



IQWiG-Berichte – Nr. 806

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

3. Addendum zum Auftrag H16-02C

Addendum

Auftrag: H19-01
Version: 1.0
Stand: 23.08.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei inoperablen bösartigen Neubildungen des Pankreas – 3. Addendum zum Auftrag H16-02C

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

13.06.2019

Interne Auftragsnummer:

H19-01

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Yvonne Zens
- Sebastian Grümer
- Charlotte Guddat
- Elke Hausner
- Inga Overesch
- Vera Weingärtner

Schlagwörter: Hochintensiv fokussierte Ultraschallablation, Pankreastumoren, Potenzialbewertung, Nutzenbewertung

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Kurzfassung	vi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Methoden	4
3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	4
3.2 Informationsbeschaffung	5
3.2.1 Bibliografische Literaturrecherche	5
3.2.2 Studienregister	5
3.2.3 Systematische Übersichten	5
3.2.4 Selektion relevanter Studien	5
3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse	5
4 Ergebnisse	6
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	6
4.1.1 Bibliografische Datenbanken	6
4.1.2 Studienregister	7
4.1.3 Systematische Übersichten	8
4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	8
4.2 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der §-137h-Bewertung oder dem 1. und 2. Addendum herangezogenen abgeschlossenen Studien	8
4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien	8
4.4 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien	8
4.5 Zusammenfassung	8
5 Fazit	9
6 Literatur	10
Anhang A – Studienlisten	12
A.1 – Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	12
A.2 – Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	12
Anhang B – Suchstrategien	13
B.1 – Bibliografische Recherche	13
B.2 – Suche in Studienregistern	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Im Rahmen der §-137h-Bewertung und dem 1. sowie 2. Addendum herangezogene abgeschlossene Studien	2
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	4

Abbildungsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
USgHIFU	ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 13.06.2019 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer ergänzenden Bewertung zu den Aufträgen H16-02C, H17-03 und H18-01 beauftragt, die Aussagen zum Potenzial (im Sinne des § 137h Sozialgesetzbuch [SGB] V) der Methode ultraschallgesteuerter hoch-intensiv fokussierter Ultraschall (im Folgenden: sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie [USgHIFU]) 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 in den Addenda H17-03 sowie H18-01 herangezogenen Unterlagen weitere relevante Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin Potenzial bietet oder der Nutzen bereits als hinreichend belegt angesehen werden kann gemäß § 137h Abs. 1 Satz 4 SGB V. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung H16-02C und in den Addenda H17-03 sowie H18-01 berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Für dieses Addendum waren folgende 2 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 dem 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 der Addenda H17-03 sowie H18-01 herangezogen worden waren.

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Database of Systematic Reviews. In Erwartung des Auftrags fand die Suche am 05.06.2019 statt. Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken

berücksichtigt: Studienregister und die Sichtung von Referenzlisten. Die Selektion relevanter Studien erfolgte durch 2 Reviewerinnen oder Reviewer unabhängig voneinander.

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

Ergebnisse

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen oder laufenden Studien identifiziert. Zu einer aktuell laufenden Studie zur 1. Fragestellung wird darüber hinaus auf die §-137h-Bewertung H16-02C und das 2. Addendum H18-01 verwiesen.

Fazit

Nach systematischer Überprüfung 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 die im 1. sowie 2. Addendum berücksichtigten Studien hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zu liefern.

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 13.06.2019 mit einer ergänzenden Bewertung zu den Aufträgen H16-02C, H17-03 und H18-01 (Bewertung gemäß § 137h der sonografiegesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie [USgHIFU] bei bösartigen Neubildungen des Pankreas) beauftragt.

Die vorausgegangenen Bewertungen 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 (1. Addendum) wurde erneut geprüft, ob die Methode einen Nutzen oder ein Potenzial gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) V aufweist. Anhand der Ergebnisse aus der prospektiv vergleichenden Kohortenstudie Lv 2016 [2] wurde der Methode für inoperable bösartige Neubildungen des Pankreas (Fragestellung 1 und 2) ein Potenzial attestiert, für grenzwertig resektable Pankreaskarzinome (Fragestellung 3) hingegen nicht.

