2011 werden zusätzlich Ergebnisse zu inoperablen endokrinen Pankreastumoren berichtet, die der Fragestellung 2 zuzuordnen sind.

Für die 3. Fragestellung wurden keine neuen Studien vorgelegt.

Insgesamt wurden somit 9 der 12 neu vorgelegten Studien in die Bewertung eingeschlossen und im Folgenden nach Indikationen unterteilt dargestellt.

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

#### **Studiendesign und Studienpopulationen**

**Li 2016** ist eine retrospektive vergleichende Studie aus China, in die 120 Patientinnen und Patienten mit metastasierten exokrinen Pankreaskarzinomen für eine Zweitlinientherapie nach Nichtansprechen auf eine Chemotherapie mit Gemcitabin eingeschlossen wurden. Als ein weiteres Einschlusskriterium wurde ein guter körperlicher Funktionsstatus (Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] 0 bis 2) gefordert. In beiden Gruppen erhielten die Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie mit S-1, in der Interventionsgruppe wurde zusätzlich ein USgHIFU durchgeführt. Das Chemotherapeutikum S-1 wird im asiatischen Raum eingesetzt, stellt jedoch in Deutschland und auch den USA keine leitliniengerechte Behandlung dar [36,37]. Erfasste Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Schmerz, progressionsfreies Überleben, das Tumorausprechen und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse.

**Lv 2016** ist eine prospektive vergleichende Studie aus China, in die 17 Patientinnen und 28 Patienten mit einem guten körperlichen Funktionsstatus (Karnofsky Performance Status Scale [KPS] > 70) eingeschlossen wurden. Das mediane Alter betrug 59,3 Jahre. Jeweils etwa



die Hälfte der Pankreaskarzinome befanden sich im Pankreaskopf oder im Pankreaskörper und -schwanz. 29 Patientinnen und Patienten befanden sich im Stadium III und 16 im Stadium IV. Eine Beschreibung der Patientencharakteristika pro Behandlungsgruppe erfolgt nicht. Gemäß den Autorinnen und Autoren war jedoch verlangt, dass sich die Gruppen nicht statistisch signifikant zum Niveau 0,05 unterscheiden, wobei unklar bleibt, auf welche Merkmale sich das bezog. Alle Patienten erhielten eine Chemotherapie mit Gemcitabin intravenös 1-mal wöchentlich über 3 Wochen. Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer akzeptierten mindestens 2 Zyklen Chemotherapie. In der Interventionsgruppe erhielten die Patientinnen und Patienten 3 Tage vor Beginn der Chemotherapie eine USgHIFU-Behandlung. Erfasste Endpunkte waren das Gesamtüberleben, ein kombinierter Endpunkt zum klinischen Nutzen („clinical benefit rate“), behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse und das Tumoransprechen („disease control rate“). Der kombinierte Endpunkt zum klinischen Nutzen setzte sich aus den Raten an Schmerzlinderung, Schmerzmittelreduzierung, Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus anhand KPS und Gewichtszunahme zusammen, wovon die Schmerzlinderung und der körperliche Funktionsstatus als patientenrelevante Endpunkte für die Bewertung herangezogen wurden.

### **Einschätzung der Ergebnissicherheit**

Bei Li 2016 handelt es sich um eine retrospektive vergleichende Kohortenstudie. Sie ist damit der Evidenzstufe III gemäß Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [38] zuzuordnen. Die Ergebnissicherheit wird als sehr gering eingestuft.

Bei Lv 2016 finden sich im Abstract zwar Angaben dazu, dass die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen randomisiert erfolgte. Allerdings lassen unklare und widersprüchliche Angaben im Methodenteil der Publikation darauf schließen, dass es sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) handelt. Beispielsweise wird berichtet, dass die Patienten zufällig ausgewählt wurden („patients were randomly selected“), aber nicht, dass sie zufällig den Gruppen zugeteilt wurden. Zudem wird als Einschlusskriterium definiert, dass sich die Behandlungsgruppen hinsichtlich der übrigen Einschlusskriterien nicht statistisch signifikant unterscheiden, was einer prospektiven randomisierten Zuteilung widerspricht. Zu den Patientencharakteristika je Behandlungsgruppe gibt es darüber hinaus keine Angaben. Aus diesem Grund wird die Studie als prospektive Kohortenstudie eingestuft und entspricht damit der Evidenzstufe IIb gemäß der VerfO [38]. Die Ergebnissicherheit ist als gering einzustufen.

Zusammengefasst kann Li 2016 als retrospektive Kohortenstudie keine Erkenntnisse über die prospektive Kohortenstudie Lv 2016 mit höherer Evidenzstufe hinaus liefern, sodass sie für die Bewertung nicht herangezogen und im Folgenden auch nicht weiter dargestellt wird.

### **Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus der Studie Lv 2016 pro Endpunkt dargestellt. Im Fall eigener Berechnungen wurden p-Werte aus unbedingtem exakten Test (CSZ-Methode nach [39]) verwendet.

### ***Endpunkt Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten USgHIFU+Gemcitabin nach 6 Monaten (Überlebend n [%]: USgHIFU+Gemcitabin 17 [74], vs. Gemcitabin allein 9 [41];  $p < 0,05$ ), aber nicht nach 12 Monaten (Überlebend n [%]: USgHIFU+Gemcitabin 3 [13], vs. Gemcitabin allein 1 [5];  $p > 0,05$ ). Die mediane Überlebenszeit betrug 8,91 Monate in der USgHIFU+Gemcitabin-Gruppe und 5,53 Monate in der Gemcitabingruppe.

### ***Endpunkt Schmerz***

Hinsichtlich der Schmerzlinderung, definiert als Verringerung um  $\geq 50$  % des Memorial Pain Assessment Card Scores im Vergleich zu Baseline, die länger als 4 Wochen anhielt, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten USgHIFU+Gemcitabin (n [%] mit Schmerzlinderung: USgHIFU+Gemcitabin 15 [65,2] vs. Gemcitabin allein 7 [31,8];  $p < 0,05$ ).

### ***Endpunkt körperlicher Funktionsstatus***

Hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus anhand des KPS um 20 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn, die länger als 4 Wochen anhielt, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (n [%] mit Verbesserung: USgHIFU+Gemcitabin 8 [34,8] vs. Gemcitabin allein 4 [18,2]; eigene Berechnung: OR 2,40 [0,60; 9,56];  $p = 0,239$ ).

### ***Endpunkt unerwünschte Ereignisse***

In Bezug auf durch den USgHIFU bedingte unerwünschte Ereignisse berichten die Autorinnen und Autoren, dass keine Hautverbrennungen, Pankreasfisteln, gastrointestinale Perforationen, Pankreatitis oder andere schwerwiegende Ereignisse auftraten.

In Bezug auf die Chemotherapie werden Leukopenie und gastrointestinale Reaktionen als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse berichtet. Leukopenien vom Grad I bis III traten bei 15 der 23 (65 %) Patientinnen und Patienten in der USgHIFU+Gemcitabin-Gruppe auf und bei 13 der 22 (59 %) Patientinnen und Patienten in Gemcitabin-Gruppe, dabei zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (eigene Berechnung: OR 1,30 [0,39; 4,34];  $p = 0,762$ ). Schwere Übelkeit und schweres Erbrechen traten auf, aber es gibt keine Angaben zur Häufigkeit insgesamt oder innerhalb der Behandlungsgruppen sowie zum Gruppenunterschied.

### ***Tumoransprechen***

Das Tumoransprechen sowie die daraus berechnete Krankheitskontrollrate sind als Surrogatendpunkte für das Gesamtüberleben einzustufen. Da Daten zum patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben für die Bewertung vorliegen, werden die Daten zu diesen Surrogatendpunkten nicht herangezogen.

### **3.2.2 Fragestellung 2: USgHIFU als tumormodifizierende oder palliative Therapie im Vergleich zur reinen Palliativversorgung (Chemo- oder Radiochemotherapie kommt nicht mehr infrage oder wird abgelehnt)**

Für die 2. Fragestellung wurden 6 1-armige Verlaufsbeobachtungen zu exokrinen Tumoren übermittelt, sowie 1 1-armige Verlaufsbeobachtung mit Ergebnissen zu endokrinen Pankreastumoren, die im Folgenden separat dargestellt werden.

Die Ergebnisse dieser Studien sind mangels Daten zur angemessenen Vergleichsintervention (reine Palliativversorgung) sowie überwiegend fehlender Angaben zur Dosis und Dauer der schmerztherapeutischen Versorgung nicht geeignet, mögliche Vor- oder Nachteile des USgHIFU hinsichtlich der Mortalität oder der Morbidität, insbesondere Schmerz, im Vergleich zur reinen Palliativversorgung zu bewerten. Beispielsweise können Änderungen von Symptomen so nicht eindeutig auf den USgHIFU zurückgeführt werden. Dazu kommt, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse der überwiegend aus dem asiatischen Raum stammenden Studien auf das deutsche Gesundheitswesen nur unter Einschränkungen gegeben ist, da für die hier betroffene Patientengruppe eine umfassende Palliativversorgung indiziert wäre und diese in den asiatischen Studien offensichtlich nicht durchgeführt worden ist mit Ausnahme von einer Schmerzmittelgabe.

Aus diesen Gründen wird auf eine umfassende Ergebnisdarstellung verzichtet und diese werden nur für die häufigsten Endpunkte zusammenfassend dargestellt.

#### **3.2.2.1 Exokrine Pankreaskarzinome**

##### **Studiendesign und Studienpopulationen**

Die Studien- und Patientencharakteristika der 6 Studien sind in Tabelle 2 dargestellt. Weitere Besonderheiten zu den Patientencharakteristika oder Interventionen werden im Folgenden beschrieben.

In den Studien Lee 2011, Li 2012 und Xiong 2009 wurde der USgHIFU ohne jegliche Anästhesie durchgeführt. In Xie 2008 gibt es keine diesbezüglichen Angaben. Bei Wang 2011 und 2013 erfolgte die USgHIFU-Behandlung hingegen unter Sedierung und Analgesie.

Die Studie Lee 2011 war ursprünglich darauf ausgerichtet, eine Kombinationstherapie aus mindestens 3 Zyklen Gemcitabin und einem sich innerhalb von 24 Stunden anschließenden, gepulsten USgHIFU zu untersuchen. Jedoch erhielten 9 der 12 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten maximal 2 kombinierte Zyklen, da sie weitere aufgrund von unerträglichen Schmerzen während der USgHIFU-Behandlung (n = 4) verweigerten oder da eine Fortführung aufgrund schlechter körperlicher Verfassung (n = 3) oder Pankreatitis (n = 1) kontraindiziert war. Bei 1 weiteren Person wurde der USgHIFU rein palliativ zur Schmerzlinderung eingesetzt. Im Folgenden werden nur die Ergebnisse dieser 9 Patientinnen und Patienten berücksichtigt.

In der Studie Li 2012 war in 6 von 25 Fällen eine 2. USgHIFU-Behandlung erforderlich, da die Tumore zu groß waren, um sie in nur 1 Sitzung zu behandeln. Die Schalleistung betrug durchschnittlich 568 (SD 78,4) Watt (W).

Bei Wang 2011 wurde der USgHIFU jeweils in nur 1 Sitzung durchgeführt.

Bei Wang 2013 gibt es keine Angabe zur Sitzungshäufigkeit. Die Schalleistung des USgHIFU betrug im Median 225 W.

In der Studie Xie 2008 erfolgte die USgHIFU-Behandlung mit durchschnittlich 4,25 ([min; max]: [2; 8]) Sitzungen. Die Schalleistung des USgHIFU betrug 300 W. Es gibt keine Angaben zu Nachbeobachtungszeitpunkten und -dauer.

Bei Xiong 2009 waren für die Behandlung eines Tumors jeweils 4 bis 10 USgHIFU-Sitzungen geplant. Die Schalleistung betrug zwischen 250 und 430 W.