Im Rahmen des 2. Addendums H18-01 wurden die Aussagen zum Potenzial der gemäß § 137h SGB V bewerteten Methode USgHIFU zur Behandlung von inoperablen bösartigen Neubildungen (Fragestellung 1 und 2) überprüft. Nach systematischer Überprüfung und unter Berücksichtigung der dabei identifizierten weiteren abgeschlossenen Studien (Shi 2011 [3] und Yu 2009 [4] für Fragestellung 1 und Li 2017 [5] für Fragestellung 2) wurde der Methode für Fragestellung 1 und 2 weiterhin Potenzial attestiert. Über die bereits in der §-137h-Bewertung und im 1. Addendum berücksichtigten Studien hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, den Nachweis eines Nutzens zu liefern.

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

- USgHIFU zur Behandlung von inoperablen bösartigen Neubildungen des Pankreas erneut zu überprüfen.

Die im Rahmen der §-137h-Bewertung H16-02C sowie den Addenda H17-03 und H18-01 für die hier vorliegenden Fragestellungen herangezogenen Studien sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Im Rahmen der §-137h-Bewertung und dem 1. sowie 2. Addendum herangezogene abgeschlossene Studien

Studie	Referenzen	Studientyp	Fragestellung
Li 2017	Vollpublikation [5]	RCT	2
Lv 2016	Vollpublikation [2]	prospektive, nicht randomisierte kontrollierte Studie	1 und 2
Shi 2011	Vollpublikation ^a [3]	RCT	1
Yu 2009	Vollpublikation ^a [4]	RCT	1

a: chinesischsprachige Vollpublikation mit englischsprachigem Abstract identifiziert anhand der systematischen Übersicht (Li 2014 [6])
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Neben den herangezogenen abgeschlossenen Studien wurde im Übermittlungsformular die laufende Studie HIFU-PC15 [1] genannt, wobei es sich um eine RCT handelt (vergleiche Abschnitt 2.3.1 in der §-137h-Bewertung H16-02C und Abschnitt 4.4 im Addendum H18-01). Diese Studie ist der Fragestellung 1 zuzuordnen.

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 in den Addenda H17-03 sowie H18-01 herangezogenen Unterlagen weitere relevante Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin Potenzial bietet oder der Nutzen bereits als hinreichend belegt angesehen werden kann gemäß § 137h Abs. 1 Satz 4 SGB V. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung H16-02C und in den Addenda H17-03 sowie H18-01 berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Für dieses Addendum waren folgende 2 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 dem 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 zusätzliche abgeschlossene Studien oder zusätzliche Dokumente (Publikationen, Ergebnisberichte oder Studienregister-einträge) zu den bereits in der §-137h-Bewertung H16-02C und dem 1. Addendum H17-03 sowie dem 2. Addendum H18-01 herangezogenen Studien identifiziert werden können, die die getroffene Einschätzung, dass die gegenständliche Methode Potenzial hat, infrage stellen beziehungsweise ihren Nutzen bereits hinreichend belegen könnten. 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. Entsprechend der letzten systematischen Überprüfung des Potenzials im Rahmen des 2. Addendums (H18-01) sollte die erneute Überprüfung auf der Basis von Studien der Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA [7] (RCTs) erfolgen.

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

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Patientinnen und Patienten mit nicht 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"> ▪ zur Mortalität ▪ zur Morbidität, z. B. Schmerz ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ unerwünschte Ereignisse
E5	randomisierte kontrollierte Studie
E6	Dokument nicht bereits im Rahmen der §-137h-Bewertung, des 1. oder 2. Addendums herangezogen
E7	Vollpublikation verfügbar ^a oder laufende Studie
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht [8] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [9] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; USgHIFU: ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall</p>	

3.2 Informationsbeschaffung

3.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Studien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanten Studien sowie mittels Suche in der Datenbank Cochrane Database of Systematic Reviews

3.2.2 Studienregister

Die folgenden Studienregister wurden durchsucht:

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

3.2.3 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien gesichtet.