### **Einschätzung der Ergebnissicherheit**

Alle Studien zu dieser Fragestellung sind 1-armige Verlaufsbeobachtungen, die der Evidenzstufe IV gemäß VerFO des G-BA [38] entsprechen. Die Ergebnissicherheit war somit jeweils als minimal einzustufen.

### **Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

#### ***Endpunkt Gesamtüberleben***

Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben lagen aus 4 Studien vor. Die Ergebnisse zur medianen Gesamtüberlebenszeit variierten von 8 Monaten bei Wang 2011 bis 10,3 Monaten bei Lee 2011. Die mediane Überlebenszeit unterschied sich dabei je nach Tumorstadium, für das Stadium III wurden in Xiong 2009 11,2 Monate und in Wang 2011 10 Monate berichtet, wohingegen für das Stadium IV in Wang 2011 6 Monate und in Xiong 2009 5,4 Monate berichtet wurden.

#### ***Endpunkt Schmerz***

Ergebnisse zum Endpunkt Schmerz lagen aus allen Studien vor mit Ausnahme von Wang 2013. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die nach dem USgHIFU eine teilweise oder vollständige Schmerzlinderung berichtet wird, lag zwischen 80,6 % in Xiong 2009 und 92 % in Li 2012. In einer Studie (Lee 2011) hatte nur 1 Patient zu Studienbeginn Schmerzen, die nach dem USgHIFU gelindert waren. In manchen Studien (Xie 2008, Xiong 2009) wurde berichtet, dass die Schmerzmedikation nach dem USgHIFU reduziert oder ganz abgesetzt werden konnte. Konkrete Angaben zur Dauer der Schmerzlinderung lagen nur in der Studie Wang 2011 vor, die einen Median von 10 (95 %-Konfidenzintervall [7,7; 12,3]) Wochen berichtet. Die Studie Xie 2008 berichtet hierzu lediglich, dass die Schmerzlinderung bei einigen Patientinnen und Patienten nur wenige Tage anhielt. Angaben zur jeweiligen Start- und Enddosis der Schmerzmedikamente lagen nicht

vor. In einigen Studien blieb außerdem unklar, wie die Schmerzen erfasst wurden (keine Angabe zum verwendeten Messinstrument).

### ***Endpunkt unerwünschte Ereignisse***

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden in 5 Studien beobachtet.

Unter den als schwer oder schwerwiegend einzustufenden unerwünschten Ereignissen berichteten Lee 2011 1 Pankreatitis und postoperative Pseudozyste und 4 Patientinnen und Patienten mit unerträglichen Schmerzen während der Behandlung, sodass diese abgebrochen werden musste. Bezüglich der Schmerzen ist anzumerken, dass die Behandlung in dieser Studie nicht wie üblich unter lokaler Anästhesie erfolgte. In den anderen Studien wurde hingegen berichtet, dass keine schweren beziehungsweise schwerwiegenden (behandlungsbedingten) unerwünschten Ereignisse auftraten (Li 2012, Wang 2011, Wang 2013, Xie 2008, Xiong 2009).

Weitere berichtete unerwünschte Ereignisse umfassten postprozedurale lokale Schmerzen, verschiedene Magen-Darm-Beschwerden, subkutane (Fett-)Nekrosen, Koagulationsnekrose, eine asymptomatische Pseudozyste, reversibel erhöhte Serumamylase, 1 Blutung im oberen Verdauungstrakt, obstruktive Gelbsucht, und Hautverbrennungen  $\leq 2$ . Grades (Li 2012, Wang 2013, Xie 2008, Xiong 2009).

### **3.2.2.2 Endokrine Pankreastumore**

#### **Studiendesign und Studienpopulationen**

In die Studie **Orgera 2011** aus Italien wurden insgesamt 22 Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen soliden Tumoren eingeschlossen, darunter 3 mit endokrinen Pankreastumoren. Diese 3 Tumore wurden als Insulinome klassifiziert, waren inoperabel und bereits metastasiert. Alle 3 Patientinnen und Patienten hatten anhaltende therapierefraktäre Schmerzen trotz Schmerzmitteltherapie. Zudem litten die 3 Patientinnen und Patienten unter wiederkehrenden, schweren nächtlichen Hypoglykämien, die zur Bewusstlosigkeit führten und bei denen eine konservative Therapie nicht ansprach.

Der USgHIFU wurde als palliative Maßnahme eingesetzt und unter Vollnarkose durchgeführt.

#### **Einschätzung der Ergebnissicherheit**

Die Studie Orgera 2011 ist als 1-armige Verlaufsbeobachtung der Evidenzstufe IV gemäß Verfo [38] zuzuordnen. Die Ergebnissicherheit wird als minimal eingestuft.

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

In der Publikation wird berichtet, dass die Schmerzen der 3 Patientinnen und Patienten 24 bis 48 Stunden nach der USgHIFU-Behandlung gelindert waren und kein Bedarf an opioiden Analgetika bestand. Dazu, wie die Schmerzen erfasst wurden, gibt es keine Angaben. Auch bleibt unklar, wie lange die Schmerzlinderung anhielt.

Nach dem USgHIFU traten keine weiteren Hypoglykämien bei den 3 Patientinnen und Patienten auf. Auch hier ist jedoch unklar, auf welchen Nachbeobachtungszeitraum sich diese Angabe bezieht.

Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß den Autorinnen und Autoren nicht beobachtet.

### **3.3 Zusammenfassung**

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

Zur Bewertung der Methode für die Patientengruppe mit inoperablem exokrinem Pankreaskarzinom, für die noch eine Chemo- oder Radiochemotherapie indiziert ist, wurden 7 zusätzliche, relevante Studien übermittelt (1 prospektive Kohortenstudie [Lv 2016], 1 retrospektive Kohortenstudie [Li 2016] und 5 1-armige Verlaufsbeobachtungen [Lee 2011, Marinova 2017, Orgera 2011, Sofuni 2014, Zhao 2010]).