3.2.4 Selektion relevanter Studien

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

3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [10] beschriebenen Grundsätzen.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

4.1.1 Bibliografische Datenbanken

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

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

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

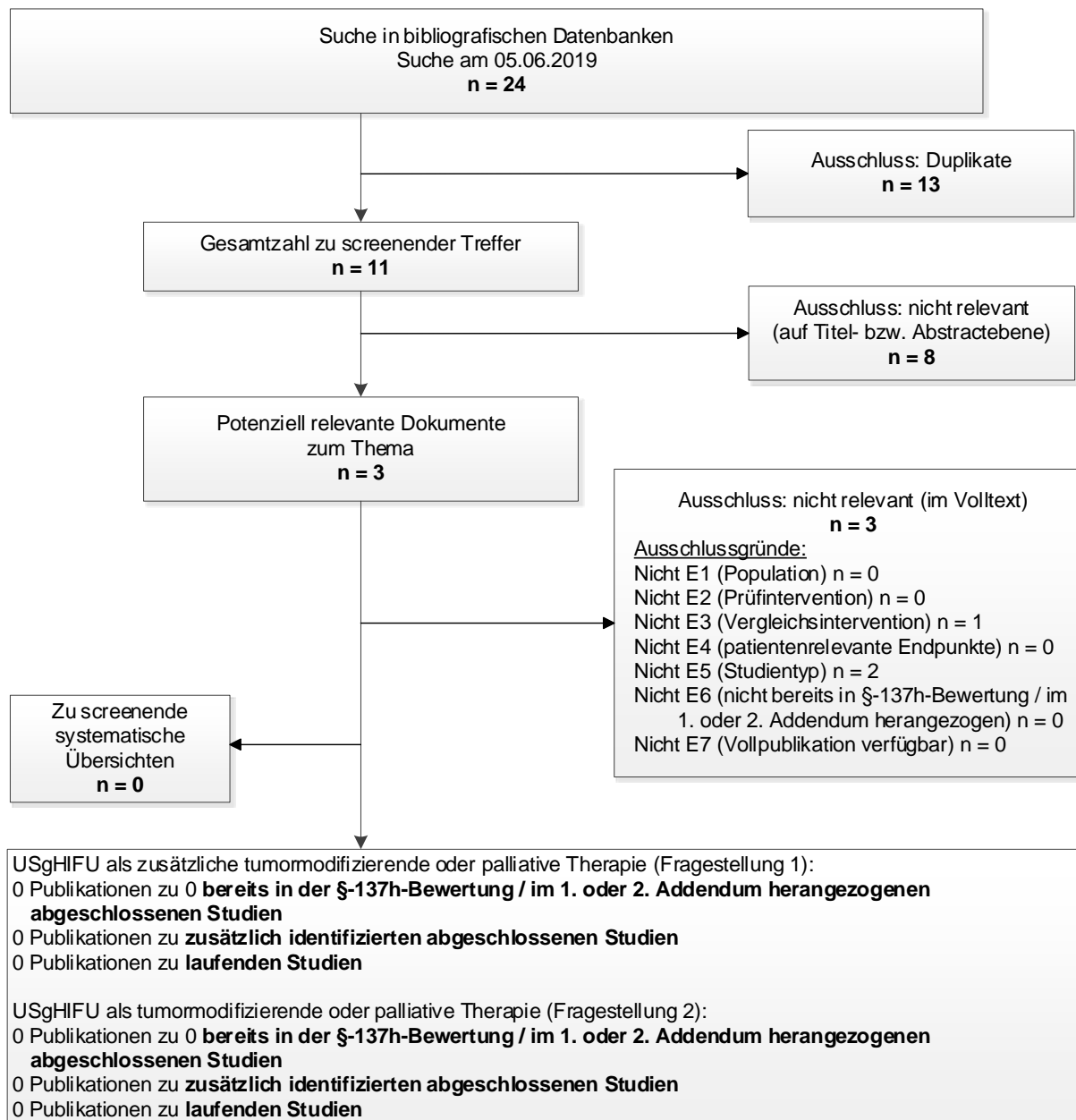


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

4.1.2 Studienregister

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

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt B.2. In Erwartung des Auftrags fand die Suche in Studienregistern am 06.06.2019 statt.