Dabei sind die Ergebnisse der Studie von Lv 2016 geeignet, das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative für den USgHIFU als zusätzliche Behandlung zu einer Chemotherapie bei inoperablen exokrinen Pankreaskarzinomen aufzuzeigen. Die retrospektive Kohortenstudie (Evidenzstufe III, sehr geringe Ergebnissicherheit) sowie die 1-armigen Verlaufsbeobachtungen (Evidenzstufe IV, minimale Ergebnissicherheit) können keine Erkenntnisse über die prospektive Kohortenstudie (Evidenzstufe IIb, geringe Ergebnissicherheit) hinaus liefern, sodass sie für die Bewertung nicht herangezogen wurden. Dies gilt auch für die in der ursprünglichen §-137h-Bewertung vorgelegten Studien.

Die Studie Lv 2016 zeigt einen Vorteil einer zusätzlichen USgHIFU-Behandlung zur Gemcitabin-Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Gemcitabin-Chemotherapie hinsichtlich der Endpunkte Gesamtüberleben (zum Zeitpunkt nach 6 Monaten) und Schmerzlinderung. Zugleich waren keine Nachteile des zusätzlichen USgHIFU im Vergleich zur alleinigen Gemcitabintherapie hinsichtlich der Endpunkte körperlicher Funktionsstatus und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse erkennbar.

Zusammengefasst lässt sich auf Basis dieser Studie ein Potenzial des USgHIFU als zusätzliche Therapie zur Chemotherapie begründen, das insbesondere auf den Erkenntnissen zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Schmerz beruht.

Der Nutzen der Methode kann auf Basis der vorliegenden Daten nicht als hinreichend belegt betrachtet werden (Vollständigkeit des Studienpools insgesamt ist nicht sicher gestellt, Fehlen von Ergebnissen aus randomisierten kontrollierten Studien).

**Fragestellung 2 – USgHIFU als tumormodifizierende oder palliative Therapie im Vergleich zur reinen Palliativversorgung (Chemo- oder Radiochemotherapie kommt nicht mehr infrage oder wird abgelehnt)**

Zur Fragestellung 2 lagen Ergebnisse aus 7 zusätzlichen 1-armigen Verlaufsbeobachtungen (Evidenzstufe IV, minimale Ergebnissicherheit) vor (Lee 2011, Li 2012, Orgera 2011, Wang 2011, Wang 2013, Xie 2008 und Xiong 2009). In der Studie Orgera 2011 werden dabei Ergebnisse zu endokrinen Pankreastumoren berichtet, die separat dargestellt werden.

***Exokrine Pankreaskarzinome***

Die zusätzlich übermittelten 1-armigen Verlaufsbeobachtungen lassen mangels direkt vergleichender Daten oder entsprechender Daten zur angemessenen Vergleichsintervention (Palliativversorgung) für indirekte Vergleiche nicht erkennen, ob der USgHIFU bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem exokrinem Pankreaskarzinom gegenüber den verfügbaren Behandlungsoptionen patientenrelevante Vor- oder Nachteile beispielsweise in Bezug auf das Gesamtüberleben, die beobachteten Schmerzlinderungsraten sowie unerwünschter Wirkungen hat. Dies gilt auch für die in der ursprünglichen §-137h-Bewertung vorgelegte 1-armige Verlaufsbeobachtung Wu 2005a.

Zudem ist anzunehmen, dass die Patientinnen und Patienten in den vorgelegten Studien keine Palliativversorgung erhielten, wie sie in Deutschland insbesondere bei symptomatischen Patientinnen und Patienten üblich wäre. In Summe können diese Ergebnisse nicht sinnvoll interpretiert werden. Hiermit lässt sich kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative begründen.

Allerdings werden die bei Lv 2016 in Hinblick auf die Schmerzlinderung beobachteten Vorteile einer USgHIFU-Behandlung im Rahmen einer zusätzlichen Therapie im Vergleich zu einer reinen Chemotherapie als übertragbar eingeschätzt auf eine palliative Behandlungssituation bei Patienten mit exokrinen Pankreastumoren, für die keine Chemo- oder Radiochemotherapie mehr infrage kommt. Auch bei diesen Patienten stellt Schmerz ein Leitsymptom der Erkrankung dar. In mehreren der ursprünglich und zusätzlich übermittelten Studien erklären die Autorinnen und Autoren die beobachtete Schmerzlinderung primär damit, dass durch die USgHIFU-Behandlung lokale nozizeptive Nervenfasern des Solar Plexus inaktiviert oder zerstört würden und damit das Schmerzempfinden ausbleibe [3,8,22,28,33]. Es scheint plausibel anzunehmen, dass diese postulierte Wirkung unabhängig davon eintritt, ob der USgHIFU als alleinige Therapie oder zusätzlich zu einer Chemotherapie eingesetzt wird. Auch wenn die zu dieser Patientengruppe vorliegenden 1-armigen Studien sehr eingeschränkt sind in ihrer Aussagekraft (siehe oben), stehen die darin berichteten Ergebnisse zur Schmerzlinderung (Vorher-nachher-Vergleich) im Einklang mit dieser Annahme zur Übertragbarkeit.

Bezüglich der beobachteten Vorteile zum Gesamtüberleben hingegen weisen die Autoren der Studie Lv 2016 darauf hin, dass möglicherweise Synergieeffekte zwischen dem USgHIFU und der Chemotherapie bestehen, was ebenso auch Gao 2013 beschreiben (aus der

ursprünglichen Informationsübermittlung). Demnach führe der USgHIFU zu einer Gewebeerwärmung und bewirke dadurch eine bessere Zugänglichkeit der chemotherapeutischen Wirkstoffe in die Zellen, wodurch eine höhere Wirksamkeit der Chemotherapie erklärt werden könne. Insbesondere vor diesem Hintergrund werden die beobachteten Vorteile des USgHIFU in Kombination mit einer Chemotherapie auf das Überleben nicht als übertragbar angesehen auf eine Behandlungssituation, in der der USgHIFU ohne eine Chemotherapie zum Einsatz kommt.

Somit lässt sich insgesamt auch für die Patientengruppe mit inoperablem exokrinem Pankreaskarzinom, für die keine Chemo- oder Radiochemotherapie mehr indiziert ist, ein Potenzial des USgHIFU als einer erforderlichen Behandlungsalternative begründen; dies beruht lediglich auf den vorliegenden Erkenntnissen zum Endpunkt Schmerz.

### ***Endokrine Pankreastumore***

Mit der 1-armigen Verlaufsbeobachtung Orgera 2011 lagen auch Ergebnisse zu 3 Patientinnen und Patienten mit inoperablen endokrinen Pankreastumoren vor. Diese geringe Fallzahl (n = 3) aus einer einzigen 1-armigen Verlaufsbeobachtung reicht als Datenbasis nicht für die Begründung eines Potenzials einer erforderlichen Behandlungsalternative aus. Diese Studie ist ungeachtet dessen auch aufgrund einer mangelhaften Berichterstattung nicht geeignet, ein Potenzial aufzuzeigen.

Die beschriebenen Ergebnisse zu Vorteilen des USgHIFU in der Behandlung exokriner Pankreastumore können aus medizinischer Sicht nicht auf die Behandlung endokriner Pankreastumore übertragen werden. Endokrine Pankreastumore stellen eine heterogene Gruppe von Tumoren dar. Unterschiede zwischen Patienten mit exokrinen Pankreastumoren einerseits und mit endokrinen Pankreastumoren andererseits bestehen unter anderem hinsichtlich morphologischer Eigenschaften des Tumors, Prognosen, Krankheitssymptomatik und Standardtherapien. Eine Übertragbarkeit von Daten zum inoperablen exokrinen Pankreaskarzinom auf endokrine Pankreastumore ist daher nicht offenkundig gegeben, sondern bedarf mindestens einer plausiblen Begründung. Somit ergibt sich für endokrine Pankreastumore kein Potenzial.

### **Fragestellung 3 – Neoadjuvanter Einsatz des USgHIFU bei grenzwertig resektablen Pankreaskarzinomen**

Zur Bewertung der Methode in der Indikation des grenzwertig resektablen Pankreaskarzinoms wurden keine zusätzlichen Studien übermittelt.

Auch auf den neoadjuvanter Einsatz des USgHIFU im Vergleich zu einer neoadjuvanter Chemo- / Radiochemotherapie bei grenzwertig resektablen Pankreaskarzinomen lassen sich die beschriebenen Ergebnisse zu Vorteilen des USgHIFU in der Behandlung exokriner Pankreastumore nicht übertragen. Zum einen liegen keine Angaben dazu vor, wie häufig diese Patientengruppe bereits von Schmerzen betroffen ist. Zum anderen liegen hier andere Therapieoptionen (das Behandlungsziel der neoadjuvanter Therapie ist die Resektion) vor,



weswegen auch die Ergebnisse zum Gesamtüberleben nicht sinnvoll übertragbar sind. Da zudem keine Studien übermittelt wurden, die sonstige Erkenntnisse für diese Teilindikation liefern, kann hierfür kein Potenzial abgeleitet werden.

#### 4 Fazit

Zur Bewertung des USgHIFU bei inoperablen, bösartigen Neubildungen des Pankreas wurden Ergebnisse aus 8 zusätzlich übermittelten Dokumenten zu 8 zusätzlichen Studien für die Bewertung herangezogen (1 mit Ergebnissen zur Fragestellung 1, 7 mit Ergebnissen zur Fragestellung 2 [darunter 1 zu endokrinen Pankreastumoren]).

Für die **Indikation inoperabler exokriner Pankreaskarzinome, für die noch eine andere tumormodifizierende Therapie infrage kommt** (Fragestellung 1) deuten die Ergebnisse aus 1 prospektiven Kohortenstudie auf Vorteile des USgHIFU als zusätzliche Therapie zu einer Chemotherapie mit Gemcitabin im Vergleich zur alleinigen Gemcitabintherapie bezüglich der Endpunkte Gesamtüberleben und Schmerz hin. Zugleich waren keine Nachteile in Bezug auf die Endpunkte körperlicher Funktionsstatus und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse erkennbar. Damit lässt sich für den USgHIFU ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative in dieser Indikation ableiten, welches insbesondere auf den vorhandenen Erkenntnissen zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Schmerz beruht.

Für die **Indikation inoperabler exokriner Pankreaskarzinome, für die keine andere tumormodifizierende Therapie mehr infrage kommt oder diese abgelehnt wird** (Fragestellung 2), lagen Ergebnisse aus 6 1-armigen Verlaufsbeobachtungen vor. Mangels direkt vergleichender Daten oder entsprechender Daten zur angemessenen Vergleichsintervention (Palliativversorgung) zur Einordnung der Ergebnisse beispielsweise zum Gesamtüberleben und der Morbidität sind diese nicht zur Ableitung eines Potenzials geeignet. Allerdings sind die innerhalb der 1. Fragestellung gezeigten Vorteile hinsichtlich der Schmerzlinderung auf die Behandlungssituation einer reinen Palliativversorgung als übertragbar einzustufen, sodass auch hier ein Potenzial abgeleitet wird.

Für **inoperable endokrine Pankreastumore** lagen unzureichende Daten aus 1 1-armigen Verlaufsbeobachtung vor, um ein Potenzial abzuleiten. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse zu exokrinen auf endokrine Tumore kann aus medizinischer Sicht nicht ausgegangen werden. Somit ergibt sich kein Potenzial.

Für den **neoadjuvanten Einsatz des USgHIFU bei grenzwertig resektablen Pankreaskarzinomen** (Fragestellung 3) wurden keine zusätzlichen Studien übermittelt. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse zu inoperablen exokrinen Pankreaskarzinomen auf grenzwertig resektable Pankreaskarzinome kann nicht ausgegangen werden. Somit ergibt sich kein Potenzial.

## **5 Eckpunkte einer Erprobungsstudie**

### **5.1 In den Unterlagen enthaltener Vorschlag für eine Erprobungsstudie**

Die für die ursprüngliche Bewertung vorgelegten Unterlagen des aK enthielten keine Angaben zu einer Erprobungsstudie [40].