4.1.3 Systematische Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine systematische Übersichten identifiziert (siehe Abbildung 1).

4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Durch die Informationsbeschaffung im Rahmen des Addendums wurden keine zusätzlichen Studien oder Dokumente zu bereits in der §-137h-Bewertung oder dem 1. und 2. Addendum herangezogenen abgeschlossenen Studien identifiziert. Zusätzliche laufende Studien wurden ebenfalls nicht identifiziert.

4.2 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der §-137h-Bewertung oder dem 1. und 2. Addendum herangezogenen abgeschlossenen Studien

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

4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien

Es wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen Studien identifiziert.

4.4 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien

Es wurden keine zusätzlichen laufenden Studien identifiziert. Zu der aktuell laufenden Studie zur 1. Fragestellung (HIFU-PC15-Studie [DRKS00012367] [1]) gibt es darüber hinaus keine neuen Informationen und es wird auf die §-137h-Bewertung H16-02C und das 2. Addendum H18-01 verwiesen.

4.5 Zusammenfassung

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen oder laufenden Studien identifiziert. Zu einer aktuell laufenden Studie zur 1. Fragestellung wird darüber hinaus auf die §-137h-Bewertung H16-02C und das 2. Addendum H18-01 verwiesen.

5 Fazit

Nach systematischer Überprüfung 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 die im 1. sowie 2. Addendum berücksichtigten Studien hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zu liefern.

6 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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
8. 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.
9. 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.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
11. 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.

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

Anhang A – Studienlisten

A.1 – Liste der gesichteten systematischen Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden keine systematische Übersichten identifiziert.

A.2 – Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E3 – Vergleichsintervention

1. Niu H, Zhang Q. Effect of HIFU combined with traditional Chinese medicine in the treatment of advanced pancreatic cancer. *Chinese Community Doctors* 2016; 32(25): 130-135.

Nicht E5 – Studientyp

1. Dimitrov D, Karamanliev M, Stanislavova N, Feradova H, Ivanova-Yoncheva Y, Yotsov T et al. Clinical safety of focused ultrasound surgery in the treatment of advanced pancreatic cancer patients: single center prospective study. *Journal of International Medical Association Bulgaria: Annual Proceedings (Scientific Papers)* 2019; 25(1): 2384-2389.

2. Saccomandi P, Lapergola A, Longo F, Schena E, Quero G. Thermal ablation of pancreatic cancer: a systematic literature review of clinical practice and pre-clinical studies. *Int J Hyperthermia* 2018; 35(1): 398-418.

Anhang B – Suchstrategien

B.1 – Bibliografische Recherche

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to June 04, 2019

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [11] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [12] – 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 tumo?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
20	and/3,8,19
21	20 not (comment or editorial).pt.
22	21 and 20180201:3000.(dt).

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 2019 June 04

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [11] – High specificity strategy
- RCT: Wong [11] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp pancreas tumor/
2	(pancrea* adj3 (neoplasm* or cancer* or adenocarcinoma* or carcinoma* or tumo?* or lesion*)).ti,ab.
3	or/1-2
4	high intensity focused ultrasound/
5	ultrasound therapy/
6	(focus* adj3 ultrasound*).ti,ab.

#	Searches
1	exp pancreas tumor/
2	(pancrea* adj3 (neoplasm* or cancer* or adenocarcinoma* or carcinoma* or tumo?r* or lesion*)):ti,ab.
3	or/1-2
4	high intensity focused ultrasound/
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.
18	17 and 20180301:3000.(dc).

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

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

ID	Search
#1	[mh "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, Cochrane Protocols
#10	#3 and #8 with Cochrane Library publication date from Feb 2018 to present, in Trials

B.2 – Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
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