### **5.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie**

Da sich für die beantragte Methode in 2 der 3 beantragten Teilindikationen ein Potenzial ergibt, werden hierfür im Folgenden Eckpunkte einer möglichen Erprobungsstudie konkretisiert.

#### **Studientyp**

Durchzuführen ist eine randomisierte kontrollierte Studie.

#### **Zielpopulation**

In die Studie sind Patientinnen und Patienten mit inoperablem exokrinem Pankreaskarzinom in den Stadien III bis IV einzuschließen, die unter mittleren bis starken tumorbedingten Schmerzen leiden.

#### **Prüfintervention**

In der Prüfgruppe erfolgt eine Behandlung des Pankreaskarzinoms mit USgHIFU. Der USgHIFU wird abhängig von der klinischen Situation zusätzlich zu einer leitliniengerechten Behandlung mit Chemotherapie (ggf. in Kombination mit Radiotherapie und / oder Erlotinib) und / oder einer palliativmedizinischen Versorgung eingesetzt.

#### **Angemessene Vergleichsintervention(en)**

Die Vergleichsgruppe erhält leitliniengerecht eine Chemotherapie (allein oder in Kombination mit Radiotherapie und / oder Erlotinib) und / oder eine palliativmedizinische Versorgung.

Für alle Patientinnen und Patienten muss die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie (allein oder in Kombination mit Radiotherapie und / oder Erlotinib) und / oder eine palliativmedizinische Versorgung vor der Randomisierung getroffen werden.

Die Randomisierung erfolgt entsprechend stratifiziert bezüglich der tumormodifizierenden Therapie.

#### **Studienhypothese, Endpunkte, Fallzahlabeschätzung**

Das Studienziel ist es nachzuweisen, dass bei Patientinnen und Patienten mit inoperablem exokrinem Pankreaskarzinom eine zusätzliche USgHIFU-Behandlung im Vergleich zur Behandlung ohne USgHIFU hinsichtlich der Schmerzlinderung sowohl in der Teilpopulation mit Indikation zur Chemotherapie (allein oder in Kombination mit Radiotherapie und / oder Erlotinib) als auch in der Teilpopulation, in der diese abgelehnt wird oder eine reine Palliativversorgung indiziert ist, überlegen ist.

Der primäre Endpunkt ist somit das Erreichen einer relevanten Schmerzlinderung (zu messen mit einer validierten Skala, z. B. eine numerische Rating-Skala [NRS] mit validiertem Responsekriterium).

Als sekundäre Endpunkte sind insbesondere zu erfassen:

- 1) das Gesamtüberleben,
- 2) die gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu messen),
- 3) die Krankenhausverweildauer,
- 4) unerwünschte Ereignisse (UEs).

Die Art und Anzahl relevanter therapeutischer Interventionen, insbesondere Chemotherapie, (Radio-)Chemotherapie und Schmerzmittel, sind zu dokumentieren.

Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlabstimmung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahlen zu verstehen. Die Fallzahlplanung erfolgt im Folgenden für den Endpunkt Schmerz. Die Schätzung der für die Studie erforderlichen Fallzahl N beruht auf folgenden Festlegungen und Annahmen:

- Statistische Hypothese für jede Teilpopulation: Die Wahrscheinlichkeit, eine Schmerzlinderung zu erreichen, ist in beiden Behandlungsgruppen dieselbe.
- Statistisches Verfahren:  $\chi^2$ -Test.
- Signifikanzniveau ( $\alpha$ ): Als Signifikanzniveau wird  $\alpha = 5\%$  zweiseitig festgelegt.
- Power ( $1-\beta$ ): Die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art,  $\beta$ , wird auf  $10\%$  festgelegt, sodass die Power bei  $90\%$  liegt.
- Schmerzlinderung: Es wird von einem Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung auf der NRS seit Studienbeginn von  $65\%$  in der USgHIFU-Gruppe und von  $32\%$  in der Vergleichsgruppe ausgegangen. Die Verbesserung sollte über einen klinisch relevanten Zeitraum andauern bei unveränderter oder reduzierter Schmerzmitteldosierung.
- Statistische Analyse für jede Teilpopulation: Es soll untersucht werden, ob sich hinsichtlich des primären Endpunkts ein Nutzen sowohl für Patientinnen und Patienten, die noch eine tumormodifizierende Therapie (Chemotherapie, allein oder in Kombination mit Radiotherapie und / oder Erlotinib) erhalten als auch denen, die keine solche Therapie mehr erhalten, zeigen lässt.

Die getroffenen Annahmen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung seit Studienbeginn ergeben sich aus einer Abschätzung auf Basis der in Lv 2016 berichteten Ergebnisse zu einer mindestens 4 Wochen anhaltenden Schmerzlinderung um  $\geq 50\%$  in

einem Zeitraum von einem Jahr, täglich gemessen über die Memorial Pain Assessment Card. Für die geplante Analyse ergibt sich unter allen obigen Annahmen eine Fallzahl von insgesamt 188 Patientinnen und Patienten (94 pro Teilpopulation [Chemotherapie bzw. reine Palliativversorgung], d. h. 47 pro Behandlungsgruppe innerhalb der jeweiligen Teilpopulation), die in die Studie aufzunehmen sind.

### **Studiendurchführung und -dauer**

Die Studie ist multizentrisch durchzuführen. Der Studieneinschluss sollte idealerweise durch Zentren oder lokal kooperierende Kliniken erfolgen, die beide Behandlungsmethoden anbieten.

Für die Abschätzung der Studiendauer ist der hohe Aufwand bei der Patientenrekrutierung entscheidend. Die vorgelegten Unterlagen enthielten jedoch keine Informationen dazu, wie viele Patienten im anfragenden Krankenhaus derzeit jährlich behandelt werden oder zukünftig im Rahmen einer Studie behandelt werden können. Sofern eine Rekrutierungszeit von 2 Jahren erreicht werden kann, ergibt sich inklusive Studienvorbereitung, Rekrutierung, Nachbeobachtung und Auswertung eine Studiendauer von etwa 4 Jahren. Bei einer Durchführung von 2 getrennten Studien anstelle der oben beschriebenen Auswertung in Teilpopulationen, kann es gegebenenfalls zu einer Verkürzung der Studiendauer kommen.

Die Studie ist unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice (GCP) durchzuführen.

### **Studienkosten**

Für Studien mit kleiner bis mittelgroßer Fallzahl und hohem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 7000 € je Teilnehmer beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 1,35 Mio € berechnen. Eine Erprobungsstudie ist somit realisierbar. Bei einer Durchführung von 2 getrennten Studien anstelle der oben beschriebenen Auswertung in Teilpopulationen, würden sich die Studienkosten gegebenenfalls erhöhen.

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

### **5.3 In den Unterlagen enthaltener Vorschlag für eine flankierende Beobachtungsstudie**

Die vorliegenden Unterlagen enthalten keine Angaben zu einer flankierenden Beobachtungsstudie.

### **5.4 Kommentar und Konsequenz für eine flankierende Beobachtungsstudie**

Gemäß 2. Kap. § 37 Abs. 7 der Verfahrensordnung des G-BA [38] ist neben der Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll, im Rahmen derselben Erprobung eine Beobachtungsstudie vorzusehen, die flankierende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit des USgHIFU liefert. Damit wird – wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der Studie zum Nutznachweis im engeren Sinne beteiligen und insoweit weitere Krankenhäuser insbesondere aus

methodischen Gründen nicht an dieser Studie teilnehmen können – anderen Krankenhäusern ermöglicht, ihrer Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung nachzukommen.

Im Folgenden werden Eckpunkte einer möglichen flankierenden Beobachtungsstudie konkretisiert.

Einzuschließen in die Beobachtungsstudie sind Patienten mit inoperablem exokrinem Pankreaskarzinom und tumorbedingten Schmerzen. Die Einschlusskriterien, Interventionen sowie auch die Endpunkte der Beobachtungsstudie entsprechen denen der Erprobungsstudie. Ausschlusskriterien sind lediglich die Teilnahme an der Erprobungsstudie sowie die Verweigerung der Teilnahme durch den Patienten selbst.

Als wesentliche Störvariablen (Confounder) sind insbesondere Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium, Komorbiditäten sowie sämtliche medikamentöse und nicht medikamentöse Therapieinterventionen zu erfassen.

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

## **6 Erfolgsaussichten einer Erprobung**

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

Das Pankreaskarzinom ist mit etwa 17 000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland [41] eine eher seltene Krebserkrankung. Für die Erprobung kommt jedoch ein relativ hoher Anteil der betroffenen Patientinnen und Patienten in Betracht, weil das Pankreaskarzinom häufig erst dann diagnostiziert wird, wenn es bereits fortgeschritten und symptomatisch ist, dabei ist Schmerz eines der Leitsymptome [36].

Den Ausführungen des aK im Übermittlungsformular kann entnommen werden, dass zwar mindestens 2 Kliniken in Deutschland die Methode USgHIFU durchführen können. Diese geringe Anzahl wird aber als kritisch für den Erfolg der Erprobungsstudie gesehen, da eine Nichtteilnahme oder ein Abbruch der Studienteilnahme einer der beiden bekannten USgHIFU-Standorte den Studienerfolg gefährden würde. Ferner ist unsicher, wie viele Patienten mit der fraglichen Indikation derzeit oder zukünftig in den 2 Krankenhäusern behandelt werden. Gemäß der zusätzlich übermittelten Publikation Marinova 2017a von Februar 2017 [21] wurden seit Mai 2014 48 Patientinnen und Patienten mit exokrinem Pankreaskarzinom in Bonn behandelt. Sofern nur die 2 genannten USgHIFU Zentren an der Rekrutierung beteiligt werden, erscheint es daher fraglich, ob eine Rekrutierung von 94 Patientinnen und Patienten pro Jahr (188 in 2 Jahren), wie in der Konzipierung der Studie angestrebt, umgesetzt werden kann. Damit mögliche Studienteilnehmer einer Randomisierung zustimmen, muss darüber hinaus in der Aufklärung auf eine ausgewogene Darstellung möglicher Vor- und Nachteile des USgHIFU geachtet werden.

## 7 Literatur

1. 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).
2. Gao HF, Wang K, Meng ZQ, Chen Z, Lin JH, Zhou ZH et al. High intensity focused ultrasound treatment for patients with local advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2013; 60(128): 1906-1910.
3. Marinova M, Rauch M, Mucke M, Rolke R, Gonzalez-Carmona MA, Henseler J et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for pancreatic carcinoma: evaluation of feasibility, reduction of tumour volume and pain intensity. *European Radiology* 2016; 26(11): 4047-4056.
4. 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.
5. Strunk HM, Henseler J, Rauch M, Mücke M, Kukuk G, Cuhls H et al. Clinical use of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for tumor and pain reduction in advanced pancreatic cancer. *Rofo* 2016; 188(7): 662-670.
6. Sung HY, Jung SE, Cho SH, Zhou K, Han JY, Han ST et al. Long-term outcome of high-intensity focused ultrasound in advanced pancreatic cancer. *Pancreas* 2011; 40(7): 1080-1086.
7. Vidal-Jove J, Perich E, Del Castillo MA. Ultrasound guided high intensity focused ultrasound for malignant tumors: the Spanish experience of survival advantage in stage III and IV pancreatic cancer. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 703-706.
8. Wang X, Sun J. High-intensity focused ultrasound in patients with late-stage pancreatic carcinoma. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115(9): 1332-1335.
9. Wang K, Chen L, Meng Z, Lin J, Zhou Z, Wang P et al. High intensity focused ultrasound treatment for patients with advanced pancreatic cancer: a preliminary dosimetric analysis. *Int J Hyperthermia* 2012; 28(7): 645-652.
10. Wang G, Zhou D. Preoperative ultrasound ablation for borderline resectable pancreatic cancer: a report of 30 cases. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 694-702.
11. 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.
12. Wu F, Wang ZB, Zhu H, Chen WZ, Zou JZ, Bai J et al. Feasibility of US-guided high-intensity focused ultrasound treatment in patients with advanced pancreatic cancer: initial experience. *Radiology* 2005; 236(3): 1034-1040.



13. Li G. A clinical study on HIFU combined with chemotherapy in treating patients with advanced abdominal and pelvic malignant tumors [Chinesisch]. *Chin J of Pract Med* 2004; 3(8): 678-682.
14. Gu YZ, Wang GM, Xia HS, Xu YQ, Pan YH, Zhang HF et al. Application of high intensity focused ultrasound in treating 45 cases of carcinoma of pancreas [Chinesisch]. *Fudan Univ J Med Sci* 2004; 31(4): 135-137.
15. Xiong L, He C, Yao S. The preliminary clinical results of the treatment for advanced pancreatic carcinoma by high intensity focused ultrasound [Chinesisch]. *Chin J Gen Surg* 2001; 16(6): 345-347.
16. Sheng J, Chang H, Zhou S. The acesodyne effect of high intensity focused ultrasound on the treatment of advanced pancreatic carcinoma [Chinesisch]. *Clin Med J China* 2003; 2003(10): 322-323.
17. Yuan CJ, Yang L, Yao C. Observation of high intensity focused ultrasound treating 40 cases of cancer of pancreas [Chinesisch]. *Chin J Clin Hep* 2003; 19(3): 145-146.
18. Li JJ, Xu GL, Gu MF, Luo GY, Rong Z, Wu PH et al. Complications of high intensity focused ultrasound in patients with recurrent and metastatic abdominal tumors. *World J Gastroenterol* 2007; 13(19): 2747-2751.
19. Anzidei M, Marincola BC, Bezzi M, Brachetti G, Nudo F, Cortesi E et al. Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound treatment of locally advanced pancreatic adenocarcinoma: preliminary experience for pain palliation and local tumor control. *Invest Radiol* 2014; 49(12): 759-765.
20. Li YJ, Huang GL, Sun XL, Zhao XC, Li ZG. The combination therapy of high-intensity focused ultrasound with radiotherapy in locally advanced pancreatic carcinoma. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 60.
21. Marinova M, Strunk HM, Schild HH. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (2): Studie zu inoperablem Pankreaskarzinom. *Dtsch Arztebl* 2017; 114(7): A320-A321, A3.
22. Marinova M, Strunk HM, Rauch M, Henseler J, Clarens T, Brück L et al. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) zur Linderung tumorbedingter Schmerzen bei inoperablem Pankreaskarzinom: Evaluation anhand der Schmerzempfindungsskala (SES). *Schmerz* 2017; 31(1): 31-39.
23. Vidal-Jove J, Garcia-Bernal M, Perich E, Alvarez del Castillo M. Complete responses after hyperthermic ablation by ultrasound guided high intensity focused ultrasound plus systemic chemotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Conference Papers in Medicine* 2013; 2013: 586769.
24. 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.

25. Lee JY, Choi BI, Ryu JK, Kim YT, Hwang JH, Kim SH et al. Concurrent chemotherapy and pulsed high-intensity focused ultrasound therapy for the treatment of unresectable pancreatic cancer: initial experiences. *Korean J Radiol* 2011; 12(2): 176-186.
26. Li PZ, Zhu SH, He W, Zhu LY, Liu SP, Liu Y et al. High-intensity focused ultrasound treatment for patients with unresectable pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11(6): 655-660.
27. Li X, Wang K, Zheng L, Meng Z. Retrospective analysis of high intensity focused ultrasound combined with S-1 in the treatment of metastatic pancreatic cancer after failure of gemcitabine. *Am J Cancer Res* 2016; 6(1): 84-90.
28. 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.
29. Orgera G, Monfardini L, Della Vigna P, Zhang L, Bonomo G, Arnone P et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) in patients with solid malignancies: evaluation of feasibility, local tumour response and clinical results. *Radiol Med* 2011; 116(5): 734-748.
30. Sofuni A, Moriyasu F, Sano T, Itokawa F, Tsuchiya T, Kurihara T et al. Safety trial of high-intensity focused ultrasound therapy for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20(28): 9570-9577.
31. Wang K, Chen Z, Meng Z, Lin J, Zhou Z, Wang P et al. Analgesic effect of high intensity focused ultrasound therapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Hyperthermia* 2011; 27(2): 101-107.
32. Wang K, Zhu H, Meng Z, Chen Z, Lin J, Shen Y et al. Safety evaluation of high-intensity focused ultrasound in patients with pancreatic cancer. *Onkologie* 2013; 36(3): 88-92.
33. Xie B, Ling J, Zhang W, Huang X, Zhen J, Huang Y. The efficacy of high-intensity focused ultrasound (HIFU) in advanced pancreatic cancer. *Chinese Journal of Clinical Oncology* 2008; 5(3): 183-186.
34. Xiong LL, Hwang JH, Huang XB, Yao SS, He CJ, Ge XH et al. Early clinical experience using high intensity focused ultrasound for palliation of inoperable pancreatic cancer. *JOP* 2009; 10(2): 123-129.
35. Zhao H, Yang G, Wang D, Yu X, Zhang Y, Zhu J et al. Concurrent gemcitabine and high-intensity focused ultrasound therapy in patients with locally advanced pancreatic cancer. *Anticancer Drugs* 2010; 21(4): 447-452.
36. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom: Langversion [online]. 10.2013 [Zugriff: 03.01.2017]. 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).

37. National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic adenocarcinoma: version 2.2017 [online]. In: NCCN Guidelines. 27.04.2017 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
39. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
40. Universitätsklinikum Frankfurt am Main. Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Behandlung von erkranktem Gewebe und Neubildungen mittels ultraschallgesteuertem Hoch-intensivem fokussiertem Ultraschall (high-intensity focused ultrasound, HIFU) [online]. 15.11.2016 [Zugriff: 17.01.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/123-1367-63/Informationsuebermittlung\\_Uni-Frankfurt-Main\\_BVh-16-002.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/123-1367-63/Informationsuebermittlung_Uni-Frankfurt-Main_BVh-16-002.pdf).
41. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: RKI; 2016. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_download.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile).