



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

# Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Kapitel D)

Beratungsverfahren nach § 137e SGB V über eine  
Richtlinie zur Erprobung und zur Einstellung der  
Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung

**Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter  
Ultraschall zur Behandlung von Uterusmyomen**

Stand: 21. März 2024

Unterausschuss Methodenbewertung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)

### **Inhaltsverzeichnis zu Kapitel D**

- 1. Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen**
- 2. Übersicht der eingegangenen Einschätzungen**
- 3. Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger**
- 4. Beschlussentwurf, der in das Stellungnahmeverfahren zur Beratung einer Erprobungs-Richtlinie gegeben wurde**
- 5. Tragende Gründe, die in das Stellungnahmeverfahren zur Beratung einer Erprobungs-Richtlinie gegeben wurden**
- 6. Schriftliche Stellungnahmen**
- 7. Beschlussentwurf, der in das Stellungnahmeverfahren zur Einstellung der Beratungen über eine Erprobungs-Richtlinie gegeben wurde**
- 8. Tragende Gründe, die in das Stellungnahmeverfahren zur Einstellung der Beratungen über eine Erprobungs-Richtlinie gegeben wurden**
- 9. Schriftliche Stellungnahmen**
- 10. Wortprotokoll der Anhörung**

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls bei Leiomyomen des Uterus

### Hintergrund

Am 16. März 2017 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Ergebnis der Bewertung einer neuen Behandlungsmethode mit einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse gemäß § 137h Absatz 1 SGB V festgestellt, dass der Nutzen des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls (USg-HIFU) zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Die Gründe für die Entscheidung sind auf der Internetseite des G-BA abrufbar.<sup>1</sup>

Mit der vorgenannten Potenzialfeststellung hat der G-BA die Beratungen über die hier gegenständliche Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V aufgenommen. In dieser Richtlinie legt der G-BA die Eckpunkte einer klinischen Studie fest, die dazu dienen soll, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens des USg-HIFU bei Leiomyomen des Uterus zu gewinnen.

Die die Beratungen zur gegenständlichen Erprobungs-Richtlinie auslösende Potenzialfeststellung basiert jedoch allein auf den für die Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V von Krankenhäusern und Herstellern übermittelten und ggf. ergänzten Informationen. Die Prüfung, ob diese Informationen vollständig sind, wird derzeit im Rahmen einer systematischen Erfassung und Bewertung der Evidenz durchgeführt. Von diesem Prüfergebnis ist abhängig zu machen, ob die geplante Erprobung tatsächlich erforderlich ist. Der Verzicht auf eine Erprobung ist beispielsweise dann möglich, wenn der G-BA in der systematischen Überprüfung Kenntnis von zusätzlichen Informationen erlangt, aus denen hervorgeht, dass

- der Nutzen der o. g. Methode als hinreichend belegt anzusehen ist,
- sie kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie als schädlich oder unwirksam anzusehen ist, oder
- Studien laufen oder in Planung sind, welche geeignet sind, die zur Bewertung des Nutzens notwendigen Erkenntnisse zu generieren.

### Anforderungen an die Erprobung

Im Gesetz und in der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) sind Anforderungen definiert, die der G-BA bei der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie zu berücksichtigen hat.

So ist festgelegt, dass der G-BA in der Erprobungs-Richtlinie verschiedene Formen der Beteiligung vorzusehen hat. Während es notwendig sein kann, dass eine erforderliche Anzahl von

---

<sup>1</sup> Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2881/> (Zugriff am 6. April 2017).

Krankenhäusern an einer randomisierten, kontrollierten Studie teilnimmt, die den Nutzenbeleg erbringen soll, können – wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der vom G-BA vorgesehenen Studie zum Nutznachweis im engeren Sinne beteiligen und insoweit weitere Krankenhäuser insbesondere aus methodischen Gründen nicht an dieser Studie teilnehmen können – andere Krankenhäuser im Rahmen derselben Erprobung im Sinne einer Beobachtungsstudie flankierende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit liefern und damit ihrer Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung nachkommen (vgl. 2. Kapitel § 37 Absatz 7 VerfO).

Außerdem haben die Anforderungen an die Erprobung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu gewährleisten (§ 137h Absatz 4 Satz 6 SGB V).

Hinsichtlich der Dauer ist vorgegeben, dass die Erprobung in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen ist, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist (§ 137h Absatz 4 Satz 7 SGB V).

### **Ziele des Verfahrens zur Abgabe einer ersten Einschätzung**

In Ergänzung zur vorgenannten systematischen Überprüfung der Evidenz ist der G-BA zum einen daran interessiert, ob Ihnen ggf. Informationen vorliegen, die die Durchführung der Erprobung entbehrlich machen.

Vorbehaltlich der diesbezüglich noch ausstehenden Entscheidung, ruft der G-BA Sie zum anderen bereits jetzt dazu auf, auch eine erste Einschätzung zu den Eckpunkten der beiden vorbezeichneten Formen von Erprobungsstudien abzugeben. Dafür legt der G-BA seine ersten Überlegungen zu den Studieneckpunkten offen. Die Überlegungen basieren einerseits auf Vorschlägen zur Konzipierung der Erprobungsstudie des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und den Beratungen im G-BA.<sup>2</sup> Andererseits orientieren sich die Überlegungen an einer Erprobungs-Richtlinie des G-BA zu einer ähnlichen Methode.<sup>3</sup> Es werden sowohl Überlegungen zu den Eckpunkten der Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll, als auch der Studie zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie dargelegt. Bitte beziehen Sie bei Ihren Einschätzungen auch die Anforderungen an die Erprobung (Berücksichtigung der Versorgungsrealität und Abschluss der Erprobung in der Regel in zwei Jahren) mit ein.

### **Praktische Hinweise zur Abgabe einer ersten Einschätzung**

Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen. Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (s. Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

---

<sup>2</sup> IQWiG-Berichte – Nr. 481, <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/h16-02b-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-beim-leiomyom-des-uterus-bewertungen-gemass-137h-sgb-v.7716.html> (Zugriff am 6. April 2017)

<sup>3</sup> Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2810/> (Zugriff am:6. April 2017)

# Fragebogen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## I. Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

## II. Fragen zur Erforderlichkeit der Erprobung

Frage	Einschätzung
Kennen Sie zusätzliche Informationen, die für die Bewertung des Nutzens oder des Potenzials des USg-HIFU bei Leiomyomen des Uterus relevant sind und die der G-BA nicht in die Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V <sup>1</sup> einbezogen hat? Falls ja, welche?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Kennen Sie laufende oder geplante Studien, welche geeignet sind, die zur Bewertung des Nutzens der Methode notwendigen Erkenntnisse zu generieren? Falls ja, welche?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Kennen Sie andere Gründe, aus denen die Erprobung nicht erforderlich ist? Falls ja, welche?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.



### III. Fragen zur Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll

Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Fragestellung</b>	
Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen (Population) die USg-HIFU (Intervention) im Vergleich zur Myomektomie (Vergleich) patientenrelevante Vorteile bietet, indem sie bei gleichwertiger Symptomlinderung die Belastungen durch die Therapie vermindert, so dass der Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode zulässig ist.	Stimmen Sie mit der Definition der Fragestellung überein? Wenn nicht, was ist die aus Ihrer Sicht relevante Fragestellung und warum?
<b>Population</b>	
In die Erprobungsstudie sollen nur Frauen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen, die auf dem Symptom Severity Score (SSS) des Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire (UFS-QoL) mindestens einen Punktwert von 40 erzielen, eingeschlossen werden. Die maximale Zahl der therapiebedürftigen Myome und das maximale Gesamt-Myom-Volumen sind zu definieren. Die Frauen müssen sowohl für eine Behandlung mit USg-HIFU als auch für eine Myomektomie geeignet sein. Der Einfluss der medikamentösen Vorbehandlung soll bei der Studienplanung berücksichtigt werden.	Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation? Wenn nicht, wie sollte die Studienpopulation definiert werden und warum?
<i>ergänzende Frage:</i> Sind Ihnen andere Erhebungsinstrumente als der SSS bezüglich der Lebensqualität bekannt, welche in diesem Studiendesign verwendet werden könnten?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
<b>Intervention und Vergleichsintervention</b>	
Die Studienbehandlung (Intervention) ist der USg-HIFU.	Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zur Intervention überein? Wenn nein, wie würden Sie die Intervention definieren und warum?
Die angemessene Vergleichsintervention ist die offen chirurgische oder die laparoskopische Myomektomie.	Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zur Vergleichsintervention überein? Wenn nein, wie würden Sie die Vergleichsintervention definieren und warum?



Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Endpunkt (primär)</b>	
<p>Primärer Endpunkt ist die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten. Für die Erhebung dieses Endpunkts sind möglichst eindeutige Kriterien festzulegen; sofern vorhanden sind validierte Erhebungsinstrumente anzuwenden. Als ko-primärer Endpunkt (idealerweise im Sinne einer hierarchisch geordneten Hypothesentestung) soll die Symptom schwere anhand der SSS des UFS-QoL getestet werden; hierbei ist die Nichtunterlegenheit maßgeblich.</p>	<p>Sind die Überlegungen des G-BA zum primären Endpunkt angemessen? Falls nein, was ist aus Ihrer Sicht ein geeigneter primäre Endpunkt für die Erprobungsstudie und warum?</p>
<b>Endpunkte (sekundär)</b>	
<p>Als sekundäre Endpunkte sind die Krankenhausverweildauer, der Schmerz, unerwünschte Ereignisse, die Anzahl an Reinterventionen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, sexualitätsbezogene Parameter und die Anzahl von Schwangerschaften und Lebendgeburten zu erfassen.</p>	<p>Hat der G-BA angemessene sekundären Endpunkte benannt? Falls nein, welche sekundäre Endpunkte sollten ergänzend in der Erprobungsstudie untersucht werden und warum?</p>
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum/ Zeitrahmen der gesamten Studiendurchführung/ erforderliche Anzahl von Studienzentren</b>	
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. Im Studienkonzept sind wirksame Maßnahmen für eine erfolgreiche Rekrutierung zu benennen. Darüber hinaus ist im Studienkonzept ein geeigneter Zeitpunkt nach Anlaufen der Studie festzulegen, an dem der Rekrutierungsverlauf eine Bewertung erfährt. Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.</p>	<p>Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden und warum?</p>
<p>Die Personen, die die Endpunkte erheben, müssen vollständig gegen die Intervention verblindet sein.</p>	<p>Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zur Verblindung überein? Falls nein, welche Vorgaben sollten diesbezüglich definiert werden und warum?</p>
<p>Bei Studieneinschluss sind insbesondere die Ausgangswerte der Endpunktparameter und die Charakteristika der Patientenpopulation zu erfassen. Weitere Messzeitpunkte sind a priori festzulegen; dabei ist eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit zu gewährleisten, um so eine Aussage über eine hinreichende Langzeitwirkung der Intervention, insbesondere hinsichtlich der Symptom schwere und der notwendigen Reinterventionen zu ermöglichen.</p>	<p>Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zur Nachbeobachtungszeit überein? Falls nein, welche Vorgaben sollten diesbezüglich definiert werden und warum? Welche Nachbeobachtungszeit wäre in Anbetracht der engen gesetzlichen Zeitvorgaben von zwei Jahren zur Gesamtstudiendauer nach SGB V sinnvoll?</p>
<p><i>ergänzende Fragen:</i> Welche Maßnahmen wären erforderlich um eine</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>



<b>Überlegungen und Fragen des G-BA</b>	<b>Einschätzung</b>
<p>hochwertige Studie innerhalb von zwei Jahren durchzuführen? Wie viele Einrichtungen/ Studienzentren würden dafür voraussichtlich benötigt? Für wie hoch schätzen Sie die Zahl der Einrichtungen in Deutschland, die prinzipiell aufgrund der Verfügbarkeit der Methode für die Studienteilnahme in Frage kommen könnten?</p> <p>Wie hoch schätzen Sie die Zahl an Patientinnen in Deutschland, die prinzipiell unter Berücksichtigung der gewählten Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie geeignet sind?</p>	
<b>Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität</b>	
<p>Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<b>Versorgungsrealität/ Ergänzende Aspekte</b>	
<p>Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>
<p>Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>



#### **IV. Fragen zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie**

<b>Überlegungen und Fragen des G-BA</b>	<b>Einschätzung</b>
<b>Population</b>	
<p>In die Studie sollen nur Frauen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen eingeschlossen werden. Die Frauen müssen für eine Behandlung mit USg-HIFU geeignet sein.</p> <p>Die Population umfasst Patientinnen, die mit der Methode behandelt werden, aber nicht im RCT teilnehmen.</p>	<p>Ist dies die aus Ihrer Sicht treffende Beschreibung der Studienpopulation? Wenn nicht, wie sollte die Studienpopulation definiert werden und warum?</p>
<b>Intervention</b>	
<p>Die Studienbehandlung (Intervention) ist der USg-HIFU.</p>	<p>Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zur Intervention überein? Wenn nein, wie würden Sie die Intervention definieren und warum?</p>
<b>Dokumentationsparameter</b>	
<p>Folgende Parameter sind zu erfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Symptomschwere, erhoben anhand der SSS des UFS-QoL,</li><li>– Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten</li><li>– Krankenhausverweildauer,</li><li>– Schmerz,</li><li>– unerwünschte Ereignisse,</li><li>– Anzahl an Reinterventionen,</li><li>– gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li><li>– sexualitätsbezogene Parameter und</li><li>– Anzahl von Schwangerschaften und Lebendgeburten.</li></ul> <p>Sofern vorhanden, sind validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.</p> <p>Als wesentliche Störvariablen sind zudem Alter, Komorbiditäten, sowie Myomtyp, -anzahl und -größe zu erfassen.</p>	<p>Welche Parameter sollten erhoben werden, um flankierende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit zu erhalten?</p>
<b>Studientyp</b>	
<p>Die Studie ist als prospektive, nicht-vergleichende Beobachtungsstudie durchzuführen.</p>	<p>Stimmen Sie mit den Überlegungen des G-BA zum Studientyp überein? Falls nein, welche Vorgaben zum Studientyp sollten definiert werden und warum?</p>



Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Ergänzende Aspekte</b>	
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

## **V. Studienkosten und Kostenbeteiligung**

Beruhet die technische Anwendung der Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, darf der G-BA einen Beschluss zur Erprobung nur dann fassen, wenn sich die Hersteller dieses Medizinprodukts oder Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter der Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, zuvor gegenüber dem G-BA bereit erklären, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung einschließlich derjenigen zur Erstellung des Studienprotokolls (sogenanntes Studienoverhead; im Folgenden: Overheadkosten) in angemessenem Umfang zu übernehmen (§ 137e Absatz 6 SGB V).

Im Falle der hier zu planenden Studie trifft es zu, dass die technische Anwendung der gegenständlichen Behandlungsmethode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht.

Der Kostenanteil ist als angemessen anzusehen, wenn die beteiligten Unternehmen jeweils den Anteil der Overheadkosten tragen, welcher auf die Untersuchung der Methode unter Verwendung der von ihnen hergestellten oder angebotenen Medizinprodukte entfällt. Zu diesem Anteil zählen bei Vergleichsstudien auch die (bei mehreren zu vergleichenden Methoden: anteiligen) Overheadkosten bezüglich der Untersuchung der Vergleichsintervention. Beteiligen sich mehrere Unternehmen an der Finanzierung einer Methode, deren technische Anwendung auf dem Einsatz desselben Medizinprodukts beruht, so werden die Overheadkosten nach gleichen Anteilen auf diese Beteiligten verteilt.

Die nach dieser Aufteilung grundsätzlich zu tragenden Kosten können, soweit sie nicht die Kosten zur Erstellung des Studienprotokolls betreffen, auf Antrag ermäßigt werden. Eine solche Ermäßigung ist vorgesehen zum einen für kleine und mittelständische Unternehmen und zum anderen für die Erprobung von Methoden, deren Anwendung auf seltene Erkrankungen beschränkt ist. Die Kostenanteile der übrigen beteiligten Unternehmen bleiben von einer danach verminderten Kostentragung unberührt.

<b>Erste Schätzung der Overheadkosten</b>		<b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b>
der Erprobungsstudie für den Nutzenbeleg	Aus den Daten einer Validierungsstudie zur UFS-QoL von Coyne et al. <sup>4</sup> lässt sich entnehmen, dass eine patientenrelevante Verbesserung im Sinne einer Minimal important Difference (MID) bei mindestens 25 Punkten liegen sollte. Daher wird der Endpunkt Symptomschwere als Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung von $\geq 25$ Punkten im SSS operationalisiert. In der angeführten Validierungsstudie wird berichtet, dass ca. 70 % der Patientinnen mit einer Myomektomie 12 Monate nach der Behandlung einen wie oben definierten Therapieerfolg erreichen. Zur Frage der Operationalisierung der Nichtunterlegenheit des USg-HIFU kann nicht auf eine empirisch	Schätzen Sie diese Kosten für realistisch ein? Mit welcher Kostenhöhe ist zu rechnen?

<sup>4</sup> Coyne KS, Margolis MK, Bradley LD, Guido R, Maxwell GL, Spies JB. Further validation of the uterine fibroid symptom and quality-of-life questionnaire. Value Health 2012; 15(1): 135-142.



Erste Schätzung der Overheadkosten		Wie lautet Ihre Einschätzung?
	<p>belegte Schwelle (beispielsweise aus Präferenzmessungen) zurückgegriffen werden. Für die Fallzahlplanung der Erprobungsstudie wird angenommen, dass nach einer USg-HIFU-Behandlung die Rate an Patientinnen mit einem Therapieerfolg (Verbesserung von <math>\geq 25</math> Punkten im SSS) höchstens um 15 Prozentpunkte geringer sein darf (gegriffene Größe).</p> <p>Für das einseitig formulierte Testproblem ergibt sich unter den üblichen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau 2,5 %, Power 90 %), dass circa 200 Patientinnen pro Studienarm benötigt werden, um nachweisen zu können, dass die Erfolgsrate der Interventionsgruppe höchstens 15 Prozentpunkte geringer als die der Kontrollgruppe ist.</p> <p>Die Studie führt zu einem Aufwand je Probandin, der als mittel bis hoch eingeschätzt wird.</p> <p>Es handelt sich um eine Studie mit mittlerer Größe (100 bis 500 Teilnehmerinnen) und mittleren bis hohen Aufwands, für die sich ein studienspezifischer Aufwand von etwa 4000 bis 5000 € je Teilnehmerin beziffern lässt.</p> <p>Bei Zugrundelegung der vorgenannten Annahmen ergibt sich eine Schätzung der Overheadkosten der Studie in Höhe von etwa <b>1,6 Millionen € bis 2 Millionen €</b></p>	
der flankierenden Beobachtungsstudie	<p>Der G-BA hat noch keine Schätzung der Studienkosten für die flankierende Beobachtungsstudie vorgenommen.</p>	<p>Wie hoch schätzen Sie die Kosten pro Patientin in der flankierenden Beobachtungsstudie ein? Wie hoch schätzen Sie ungefähr die Patientenzahl ein, die nicht im RCT, sondern im Rahmen der zeitgleichen laufenden flankierenden Beobachtungsstudie untersucht wird?</p>
	<p><i>ergänzende Fragen:</i> Mit welchen studienbedingten Mehrkosten durch die Begleitstudie (Stu-</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>



<b>Erste Schätzung der Overheadkosten</b>		<b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b>
	dienoverheadkosten) ist in Bezug auf die zu erhebenden flankierenden Daten zu rechnen (pro zusätzliches Studienzentrum oder pro zusätzlicher Patientin im Studienzentrum nach Abschluss der Rekrutierung für die eigentliche Erprobung)? Inwiefern sind diese Mehrkosten durch die gewonnenen zusätzlichen Erkenntnisse zu rechtfertigen?	

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls bei Leiomyomen des Uterus

### Hintergrund

Am 16. März 2017 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Ergebnis der Bewertung einer neuen Behandlungsmethode mit einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse gemäß § 137h Absatz 1 SGB V festgestellt, dass der Nutzen des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls (USg-HIFU) zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Die Gründe für die Entscheidung sind auf der Internetseite des G-BA abrufbar.<sup>1</sup>

Mit der vorgenannten Potenzialfeststellung hat der G-BA die Beratungen über die hier gegenständliche Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V aufgenommen. In dieser Richtlinie legt der G-BA die Eckpunkte einer klinischen Studie fest, die dazu dienen soll, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens des USg-HIFU bei Leiomyomen des Uterus zu gewinnen.

Die die Beratungen zur gegenständlichen Erprobungs-Richtlinie auslösende Potenzialfeststellung basiert jedoch allein auf den für die Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V von Krankenhäusern und Herstellern übermittelten und ggf. ergänzten Informationen. Die Prüfung, ob diese Informationen vollständig sind, wird derzeit im Rahmen einer systematischen Erfassung und Bewertung der Evidenz durchgeführt. Von diesem Prüfergebnis ist abhängig zu machen, ob die geplante Erprobung tatsächlich erforderlich ist. Der Verzicht auf eine Erprobung ist beispielsweise dann möglich, wenn der G-BA in der systematischen Überprüfung Kenntnis von zusätzlichen Informationen erlangt, aus denen hervorgeht, dass

- der Nutzen der o. g. Methode als hinreichend belegt anzusehen ist,
- sie kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie als schädlich oder unwirksam anzusehen ist, oder
- Studien laufen oder in Planung sind, welche geeignet sind, die zur Bewertung des Nutzens notwendigen Erkenntnisse zu generieren.

### Anforderungen an die Erprobung

Im Gesetz und in der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) sind Anforderungen definiert, die der G-BA bei der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie zu berücksichtigen hat.

So ist festgelegt, dass der G-BA in der Erprobungs-Richtlinie verschiedene Formen der Beteiligung vorzusehen hat. Während es notwendig sein kann, dass eine erforderliche Anzahl von

---

<sup>1</sup> Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2881/> (Zugriff am 6. April 2017).

Krankenhäusern an einer randomisierten, kontrollierten Studie teilnimmt, die den Nutzenbeleg erbringen soll, können – wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der vom G-BA vorgesehenen Studie zum Nutznachweis im engeren Sinne beteiligen und insoweit weitere Krankenhäuser insbesondere aus methodischen Gründen nicht an dieser Studie teilnehmen können – andere Krankenhäuser im Rahmen derselben Erprobung im Sinne einer Beobachtungsstudie flankierende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit liefern und damit ihrer Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung nachkommen (vgl. 2. Kapitel § 37 Absatz 7 Verfo).

Außerdem haben die Anforderungen an die Erprobung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu gewährleisten (§ 137h Absatz 4 Satz 6 SGB V).

Hinsichtlich der Dauer ist vorgegeben, dass die Erprobung in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen ist, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist (§ 137h Absatz 4 Satz 7 SGB V).

### **Ziele des Verfahrens zur Abgabe einer ersten Einschätzung**

In Ergänzung zur vorgenannten systematischen Überprüfung der Evidenz ist der G-BA zum einen daran interessiert, ob Ihnen ggf. Informationen vorliegen, die die Durchführung der Erprobung entbehrlich machen.

Vorbehaltlich der diesbezüglich noch ausstehenden Entscheidung, ruft der G-BA Sie zum anderen bereits jetzt dazu auf, auch eine erste Einschätzung zu den Eckpunkten der beiden vorbezeichneten Formen von Erprobungsstudien abzugeben. Dafür legt der G-BA seine ersten Überlegungen zu den Studieneckpunkten offen. Die Überlegungen basieren einerseits auf Vorschlägen zur Konzipierung der Erprobungsstudie des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und den Beratungen im G-BA.<sup>2</sup> Andererseits orientieren sich die Überlegungen an einer Erprobungs-Richtlinie des G-BA zu einer ähnlichen Methode.<sup>3</sup> Es werden sowohl Überlegungen zu den Eckpunkten der Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll, als auch der Studie zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie dargelegt. Bitte beziehen Sie bei Ihren Einschätzungen auch die Anforderungen an die Erprobung (Berücksichtigung der Versorgungsrealität und Abschluss der Erprobung in der Regel in zwei Jahren) mit ein.

### **Praktische Hinweise zur Abgabe einer ersten Einschätzung**

Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen. Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (s. Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

---

<sup>2</sup> IQWiG-Berichte – Nr. 481, <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/h16-02b-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-beim-leiomyom-des-uterus-bewertungen-gemass-137h-sgb-v.7716.html> (Zugriff am 6. April 2017)

<sup>3</sup> Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms, <https://www.g-ba.de/informationen/beschuesse/2810/> (Zugriff am:6. April 2017)

# Fragebogen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## I. Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Universitätsklinikum Frankfurt am Main

## II. Fragen zur Erforderlichkeit der Erprobung

Frage	Einschätzung
Kennen Sie zusätzliche Informationen, die für die Bewertung des Nutzens oder des Potenzials des USg-HIFU bei Leiomyomen des Uterus relevant sind und die der G-BA nicht in die Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V <sup>1</sup> einbezogen hat? Falls ja, welche?	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
Kennen Sie laufende oder geplante Studien, welche geeignet sind, die zur Bewertung des Nutzens der Methode notwendigen Erkenntnisse zu generieren? Falls ja, welche?	Der G-BA hat eine Erprobungs-Richtlinie zur „Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms“ beschlossen. Dieser Beschluss wurde vom BMG nicht beanstandet und tritt nach Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft. Die ultraschall gesteuerte HIFU stellt ein ähnliches Ablationsverfahren dar, lediglich die Steuerungsmethode unterscheidet sich.
Kennen Sie andere Gründe, aus denen die Erprobung nicht erforderlich ist? Falls ja, welche?	Die HIFU Ablationsmethode wird seit mehreren Jahren in anderen Ländern erfolgreich angewendet.

### III. Fragen zur Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll

Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Fragestellung</b>	
Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen (Population) die USg-HIFU (Intervention) im Vergleich zur Myomektomie (Vergleich) patientenrelevante Vorteile bietet, indem sie bei gleichwertiger Symptomlinderung die Belastungen durch die Therapie vermindert, so dass der Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode zulässig ist.	Ja
<b>Population</b>	
In die Erprobungsstudie sollen nur Frauen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen, die auf dem Symptom Severity Score (SSS) des Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire (UFS-QoL) mindestens einen Punktwert von 40 erzielen, eingeschlossen werden. Die maximale Zahl der therapiebedürftigen Myome und das maximale Gesamt-Myom-Volumen sind zu definieren. Die Frauen müssen sowohl für eine Behandlung mit USg-HIFU als auch für eine Myomektomie geeignet sein. Der Einfluss der medikamentösen Vorbehandlung soll bei der Studienplanung berücksichtigt werden.	Die Ein und Ausschlußkriterien sollen genau definiert werden. Möglichkeit des Studienarmwechsels sollte vorbehalten werden.
<i>ergänzende Frage:</i> Sind Ihnen andere Erhebungsinstrumente als der SSS bezüglich der Lebensqualität bekannt, welche in diesem Studiendesign verwendet werden könnten?	Kinderwunsch, Verwachsungen nach Therapie, Kosmetisches Ergebnis.
<b>Intervention und Vergleichsintervention</b>	
Die Studienbehandlung (Intervention) ist der USg-HIFU.	Ja
Die angemessene Vergleichsintervention ist die offen chirurgische oder die laparoskopische Myomektomie.	Ja, beide
<b>Endpunkt (primär)</b>	
Primärer Endpunkt ist die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten. Für die Erhebung dieses Endpunkts sind möglichst eindeutige Kriterien fest-	Primäre Endpunktkontrolle: Ergebnisse nach 3 Monaten



Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>zulegen; sofern vorhanden sind validierte Erhebungsinstrumente anzuwenden. Als ko-primärer Endpunkt (idealerweise im Sinne einer hierarchisch geordneten Hypothesentestung) soll die Symptom schwere anhand der SSS des UFS-QoL getestet werden; hierbei ist die Nichtunterlegenheit maßgeblich.</p>	
<b>Endpunkte (sekundär)</b>	
<p>Als sekundäre Endpunkte sind die Krankenhausverweildauer, der Schmerz, unerwünschte Ereignisse, die Anzahl an Reinterventionen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, sexualitätsbezogene Parameter und die Anzahl von Schwangerschaften und Lebendgeburten zu erfassen.</p>	Ja
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum/ Zeitrahmen der gesamten Studiendurchführung/ erforderliche Anzahl von Studienzentren</b>	
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. Im Studienkonzept sind wirksame Maßnahmen für eine erfolgreiche Rekrutierung zu benennen. Darüber hinaus ist im Studienkonzept ein geeigneter Zeitpunkt nach Anlaufen der Studie festzulegen, an dem der Rekrutierungsverlauf eine Bewertung erfährt. Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.</p>	Ja
<p>Die Personen, die die Endpunkte erheben, müssen vollständig gegen die Intervention verblindet sein.</p>	Die Patienten werden den Endpunkt bewerten, diese können nicht zur Intervention verblindet werden.
<p>Bei Studieneinschluss sind insbesondere die Ausgangswerte der Endpunktparameter und die Charakteristika der Patientenpopulation zu erfassen. Weitere Messzeitpunkte sind a priori festzulegen; dabei ist eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit zu gewährleisten, um so eine Aussage über eine hinreichende Langzeitwirkung der Intervention, insbesondere hinsichtlich der Symptom schwere und der notwendigen Reinterventionen zu ermöglichen.</p>	2 Jahre sind erstrebenswert.
<p><i>ergänzende Fragen:</i> Welche Maßnahmen wären erforderlich um eine hochwertige Studie innerhalb von zwei Jahren durchzuführen? Wie viele Einrichtungen/ Studienzentren würden dafür voraussichtlich benötigt? Für wie hoch schätzen Sie die Zahl der Einrichtungen in Deutschland, die prinzipiell aufgrund der Verfügbarkeit der Methode für die Studienteilnahme in</p>	<p>2 Zentren in Deutschland verfügen über das US gesteuerte HIFU-Gerät: die Universitätskliniken Frankfurt am Main und Bonn. Weitere europäische Zentren sind Mailand, Barcelona; Pleven (Bulgarien) und Oxford.</p> <p>20% der Frauen haben Myome, davon sind ca die Hälfte symptomatisch und</p>



Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
Frage kommen könnten? Wie hoch schätzen Sie die Zahl an Patientinnen in Deutschland, die prinzipiell unter Berücksichtigung der gewählten Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie geeignet sind?	therapiebedürftig.
<b>Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität</b>	
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen?	Vorhandensein eines US gesteuerten HIFU-Gerätes
<b>Versorgungsrealität/ Ergänzende Aspekte</b>	
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Ja
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Aus unserer Sicht wären 50 Frauen pro Studienarm angemesse.

#### **IV. Fragen zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie**

Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>	
<p>In die Studie sollen nur Frauen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen eingeschlossen werden. Die Frauen müssen für eine Behandlung mit USg-HIFU geeignet sein.</p> <p>Die Population umfasst Patientinnen, die mit der Methode behandelt werden, aber nicht im RCT teilnehmen.</p>	<p>Aus unserer Sicht sind Beobachtungsstudien nicht zwingend erforderlich, da ausreichende Vergleichsstudien aus dem Ausland vorliegen.</p>
<b>Intervention</b>	
<p>Die Studienbehandlung (Intervention) ist der USg-HIFU.</p>	<p>Ja</p>
<b>Dokumentationsparameter</b>	
<p>Folgende Parameter sind zu erfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Symptomschwere, erhoben anhand der SSS des UFS-QoL,</li> <li>– Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten</li> <li>– Krankenhausverweildauer,</li> <li>– Schmerz,</li> <li>– unerwünschte Ereignisse,</li> <li>– Anzahl an Reinterventionen,</li> <li>– gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>– sexualitätsbezogene Parameter und</li> <li>– Anzahl von Schwangerschaften und Lebendgeburten.</li> </ul> <p>Sofern vorhanden, sind validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.</p> <p>Als wesentliche Störvariablen sind zudem Alter, Komorbiditäten, sowie Myomtyp, -anzahl und –größe zu erfassen.</p>	<p>Ja</p>
<b>Studientyp</b>	
<p>Die Studie ist als prospektive, nicht-vergleichende Beobachtungsstudie durchzuführen.</p>	<p>Ja</p>
<b>Ergänzende Aspekte</b>	
<p>Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **V. Studienkosten und Kostenbeteiligung**

Beruhet die technische Anwendung der Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, darf der G-BA einen Beschluss zur Erprobung nur dann fassen, wenn sich die Hersteller dieses Medizinprodukts oder Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter der Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, zuvor gegenüber dem G-BA bereit erklären, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung einschließlich derjenigen zur Erstellung des Studienprotokolls (sogenanntes Studienoverhead; im Folgenden: Overheadkosten) in angemessenem Umfang zu übernehmen (§ 137e Absatz 6 SGB V).

Im Falle der hier zu planenden Studie trifft es zu, dass die technische Anwendung der gegenständlichen Behandlungsmethode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht.

Der Kostenanteil ist als angemessen anzusehen, wenn die beteiligten Unternehmen jeweils den Anteil der Overheadkosten tragen, welcher auf die Untersuchung der Methode unter Verwendung der von ihnen hergestellten oder angebotenen Medizinprodukte entfällt. Zu diesem Anteil zählen bei Vergleichsstudien auch die (bei mehreren zu vergleichenden Methoden: anteiligen) Overheadkosten bezüglich der Untersuchung der Vergleichsintervention. Beteiligen sich mehrere Unternehmen an der Finanzierung einer Methode, deren technische Anwendung auf dem Einsatz desselben Medizinprodukts beruht, so werden die Overheadkosten nach gleichen Anteilen auf diese Beteiligten verteilt.

Die nach dieser Aufteilung grundsätzlich zu tragenden Kosten können, soweit sie nicht die Kosten zur Erstellung des Studienprotokolls betreffen, auf Antrag ermäßigt werden. Eine solche Ermäßigung ist vorgesehen zum einen für kleine und mittelständische Unternehmen und zum anderen für die Erprobung von Methoden, deren Anwendung auf seltene Erkrankungen beschränkt ist. Die Kostenanteile der übrigen beteiligten Unternehmen bleiben von einer danach verminderten Kostentragung unberührt.

<b>Erste Schätzung der Overheadkosten</b>		<b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b>
der Erprobungsstudie für den Nutzenbeleg	Aus den Daten einer Validierungsstudie zur UFS-QoL von Coyne et al. <sup>4</sup> lässt sich entnehmen, dass eine patientenrelevante Verbesserung im Sinne einer Minimal important Difference (MID) bei mindestens 25 Punkten liegen sollte. Daher wird der Endpunkt Symptomschwere als Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung von $\geq 25$ Punkten im SSS operationalisiert. In der angeführten Validierungsstudie wird berichtet, dass ca. 70 % der Patientinnen mit einer Myomektomie 12 Monate nach der Behandlung einen wie oben definierten Therapieerfolg erreichen. Zur Frage der Operationalisierung der Nichtunterlegenheit des USg-HIFU kann nicht auf eine empirisch	Da die Methode sich nicht in der testphase befindet und bereits in anderen Ländern etabliert ist, schlagen wir ca 50 Patientinnen pro Studienarm vor.

<sup>4</sup> Coyne KS, Margolis MK, Bradley LD, Guido R, Maxwell GL, Spies JB. Further validation of the uterine fibroid symptom and quality-of-life questionnaire. Value Health 2012; 15(1): 135-142.



Erste Schätzung der Overheadkosten		Wie lautet Ihre Einschätzung?
	<p>belegte Schwelle (beispielsweise aus Präferenzmessungen) zurückgegriffen werden. Für die Fallzahlplanung der Erprobungsstudie wird angenommen, dass nach einer USg-HIFU-Behandlung die Rate an Patientinnen mit einem Therapieerfolg (Verbesserung von <math>\geq 25</math> Punkten im SSS) höchstens um 15 Prozentpunkte geringer sein darf (gegriffene Größe).</p> <p>Für das einseitig formulierte Testproblem ergibt sich unter den üblichen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau 2,5 %, Power 90 %), dass circa 200 Patientinnen pro Studienarm benötigt werden, um nachweisen zu können, dass die Erfolgsrate der Interventionsgruppe höchstens 15 Prozentpunkte geringer als die der Kontrollgruppe ist.</p> <p>Die Studie führt zu einem Aufwand je Probandin, der als mittel bis hoch eingeschätzt wird.</p> <p>Es handelt sich um eine Studie mit mittlerer Größe (100 bis 500 Teilnehmerinnen) und mittleren bis hohen Aufwands, für die sich ein studienspezifischer Aufwand von etwa 4000 bis 5000 € je Teilnehmerin beziffern lässt.</p> <p>Bei Zugrundelegung der vorgenannten Annahmen ergibt sich eine Schätzung der Overheadkosten der Studie in Höhe von etwa <b>1,6 Millionen € bis 2 Millionen €</b></p>	
der flankierenden Beobachtungsstudie	<p>Der G-BA hat noch keine Schätzung der Studienkosten für die flankierende Beobachtungsstudie vorgenommen.</p>	<p>Wie hoch schätzen Sie die Kosten pro Patientin in der flankierenden Beobachtungsstudie ein? Wie hoch schätzen Sie ungefähr die Patientenzahl ein, die nicht im RCT, sondern im Rahmen der zeitgleichen laufenden flankierenden Beobachtungsstudie untersucht wird?</p>
	<p><i>ergänzende Fragen:</i> Mit welchen studienbedingten Mehrkosten durch die Begleitstudie (Stu-</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>



<b>Erste Schätzung der Overheadkosten</b>		<b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b>
	dienoverheadkosten) ist in Bezug auf die zu erhebenden flankierenden Daten zu rechnen (pro zusätzliches Studienzentrum oder pro zusätzlicher Patientin im Studienzentrum nach Abschluss der Rekrutierung für die eigentliche Erprobung)? Inwiefern sind diese Mehrkosten durch die gewonnenen zusätzlichen Erkenntnisse zu rechtfertigen?	

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls bei Leiomyomen des Uterus

### Hintergrund

Am 16. März 2017 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Ergebnis der Bewertung einer neuen Behandlungsmethode mit einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse gemäß § 137h Absatz 1 SGB V festgestellt, dass der Nutzen des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls (USg-HIFU) zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Die Gründe für die Entscheidung sind auf der Internetseite des G-BA abrufbar.<sup>1</sup>

Mit der vorgenannten Potenzialfeststellung hat der G-BA die Beratungen über die hier gegenständliche Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V aufgenommen. In dieser Richtlinie legt der G-BA die Eckpunkte einer klinischen Studie fest, die dazu dienen soll, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens des USg-HIFU bei Leiomyomen des Uterus zu gewinnen.

Die die Beratungen zur gegenständlichen Erprobungs-Richtlinie auslösende Potenzialfeststellung basiert jedoch allein auf den für die Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V von Krankenhäusern und Herstellern übermittelten und ggf. ergänzten Informationen. Die Prüfung, ob diese Informationen vollständig sind, wird derzeit im Rahmen einer systematischen Erfassung und Bewertung der Evidenz durchgeführt. Von diesem Prüfergebnis ist abhängig zu machen, ob die geplante Erprobung tatsächlich erforderlich ist. Der Verzicht auf eine Erprobung ist beispielsweise dann möglich, wenn der G-BA in der systematischen Überprüfung Kenntnis von zusätzlichen Informationen erlangt, aus denen hervorgeht, dass

- der Nutzen der o. g. Methode als hinreichend belegt anzusehen ist,
- sie kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie als schädlich oder unwirksam anzusehen ist, oder
- Studien laufen oder in Planung sind, welche geeignet sind, die zur Bewertung des Nutzens notwendigen Erkenntnisse zu generieren.

### Anforderungen an die Erprobung

Im Gesetz und in der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) sind Anforderungen definiert, die der G-BA bei der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie zu berücksichtigen hat.

So ist festgelegt, dass der G-BA in der Erprobungs-Richtlinie verschiedene Formen der Beteiligung vorzusehen hat. Während es notwendig sein kann, dass eine erforderliche Anzahl von

---

<sup>1</sup> Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2881/> (Zugriff am 6. April 2017).

Krankenhäusern an einer randomisierten, kontrollierten Studie teilnimmt, die den Nutzenbeleg erbringen soll, können – wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der vom G-BA vorgesehenen Studie zum Nutznachweis im engeren Sinne beteiligen und insoweit weitere Krankenhäuser insbesondere aus methodischen Gründen nicht an dieser Studie teilnehmen können – andere Krankenhäuser im Rahmen derselben Erprobung im Sinne einer Beobachtungsstudie flankierende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit liefern und damit ihrer Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung nachkommen (vgl. 2. Kapitel § 37 Absatz 7 Verfo).

Außerdem haben die Anforderungen an die Erprobung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu gewährleisten (§ 137h Absatz 4 Satz 6 SGB V).

Hinsichtlich der Dauer ist vorgegeben, dass die Erprobung in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen ist, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist (§ 137h Absatz 4 Satz 7 SGB V).

### **Ziele des Verfahrens zur Abgabe einer ersten Einschätzung**

In Ergänzung zur vorgenannten systematischen Überprüfung der Evidenz ist der G-BA zum einen daran interessiert, ob Ihnen ggf. Informationen vorliegen, die die Durchführung der Erprobung entbehrlich machen.

Vorbehaltlich der diesbezüglich noch ausstehenden Entscheidung, ruft der G-BA Sie zum anderen bereits jetzt dazu auf, auch eine erste Einschätzung zu den Eckpunkten der beiden vorbezeichneten Formen von Erprobungsstudien abzugeben. Dafür legt der G-BA seine ersten Überlegungen zu den Studieneckpunkten offen. Die Überlegungen basieren einerseits auf Vorschlägen zur Konzipierung der Erprobungsstudie des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und den Beratungen im G-BA.<sup>2</sup> Andererseits orientieren sich die Überlegungen an einer Erprobungs-Richtlinie des G-BA zu einer ähnlichen Methode.<sup>3</sup> Es werden sowohl Überlegungen zu den Eckpunkten der Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll, als auch der Studie zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie dargelegt. Bitte beziehen Sie bei Ihren Einschätzungen auch die Anforderungen an die Erprobung (Berücksichtigung der Versorgungsrealität und Abschluss der Erprobung in der Regel in zwei Jahren) mit ein.

### **Praktische Hinweise zur Abgabe einer ersten Einschätzung**

Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen. Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (s. Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

---

<sup>2</sup> IQWiG-Berichte – Nr. 481, <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/h16-02b-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-beim-leiomyom-des-uterus-bewertungen-gemass-137h-sgb-v.7716.html> (Zugriff am 6. April 2017)

<sup>3</sup> Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms, <https://www.g-ba.de/informationen/beschuesse/2810/> (Zugriff am:6. April 2017)

# Fragebogen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## I. Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR)  
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)

## II. Fragen zur Erforderlichkeit der Erprobung

Frage	Einschätzung
Kennen Sie zusätzliche Informationen, die für die Bewertung des Nutzens oder des Potenzials des USg-HIFU bei Leiomyomen des Uterus relevant sind und die der G-BA nicht in die Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V <sup>1</sup> einbezogen hat? Falls ja, welche?	1.) Das Verfahren wurde in anderen Ländern Ultraschall-gesteuert, bei uns MRT-gesteuert seit Jahren bei mehreren tausend Patient angewendet und von vielen gesetzlichen und privaten Krankenkassen anerkannt (z.B. Techniker, AOK München). Die Therapie mit HIFU ist bei beiden Verfahren in etwa gleich.  2.) Neben symptomatischen Myomen gibt es auch solche, die eine Schwangerschaft behindern / verhindern.
Kennen Sie laufende oder geplante Studien, welche geeignet sind, die zur Bewertung des Nutzens der Methode notwendigen Erkenntnisse zu generieren? Falls ja, welche?	Ggf. die über ambulante MRT-gesteuerte HIFU aus Dachau / Frankfurt-Hoechst / Köln etc.
Kennen Sie andere Gründe, aus denen die Erprobung nicht erforderlich ist? Falls ja, welche?	nein

### **III. Fragen zur Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll**

<b>Überlegungen und Fragen des G-BA</b>	<b>Einschätzung</b>
<b>Fragestellung</b>	
Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen (Population) die USg-HIFU (Intervention) im Vergleich zur Myomektomie (Vergleich) patientenrelevante Vorteile bietet, indem sie bei gleichwertiger Symptomlinderung die Belastungen durch die Therapie vermindert, so dass der Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode zulässig ist.	Im Prinzip ja, aber was ist mit Pat. nach vorausgegangener Myomektomie oder solchen mit abdominellen Verwachsungen?  Was ist mit Pat. mit unerfülltem Kinderwunsch?
<b>Population</b>	
In die Erprobungsstudie sollen nur Frauen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen, die auf dem Symptom Severity Score (SSS) des Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire (UFS-QoL) mindestens einen Punktwert von 40 erzielen, eingeschlossen werden. Die maximale Zahl der therapiebedürftigen Myome und das maximale Gesamt-Myom-Volumen sind zu definieren. Die Frauen müssen sowohl für eine Behandlung mit USg-HIFU als auch für eine Myomektomie geeignet sein. Der Einfluss der medikamentösen Vorbehandlung soll bei der Studienplanung berücksichtigt werden.	Genauere Ein- und Ausschlusskriterien müssen festgelegt werden, es gibt sicherlich Pat., für die nur eines der Verfahren in Betracht kommt. Ebenso die medikamentöse Vorbehandlung; was ist mit Esmya-Therapie?
<i>ergänzende Frage:</i> Sind Ihnen andere Erhebungsinstrumente als der SSS bezüglich der Lebensqualität bekannt, welche in diesem Studiendesign verwendet werden könnten?	Erfassung der unerwünschten Nebenwirkungen (AE), Krankenhausaufenthaltsdauer, Lebensqualität, Kosten, Patientenzufriedenheit
<b>Intervention und Vergleichsintervention</b>	
Die Studienbehandlung (Intervention) ist der USg-HIFU.	ja
Die angemessene Vergleichsintervention ist die offen chirurgische oder die laparoskopische Myomektomie.	ja
<b>Endpunkt (primär)</b>	
Primärer Endpunkt ist die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten. Für die Erhebung dieses Endpunkts sind möglichst eindeutige Kriterien fest-	Was soll das sein: Zeit bis zur Rückkehr der normalen Aktivität? Wie wäre es mit: Symptom- bzw. Blutungskontrolle nach



Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>zulegen; sofern vorhanden sind validierte Erhebungsinstrumente anzuwenden. Als ko-primärer Endpunkt (idealerweise im Sinne einer hierarchisch geordneten Hypothesentestung) soll die Symptom schwere anhand der SSS des UFS-QoL getestet werden; hierbei ist die Nichtunterlegenheit maßgeblich.</p>	<p>3-6 Monaten? Es ist klar, dass HIFU Wochen bis Monate braucht, bis die Myome kleiner werden.</p>
<b>Endpunkte (sekundär)</b>	
<p>Als sekundäre Endpunkte sind die Krankenhausverweildauer, der Schmerz, unerwünschte Ereignisse, die Anzahl an Reinterventionen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, sexualitätsbezogene Parameter und die Anzahl von Schwangerschaften und Lebendgeburten zu erfassen.</p>	<p>Jain Zahl der Schwangerschaften: wie lang soll der Beobachtungszeitraum sein? Was sollen Anzahl der Reinterventionen? Geplant ist doch jeweils nur ein Eingriff. Was ist mit Wechsel des Studienarms??</p>
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum/ Zeitrahmen der gesamten Studiendurchführung/ erforderliche Anzahl von Studienzentren</b>	
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. Im Studienkonzept sind wirksame Maßnahmen für eine erfolgreiche Rekrutierung zu benennen. Darüber hinaus ist im Studienkonzept ein geeigneter Zeitpunkt nach Anlaufen der Studie festzulegen, an dem der Rekrutierungsverlauf eine Bewertung erfährt. Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.</p>	<p>ja</p>
<p>Die Personen, die die Endpunkte erheben, müssen vollständig gegen die Intervention verblindet sein.</p>	<p>Kaum machbar: die Pat. geben ihre Symptome selber an und die wissen ja wohl, wie sie behandelt wurden</p>
<p>Bei Studieneinschluss sind insbesondere die Ausgangswerte der Endpunktparameter und die Charakteristika der Patientenpopulation zu erfassen. Weitere Messzeitpunkte sind a priori festzulegen; dabei ist eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit zu gewährleisten, um so eine Aussage über eine hinreichende Langzeitwirkung der Intervention, insbesondere hinsichtlich der Symptom schwere und der notwendigen Reinterventionen zu ermöglichen.</p>	<p>Zwei Jahre scheinen sinnvoll</p>
<p><i>ergänzende Fragen:</i> Welche Maßnahmen wären erforderlich um eine hochwertige Studie innerhalb von zwei Jahren durchzuführen? Wie viele Einrichtungen/ Studienzentren würden dafür voraussichtlich benötigt? Für wie hoch schätzen Sie die Zahl der Einrichtungen</p>	<p>Es gibt in Deutschland nur wenige Einrichtungen (n&lt;10). Zu überlegen wäre daher ggf. eine internationale europäische Studie. Maßnahmen: Erstellung Studienprotokoll, Ethikantrag etc.</p>



<b>Überlegungen und Fragen des G-BA</b>	<b>Einschätzung</b>
<p>in Deutschland, die prinzipiell aufgrund der Verfügbarkeit der Methode für die Studienteilnahme in Frage kommen könnten?</p> <p>Wie hoch schätzen Sie die Zahl an Patientinnen in Deutschland, die prinzipiell unter Berücksichtigung der gewählten Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie geeignet sind?</p>	<p>Geschätzte Patientenzahl in Deutschland: 80.000 (20% der Frauen haben ein Myom)</p>
<b>Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität</b>	
<p>Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen?</p>	<p>Es muss eine Einrichtung sein, in der ein sonographische-gesteuertes HIFU Gerät zur Verfügung steht; derzeit gibt es in Deutschland nur wenige Einrichtungen.</p>
<b>Versorgungsrealität/ Ergänzende Aspekte</b>	
<p>Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?</p>	<p>Ja; m.E. müssten 100 Pat. pro Studienarm reichen</p>
<p>Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.</p>	<p><a href="#">Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</a></p>

#### IV. Fragen zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie

Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>	
<p>In die Studie sollen nur Frauen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen eingeschlossen werden. Die Frauen müssen für eine Behandlung mit USg-HIFU geeignet sein.</p> <p>Die Population umfasst Patientinnen, die mit der Methode behandelt werden, aber nicht im RCT teilnehmen.</p>	<p>Ja, aber nicht zwingend erforderlich (s. II): Das Verfahren wurde in anderen Ländern Ultraschall-gesteuert, bei uns MRT-gesteuert seit Jahren bei mehreren tausend Patient angewendet und von vielen gesetzlichen und privaten Krankenkassen anerkannt (z.B. Techniker, AOK München). Die Therapie mit HIFU ist bei beiden Verfahren in etwa gleich.</p> <p>Die Einschlusskriterien sind sehr „weich“ formuliert, müßten genau definiert sein</p>
<b>Intervention</b>	
Die Studienbehandlung (Intervention) ist der USg-HIFU.	ja
<b>Dokumentationsparameter</b>	
<p>Folgende Parameter sind zu erfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Symptomschwere, erhoben anhand der SSS des UFS-QoL,</li> <li>– Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten</li> <li>– Krankenhausverweildauer,</li> <li>– Schmerz,</li> <li>– unerwünschte Ereignisse,</li> <li>– Anzahl an Reinterventionen,</li> <li>– gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>– sexualitätsbezogene Parameter und</li> <li>– Anzahl von Schwangerschaften und Lebendgeburten.</li> </ul> <p>Sofern vorhanden, sind validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.</p> <p>Als wesentliche Störvariablen sind zudem Alter, Komorbiditäten, sowie Myomtyp, -anzahl und –größe zu erfassen.</p>	<p>Was soll das sein: Zeit bis zur Rückkehr der normalen Aktivität? Wie wäre es mit: Symptom- bzw. Blutungskontrolle nach 3-6 Monaten? Es ist klar, dass HIFU Wochen bis Monate braucht, bis die Myome kleiner werden. Oder mit lokaler Wachstumskontrolle in Bildgebung (MRT)?</p>
<b>Studientyp</b>	
Die Studie ist als prospektive, nicht-vergleichende Beobachtungsstudie durchzuführen.	ja



<b>Überlegungen und Fragen des G-BA</b>	<b>Einschätzung</b>
<b>Ergänzende Aspekte</b>	
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

## **V. Studienkosten und Kostenbeteiligung**

Beruhet die technische Anwendung der Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, darf der G-BA einen Beschluss zur Erprobung nur dann fassen, wenn sich die Hersteller dieses Medizinprodukts oder Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter der Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, zuvor gegenüber dem G-BA bereit erklären, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung einschließlich derjenigen zur Erstellung des Studienprotokolls (sogenanntes Studienoverhead; im Folgenden: Overheadkosten) in angemessenem Umfang zu übernehmen (§ 137e Absatz 6 SGB V).

Im Falle der hier zu planenden Studie trifft es zu, dass die technische Anwendung der gegenständlichen Behandlungsmethode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht.

Der Kostenanteil ist als angemessen anzusehen, wenn die beteiligten Unternehmen jeweils den Anteil der Overheadkosten tragen, welcher auf die Untersuchung der Methode unter Verwendung der von ihnen hergestellten oder angebotenen Medizinprodukte entfällt. Zu diesem Anteil zählen bei Vergleichsstudien auch die (bei mehreren zu vergleichenden Methoden: anteiligen) Overheadkosten bezüglich der Untersuchung der Vergleichsintervention. Beteiligen sich mehrere Unternehmen an der Finanzierung einer Methode, deren technische Anwendung auf dem Einsatz desselben Medizinprodukts beruht, so werden die Overheadkosten nach gleichen Anteilen auf diese Beteiligten verteilt.

Die nach dieser Aufteilung grundsätzlich zu tragenden Kosten können, soweit sie nicht die Kosten zur Erstellung des Studienprotokolls betreffen, auf Antrag ermäßigt werden. Eine solche Ermäßigung ist vorgesehen zum einen für kleine und mittelständische Unternehmen und zum anderen für die Erprobung von Methoden, deren Anwendung auf seltene Erkrankungen beschränkt ist. Die Kostenanteile der übrigen beteiligten Unternehmen bleiben von einer danach verminderten Kostentragung unberührt.

<b>Erste Schätzung der Overheadkosten</b>		<b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b>
der Erprobungsstudie für den Nutzenbeleg	Aus den Daten einer Validierungsstudie zur UFS-QoL von Coyne et al. <sup>4</sup> lässt sich entnehmen, dass eine patientenrelevante Verbesserung im Sinne einer Minimal important Difference (MID) bei mindestens 25 Punkten liegen sollte. Daher wird der Endpunkt Symptomschwere als Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung von $\geq 25$ Punkten im SSS operationalisiert. In der angeführten Validierungsstudie wird berichtet, dass ca. 70 % der Patientinnen mit einer Myomektomie 12 Monate nach der Behandlung einen wie oben definierten Therapieerfolg erreichen. Zur Frage der Operationalisierung der Nichtunterlegenheit des USg-HIFU kann nicht auf eine empirisch	Die Einschätzung ist realistisch.

<sup>4</sup> Coyne KS, Margolis MK, Bradley LD, Guido R, Maxwell GL, Spies JB. Further validation of the uterine fibroid symptom and quality-of-life questionnaire. Value Health 2012; 15(1): 135-142.



Erste Schätzung der Overheadkosten		Wie lautet Ihre Einschätzung?
	<p>belegte Schwelle (beispielsweise aus Präferenzmessungen) zurückgegriffen werden. Für die Fallzahlplanung der Erprobungsstudie wird angenommen, dass nach einer USg-HIFU-Behandlung die Rate an Patientinnen mit einem Therapieerfolg (Verbesserung von <math>\geq 25</math> Punkten im SSS) höchstens um 15 Prozentpunkte geringer sein darf (gegriffene Größe).</p> <p>Für das einseitig formulierte Testproblem ergibt sich unter den üblichen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau 2,5 %, Power 90 %), dass circa 200 Patientinnen pro Studienarm benötigt werden, um nachweisen zu können, dass die Erfolgsrate der Interventionsgruppe höchstens 15 Prozentpunkte geringer als die der Kontrollgruppe ist.</p> <p>Die Studie führt zu einem Aufwand je Probandin, der als mittel bis hoch eingeschätzt wird.</p> <p>Es handelt sich um eine Studie mit mittlerer Größe (100 bis 500 Teilnehmerinnen) und mittleren bis hohen Aufwands, für die sich ein studienspezifischer Aufwand von etwa 4000 bis 5000 € je Teilnehmerin beziffern lässt.</p> <p>Bei Zugrundelegung der vorgenannten Annahmen ergibt sich eine Schätzung der Overheadkosten der Studie in Höhe von etwa <b>1,6 Millionen € bis 2 Millionen €</b>.</p>	<p>Sind 200 Pat. pro Studienarm für zu hoch? Ggf. 100. Zumindest sollte eine Zwischenauswertung nach 50 und 100 Pat. erfolgen</p>
der flankierenden Beobachtungsstudie	<p>Der G-BA hat noch keine Schätzung der Studienkosten für die flankierende Beobachtungsstudie vorgenommen.</p>	<p>Ca. 3500 Euro pro Pat..</p>
	<p><i>ergänzende Fragen:</i></p> <p>Mit welchen studienbedingten Mehrkosten durch die Begleitstudie (Studienoverheadkosten) ist in Bezug auf die zu erhebenden flankierenden Daten zu rechnen (pro zusätzliches Studienzentrum oder pro zusätzlicher Patientin im Studienzentrum nach Abschluss der Rekrutierung für</p>	<p>Die Mehrkosten sind überschaubar. Der Erkenntnisgewinn hoch.</p>



<b>Erste Schätzung der Overheadkosten</b>		<b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b>
	die eigentliche Erprobung)? Inwiefern sind diese Mehrkosten durch die gewonnenen zusätzlichen Erkenntnisse zu rechtfertigen?	

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls bei Leiomyomen des Uterus

### Hintergrund

Am 16. März 2017 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Ergebnis der Bewertung einer neuen Behandlungsmethode mit einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse gemäß § 137h Absatz 1 SGB V festgestellt, dass der Nutzen des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls (USg-HIFU) zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Die Gründe für die Entscheidung sind auf der Internetseite des G-BA abrufbar.<sup>1</sup>

Mit der vorgenannten Potenzialfeststellung hat der G-BA die Beratungen über die hier gegenständliche Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V aufgenommen. In dieser Richtlinie legt der G-BA die Eckpunkte einer klinischen Studie fest, die dazu dienen soll, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens des USg-HIFU bei Leiomyomen des Uterus zu gewinnen.

Die die Beratungen zur gegenständlichen Erprobungs-Richtlinie auslösende Potenzialfeststellung basiert jedoch allein auf den für die Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V von Krankenhäusern und Herstellern übermittelten und ggf. ergänzten Informationen. Die Prüfung, ob diese Informationen vollständig sind, wird derzeit im Rahmen einer systematischen Erfassung und Bewertung der Evidenz durchgeführt. Von diesem Prüfergebnis ist abhängig zu machen, ob die geplante Erprobung tatsächlich erforderlich ist. Der Verzicht auf eine Erprobung ist beispielsweise dann möglich, wenn der G-BA in der systematischen Überprüfung Kenntnis von zusätzlichen Informationen erlangt, aus denen hervorgeht, dass

- der Nutzen der o. g. Methode als hinreichend belegt anzusehen ist,
- sie kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie als schädlich oder unwirksam anzusehen ist, oder
- Studien laufen oder in Planung sind, welche geeignet sind, die zur Bewertung des Nutzens notwendigen Erkenntnisse zu generieren.

### Anforderungen an die Erprobung

Im Gesetz und in der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) sind Anforderungen definiert, die der G-BA bei der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie zu berücksichtigen hat.

So ist festgelegt, dass der G-BA in der Erprobungs-Richtlinie verschiedene Formen der Beteiligung vorzusehen hat. Während es notwendig sein kann, dass eine erforderliche Anzahl von

---

<sup>1</sup> Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2881/> (Zugriff am 6. April 2017).

Krankenhäusern an einer randomisierten, kontrollierten Studie teilnimmt, die den Nutzenbeleg erbringen soll, können – wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der vom G-BA vorgesehenen Studie zum Nutznachweis im engeren Sinne beteiligen und insoweit weitere Krankenhäuser insbesondere aus methodischen Gründen nicht an dieser Studie teilnehmen können – andere Krankenhäuser im Rahmen derselben Erprobung im Sinne einer Beobachtungsstudie flankierende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit liefern und damit ihrer Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung nachkommen (vgl. 2. Kapitel § 37 Absatz 7 Verfo).

Außerdem haben die Anforderungen an die Erprobung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu gewährleisten (§ 137h Absatz 4 Satz 6 SGB V).

Hinsichtlich der Dauer ist vorgegeben, dass die Erprobung in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen ist, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist (§ 137h Absatz 4 Satz 7 SGB V).

### **Ziele des Verfahrens zur Abgabe einer ersten Einschätzung**

In Ergänzung zur vorgenannten systematischen Überprüfung der Evidenz ist der G-BA zum einen daran interessiert, ob Ihnen ggf. Informationen vorliegen, die die Durchführung der Erprobung entbehrlich machen.

Vorbehaltlich der diesbezüglich noch ausstehenden Entscheidung, ruft der G-BA Sie zum anderen bereits jetzt dazu auf, auch eine erste Einschätzung zu den Eckpunkten der beiden vorbezeichneten Formen von Erprobungsstudien abzugeben. Dafür legt der G-BA seine ersten Überlegungen zu den Studieneckpunkten offen. Die Überlegungen basieren einerseits auf Vorschlägen zur Konzipierung der Erprobungsstudie des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und den Beratungen im G-BA.<sup>2</sup> Andererseits orientieren sich die Überlegungen an einer Erprobungs-Richtlinie des G-BA zu einer ähnlichen Methode.<sup>3</sup> Es werden sowohl Überlegungen zu den Eckpunkten der Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll, als auch der Studie zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie dargelegt. Bitte beziehen Sie bei Ihren Einschätzungen auch die Anforderungen an die Erprobung (Berücksichtigung der Versorgungsrealität und Abschluss der Erprobung in der Regel in zwei Jahren) mit ein.

### **Praktische Hinweise zur Abgabe einer ersten Einschätzung**

Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen. Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (s. Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

---

<sup>2</sup> IQWiG-Berichte – Nr. 481, <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/h16-02b-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-beim-leiomyom-des-uterus-bewertungen-gemass-137h-sgb-v.7716.html> (Zugriff am 6. April 2017)

<sup>3</sup> Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms, <https://www.g-ba.de/informationen/beschuesse/2810/> (Zugriff am:6. April 2017)

# Fragebogen

## I. Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Mitarbeiter der radiologischen Universitätsklinik Bonn

## II. Fragen zur Erforderlichkeit der Erprobung

Frage	Einschätzung
Kennen Sie zusätzliche Informationen, die für die Bewertung des Nutzens oder des Potenzials des USg-HIFU bei Leiomyomen des Uterus relevant sind und die der G-BA nicht in die Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V <sup>1</sup> einbezogen hat? Falls ja, welche?	1.) Gibt es das nicht seit langem in China und Korea? 2.) Was ist mit der Indikation unerfüllter Kinderwunsch?
Kennen Sie laufende oder geplante Studien, welche geeignet sind, die zur Bewertung des Nutzens der Methode notwendigen Erkenntnisse zu generieren? Falls ja, welche?	Studie zur ambulanten MRT-gesteuerte HIFU?
Kennen Sie andere Gründe, aus denen die Erprobung nicht erforderlich ist? Falls ja, welche?	nein

### III. Fragen zur Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll

Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Fragestellung</b>	
<p>Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen (Population) die USg-HIFU (Intervention) im Vergleich zur Myomektomie (Vergleich) patientenrelevante Vorteile bietet, indem sie bei gleichwertiger Symptomlinderung die Belastungen durch die Therapie vermindert, so dass der Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode zulässig ist.</p>	<p>unerfüllter Kinderwunsch?</p>
<b>Population</b>	
<p>In die Erprobungsstudie sollen nur Frauen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen, die auf dem Symptom Severity Score (SSS) des Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire (UFS-QoL) mindestens einen Punktwert von 40 erzielen, eingeschlossen werden. Die maximale Zahl der therapiebedürftigen Myome und das maximale Gesamt-Myom-Volumen sind zu definieren. Die Frauen müssen sowohl für eine Behandlung mit USg-HIFU als auch für eine Myomektomie geeignet sein. Der Einfluss der medikamentösen Vorbehandlung soll bei der Studienplanung berücksichtigt werden.</p>	<p>Wie ist die Vorbehandlung mit Esmya berücksichtigt?</p>
<p><i>ergänzende Frage:</i> Sind Ihnen andere Erhebungsinstrumente als der SSS bezüglich der Lebensqualität bekannt, welche in diesem Studiendesign verwendet werden könnten?</p>	<p>Patientenzufriedenheit, Erfassung der unerwünschten Nebenwirkungen (AE), Krankenhausaufenthaltsdauer, Lebensqualität, Kosten</p>
<b>Intervention und Vergleichsintervention</b>	
<p>Die Studienbehandlung (Intervention) ist der USg-HIFU.</p>	<p>ja</p>
<p>Die angemessene Vergleichsintervention ist die offen chirurgische oder die laparoskopische Myomektomie.</p>	<p>ja</p>
<b>Endpunkt (primär)</b>	
<p>Primärer Endpunkt ist die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten. Für die Erhebung dieses Endpunkts sind möglichst eindeutige Kriterien fest-</p>	<p>Zeit bis zur Rückkehr der normalen Aktivität macht keinen Sinn, da HIFU Zeit braucht, um zu wirken (ist aus zahllosen</p>



Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>zulegen; sofern vorhanden sind validierte Erhebungsinstrumente anzuwenden. Als ko-primärer Endpunkt (idealerweise im Sinne einer hierarchisch geordneten Hypothesentestung) soll die Symptom schwere anhand der SSS des UFS-QoL getestet werden; hierbei ist die Nichtunterlegenheit maßgeblich.</p>	<p>Studien bekannt). Besser wäre Symptom- bzw. Blutungskontrolle nach 3-6 Monaten?</p>
<b>Endpunkte (sekundär)</b>	
<p>Als sekundäre Endpunkte sind die Krankenhausverweildauer, der Schmerz, unerwünschte Ereignisse, die Anzahl an Reinterventionen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, sexualitätsbezogene Parameter und die Anzahl von Schwangerschaften und Lebendgeburten zu erfassen.</p>	<p>Anzahl der Schwangerschaften???? Wie lang soll der Beobachtungszeitraum sein? Anzahl der Re-Interventionen???? Die Zahl muss vorher definiert sein. Geplant ist doch jeweils nur ein Eingriff! Abr: ein Wechsel des Studienarms sollte möglich sein</p>
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum/ Zeitrahmen der gesamten Studiendurchführung/ erforderliche Anzahl von Studienzentren</b>	
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. Im Studienkonzept sind wirksame Maßnahmen für eine erfolgreiche Rekrutierung zu benennen. Darüber hinaus ist im Studienkonzept ein geeigneter Zeitpunkt nach Anlaufen der Studie festzulegen, an dem der Rekrutierungsverlauf eine Bewertung erfährt. Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.</p>	<p>ja</p>
<p>Die Personen, die die Endpunkte erheben, müssen vollständig gegen die Intervention verblindet sein.</p>	<p>Das wäre schön, wird aber nicht gehen</p>
<p>Bei Studieneinschluss sind insbesondere die Ausgangswerte der Endpunktparameter und die Charakteristika der Patientenpopulation zu erfassen. Weitere Messzeitpunkte sind a priori festzulegen; dabei ist eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit zu gewährleisten, um so eine Aussage über eine hinreichende Langzeitwirkung der Intervention, insbesondere hinsichtlich der Symptom schwere und der notwendigen Reinterventionen zu ermöglichen.</p>	<p>2 Jahre</p>
<p><i>ergänzende Fragen:</i> Welche Maßnahmen wären erforderlich um eine hochwertige Studie innerhalb von zwei Jahren durchzuführen? Wie viele Einrichtungen/ Studienzentren würden dafür voraussichtlich benötigt? Für wie hoch schätzen Sie die Zahl der Einrichtungen</p>	<p>Was wäre mit einer internationalen europäischen Studie, da es in Deutschland nur 2 Einrichtungen (Bonn und in letzter Zeit Frankfurt) gibt?</p>



<b>Überlegungen und Fragen des G-BA</b>	<b>Einschätzung</b>
<p>in Deutschland, die prinzipiell aufgrund der Verfügbarkeit der Methode für die Studienteilnahme in Frage kommen könnten?</p> <p>Wie hoch schätzen Sie die Zahl an Patientinnen in Deutschland, die prinzipiell unter Berücksichtigung der gewählten Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie geeignet sind?</p>	<p>Geschätzte Patientenzahl in Deutschland &gt; 10.000</p>
<b>Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität</b>	
<p>Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen?</p>	<p>sonographische-gesteuertes HIFU Gerät muss zur Verfügung stehen</p>
<b>Versorgungsrealität/ Ergänzende Aspekte</b>	
<p>Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?</p>	<p>Ja</p>
<p>Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

#### IV. Fragen zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie

Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>	
<p>In die Studie sollen nur Frauen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen eingeschlossen werden. Die Frauen müssen für eine Behandlung mit USg-HIFU geeignet sein.</p> <p>Die Population umfasst Patientinnen, die mit der Methode behandelt werden, aber nicht im RCT teilnehmen.</p>	<p>Gibt es das nicht seit langem in China und Korea?</p> <p>Die Einschlusskriterien müssen besser definiert sein</p>
<b>Intervention</b>	
Die Studienbehandlung (Intervention) ist der USg-HIFU.	ja
<b>Dokumentationsparameter</b>	
<p>Folgende Parameter sind zu erfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Symptomschwere, erhoben anhand der SSS des UFS-QoL,</li> <li>– Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten</li> <li>– Krankenhausverweildauer,</li> <li>– Schmerz,</li> <li>– unerwünschte Ereignisse,</li> <li>– Anzahl an Reinterventionen,</li> <li>– gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>– sexualitätsbezogene Parameter und</li> <li>– Anzahl von Schwangerschaften und Lebendgeburten.</li> </ul> <p>Sofern vorhanden, sind validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.</p> <p>Als wesentliche Störvariablen sind zudem Alter, Komorbiditäten, sowie Myomtyp, -anzahl und –größe zu erfassen.</p>	<p>Zeit bis zur Rückkehr der normalen Aktivität macht keinen Sinn, da HIFU Zeit braucht, um zu wirken (ist aus zahllosen Studien bekannt). Besser wäre Symptom- bzw. Blutungskontrolle nach 3-6 Monaten? Oder mit bildgebenden Befunden zur lokalen Wachstumskontrolle (MRT)?</p>
<b>Studientyp</b>	
Die Studie ist als prospektive, nicht-vergleichende Beobachtungsstudie durchzuführen.	ja
<b>Ergänzende Aspekte</b>	
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **V. Studienkosten und Kostenbeteiligung**

Beruhet die technische Anwendung der Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, darf der G-BA einen Beschluss zur Erprobung nur dann fassen, wenn sich die Hersteller dieses Medizinprodukts oder Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter der Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, zuvor gegenüber dem G-BA bereit erklären, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung einschließlich derjenigen zur Erstellung des Studienprotokolls (sogenanntes Studienoverhead; im Folgenden: Overheadkosten) in angemessenem Umfang zu übernehmen (§ 137e Absatz 6 SGB V).

Im Falle der hier zu planenden Studie trifft es zu, dass die technische Anwendung der gegenständlichen Behandlungsmethode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht.

Der Kostenanteil ist als angemessen anzusehen, wenn die beteiligten Unternehmen jeweils den Anteil der Overheadkosten tragen, welcher auf die Untersuchung der Methode unter Verwendung der von ihnen hergestellten oder angebotenen Medizinprodukte entfällt. Zu diesem Anteil zählen bei Vergleichsstudien auch die (bei mehreren zu vergleichenden Methoden: anteiligen) Overheadkosten bezüglich der Untersuchung der Vergleichsintervention. Beteiligen sich mehrere Unternehmen an der Finanzierung einer Methode, deren technische Anwendung auf dem Einsatz desselben Medizinprodukts beruht, so werden die Overheadkosten nach gleichen Anteilen auf diese Beteiligten verteilt.

Die nach dieser Aufteilung grundsätzlich zu tragenden Kosten können, soweit sie nicht die Kosten zur Erstellung des Studienprotokolls betreffen, auf Antrag ermäßigt werden. Eine solche Ermäßigung ist vorgesehen zum einen für kleine und mittelständische Unternehmen und zum anderen für die Erprobung von Methoden, deren Anwendung auf seltene Erkrankungen beschränkt ist. Die Kostenanteile der übrigen beteiligten Unternehmen bleiben von einer danach verminderten Kostentragung unberührt.

<b>Erste Schätzung der Overheadkosten</b>		<b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b>
der Erprobungsstudie für den Nutzenbeleg	Aus den Daten einer Validierungsstudie zur UFS-QoL von Coyne et al. <sup>4</sup> lässt sich entnehmen, dass eine patientenrelevante Verbesserung im Sinne einer Minimal important Difference (MID) bei mindestens 25 Punkten liegen sollte. Daher wird der Endpunkt Symptomschwere als Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung von $\geq 25$ Punkten im SSS operationalisiert. In der angeführten Validierungsstudie wird berichtet, dass ca. 70 % der Patientinnen mit einer Myomektomie 12 Monate nach der Behandlung einen wie oben definierten Therapieerfolg erreichen. Zur Frage der Operationalisierung der Nichtunterlegenheit des USg-HIFU kann nicht auf eine empirisch	Kann sein, bitte Statistiker fragen

<sup>4</sup> Coyne KS, Margolis MK, Bradley LD, Guido R, Maxwell GL, Spies JB. Further validation of the uterine fibroid symptom and quality-of-life questionnaire. Value Health 2012; 15(1): 135-142.



Erste Schätzung der Overheadkosten		Wie lautet Ihre Einschätzung?
	<p>belegte Schwelle (beispielsweise aus Präferenzmessungen) zurückgegriffen werden. Für die Fallzahlplanung der Erprobungsstudie wird angenommen, dass nach einer USg-HIFU-Behandlung die Rate an Patientinnen mit einem Therapieerfolg (Verbesserung von <math>\geq 25</math> Punkten im SSS) höchstens um 15 Prozentpunkte geringer sein darf (gegriffene Größe).</p> <p>Für das einseitig formulierte Testproblem ergibt sich unter den üblichen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau 2,5 %, Power 90 %), dass circa 200 Patientinnen pro Studienarm benötigt werden, um nachweisen zu können, dass die Erfolgsrate der Interventionsgruppe höchstens 15 Prozentpunkte geringer als die der Kontrollgruppe ist.</p> <p>Die Studie führt zu einem Aufwand je Probandin, der als mittel bis hoch eingeschätzt wird.</p> <p>Es handelt sich um eine Studie mit mittlerer Größe (100 bis 500 Teilnehmerinnen) und mittleren bis hohen Aufwands, für die sich ein studienspezifischer Aufwand von etwa 4000 bis 5000 € je Teilnehmerin beziffern lässt.</p> <p>Bei Zugrundelegung der vorgenannten Annahmen ergibt sich eine Schätzung der Overheadkosten der Studie in Höhe von etwa <b>1,6 Millionen € bis 2 Millionen €</b></p>	<p>Aber mit einer Zwischenauswertung nach 50 und 100 Pat.</p>
der flankierenden Beobachtungsstudie	<p>Der G-BA hat noch keine Schätzung der Studienkosten für die flankierende Beobachtungsstudie vorgenommen.</p>	<p>Wie hoch schätzen Sie die Kosten pro Patientin in der flankierenden Beobachtungsstudie ein? Wie hoch schätzen Sie ungefähr die Patientenzahl ein, die nicht im RCT, sondern im Rahmen der zeitgleichen laufenden flankierenden Beobachtungsstudie untersucht wird?</p>
	<p><i>ergänzende Fragen:</i> Mit welchen studienbedingten Mehrkosten durch die Begleitstudie (Stu-</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>



<b>Erste Schätzung der Overheadkosten</b>		<b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b>
	dienoverheadkosten) ist in Bezug auf die zu erhebenden flankierenden Daten zu rechnen (pro zusätzliches Studienzentrum oder pro zusätzlicher Patientin im Studienzentrum nach Abschluss der Rekrutierung für die eigentliche Erprobung)? Inwiefern sind diese Mehrkosten durch die gewonnenen zusätzlichen Erkenntnisse zu rechtfertigen?	

# Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



## zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls bei Leiomyomen des Uterus

### Hintergrund

Am 16. März 2017 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Ergebnis der Bewertung einer neuen Behandlungsmethode mit einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse gemäß § 137h Absatz 1 SGB V festgestellt, dass der Nutzen des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls (USg-HIFU) zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Die Gründe für die Entscheidung sind auf der Internetseite des G-BA abrufbar.<sup>1</sup>

Mit der vorgenannten Potenzialfeststellung hat der G-BA die Beratungen über die hier gegenständliche Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e Absatz 1 SGB V aufgenommen. In dieser Richtlinie legt der G-BA die Eckpunkte einer klinischen Studie fest, die dazu dienen soll, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens des USg-HIFU bei Leiomyomen des Uterus zu gewinnen.

Die die Beratungen zur gegenständlichen Erprobungs-Richtlinie auslösende Potenzialfeststellung basiert jedoch allein auf den für die Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V von Krankenhäusern und Herstellern übermittelten und ggf. ergänzten Informationen. Die Prüfung, ob diese Informationen vollständig sind, wird derzeit im Rahmen einer systematischen Erfassung und Bewertung der Evidenz durchgeführt. Von diesem Prüfergebnis ist abhängig zu machen, ob die geplante Erprobung tatsächlich erforderlich ist. Der Verzicht auf eine Erprobung ist beispielsweise dann möglich, wenn der G-BA in der systematischen Überprüfung Kenntnis von zusätzlichen Informationen erlangt, aus denen hervorgeht, dass

- der Nutzen der o. g. Methode als hinreichend belegt anzusehen ist,
- sie kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie als schädlich oder unwirksam anzusehen ist, oder
- Studien laufen oder in Planung sind, welche geeignet sind, die zur Bewertung des Nutzens notwendigen Erkenntnisse zu generieren.

### Anforderungen an die Erprobung

Im Gesetz und in der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) sind Anforderungen definiert, die der G-BA bei der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie zu berücksichtigen hat.

So ist festgelegt, dass der G-BA in der Erprobungs-Richtlinie verschiedene Formen der Beteiligung vorzusehen hat. Während es notwendig sein kann, dass eine erforderliche Anzahl von

---

<sup>1</sup> Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2881/> (Zugriff am 6. April 2017).

Krankenhäusern an einer randomisierten, kontrollierten Studie teilnimmt, die den Nutzenbeleg erbringen soll, können – wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der vom G-BA vorgesehenen Studie zum Nutznachweis im engeren Sinne beteiligen und insoweit weitere Krankenhäuser insbesondere aus methodischen Gründen nicht an dieser Studie teilnehmen können – andere Krankenhäuser im Rahmen derselben Erprobung im Sinne einer Beobachtungsstudie flankierende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit liefern und damit ihrer Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung nachkommen (vgl. 2. Kapitel § 37 Absatz 7 VerfO).

Außerdem haben die Anforderungen an die Erprobung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu gewährleisten (§ 137h Absatz 4 Satz 6 SGB V).

Hinsichtlich der Dauer ist vorgegeben, dass die Erprobung in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen ist, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist (§ 137h Absatz 4 Satz 7 SGB V).

### **Ziele des Verfahrens zur Abgabe einer ersten Einschätzung**

In Ergänzung zur vorgenannten systematischen Überprüfung der Evidenz ist der G-BA zum einen daran interessiert, ob Ihnen ggf. Informationen vorliegen, die die Durchführung der Erprobung entbehrlich machen.

Vorbehaltlich der diesbezüglich noch ausstehenden Entscheidung, ruft der G-BA Sie zum anderen bereits jetzt dazu auf, auch eine erste Einschätzung zu den Eckpunkten der beiden vorbezeichneten Formen von Erprobungsstudien abzugeben. Dafür legt der G-BA seine ersten Überlegungen zu den Studieneckpunkten offen. Die Überlegungen basieren einerseits auf Vorschlägen zur Konzipierung der Erprobungsstudie des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen und den Beratungen im G-BA.<sup>2</sup> Andererseits orientieren sich die Überlegungen an einer Erprobungs-Richtlinie des G-BA zu einer ähnlichen Methode.<sup>3</sup> Es werden sowohl Überlegungen zu den Eckpunkten der Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll, als auch der Studie zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie dargelegt. Bitte beziehen Sie bei Ihren Einschätzungen auch die Anforderungen an die Erprobung (Berücksichtigung der Versorgungsrealität und Abschluss der Erprobung in der Regel in zwei Jahren) mit ein.

### **Praktische Hinweise zur Abgabe einer ersten Einschätzung**

Bitte verwenden Sie zur Abgabe Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen. Bitte belegen Sie Ihre Ausführungen jeweils durch Angabe von Quellen unter Nutzung der beigefügten Literaturliste (s. Anlage). Bitte fügen Sie die Publikationen – soweit möglich – in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an [erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de) zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese, auch auszugsweise, in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

---

<sup>2</sup> IQWiG-Berichte – Nr. 481, <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/h16-02b-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-beim-leiomyom-des-uterus-bewertungen-gemass-137h-sgb-v.7716.html> (Zugriff am 6. April 2017)

<sup>3</sup> Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms, <https://www.g-ba.de/informationen/beschuesse/2810/> (Zugriff am:6. April 2017)

# Fragebogen

## I. Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Beauftragter der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) eV

## II. Fragen zur Erforderlichkeit der Erprobung

Frage	Einschätzung
Kennen Sie zusätzliche Informationen, die für die Bewertung des Nutzens oder des Potenzials des USg-HIFU bei Leiomyomen des Uterus relevant sind und die der G-BA nicht in die Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V <sup>1</sup> einbezogen hat? Falls ja, welche?	1.) Das Verfahren wurde in anderen Ländern Ultraschall-gesteuert, bei uns MRT-gesteuert seit Jahren bei mehreren tausend Patient angewendet und von vielen gesetzlichen und privaten Krankenkassen anerkannt (z.B. Techniker, AOK München). Die Therapie mit HIFU ist bei beiden Verfahren in etwa gleich.  2.) Neben symptomatischen Myomen gibt es auch solche, die eine Schwangerschaft behindern / verhindern.
Kennen Sie laufende oder geplante Studien, welche geeignet sind, die zur Bewertung des Nutzens der Methode notwendigen Erkenntnisse zu generieren? Falls ja, welche?	Ggf. die über ambulante MRT-gesteuerte HIFU aus Dachau / Frankfurt-Hoechst / Köln etc.
Kennen Sie andere Gründe, aus denen die Erprobung nicht erforderlich ist? Falls ja, welche?	nein

### III. Fragen zur Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll

Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Fragestellung</b>	
<p>Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen (Population) die USg-HIFU (Intervention) im Vergleich zur Myomektomie (Vergleich) patientenrelevante Vorteile bietet, indem sie bei gleichwertiger Symptomlinderung die Belastungen durch die Therapie vermindert, so dass der Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode zulässig ist.</p>	<p>Im Prinzip ja, aber was ist mit Pat. nach vorausgegangener Myomektomie oder solchen mit abdominellen Verwachsungen?</p> <p>Was ist mit Pat. mit unerfülltem Kinderwunsch?</p>
<b>Population</b>	
<p>In die Erprobungsstudie sollen nur Frauen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen, die auf dem Symptom Severity Score (SSS) des Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire (UFS-QoL) mindestens einen Punktwert von 40 erzielen, eingeschlossen werden. Die maximale Zahl der therapiebedürftigen Myome und das maximale Gesamt-Myom-Volumen sind zu definieren. Die Frauen müssen sowohl für eine Behandlung mit USg-HIFU als auch für eine Myomektomie geeignet sein. Der Einfluss der medikamentösen Vorbehandlung soll bei der Studienplanung berücksichtigt werden.</p>	<p>Genauere Ein- und Ausschlusskriterien müssen festgelegt werden, es gibt sicherlich Pat., für die nur eines der Verfahren in Betracht kommt. Ebenso die medikamentöse Vorbehandlung; was ist mit Esmya-Therapie?</p>
<p><i>ergänzende Frage:</i> Sind Ihnen andere Erhebungsinstrumente als der SSS bezüglich der Lebensqualität bekannt, welche in diesem Studiendesign verwendet werden könnten?</p>	<p>Erfassung der unerwünschten Nebenwirkungen (AE), Krankenhausaufenthaltsdauer, Lebensqualität, Kosten, Patientenzufriedenheit</p>
<b>Intervention und Vergleichsintervention</b>	
<p>Die Studienbehandlung (Intervention) ist der USg-HIFU.</p>	<p>ja</p>
<p>Die angemessene Vergleichsintervention ist die offen chirurgische oder die laparoskopische Myomektomie.</p>	<p>ja</p>
<b>Endpunkt (primär)</b>	
<p>Primärer Endpunkt ist die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten. Für die Erhebung dieses Endpunkts sind möglichst eindeutige Kriterien fest-</p>	<p>Was soll das sein: Zeit bis zur Rückkehr der normalen Aktivität? Wie wäre es mit: Symptom- bzw. Blutungskontrolle nach</p>



Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<p>zulegen; sofern vorhanden sind validierte Erhebungsinstrumente anzuwenden. Als ko-primärer Endpunkt (idealerweise im Sinne einer hierarchisch geordneten Hypothesentestung) soll die Symptom schwere anhand der SSS des UFS-QoL getestet werden; hierbei ist die Nichtunterlegenheit maßgeblich.</p>	<p>3-6 Monaten? Es ist klar, dass HIFU Wochen bis Monate braucht, bis die Myome kleiner werden.</p>
<b>Endpunkte (sekundär)</b>	
<p>Als sekundäre Endpunkte sind die Krankenhausverweildauer, der Schmerz, unerwünschte Ereignisse, die Anzahl an Reinterventionen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, sexualitätsbezogene Parameter und die Anzahl von Schwangerschaften und Lebendgeburten zu erfassen.</p>	<p>Jain Zahl der Schwangerschaften: wie lang soll der Beobachtungszeitraum sein? Was sollen Anzahl der Reinterventionen? Geplant ist doch jeweils nur ein Eingriff. Was ist mit Wechsel des Studienarms??</p>
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum/ Zeitrahmen der gesamten Studiendurchführung/ erforderliche Anzahl von Studienzentren</b>	
<p>Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. Im Studienkonzept sind wirksame Maßnahmen für eine erfolgreiche Rekrutierung zu benennen. Darüber hinaus ist im Studienkonzept ein geeigneter Zeitpunkt nach Anlaufen der Studie festzulegen, an dem der Rekrutierungsverlauf eine Bewertung erfährt. Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.</p>	<p>ja</p>
<p>Die Personen, die die Endpunkte erheben, müssen vollständig gegen die Intervention verblindet sein.</p>	<p>Kaum machbar: die Pat. geben ihre Symptome selber an und die wissen ja wohl, wie sie behandelt wurden</p>
<p>Bei Studieneinschluss sind insbesondere die Ausgangswerte der Endpunktparameter und die Charakteristika der Patientenpopulation zu erfassen. Weitere Messzeitpunkte sind a priori festzulegen; dabei ist eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit zu gewährleisten, um so eine Aussage über eine hinreichende Langzeitwirkung der Intervention, insbesondere hinsichtlich der Symptom schwere und der notwendigen Reinterventionen zu ermöglichen.</p>	<p>Zwei Jahre scheinen sinnvoll</p>
<p><i>ergänzende Fragen:</i> Welche Maßnahmen wären erforderlich um eine hochwertige Studie innerhalb von zwei Jahren durchzuführen? Wie viele Einrichtungen/ Studienzentren würden dafür voraussichtlich benötigt? Für wie hoch schätzen Sie die Zahl der Einrichtungen</p>	<p>Es gibt in Deutschland nur 2 Einrichtungen (Bonn und in letzter Zeit Frankfurt). Zu überlegen wäre daher ggf. eine internationale europäische Studie, mit Beteiligung Mailand (Italien), Barcelona (spanien), Pleven (Bulgarien).</p>



<b>Überlegungen und Fragen des G-BA</b>	<b>Einschätzung</b>
<p>in Deutschland, die prinzipiell aufgrund der Verfügbarkeit der Methode für die Studienteilnahme in Frage kommen könnten?</p> <p>Wie hoch schätzen Sie die Zahl an Patientinnen in Deutschland, die prinzipiell unter Berücksichtigung der gewählten Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie geeignet sind?</p>	<p>Maßnahmen: Erstellung Studienprotokoll, Ethikantrag etc.</p> <p>Geschätzte Patientenzahl in Deutschland: 80.000 (20% der Frauen haben ein Myom)</p>
<b>Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität</b>	
<p>Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen?</p>	<p>Es muss eine Einrichtung sein, in der ein sonographische-gesteuertes HIFU Gerät zur Verfügung steht; derzeit gibt es in Deutschland nur 2 solcher Einrichtungen.</p>
<b>Versorgungsrealität/ Ergänzende Aspekte</b>	
<p>Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?</p>	<p>Ja; m.E. müssten 100 Pat. pro Studienarm reichen</p>
<p>Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.</p>	<p>Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.</p>

#### IV. Fragen zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie

Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>	
<p>In die Studie sollen nur Frauen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen eingeschlossen werden. Die Frauen müssen für eine Behandlung mit USg-HIFU geeignet sein.</p> <p>Die Population umfasst Patientinnen, die mit der Methode behandelt werden, aber nicht im RCT teilnehmen.</p>	<p>Ja, aber nicht zwingend erforderlich (s. II): Das Verfahren wurde in anderen Ländern Ultraschall-gesteuert, bei uns MRT-gesteuert seit Jahren bei mehreren tausend Patient angewendet und von vielen gesetzlichen und privaten Krankenkassen anerkannt (z.B. Techniker, AOK München). Die Therapie mit HIFU ist bei beiden Verfahren in etwa gleich.</p> <p>Die Einshcluskriterien sind sehr „weich“ formuliert, müßten genau definiert sein</p>
<b>Intervention</b>	
Die Studienbehandlung (Intervention) ist der USg-HIFU.	ja
<b>Dokumentationsparameter</b>	
<p>Folgende Parameter sind zu erfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Symptomschwere, erhoben anhand der SSS des UFS-QoL,</li> <li>– Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten</li> <li>– Krankenhausverweildauer,</li> <li>– Schmerz,</li> <li>– unerwünschte Ereignisse,</li> <li>– Anzahl an Reinterventionen,</li> <li>– gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>– sexualitätsbezogene Parameter und</li> <li>– Anzahl von Schwangerschaften und Lebendgeburten.</li> </ul> <p>Sofern vorhanden, sind validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.</p> <p>Als wesentliche Störvariablen sind zudem Alter, Komorbiditäten, sowie Myomtyp, -anzahl und –größe zu erfassen.</p>	<p>Was soll das sein: Zeit bis zur Rückkehr der normalen Aktivität? Wie wäre es mit: Symptom- bzw. Blutungskontrolle nach 3-6 Monaten? Es ist klar, dass HIFU Wochen bis Monate braucht, bis die Myome kleiner werden. Oder mit lokaler Wachstumskontrolle in Bildgebung (MRT)?</p>
<b>Studientyp</b>	
Die Studie ist als prospektive, nicht-vergleichende Beobachtungsstudie durchzuführen.	ja



Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Ergänzende Aspekte</b>	
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

## **V. Studienkosten und Kostenbeteiligung**

Beruhet die technische Anwendung der Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, darf der G-BA einen Beschluss zur Erprobung nur dann fassen, wenn sich die Hersteller dieses Medizinprodukts oder Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter der Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, zuvor gegenüber dem G-BA bereit erklären, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung einschließlich derjenigen zur Erstellung des Studienprotokolls (sogenanntes Studienoverhead; im Folgenden: Overheadkosten) in angemessenem Umfang zu übernehmen (§ 137e Absatz 6 SGB V).

Im Falle der hier zu planenden Studie trifft es zu, dass die technische Anwendung der gegenständlichen Behandlungsmethode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht.

Der Kostenanteil ist als angemessen anzusehen, wenn die beteiligten Unternehmen jeweils den Anteil der Overheadkosten tragen, welcher auf die Untersuchung der Methode unter Verwendung der von ihnen hergestellten oder angebotenen Medizinprodukte entfällt. Zu diesem Anteil zählen bei Vergleichsstudien auch die (bei mehreren zu vergleichenden Methoden: anteiligen) Overheadkosten bezüglich der Untersuchung der Vergleichsintervention. Beteiligen sich mehrere Unternehmen an der Finanzierung einer Methode, deren technische Anwendung auf dem Einsatz desselben Medizinprodukts beruht, so werden die Overheadkosten nach gleichen Anteilen auf diese Beteiligten verteilt.

Die nach dieser Aufteilung grundsätzlich zu tragenden Kosten können, soweit sie nicht die Kosten zur Erstellung des Studienprotokolls betreffen, auf Antrag ermäßigt werden. Eine solche Ermäßigung ist vorgesehen zum einen für kleine und mittelständische Unternehmen und zum anderen für die Erprobung von Methoden, deren Anwendung auf seltene Erkrankungen beschränkt ist. Die Kostenanteile der übrigen beteiligten Unternehmen bleiben von einer danach verminderten Kostentragung unberührt.

<b>Erste Schätzung der Overheadkosten</b>		<b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b>
der Erprobungsstudie für den Nutzenbeleg	Aus den Daten einer Validierungsstudie zur UFS-QoL von Coyne et al. <sup>4</sup> lässt sich entnehmen, dass eine patientenrelevante Verbesserung im Sinne einer Minimal important Difference (MID) bei mindestens 25 Punkten liegen sollte. Daher wird der Endpunkt Symptomschwere als Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung von $\geq 25$ Punkten im SSS operationalisiert. In der angeführten Validierungsstudie wird berichtet, dass ca. 70 % der Patientinnen mit einer Myomektomie 12 Monate nach der Behandlung einen wie oben definierten Therapieerfolg erreichen. Zur Frage der Operationalisierung der Nichtunterlegenheit des USg-HIFU kann nicht auf eine empirisch	Dürfte hin kommen

<sup>4</sup> Coyne KS, Margolis MK, Bradley LD, Guido R, Maxwell GL, Spies JB. Further validation of the uterine fibroid symptom and quality-of-life questionnaire. Value Health 2012; 15(1): 135-142.



Erste Schätzung der Overheadkosten		Wie lautet Ihre Einschätzung?
	<p>belegte Schwelle (beispielsweise aus Präferenzmessungen) zurückgegriffen werden. Für die Fallzahlplanung der Erprobungsstudie wird angenommen, dass nach einer USg-HIFU-Behandlung die Rate an Patientinnen mit einem Therapieerfolg (Verbesserung von <math>\geq 25</math> Punkten im SSS) höchstens um 15 Prozentpunkte geringer sein darf (gegriffene Größe).</p> <p>Für das einseitig formulierte Testproblem ergibt sich unter den üblichen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau 2,5 %, Power 90 %), dass circa 200 Patientinnen pro Studienarm benötigt werden, um nachweisen zu können, dass die Erfolgsrate der Interventionsgruppe höchstens 15 Prozentpunkte geringer als die der Kontrollgruppe ist.</p> <p>Die Studie führt zu einem Aufwand je Probandin, der als mittel bis hoch eingeschätzt wird.</p> <p>Es handelt sich um eine Studie mit mittlerer Größe (100 bis 500 Teilnehmerinnen) und mittleren bis hohen Aufwands, für die sich ein studienspezifischer Aufwand von etwa 4000 bis 5000 € je Teilnehmerin beziffern lässt.</p> <p>Bei Zugrundelegung der vorgenannten Annahmen ergibt sich eine Schätzung der Overheadkosten der Studie in Höhe von etwa <b>1,6 Millionen € bis 2 Millionen €</b></p>	<p>Halte 200 Pat. pro Studienarm für zu hoch, schlage 100 vor. Zumindest sollte eine Zwischenauswertung nach 50 und 100 Pat. erfolgen</p>
der flankierenden Beobachtungsstudie	<p>Der G-BA hat noch keine Schätzung der Studienkosten für die flankierende Beobachtungsstudie vorgenommen.</p>	<p>Ca. 3500 Euro pro Pat..</p>
	<p><i>ergänzende Fragen:</i></p> <p>Mit welchen studienbedingten Mehrkosten durch die Begleitstudie (Studienoverheadkosten) ist in Bezug auf die zu erhebenden flankierenden Daten zu rechnen (pro zusätzliches Studienzentrum oder pro zusätzlicher Patientin im Studienzentrum nach Abschluss der Rekrutierung für</p>	<p>Verstehe die frage nicht!</p>



<b>Erste Schätzung der Overheadkosten</b>		<b>Wie lautet Ihre Einschätzung?</b>
	die eigentliche Erprobung)? Inwiefern sind diese Mehrkosten durch die gewonnenen zusätzlichen Erkenntnisse zu rechtfertigen?	

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus**

Vom 16. März 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 Folgendes beschlossen:

- I. Der Nutzen der Methode „Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall bei Patientinnen mit Leiomyomen des Uterus“ ist noch nicht als hinreichend belegt anzusehen, sie bietet aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.
- II. Es werden Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung der in Abschnitt I genannten Methode gemäß § 137e Absatz 1 SGB V eingeleitet.
- III. Der Unterausschuss Methodenbewertung wird mit der Durchführung der Beratungen gemäß Abschnitt II und mit der Ankündigung des Beratungsverfahrens beauftragt.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Beschlussentwurf



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokus- sierten Ultraschalls bei Uterusmyomen**

Vom **Beschlussdatum**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ folgende Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls (USg-HIFU) zur Behandlung von Uterusmyomen beschlossen:

- I. Die Richtlinie zur Erprobung des USg-HIFU zur Behandlung von Uterusmyomen wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie

Des Gemeinsamen Bundesausschusses

zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls

zur Behandlung von Uterusmyomen

(Erp-RL USg-HIFU-UM)

### **1. Abschnitt    Allgemeine Vorgaben**

#### **§ 1    Zielsetzung und Beteiligung**

(1) Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls (USg-HIFU) zur Behandlung von Uterusmyomen durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach § 135 Absatz 1 und § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden.

(2) Die Erprobung muss sich aus zwei Teilstudien zusammensetzen, einer randomisiert-kontrollierten Studie gemäß dem 2. Abschnitt (Teilstudie RCT), die den Nutzenbeleg erbringen soll, sowie einer Studie im Sinne eines beobachtenden Ansatzes gemäß dem 3. Abschnitt (Teilstudie Beobachtung),

<b>DKG/KBV/PatV</b>	<b>GKV-SV</b>
mit der flankierende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit generiert werden sollen	mit der unter forschungspraktischen Erwägungen flankierende Daten zu unerwünschten Ereignissen und Sicherheit generiert werden sollen.

(3) Krankenhäuser, die den USg-HIFU zur Behandlung von Uterusmyomen zu Lasten der Krankenkassen erbringen wollen, sind verpflichtet, an der Erprobung teilzunehmen. Dies erfolgt durch Teilnahme an mindestens einer der beiden durch die Abschnitte 2 und 3 beschriebenen Teilstudien. Krankenhäuser, welche an der Teilstudie RCT teilnehmen, erhalten auch die Möglichkeit, an der Teilstudie Beobachtung teilzunehmen.

DKG/KBV	GKV-SV/PatV
Eine ausschließliche Teilnahme an der Teilstudie Beobachtung ist erst dann möglich, wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der Teilstudie RCT beteiligen und insoweit weitere Krankenhäuser – insbesondere aus methodischen Gründen – nicht an der Teilstudie RCT teilnehmen können.	Ein Einschluss von Patientinnen in die Teilstudie Beobachtung ist erst dann möglich, wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der Teilstudie RCT beteiligen und der Abschluss der Teilstudie RCT aufgrund des Rekrutierungsverlaufs innerhalb von zwei Jahren absehbar ist.

(4) Die notwendigen Teilstudien gemäß Abschnitt 2 und 3 sollen durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden.

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
Damit Krankenhäuser die Teilnahmeverpflichtung gemäß § 137h Absatz 4 Satz 5 SGB V erfüllen können, hat die unabhängige wissenschaftliche Institution allen Krankenhäusern in Deutschland, die den USg-HIFU zur Behandlung von Uterusmyomen einsetzen wollen, die Möglichkeit einer Teilnahme an der Erprobung einzuräumen.	Kein Krankenhaus, das in der Lage ist, den USg-HIFU zur Behandlung von Uterusmyomen unter Berücksichtigung der in dieser Richtlinie festgelegten Anforderungen zu erbringen, darf von einer Teilnahme an der Erprobung ausgeschlossen werden.

Die Ausgestaltung der Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auf der Basis des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. Bei der Erstellung des Studienprotokolls sind die Vorschläge der an den Kosten beteiligten Unternehmer zu berücksichtigen; das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist zu beachten. Bei der Konzeption der Erprobung ist daneben auch zu berücksichtigen, dass diese gemäß § 137h Absatz 4 Satz 7 SGB V in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen ist, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist. Sofern im vorliegenden Fall auch bei Straffung des Verfahrens eine längere Erprobungszeit für erforderlich erachtet wird, ist dies gegenüber dem G-BA anzuzeigen und zu begründen.

## § 2 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

(1) Die Studienzentren müssen die in Anlage I definierten Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung erfüllen.

(2) Die Behandlung erfolgt gemäß dem Studienprotokoll, welches unter Berücksichtigung aller erforderlichen anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erstellt wurde.

(3) Das Studienprotokoll ist zu veröffentlichen. Die Registrierung der Studie muss in mindestens einem einschlägigen Register für klinische Studien erfolgen. Es ist ein für beide Teilstudien gemeinsamer Abschlussbericht vorzulegen. Die Ergebnisse der Teilstudien sind umfassend nach Abschluss der Studie öffentlich zugänglich zu machen. Hierzu sind die Ergebnisse der Erprobung spätestens drei Monate nach Abnahme des Abschlussberichts durch den G-BA von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sogenannte Peer-Review) unterzogen werden, einzureichen.

(4) Nähere Bestimmungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution entsprechend dem 2. Kapitel § 25 Verfo vertraglich festgelegt werden.

(5) Patientinnen, die auch für eine Teilnahme an der Teilstudie RCT gemäß Abschnitt 2 in Frage kommen, sind vor Einschluss in die Teilstudie Beobachtung über die Möglichkeit zur Teilnahme an der Teilstudie RCT zu informieren.

## 2. Abschnitt Eckpunkte der Teilstudie RCT

### § 3 Fragestellung

DKG/GKV-SV/KBV	PatV
Die Teilstudie RCT soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen (Population) die USg-HIFU (Intervention) im Vergleich zur Myomektomie (Vergleich) patientenrelevante Vorteile bietet, indem sie bei gleichwertiger Symptomlinderung die Belastungen durch die Therapie vermindert.	Die Teilstudie RCT soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen (Population) die USg-HIFU (Intervention) im Vergleich zur Myomektomie (Vergleich) patientenrelevante Vorteile bietet.

### § 4 Population

(1) In die Teilstudie RCT sollen nur Frauen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren und chirurgisch behandlungsbedürftigen Uterusmyomen eingeschlossen werden. Die Symptomatik muss anhand validierter Erhebungsinstrumente gemessen und die Grenze für eine chirurgische Behandlungsbedürftigkeit nachvollziehbar definiert werden. Die maximale Zahl der therapiebedürftigen Myome und das maximale Gesamt-Myom-Volumen sind zu definieren. Die Frauen müssen sowohl für eine Behandlung mit USg-HIFU als auch für eine Myomektomie geeignet sein. Der Einfluss der medikamentösen Vorbehandlung soll bei der Studienplanung berücksichtigt werden.

(2) Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Komorbiditäten, Vorerkrankungen) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Absatz 1 ermöglicht wird.

### § 5 Intervention und Vergleichsintervention

(1) Die Studienbehandlung (Intervention) ist die USg-HIFU.

(2) Die angemessene Vergleichsintervention ist die offen chirurgische oder die laparoskopische Myomektomie.

### § 6 Endpunkte

DKG/GKV-SV/KBV	PatV
(1) Primärer Endpunkt ist die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten. Als ko-primärer Endpunkt (idealerweise im Sinne einer hierarchisch geordneten Hypothesentestung) soll die Symptomschwere anhand der SSS des UFS-QoL getestet werden; hierbei ist die Nichtunterlegenheit maßgeblich	(1) Primäre Endpunkte sind die morbiditätsbezogenen Endpunkte Blutungen und Schmerzen.

(2) Als sekundäre Endpunkte sind die Krankenhausverweildauer, unerwünschte Ereignisse, die Anzahl an Reinterventionen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität

GKV-SV/DKG/KBV	PatV
, sexualitätsbezogene Parameter und der Schmerz zu erfassen.	und sexualitätsbezogene Parameter zu erfassen.

(3) Für alle genannten patientenberichteten Endpunkte gilt, dass eindeutige Kriterien festzulegen und

GKV-SV/DKG/KBV	PatV
, sofern vorhanden, validierte Erhebungsinstrumente anzuwenden sind.	validierte Erhebungsinstrumente anzuwenden sind.

Die Erhebung weiterer Endpunkte ist jeweils zu begründen.

### § 7 Studientyp und Beobachtungszeitraum

(1) Die Teilstudie RCT ist als randomisierte, kontrollierte Studie zu konzipieren und durchzuführen. Im Studienkonzept sind wirksame Maßnahmen für eine erfolgreiche Rekrutierung zu benennen. Die Zahl der Studienzentren ist abhängig von der zu erwartenden Rekrutierung von Patientinnen so zu planen, dass unter Berücksichtigung der medizinisch notwendigen und für die Erkenntnisgenerierung sinnvollen Nachbeobachtungszeit nach Absatz 3 die Studie innerhalb der gesetzlichen Frist von in der Regel zwei Jahren abgeschlossen werden kann. Die tatsächliche Rekrutierung ist engmaschig zu kontrollieren und bei unzureichendem Rekrutierungsverlauf sind geeignete Maßnahmen zur Verbesserung der Rekrutierung zu ergreifen. Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.

(2) Die Personen, die die Endpunkte erheben, müssen soweit möglich gegen die Intervention verblindet sein.

(3) Bei Studieneinschluss sind insbesondere die Ausgangswerte der Endpunktparameter und die Charakteristika der Patientenpopulation zu erfassen. Weitere Messzeitpunkte sind a priori festzulegen; dabei ist die Nachbeobachtungszeit so festzulegen, dass eine Aussage über eine hinreichend anhaltende Wirkung der Intervention, insbesondere hinsichtlich der Symptomschwere und der notwendigen Reinterventionen ermöglicht wird. Bei der Festlegung der Nachbeobachtungszeit ist auch die Vorgabe in § 1 Absatz 4 Satz 5 zu berücksichtigen.

### 3. Abschnitt Eckpunkte der Teilstudie Beobachtung

#### § 8 Fragestellung

Die Teilstudie Beobachtung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob und in welchem Umfang bei Patientinnen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren und chirurgisch behandlungsbedürftigen Uterusmyomen, die mit USg-HIFU behandelt werden,

DKG/PatV/KBV	GKV-SV
erwünschte und unerwünschte Ereignisse auftreten, um flankierend zur Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll, Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit des USg-HIFU bei der Behandlung von Uterusmyomen zu erhalten.	seltene unerwünschte Ereignisse auftreten, um die in der Teilstudie RCT erhobenen Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit flankierend zu ergänzen.

## § 9 Population

In die Teilstudie Beobachtung sollen nur Frauen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren und chirurgisch behandlungsbedürftigen Uterusmyomen eingeschlossen werden.

## § 10 Intervention

Die Studienbehandlung (Intervention) ist der USg-HIFU.

## § 11 Dokumentationsparameter

DKG/KBV	PatV	GKV-SV
(1) Die Dokumentationsparameter der Teilstudie Beobachtung sollen den Endpunkten der Teilstudie RCT gemäß § 6 entsprechen.		(1) In der Teilstudie Beobachtung sind entsprechend der Fragestellung in § 8 nur Parameter zu Sicherheit und unerwünschten Ereignissen zu dokumentieren.
(2) Sofern vorhanden, sind validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.	(2) Es sind validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.	

(3) Es sind zudem jedenfalls Alter, Komorbiditäten, sowie Myomtyp, -anzahl und -größe zu erfassen.

## § 12 Studientyp und Studiendauer

Die Teilstudie Beobachtung ist als prospektive, nicht-vergleichende Beobachtungsstudie durchzuführen.

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
Die Rekrutierung ist zu beenden, sobald die Rekrutierung der Studie nach Abschnitt 2 beendet ist.	Mit der Aufnahme von Studienzentren in die Teilstudie Beobachtung darf erst begonnen werden, wenn nach § 7 Absatz 1 absehbar ist, dass die Rekrutierung in die Teilstudie RCT im ausreichenden Maße erfolgt und absehbar ist, dass diese innerhalb der gesetzlich vorgesehenen Frist von zwei Jahren abgeschlossen werden kann. Der Einschluss von Patientinnen in die Teilstudie Beobachtung ist zu beenden, sobald die Teilstudie RCT, die den Nutzenbeleg liefern soll, beendet ist. Die Teilstudie RCT endet mit der letzten Datenerhebung der letzten Patientin.

## Anlage I

### Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung

GKV-SV	DKG/KBV/PatV
<p><b>§ 1 Strukturelle Anforderungen an das Studienzentrum</b></p> <p>(1) Im durchführenden Studienzentrum sind die folgenden Fachabteilungen verfügbar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Operative Gynäkologie oder Viszeralchirurgie mit einer 24-stündigen Rufbereitschaft eines Operationsteams,</li> <li>• Intensivstation,</li> <li>• Interventionelle Radiologie mit Erfahrung und regelmäßiger Durchführung anderer ablativer Verfahren zur Behandlung von Uterusmyomen,</li> <li>• diagnostische Radiologie mit der Möglichkeit zu MRT und CT.</li> </ul> <p>(2) Jede Fachabteilung hat eine ärztlich verantwortliche Leitung. Diese und ihre Stellvertretung müssen Fachärztinnen oder Fachärzte mit einer mindestens zweijährigen Berufserfahrung in der Behandlung von Patientinnen nach uterusmyombedingten Eingriffen sein.</p> <p>(3) Eine ärztliche Betreuung durch die jeweils ärztlich verantwortliche Leitung oder ihre Stellvertretung mit einer ununterbrochenen Verfügbarkeit für die Behandlung stationär behandelter Patientinnen und für die ambulante Nachsorge der Patientinnen muss gesichert sein (Rufbereitschaft möglich).</p> <p><b>§ 2 Strukturelle Anforderungen für die Postinterventionsphase</b></p> <p>Die Versorgung der Patientinnen direkt nach dem Eingriff erfolgt auf einer Station mit Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen mit gynäkologischen Operationen.</p> <p><b>§ 3 Strukturelle Anforderungen für die ambulante Betreuung</b></p> <p>(1) Die ambulante Betreuung, Nachbetreuung oder Nachsorge von Studienpatientinnen erfolgt im Studienzentrum.</p>	<p><b>§ 1 Strukturelle Anforderungen an das klinische Studienzentrum</b></p> <p>(1) Im durchführenden Studienzentrum ist eine bettenführende gynäkologische Einrichtung (Klinik oder Fachabteilung) vorhanden, in der laparoskopische oder offen chirurgische Myomektomien durchgeführt werden.</p> <p>(2) Im durchführenden Studienzentrum ist eine radiologische Einrichtung vorhanden (auch in Kooperation).</p> <p>(3) Im durchführenden Studienzentrum besteht die Möglichkeit einer stationären intensivmedizinischen Betreuung.</p> <p>(4) Es besteht eine 24-stündige Erreichbarkeit des Studienzentrums.</p> <p><b>§ 2 Anforderungen an die Indikationsstellung</b></p> <p>Die Indikationsstellung erfolgt durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe oder durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Radiologie gemeinsam mit einer Fachärztin oder einen Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe.</p> <p><b>§ 3 Anforderungen an die Durchführung der Intervention und Kontrollintervention</b></p> <p>(1) Die Durchführung der Intervention erfolgt durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Radiologie oder eine Fachärztin oder einen Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe.</p> <p>(2) Die Durchführung der Intervention erfolgt nur durch Ärztinnen und Ärzte, die zuvor entweder durch den Hersteller des USg-HIFU-Gerätes oder durch andere dazu befugte Personen geschult worden sind.</p> <p>(3) Die Durchführung der Kontrollintervention erfolgt durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe mit mindestens zweijähriger Erfahrung in der Myomchirurgie.</p>

(2) Für die ambulante Betreuungsphase muss für Patientinnen mit Krankheits- oder Interventionsspezifischen Komplikationen sichergestellt sein, dass auf einer im Studienzentrum befindlichen gynäkologischen Station mit Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen nach uterusmyombedingten Eingriffen eine Wiederaufnahme dieser Patientin möglich ist.

#### **§ 4 Anforderungen an die Durchführung der Intervention und Kontrollintervention**

(1) Die Indikationsstellung zur USg-HIFU zur Behandlung von Uterusmyomen erfolgt durch Fachärztinnen oder Fachärzte für Gynäkologie mit einer mindestens zweijährigen Erfahrung in der operativen Behandlung von Uterusmyomen in Zusammenarbeit mit Fachärztinnen bzw. Fachärzten für Radiologie mit einer mindestens zweijährigen Erfahrung in der Durchführung ablativer Verfahren zur Behandlung von Uterusmyomen.

(2) Die Durchführung der Intervention erfolgt durch Fachärztinnen oder Fachärzte für Radiologie mit einer mindestens zweijährigen Erfahrung in der Durchführung ablativer Verfahren zur Behandlung von Uterusmyomen sowie einer ausreichenden Erfahrung in der USg HIFU von mindestens 50 selbstständig durchgeführten Behandlungen.

(3) Bei der Durchführung der Intervention ist eine Fachärztin oder ein Facharzt für Gynäkologie mit mindestens zweijähriger Erfahrung in der Myomchirurgie anwesend.

(4) Die durchführenden Ärztinnen und Ärzte sowie das an der Behandlung beteiligte nicht-ärztliche Personal müssen vor der ersten Anwendung der Methode eine Schulung gemäß § 10 Absatz 1 und 2 Medizinprodukte-Betreiberverordnung durch den Hersteller des Medizinproduktes absolviert haben.

(5) Die Durchführung der Kontrollintervention erfolgt durch eine Fachärztin oder einen Facharzt für Gynäkologie mit mindestens zweijähriger Erfahrung in der Myomchirurgie.

(6) Die Versorgung der Patientinnen nach dem Eingriff erfolgt stationär.“

(4) Die Versorgung der Patientinnen nach dem Eingriff erfolgt stationär.

#### **§ 4 Strukturelle Anforderungen für die Betreuung der Studienteilnehmerinnen in der Nachbeobachtungsphase**

Die studienspezifische Nachbetreuung erfolgt durch das Studienzentrum.

#### **§ 5 Sonstige Anforderungen**

Die Indikationsstellung und Durchführung der Intervention und Kontrollintervention erfolgt durch Fachärztinnen und Fachärzte mit abgeschlossener Weiterbildung in den jeweiligen Fachgebieten. Fachärztinnen und Fachärzte der entsprechenden Fachdisziplinen mit älteren als der im Beschluss genannten Bezeichnungen, die gemäß Übergangsbestimmungen dieser oder einer früheren (Muster-)Weiterbildungsordnung weitergeführt werden dürfen, erfüllen die Anforderungen ebenfalls.“

II. Die Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls bei Uterusmyomen

Vom Beschlussdatum

### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Hintergrund .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>Zu Abschnitt 1: Allgemeine Vorgaben.....</b>	<b>3</b>
2.2.1	Zu § 1: Zielsetzung und Beteiligung.....	3
2.2.2	Zu § 2: Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität... 6	6
<b>2.3</b>	<b>Zu Abschnitt 2: Eckpunkte der Teilstudie RCT.....</b>	<b>7</b>
2.3.1	Zu § 3: Fragestellung.....	7
2.3.2	Zu § 4: Population .....	7
2.3.3	Zu § 5: Intervention und Vergleichsintervention .....	8
2.3.4	Zu § 6: Endpunkte: .....	8
2.3.5	Zu § 7: Studientyp und Beobachtungszeitraum.....	10
<b>2.4</b>	<b>Zu Abschnitt 3: Eckpunkte der Teilstudie Beobachtung .....</b>	<b>11</b>
2.4.1	Zu § 8: Fragestellung.....	11
2.4.2	Zu § 9: Population .....	12
2.4.3	Zu § 10: Intervention.....	12
2.4.4	Zu § 11: Dokumentationsparameter.....	12
2.4.5	Zu § 12: Studientyp und Studiendauer.....	13
<b>2.5</b>	<b>Zu Anlage I: Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung.....</b>	<b>14</b>
<b>3.</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen.....</b>	<b>16</b>
<b>4.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>16</b>
<b>5.</b>	<b>Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerfO .....</b>	<b>16</b>
<b>6.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>17</b>
<b>7.</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>17</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Wenn der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) feststellt, dass der Nutzen einer Methode unter Anwendung eines Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse zwar als noch nicht hinreichend belegt anzusehen ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, entscheidet er innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V (Erprobungs-Richtlinie, Erp-RL), um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen.

Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

Krankenhäuser, die die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts zu Lasten der Krankenkassen erbringen wollen, sind verpflichtet, an einer Erprobung nach § 137e SGB V teilzunehmen. Die Anforderungen an die Erprobung haben unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu gewährleisten. Die Erprobung ist in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist (§ 137h Absatz 4 Satz 5, 6 und 7 SGB V).

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

### **2.1 Hintergrund**

Uterusmyome sind gutartige Tumore, die von der glatten Muskulatur der Gebärmutter (Uterus), dem Myometrium, ausgehen. Sie können im Verlauf eine fortschreitende Entwicklung nehmen und symptomatische Beeinträchtigungen bei den betroffenen Patientinnen auslösen. So können sie u. a. zu starken Regelblutungen, Schmerzen und Fertilitätsstörungen führen.

Bei der Behandlung von Uterusmyomen sind unterschiedliche Faktoren, beispielsweise die Symptomatik, die Lage und Größe der Myome oder ein bestehender Kinderwunsch bzw. der Wunsch nach einer uteruserhaltenden Therapie der Patientin zu berücksichtigen. Als Behandlungsoptionen kommen medikamentöse Therapien, die Myomektomie, die Uterusarterienembolisation, die Hysterektomie oder die Anwendung von hoch-intensivem fokussierten Ultraschall in Betracht.

Bei der Anwendung von ultraschallgesteuertem hoch-intensivem fokussierten Ultraschall (USg-HIFU) zur Behandlung von Uterusmyomen wird therapeutisch wirksamer Ultraschall perkutan auf die Myome gerichtet. Hierdurch soll eine Koagulationsnekrose ausgelöst und somit das Myomgewebe zerstört werden. Die Zielführung des therapeutischen Ultraschalls sowie die Kontrolle des Ablationsergebnisses durch die Ärztin oder den Arzt erfolgt dabei auf der Grundlage einer Bildgebung mittels Sonographie.

Der G-BA hat am 16. März 2017 in einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V festgestellt, dass der Nutzen des USg-HIFU zur Behandlung von Uterusmyomen noch nicht hinreichend belegt ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Gleichzeitig hat er beschlossen, das Beratungsverfahren zu einer Richtlinie zur Erprobung dieser Methode aufzunehmen.

Die Methode bietet das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative, da die aus dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden sind, dass andere aufwändigere und für die Patientin invasivere Methoden, nämlich

die laparoskopische oder offen chirurgische Myomektomie, durch den USg-HIFU ersetzt werden können, ohne dass eine relevant geringere Wirksamkeit in der Behandlung der Uterusmyome besteht. Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche hat sich der G-BA während seiner Beratungen zur Erp-RL versichert, dass keine abgeschlossenen oder laufenden Studien bestehen, die grundsätzlich geeignet wären, derzeit oder in naher Zukunft einen Nachweis des Nutzens dieser Methode zu liefern. Insofern besteht nach abgeschlossener Bewertung gemäß § 137h SGB V und ergänzender systematischer Literaturrecherche weiterhin die Notwendigkeit, den USg-HIFU zur Behandlung von Uterusmyomen gemäß § 137e SGB V zu erproben.

Bei der Erstellung der Erp-RL hat der G-BA sich eng an der Erp-RL zu einer ähnlichen Methode, nämlich der magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie (MRgFUS) zur Behandlung von Uterusmyomen, orientiert. Der G-BA hat im Zuge seiner Beratungen zu dieser Erp-RL auch geprüft, ob eine gemeinsame Erprobung des USg-HIFU und der MRgFUS in einer dreiarmligen Studie durchführbar wäre. Zwar hätten bei einem solchen Vorgehen Synergieeffekte genutzt werden können und es wäre ein unmittelbarer Vergleich der beiden Varianten des hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls möglich geworden. Aufgrund der unterschiedlichen Verfahrensstände (die Erp-RL zur MRgFUS wurde bereits am 15. Dezember 2016 beschlossen) sieht der G-BA von einer gemeinsamen Erprobung der beiden Methoden ab. Zudem bestehen abweichende Rechtsgrundlagen (für die Erprobung des USg-HIFU gelten die spezifischen Vorgaben des § 137h Absatz 4 Satz 5 SGB V i.V.m. 2. Kapitel § 37 Absatz 7 der Verfahrensordnung des G-BA [VerfO]) so dass sich die Voraussetzungen für die Umsetzung unterscheiden.

## **2.2 Zu Abschnitt 1: Allgemeine Vorgaben**

### **2.2.1 Zu § 1: Zielsetzung und Beteiligung**

#### **Zu Absatz 1**

Die in Absatz 1 formulierte Zielsetzung dieser Erp-RL verdeutlicht, dass die entsprechend der Vorgaben dieser Erp-RL zu konzipierende Erprobungsstudie geeignet sein soll, die in § 2 konkretisierte Fragestellung beantworten zu können. Damit wird dem G-BA eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

#### **Zu Absatz 2**

Aus Absatz 2 geht hervor, dass Erprobungen, die der G-BA in Folge von Bewertungsentscheidungen nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 2 SGB V beschließt, aus zwei Teilstudien bestehen. Die erste Teilstudie (Teilstudie RCT) ist als randomisiert kontrollierte Studie angelegt und somit geeignet, den Nutzenbeleg zu erbringen. Sie wird im 2. Abschnitt der Erp-RL geregelt. Die zweite Teilstudie (Teilstudie Beobachtung), geregelt im 3. Abschnitt der Erp-RL, verfolgt einen beobachtenden Ansatz und dient der Generierung flankierender Daten

<b>DKG/KBV/PatV</b>	<b>GKV-SV</b>
zur Wirksamkeit und Sicherheit.	zu unerwünschten Ereignissen und zur Sicherheit.

#### **Zu Absatz 3**

Satz 1 und 2 stellen klar, dass für Erprobungen, die der G-BA in Folge von Bewertungsentscheidungen nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 2 SGB V beschließt, gilt, dass Krankenhäuser, die die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse zu Lasten der Krankenkassen erbringen wollen, verpflichtet sind, an der Erprobung teilzunehmen (vgl. 2. Kapitel § 37 Absatz 6 Satz 2 VerfO).

<b>DKG/KBV</b>	<b>GKV-SV</b>
Insofern sieht der G-BA in der Erp-RL verschiedene Beteiligungsformen vor (Absatz 2)	Sofern die Erhebung von Daten für die nach der Erprobung folgende Richtlinienentscheidung erforderlich ist, sieht der G-BA in der Erp-RL verschiedene Beteiligungsformen vor (Absatz 2).

Während es notwendig sein kann, dass eine erforderliche Anzahl von Krankenhäusern an einer randomisierten, kontrollierten Studie teilnimmt, die den Nutzenbeleg erbringen soll, können – wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der vom G-BA vorgesehenen Studie zum Nutznachweis im engeren Sinne beteiligen und insoweit weitere Krankenhäuser insbesondere aus methodischen Gründen nicht an dieser Studie teilnehmen können – andere Krankenhäuser im Rahmen derselben Erprobung im Sinne einer Beobachtungsstudie

<b>DKG/KBV/PatV</b>	<b>GKV-SV</b>
flankierende Daten zu Wirksamkeit	aus forschungspraktischen Erwägungen flankierende Daten zu unerwünschten Ereignissen

und Sicherheit liefern und damit ihrer Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung nachkommen (vgl. 2. Kapitel § 37 Absatz 7 VerfO).

Der für die Leistungserbringung verpflichtenden Teilnahme an der Erprobung können Krankenhäuser nachkommen, indem sie sich an mindestens einer der beiden Teilstudien beteiligen. Auf diese Weise kann die Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung mit dem in der Krankenhauversorgung geltenden Prinzip der gesetzlichen „Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt“ vereinbart werden.

Die Sätze 3 und 4 in Absatz 3 regeln das Verhältnis der beiden Teilstudien zueinander. Nach Satz 3 ist es zulässig, dass Krankenhäuser, die an der Teilstudie RCT teilnehmen, Teilnehmer der Teilstudie Beobachtung sind.

<b>DKG/KBV/PatV</b>	<b>GKV-SV</b>
Satz 4 regelt, dass eine ausschließliche Teilnahme an der Teilstudie Beobachtung erst dann möglich ist, wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der Teilstudie RCT beteiligen und insoweit weitere Krankenhäuser – insbesondere aus methodischen Gründen – nicht an der Teilstudie RCT teilnehmen können. Mit dieser Klarstellung soll dem Kernanliegen der Erprobung, die noch fehlenden Daten für die Bewertung des Nutzens zu generieren, besonderer Ausdruck verliehen werden. Die Entscheidung darüber, ob schon genügend Krankenhäuser am RCT teilnehmen, kann bereits auf der Grundlage der Studienplanung getroffen werden.	<p>Eine Aussage darüber, ob bereits genügend Krankenhäuser an der vom G-BA vorgesehenen Studie zum Nutznachweis im engeren Sinne teilnehmen, ist insbesondere dann möglich, wenn anhand des Rekrutierungsverlaufes die begründete Erwartung besteht, dass die erforderliche Zahl der geplanten Probandinnen erreicht wird.</p> <p>Die Teilstudie Beobachtung, die flankierende Daten insbesondere zu seltenen unerwünschten Ereignissen und zur Sicherheit der zu untersuchenden Intervention liefern soll, schließt bis zum Abschluss der Teilstudie RCT Patientinnen ein. Damit ist gewährleistet, dass über den gesamten Erprobungszeitraum prospektiv Daten über die Behandlungsergebnisse erhoben und damit auch zu ggf. sehr selten auftretenden periprozeduralen Risiken Informationen gewonnen werden können. Die Anwendung des USg-HIFU erfolgt somit im gesamten Zeitraum unter den</p>

	<p>qualitätssichernden Vorgaben der Erprobungsrichtlinie und des Studienprotokolls. Aufgrund der geltenden Schutzbestimmungen der guten klinischen Praxis und der darauf basierenden DIN EN ISO 14155 ist bei der Anwendung des Medizinprodukts hoher Risikoklasse mit besonders invasivem Charakter der Patientinnenschutz optimal gewährleistet.</p>
--	--

#### Zu Absatz 4

Mit Satz 1 wird vorgeschrieben, dass eine unabhängige wissenschaftliche Institution mit der Studienplanung, -durchführung und -auswertung, entsprechend den Vorgaben dieser Erp-RL, beauftragt werden soll.

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
<p>Satz 2 regelt, dass die unabhängige wissenschaftliche Institution allen Krankenhäusern in Deutschland, die den USg-HIFU bei Uterusmyomen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbringen wollen und die die vom G-BA festgelegten Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung erfüllen, mit geeigneten Maßnahmen die Möglichkeit zur Teilnahme an mindestens einer der beiden Teilstudien der Erprobung einräumen muss.</p>	<p>Satz 2 regelt, dass die unabhängige wissenschaftliche Institution kein Krankenhaus von der Erprobung ausschließen darf, das in der Lage ist, die USg HIFU unter Berücksichtigung dieser Richtlinie zu erbringen.</p>

Auf diese Weise kann die Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung mit dem in der Krankenhauversorgung geltenden Prinzip der gesetzlichen „Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt“ vereinbart werden. Die Regelung nach Satz 2 bedeutet auch, dass geeignete Krankenhäuser, die sich erst nach Beginn der Erprobung entscheiden, die USg-HIFU bei Uterusmyomen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen zu erbringen, zumindest die Teilnahme an der Teilstudie Beobachtung eingeräumt werden muss.

Aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit wird die unabhängige wissenschaftliche Institution mit Satz 3 verpflichtet, sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach § 1 erreicht werden kann. Gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 4 Spiegelstrich 1 VerFO sind die Vorschläge der kostentragenden Unternehmer bei der Erstellung des Studienprotokolls zu berücksichtigen.

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß Satz 4 bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientinnenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvisiten und der Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 3 VerFO neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution.

Satz 5 erlegt der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auf, entsprechend den gesetzlichen Vorgaben, bei der Studienplanung zu berücksichtigen, dass die Erprobung in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen ist. Unter diesem 2-Jahres-Zeitraum der Erprobung versteht der G-BA aus Praktikabilitätsgründen den Zeitpunkt des Einschusses der ersten Patientin in die Studie („first patient in“) bis zur Vorlage des Abschlussberichts durch die unab-

hängige wissenschaftliche Institution beim G-BA. Aufgrund der Häufigkeit des Erkrankungsbilds und der im Folgenden definierten Erprobungsanforderungen und -eckpunkte scheint dem G-BA ein Abschluss der Erprobung, auch im Hinblick auf den hierfür erforderlichen Beobachtungszeitraum, innerhalb von zwei Jahren im vorliegenden Fall möglich. Kommt die unabhängige wissenschaftliche Institution, beispielsweise aufgrund der Verfügbarkeit der USg-HIFU in Deutschland und den damit verbundenen erwartbaren Rekrutierungszahlen, jedoch zu der Einschätzung, dass auch bei Straffung des Verfahrens eine längere Erprobungszeit erforderlich ist, ist dies gegenüber dem G-BA anzuzeigen und zu begründen.

Das Vergabeverfahren zur Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution sowie die nach Beauftragung durch den G-BA zu erfolgende Studienprotokollerstellung inklusive der Einholung von Genehmigungen seitens der unabhängigen wissenschaftlichen Institution fällt aus Sicht des G-BA nicht unter diese 2-Jahres-Vorgabe. Würde dieser, durchaus variable Zeitraum nämlich in der 2-Jahres-Vorgabe berücksichtigt, wäre voraussichtlich kein ausreichendes Zeitintervall für Rekrutierung und Nachbeobachtung mehr vorhanden. Es ist aber ein schnellstmöglicher Rekrutierungsbeginn anzustreben und hierfür sind erforderliche Maßnahmen zu ergreifen.

## **2.2.2 Zu § 2: Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität**

### **Zu Absatz 1**

Gemäß § 137e Absatz 2 Satz 1 SGB V regelt der G-BA in der Erp-RL die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Dazu sind in Anlage I Qualitätsanforderungen festgelegt, die die an der Erprobung teilnehmenden Studienzentren bei der Leistungserbringung erfüllen müssen.

### **Zu Absatz 2**

Die Absätze 2 bis 5 regeln die Anforderungen an die wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung. Bei der Teilstudie RCT und der Teilstudie Beobachtung sollen dieselben, hohen wissenschaftlichen Standards eingehalten werden, die in diesem Paragraphen festgelegt sind.

Die International Committee on Harmonisation (ICH)-GCP-Prinzipien sollen, soweit auf Nicht-Arzneimittelstudien übertragbar, auch in den Erprobungsstudien des G-BA angewendet werden.

Die Gute Klinische Praxis (GCP, Good Clinical Practice) ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Studien am Menschen. Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubhaft sind.

### **Zu Absatz 3**

In Bezug auf die Begründung der Studie, deren Konzeption und Ergebnisse ist Transparenz herzustellen: Die Methoden und Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend öffentlich zugänglich zu machen.

Die Registrierung der Studien soll in mindestens einem einschlägigen Register für klinische Studien erfolgen. Die Veröffentlichung des Studienprotokolls ist vorzusehen. Die Erstellung eines vollständigen Abschlussbericht (entsprechend der ICH-E3 Guideline<sup>1</sup>), der die Ergebnisse zu beiden Teilstudien enthält, ist notwendig. Eine Vollpublikation der (zentralen) Ergebnisse in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sog. Peer-Review) unterzogen werden, ist vorzusehen.

---

<sup>1</sup> ICH (International Committee on Harmonisation) Harmonised Tripartite Guideline. Structure and Content of Clinical Study Report. E3

## **Zu Absatz 4**

Nähere Bestimmungen bzw. vertragliche Vereinbarungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Ausschreibung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution vor der Beauftragung entsprechend 2. Kapitel § 25 VerFO festgelegt werden. Weiterreichende Konkretisierungen der danach vorliegenden Vorgaben für die Erprobung, die keine Rechte Dritter betreffen, sind der unabhängigen wissenschaftlichen Institution bei deren Erstellung des Studienkonzepts und des darauf beruhenden Studienprotokolls vorbehalten; sie bedürfen der Begründung anhand wissenschaftlicher Maßstäbe.

## **Zu Absatz 5**

Zur Erreichung des Ziels der Erprobung nach § 1 Absatz 1 Erp-RL ist ein erfolgreicher Abschluss der Teilstudie RCT unerlässlich. Daher sollen Patientinnen, die für eine Teilnahme an der Teilstudie RCT in Frage kommen, immer über diese Teilnahmemöglichkeit informiert werden, ehe sie in die Teilstudie Beobachtung eingeschlossen werden. So soll ihnen nach umfangreicher Aufklärung (siehe auch Erläuterungen zu § 7 Absatz 1 Erp-RL) eine informierte Entscheidung für oder gegen die Teilnahme an der für die abschließende Nutzenbewertung der Methode erforderlichen Teilstudie RCT ermöglicht werden.

## **2.3 Zu Abschnitt 2: Eckpunkte der Teilstudie RCT**

### **2.3.1 Zu § 3: Fragestellung**

Mit der hier definierten Fragestellung wird die im Rahmen der Potenzialfeststellung aufgezeigte Erkenntnislücke adressiert. Der USg-HIFU zur Behandlung von Patientinnen mit Uterusmyomen hat danach das Potenzial für einen patientenrelevanten Nutzen i.S.v. 2. Kapitel § 14 Absatz 3 VerFO, indem er alternativ zur Myomektomie (laparoskopisch oder offen chirurgisch) eingesetzt wird und somit ein für die Patientinnen weniger belastendes und weniger aufwändiges Behandlungsverfahren darstellen kann.

Mit dieser Vorgabe wird i.S. der Zielsetzung in § 1 die Basis für die Studienplanung gelegt.

### **2.3.2 Zu § 4: Population**

#### **Zu Absatz 1**

Um die unter § 3 genannte Fragestellung zu adressieren, sollen nur Frauen mit der Indikation zu einer operativen Myomentfernung in die Studie eingeschlossen werden. Da bei asymptomatischen Myomen eine Operation nicht indiziert ist, sollen nur Patientinnen mit symptomatischen Myomen, die eine Indikation zur Operation haben, in die Studie eingeschlossen werden. Bei diesen sind auch die konservativen Behandlungsoptionen, insbesondere medikamentöse Therapien, bereits ausgeschöpft.

Um zu gewährleisten, dass nur Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen in der Studie untersucht werden, ist ein Schwellenwert erforderlich, mit dem jedenfalls nur unwesentlich beeinträchtigte Patientinnen von der Studie ausgeschlossen werden. Hierfür wäre beispielsweise ein Punktwert von  $\geq 40$  im Symptom Severity Score (SSS) des Fragebogens „Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire“ (USF-QoL) als zusätzliches Einschlusskriterium geeignet. Die Symptomschwere liegt auf der 5-stufigen Skala dann im Durchschnitt bei 2,6 (1 = keine Beeinträchtigung, 5 = stark ausgeprägt), womit nur unwesentlich beeinträchtigte Patientinnen ausgeschlossen sind.

Durch die im Studienprotokoll zu definierenden Obergrenzen für die maximale Zahl der therapiebedürftigen Myome und das maximale Gesamt-Myom-Volumen soll gewährleistet werden, dass ein ausreichender Therapieerfolg mit vertretbarem Risiko sowohl mittels USg-HIFU als auch mittels Myomektomie erzielt werden kann.

Der Einfluss der medikamentösen Vorbehandlung soll bei der Studienplanung berücksichtigt werden, da sowohl die Ergebnisse der USg-HIFU als auch die der Myomektomie von einer Vorbehandlung beeinflusst werden.

**Zu Absatz 2**

Zur Sicherung der externen Validität der Studienergebnisse wird in Absatz 2 gefordert, dass die Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Vorerkrankungen) so festzulegen sind, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse in der Studienpopulation auf die Zielpopulation ermöglicht wird.

**2.3.3 Zu § 5: Intervention und Vergleichsintervention**

**Zu Absatz 1**

Die Studienbehandlung (Intervention) ist die USg-HIFU, bevorzugt einzeitig. Es sollte jedoch auch möglich sein, bei ungünstigem Gesamt-Myom-Volumen, ungünstiger Myomanzahl oder -lokalisation oder bei entsprechendem Wunsch der Patientin die Behandlung auf zwei oder mehr Therapiesitzungen zu verteilen; dies ist im Vorfeld der ersten Behandlung anhand konkreter, vorab definierter Kriterien zu planen und entsprechend zu dokumentieren. Vom mehrzeitigen Eingriff abzugrenzende Reinterventionen sind ebenfalls entsprechend zu dokumentieren.

**Zu Absatz 2**

Die offen chirurgische oder die laparoskopische Myomektomie stellen als uteruserhaltende, interventionelle Verfahren zur Myombehandlung die angemessene Vergleichsintervention dar. Die hysteroskopische Myomektomie ist trotz ihres organerhaltenden Ansatzes keine angemessene Vergleichsintervention zum USg-HIFU. Sie ist als Goldstandard für die Therapie von submukösen Uterusmyomen (Klasse 0 und 1 gemäß FIGO-Klassifikation) anzusehen, bei denen wiederum primär keine Therapie mittels USg-HIFU und offener oder laparoskopischer Myomektomie angezeigt ist.

**2.3.4 Zu § 6: Endpunkte:**

**Zu Absatz 1**

DKG/GKV-SV/KBV	PatV
<p>Das Ziel der Erprobung besteht darin, die möglichen Vorteile (aufgrund der geringeren Invasivität), aber auch Nachteile (insbesondere hinsichtlich Symptomschwere und gesundheitsbezogener Lebensqualität) mit hinreichender Genauigkeit charakterisieren zu können, damit eine Gesamtabwägung zu Nutzen und Schaden des USg-HIFU möglich wird. Es sollen daher ein primärer und ein koprimärer Endpunkt erhoben werden.</p> <p>Als primärer Endpunkt wird die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten zum Nachweis der Überlegenheit des USg-HIFU festgelegt, weil dieser Endpunkt dazu geeignet ist, den Nutzen zu belegen, der sich aus der geringeren Invasivität ergibt. Bei der Erhebung des Endpunkts „Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ sind, sofern vorhanden, validierte Erhebungsinstrumente anzuwenden, z. B. die Aktivitätenskala des UFS-QoL.</p>	<p>Das Ziel der Erprobung besteht darin, die möglichen Vorteile aber auch Nachteile mit hinreichender Genauigkeit charakterisieren zu können, damit eine Gesamtabwägung zu Nutzen und Schaden des USg-HIFU möglich wird.</p> <p>Als primäre Endpunkte werden die morbiditätsbezogenen Endpunkte Blutungen und Schmerzen festgelegt, weil diese Endpunkte dazu geeignet sind, den Nutzen der Methode zu belegen. Bei der Erhebung der Endpunkte sind validierte Erhebungsinstrumente anzuwenden, z. B. der UFS-QoL.</p> <p>Falls die wissenschaftliche Institution ein anderes validiertes Erhebungsinstrument als geeigneter ansieht, kann sie von dieser Vorgabe abweichen. Die Abweichung ist dann wissenschaftlich nachvollziehbar zu begründen.</p>

Zur Bewertung der Therapiewirksamkeit in den für den Nutzen maßgeblichen Endpunktkategorien (Symptome und Lebensqualität) wird als ko-primärer Endpunkt die Symptomschwere festgelegt. Unter Berücksichtigung des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes soll die Erhebung dieses Endpunkts mittels des SSS des UFS-QoL erfolgen. Falls die wissenschaftliche Institution ein anderes validiertes Erhebungsinstrument als geeigneter ansieht, kann sie von dieser Vorgabe abweichen. Die Abweichung ist dann wissenschaftlich nachvollziehbar zu begründen.

Idealerweise erfolgt eine hierarchisch geordnete Hypothesentestung. Dabei wird im ersten Schritt die Überlegenheit des USg-HIFU gegenüber der Myomektomie hinsichtlich des primären Endpunktes (Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten) zum Signifikanzniveau von 5 % beidseitig getestet. Sofern sich hierbei eine signifikante Überlegenheit zeigt, wird im zweiten Schritt die Nichtunterlegenheit des USg-HIFU gegenüber der Myomektomie hinsichtlich des ko-primären Endpunktes (Symptomschwere) zum Signifikanzniveau von 2,5 % einseitig getestet. Zeigt sich hingegen hinsichtlich des primären Endpunktes keine signifikante Überlegenheit, ist eine confirmatorische Testung des ko-primären Endpunktes nicht möglich.

Dieses hierarchische Vorgehen ermöglicht es, beide Endpunkte confirmatorisch zum Signifikanzniveau von 5 % zweiseitig bzw. 2,5 % einseitig zu testen, ohne eine Korrektur für multiples Testen vornehmen zu müssen. Deshalb kommt dieses Vorgehen mit möglichst kleinen Anzahlen von Patientinnen aus, ist somit ressourcenschonend und wirkt sich günstig auf die Dauer und damit auch die Wirtschaftlichkeit der Studiendurchführung aus. Ferner stellt die hierarchische Anordnung sicher, dass der Nachweis der *Nichtunterlegenheit* hinsichtlich der Symptomschwere nicht ohne vorherigen Nachweis der *Überlegenheit* hinsichtlich der Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten erfolgen kann. Dadurch ist sichergestellt, dass die in § 3 formulierte Fragestellung, ob der USg-HIFU im Vergleich zur Myomektomie bei gleichwertiger Symptomlinderung die Belastungen durch die Therapie vermindert,

grundsätzlich adäquat beantwortet werden kann.	
--	--

## **Zu Absatz 2**

Zur Abschätzung weiterer Effekte im Zusammenhang mit der Intervention fordert der G-BA die Erhebung der aufgeführten sekundären Endpunkte.

Um Verzerrungen durch subjektive Endpunkte aufgrund des offenen Studiendesigns gering zu halten, sollte die Definition der Endpunkte jeweils an festgelegte Kriterien geknüpft werden (z. B. Krankenhausentlassung bei Schmerzfreiheit, Blutungsfreiheit, Mobilität und Nahrungsaufnahme).

Wenngleich die durch § 1 Absatz 4 Satz 5 vorgegebene Studiendauer und die damit einhergehende Limitierung hinsichtlich der festzulegenden Beobachtungszeit eine valide Auswertung von „Schwangerschaften und Lebendgeburten“ im Sinne eines sekundären Endpunktes innerhalb der Studie nicht zulässt, könnte die Dokumentation dieser Parameter über das geplante Studienende hinaus geeignet sein, versorgungsrelevante Hinweise zur Fertilität der Patientinnen nach USg-HIFU im Zeitraum nach der Studie zu erlangen. Im Rahmen jeder klinischen Studie werden eintretende Schwangerschaften und Geburten verpflichtend als Sicherheitsendpunkte erfasst. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, dass die unabhängige wissenschaftliche Institution diese Daten auch über das Studienende hinaus in eigener Verantwortung und Finanzierung weiter erhebt und ggf. die daraus resultierenden Daten veröffentlicht.

## **Zu Absatz 3**

Die unabhängige wissenschaftliche Institution kann weitere aus ihrer Sicht sinnvolle Endpunkte im Rahmen der Studie erheben. Die Auswahl der zusätzlichen Endpunkte ist gegenüber dem G-BA plausibel zu begründen.

### **2.3.5 Zu § 7: Studientyp und Beobachtungszeitraum**

#### **Zu Absatz 1**

Für die Aussagekraft jeder Interventionsstudie ist es entscheidend, dass die gemessenen Effekte sicher auf die jeweilige Intervention zurückzuführen sind. Hierfür ist in Satz 1 geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie zu konzipieren und durchzuführen ist. Nur so lässt sich ein Unterschied in den Effekten mit ausreichend großer Sicherheit auch tatsächlich den jeweiligen Behandlungen zurechnen.

Dies ist insbesondere bei einer Erkrankung wie den Uterusmyomen von Bedeutung, da hier der Befund und die Beschwerdesymptomatik nicht zwingend eng korrelieren müssen und daher auch unbekannte Faktoren für die Ausprägung der Beschwerdesymptomatik anzunehmen sind.

Bei dem Verzicht auf eine Randomisierung bestünde die Gefahr, dass Frauen, die mit der USg-HIFU eine weniger invasive Methode wählen, sich von Frauen, die eine Myomektomie wählen, auch in solchen Eigenschaften unterscheiden, die den Therapieeffekt systematisch beeinflussen.

Zur erfolgreichen Umsetzung der für die Nutzenbewertung erforderlichen randomisierten kontrollierten Studie sind bereits im Studienkonzept wirksame Maßnahmen für eine erfolgreiche Rekrutierung zu benennen (Satz 2). Für den Erfolg der Studie, vor allem im Hinblick auf die Rekrutierung der benötigten Studienteilnehmerinnen, ist eine ausgewogene und umfassende Aufklärung der Patientinnen erforderlich. Es gibt Hinweise darauf, dass sich Patientinnen, die ein Zentrum aufsuchen, in dem eine Behandlung mit hoch-intensivem fokussierten Ultraschall angeboten wird, bereits eine Entscheidung zugunsten dieser Methode getroffen haben, und insofern zu einer Randomisierung nicht mehr bereit sind. Es ist zwar nicht ausgeschlossen, dass eine vollumfängliche Aufklärung zum USg-HIFU und zur Myomektomie dennoch eine Bereitschaft zur Randomisierung bei diesen Frauen herstellt, jedoch ist anzunehmen, dass eine Rekrutierung zur Randomisierung deutlich besser bei bezüglich der Therapieoptionen

unvoreingenommenen Frauen gelingt. Dies sollte bei der Planung der Randomisierung berücksichtigt werden.

Ein erfolgreicher Abschluss der Studie innerhalb der gesetzlichen Frist von in der Regel zwei Jahren soll von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution angestrebt werden. Dafür gilt grundsätzlich, dass sich die Planung der Studie und die Festlegung der Zahl der Studienzentren an der erwartbaren Patientinnenrekrutierung ausrichten sollen (Satz 3). Um die Studie zeitgerecht abzuschließen, ist die Rekrutierung engmaschig zu kontrollieren und bei unzureichendem Rekrutierungsverlauf sind – je nach Ursache der Rekrutierungsprobleme – geeignete Maßnahmen zur Verbesserung der Rekrutierung zu ergreifen (Satz 4).

Es wird darüber hinaus auch festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll (Satz 5). Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei unizentrischen Studien. Das liegt insbesondere daran, dass eine Beeinflussung des Ergebnisses durch lokale Besonderheiten vermieden wird. Mit der durch die verschiedenen Zentren erreichbaren Streubreite der Merkmale der Patientinnen und der Behandelnden kann eine mögliche verdeckte faktische Homogenisierung der eingeschlossenen Patientinnen vermieden werden. Außerdem ermöglicht die Rekrutierung in mehreren Zentren eine schnellere Rekrutierung der Patientinnenzahl, die gemäß Fallzahlschätzung erforderlich ist, um die benötigte Ergebnissicherheit zu erreichen.

### **Zu Absatz 2**

Die Personen, die die Endpunkte erheben, müssen soweit möglich gegen die Intervention verblindet sein, um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzuordnung entstehen können, zu vermeiden.

### **Zu Absatz 3**

In Absatz 3 wird gefordert, dass die Nachbeobachtungszeit so festzulegen ist, dass eine Aussage über eine hinreichend anhaltende Wirkung der Intervention ermöglicht wird.

Die Nachbeobachtungszeit ist durch die Wissenschaftliche Institution festzulegen und soll insbesondere auf die Symptomschwere und die notwendigen Reinterventionen ausgerichtet sein. In der Studie, die zur Beurteilung der Symptomschwere bei der Potenzialfeststellung im Rahmen der Bewertung nach § 137h SGB V berücksichtigt wurde, lag die Nachbeobachtungszeit bei 12 Monaten.<sup>2</sup>

Auch die gesetzliche Vorgabe zur Erprobungszeit nach § 137h Absatz 4 Satz 7 SGB V ist bei der Festlegung der Nachbeobachtungszeit durch die unabhängige wissenschaftliche Institution zu beachten (vgl. § 1 Absatz 4 Satz 5 der Erp-RL).

## **2.4 Zu Abschnitt 3: Eckpunkte der Teilstudie Beobachtung**

### **2.4.1 Zu § 8: Fragestellung**

<b>DKG / PatV / KBV</b>	<b>GKV-SV</b>
Die Teilstudie Beobachtung soll flankierende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit des USg-HIFU bei der Behandlung von Uterusmyomen generieren, sodass dabei erwünschte und unerwünschte Ereignisse bei Patientinnen aufgezeigt werden können, die nicht an der Teilstudie RCT teilnehmen.	Die Teilstudie Beobachtung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob und in welchem Umfang bei Patientinnen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen, die mit USg-HIFU behandelt werden, seltene unerwünschte Ereignisse auftreten,

<sup>2</sup> Wang F, Tang L, Wang L, Wang X, Chen J, Liu X et al. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound vs laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas. J Minim Invasive Gynecol 2014; 21(2): 279-284.

	um die in der Teilstudie RCT erhobenen Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit flankierend zu ergänzen.
--	---

#### 2.4.2 Zu § 9: Population

Genau wie bei der Teilstudie RCT setzt sich die Population der Teilstudie Beobachtung – entsprechend der Potenzialfeststellung im Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V – aus Patientinnen zusammen, die bei symptomatischen Uterusmyomen mit einer medikamentösen Therapie nicht oder nicht ausreichend therapierbar sind.

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
Eine Eingrenzung auf die Population der Teilstudie RCT erfolgt nicht, da mit dieser Studie gerade auch den Patientinnen die Behandlungschance der Methode nicht vorenthalten werden soll, die z. B. aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien nicht an der Teilstudie RCT teilnehmen können.	Die Population der Teilstudie Beobachtung darf in ihren Eigenschaften allenfalls insoweit von der RCT-Population abweichen, als diese Abweichung sich aufgrund methodischen Anforderungen an die Teilstudie RCT ergibt, welche den Nutznachweis im engeren Sinne erbringen soll (z. B. statistische Fallzahlberechnungen für die Größe einer Studie, Einschlusskriterium der Operabilität, das in der Teilstudie Beobachtung aufgrund fehlender Randomisierung zu einer Kontrollgruppe mit Operation nicht erforderlich ist).

#### 2.4.3 Zu § 10: Intervention

Die Studienbehandlung in der Teilstudie Beobachtung ist die USg-HIFU, um zur Beantwortung der unter § 8 definierten Fragestellung flankierend zur Teilstudie RCT Informationen zu

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
Wirksamkeit und Sicherheit der Methode zu erhalten.	unerwünschten Ereignissen und Sicherheit der Methode zu erhalten.

#### 2.4.4 Zu § 11: Dokumentationsparameter

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
<p><b>Zu Absatz 1:</b></p> <p>Um ein möglichst umfassendes Bild zu Wirksamkeit und Sicherheit der Methode generieren zu können, werden in der Teilstudie Beobachtung die gleichen Parameter erhoben wie in der Teilstudie RCT.</p>	<p><b>Zu Absatz 1:</b></p> <p>Maßgeblich für die Festlegung der Dokumentationsparameter ist, welche Studiendaten für den Abschluss der sich an die Erprobungsrichtlinie anschließenden Richtlinienentscheidungen erforderlich sind. Der hierfür erforderliche Nutzenbeleg ist durch die Teilstudie RCT zu erbringen. Die Ableitung von Aussagen zur Wirksamkeit aus der Teilstudie Beobachtung wäre somit unnötig und methodisch ohnehin nicht ohne weiteres möglich. Eine solche Studie erlaubt jedoch die Erfassung von mit der Methode einhergehenden unerwünschten Ereignissen.</p>

	Durch die zusätzlich zur Teilstudie RCT erhöhte Fallzahl ergibt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit der Erfassung auch schwererer unerwünschter Ereignisse, die in aller Regel seltener sind als weniger schwerwiegende. Eine über diese Parameter hinausgehende Erfassung von Daten ist wissenschaftlich unbegründet und widerspricht zudem dem Grundsatz der Datensparsamkeit.
--	--

DKG /KBV	PatV	GKV-SV
<p><b>Zu Absatz 2:</b></p> <p>Um möglichst aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, sollen, sofern vorhanden, validierte Instrumente zur Erhebung der Dokumentationsparameter verwendet werden.</p>	<p><b>Zu Absatz 2:</b></p> <p>Um möglichst aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, sollen validierte Instrumente zur Erhebung der Dokumentationsparameter verwendet werden.</p>	[Absatz 2 entfällt]

**Zu Absatz 3:**

Die Erfassung von Variablen, die das Studienergebnis potenziell beeinflussen können, ist wichtig, um ihren Einfluss auf das Studienergebnis bei der statistischen Auswertung kontrollieren zu können. Hierfür sind jedenfalls Alter und Komorbiditäten zu erfassen. Außerdem ist auch ein Einfluss der Anzahl, Größe und Typen der vorhandenen Myome auf das Ergebnis nach Anwendung des USg-HIFU denkbar.

**2.4.5 Zu § 12: Studientyp und Studiendauer**

Gemäß der in § 8 definierten Fragestellung und der Vorgaben des 2. Kapitels § 37 Absatz 7 Satz 2 VerfO ist die Teilstudie Beobachtung als prospektive, nicht-vergleichende Beobachtungsstudie durchzuführen.

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
Um eine gleichzeitige Auswertung beider Teilstudien in einem Abschlussbericht zu gewährleisten und eine Einbeziehung der Ergebnisse der Teilstudie Beobachtung in die Gesamtbewertung des G-BA zu ermöglichen, wird festgelegt, dass die Rekrutierung von Patientinnen für die Teilstudie Beobachtung zu beenden ist, sobald die Rekrutierung der Teilstudie RCT beendet ist.	Die Rekrutierung von Patientinnen für die Teilstudie Beobachtung soll nicht mit der Rekrutierung der Teilstudie RCT, die die Nutzenfrage beantworten soll, konkurrieren oder letztere behindern. Es ist daher festgelegt, dass mit der Rekrutierung für die Beobachtungsstudie erst begonnen werden soll, wenn absehbar ist, dass genügend Studienzentren an der Teilstudie RCT teilnehmen. Eine Aussage darüber, ob bereits genügend Krankenhäuser an der Teilstudie RCT teilnehmen, ist insbesondere dann möglich, wenn anhand des Rekrutierungsverlaufes die begründete Erwartung besteht, dass die erforderliche Zahl der geplanten Probandinnen erreicht wird.

## 2.5 Zu Anlage I: Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
<p>Gemäß § 2 Absatz 2 der Richtlinie ist sicherzustellen, dass in jedem Studienzentrum die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt. Damit sind auch bereits Aspekte der Qualitätssicherung und -kontrolle adressiert.</p> <p>Mit den in Anlage I aufgestellten sächlichen und personellen Anforderungen an die Leistungserbringung konzentriert sich der G-BA insbesondere auf die aus der Indikation abzuleitenden Rahmenbedingungen, wie beispielsweise vorzuhaltende Fachdisziplinen, Vorgaben an die Indikationsstellung und Durchführung der Leistungen sowie zur Nachbetreuung bzw. -beobachtung. Diese Anforderungen wurden unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität im Hinblick auf die tatsächliche Durchführung der Erprobung und der Leistungserbringung getroffen.</p> <p>Die Indikationsstellung und Durchführung der Intervention und Kontrollintervention erfolgt durch Fachärztinnen und Fachärzte mit abgeschlossener Weiterbildung in den jeweiligen Fachgebieten. Fachärztinnen und Fachärzte der entsprechenden Fachdisziplinen mit älteren als der im Beschluss genannten Bezeichnungen, die gemäß Übergangsbestimmungen dieser oder einer früheren (Muster-) Weiterbildungsordnung weitergeführt werden dürfen, erfüllen die Anforderungen ebenfalls.</p>	<p>Die Anlage I regelt die Anforderungen an die Qualifikation des beteiligten ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals sowie an die strukturellen Voraussetzungen der Erprobung. Bei der Teilstudie RCT und der Teilstudie Beobachtung sollen mit Ausnahme der in § 4 Absatz 3 geregelten Erfahrung der durchführenden Ärztin oder des durchführenden Arztes dieselben, hohen Standards eingehalten werden, die in diesem Paragraphen festgelegt sind.</p> <p><b>Zu § 1 Absatz 1</b></p> <p>Absatz 1 regelt die institutionellen Voraussetzungen einschließlich der räumlichen Voraussetzungen der an der Behandlung der Studienpatientinnen im Rahmen der Erprobung direkt oder indirekt beteiligten Einzelinstitutionen. Bei der USg-HIFU von Uterusmyomen handelt es sich um ein neues Verfahren mit einem Hochrisikomedizinprodukt, welches in der deutschen Versorgung als experimentell zu bezeichnen ist. Laut Bedienungsanleitung zum Gerät kann „Die Energie des hochintensiven fokussierten Ultraschalls, der durch das System erzeugt wird, [kann] Tumorzellen und gesunde Zellen schädigen. Daher besteht bei einer ungenauen Zielansteuerung, einer ungeeigneten Scanning-Bahn, der Auswahl übermäßiger Ultraschallenergie oder einer falschen Bedienung die Gefahr schwerer Verletzungen des Patienten“. Die Studienintervention wird in einer Klinik oder Abteilung für interventionelle Radiologie durchgeführt. Im Sinne der Patientensicherheit sind in Absatz 1 daher Bedingungen formuliert, die neben einer fachgerechten Anwendung auch sicherstellen sollen, dass im Falle von Komplikationen schnellstmöglich interveniert werden kann. Hierzu sind insbesondere eine räumliche Nähe der benötigten Behandlungsorte und die Verfügbarkeit der erforderlichen Personen Voraussetzung.</p> <p><b>Zu § 1 Absatz 2 und 3 sowie zu § 2</b></p> <p>§ 1 Absatz 2 und 3 sowie § 2 regeln die qualitativen Anforderungen an das Studienzentrum und an die an der Studie direkt oder indirekt beteiligten Einzelinstitutionen während der Interventions- und Postinterventionsphase (stationäre Betreuungsphase nach</p>

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
	<p>Studienprotokoll). Durch die definierten Rahmenbedingungen sollen angemessene personelle Voraussetzungen für die Durchführung einer fachgerechten, postinterventionellen Behandlung aller bei Durchführung der Studieninterventionen möglichen unerwünschten Wirkungen (z.B. Blutung, Verletzungen benachbarter Organe, Hautverbrennungen über dem angezielten Gewebeareal) gewährleistet werden.</p> <p><b>Zu § 3</b></p> <p>§ 3 regelt die strukturellen Anforderungen für die ambulante Betreuungsphase (Studienbesuche nach Studienprotokoll, ambulante Betreuung, Nachbetreuung oder Nachsorge) und für eine in dieser Phase auftretende, stationäre Behandlungsbedürftigkeit (schwere unerwünschte Ereignisse).</p> <p><b>Zu § 4 Absatz 1</b></p> <p>§ 4 Absatz 1 regelt die personellen Anforderungen an die die Diagnose und Therapieindikation stellenden Ärztinnen und Ärzte. Die Indikationsstellung zur USg-HIFU durch Fachärztinnen oder Fachärzte für Gynäkologie soll sicherstellen, dass die Bedingungen für die Behandlung bzw. den Studieneinschluss vollumfänglich geprüft und eingehalten werden. Insbesondere die Feststellung der anderweitig nicht ausreichenden Therapierbarkeit der Beschwerdesymptomatik muss zuverlässig erfolgt sein. Darüber hinaus gewährleistet die gynäkologische Expertise die korrekte Beurteilung der Eignung für die Myomektomie, die ja bei allen Patientinnen mit Blick auf die zufällige Gruppenzuteilung im RCT vorliegen muss.</p> <p><b>Zu § 4 Absatz 2 bis 7</b></p> <p>§ 4 Absatz 2 bis 7 regeln die qualitativen Anforderungen an das die Intervention und Kontrollintervention durchführende und begleitende Personal. Hierdurch soll der Verfälschung des Erprobungsergebnisses durch Lernkurveneffekte in der Teilstudie RCT, sowohl bei der Anwendung des USg-HIFU als auch der Myomektomie vorgebeugt werden. Darüber hinaus soll die Regelung sicherstellen, dass das ärztliche und klinische Personal mit den technischen Gegebenheiten der USg-HIFU vertraut ist. Dies dient zum einen der Patientensicherheit, soll aber darüber hinaus auch gewährleisten, dass Studier-</p>

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
	gebnisse nicht durch technische Fehler verzerrt werden. Die Bedienung des Gerätes, das Befolgen der Sicherheitsvorschriften sowie die Wartung müssen durch das technische Personal spezifisch erlernt werden.

### 3. Würdigung der Stellungnahmen

[Kapitel wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt.]

### 4. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 5. Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerfO

Die Fallzahlplanung der Teilstudie RCT beruht auf dem ko-primären Endpunkt Symptomschwere, da die hierfür erforderliche Fallzahl sicher größer ist als diejenige zum Nachweis der Überlegenheit anhand des Endpunkts Rückkehr zu normalen Aktivitäten.

Aus den Daten einer Validierungsstudie zur UFS-QoL von Coyne et al.<sup>3</sup> lässt sich entnehmen, dass eine patientenrelevante Verbesserung im Sinne einer Minimal important Difference (MID) bei mindestens 25 Punkten liegen sollte. Daher wird der Endpunkt Symptomschwere als Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung von  $\geq 25$  Punkten im SSS operationalisiert. In der angeführten Validierungsstudie wird berichtet, dass ca. 70 % der Patientinnen mit einer Myomektomie 12 Monate nach der Behandlung einen wie oben definierten Therapieerfolg erreichen. Zur Frage der Operationalisierung der Nichtunterlegenheit des USg-HIFU kann nicht auf eine empirisch belegte Schwelle (beispielsweise aus Präferenzmessungen) zurückgegriffen werden. Für die Fallzahlplanung der Erprobungsstudie wird angenommen, dass nach einer USg-HIFU-Behandlung die Rate an Patientinnen mit einem Therapieerfolg (Verbesserung von  $\geq 25$  Punkten im SSS) höchstens um 15 Prozentpunkte geringer sein darf (gegriffene Größe).

Für das einseitig formulierte Testproblem ergibt sich unter den üblichen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau 2,5 %, Power 90 %) sowie unter Annahme einer Drop-out-Rate von 15 %, dass circa 230 Patientinnen pro Studienarm benötigt werden, um nachweisen zu können, dass die Erfolgsrate der Interventionsgruppe höchstens 15 Prozentpunkte geringer als die der Kontrollgruppe ist.

Die Studie führt zu einem Aufwand je Patientin, der als mittel bis hoch eingeschätzt wird.

Es handelt sich um eine Studie mit mittlerer Größe (100 bis 500 Teilnehmerinnen) und mittleren bis hohen Aufwands, für die sich ein studienspezifischer Aufwand von etwa 4000 bis 5000 € je Teilnehmerin beziffern lässt.

Bei Zugrundelegung der vorgenannten Annahmen ergibt sich eine Schätzung der Overheadkosten der Teilstudie RCT in Höhe von etwa 1,84 Millionen € bis 2,3 Millionen €.

<sup>3</sup> Coyne KS, Margolis MK, Bradley LD, Guido R, Maxwell GL, Spies JB. Further validation of the uterine fibroid symptom and quality-of-life questionnaire. Value Health 2012; 15(1): 135-142.

Unter der Annahme, dass die Studienzentren der Teilstudie Beobachtung vornehmlich auch an der Teilstudie RCT teilnehmen und insofern auf der für die Teilstudie RCT implementierten Infrastruktur aufgebaut werden kann und außerdem die infrastrukturellen Voraussetzungen auch bei der wissenschaftlichen Institution durch die Teilstudie RCT insoweit gegeben sind, dass diese für die Teilstudie Beobachtung nicht komplett neu zu schaffen sind, wird geschätzt, dass der studienspezifische Aufwand je Teilnehmerin an der Teilstudie Beobachtung 20-30 % des für die Teilstudie RCT geschätzten Aufwands beträgt (800 bis 1500 € je Teilnehmerin). Unter der zusätzlichen Annahme, dass 100 bis 300 Patientinnen an der Teilstudie Beobachtung teilnehmen, werden die Kosten der Teilstudie Beobachtung auf 80.000 € bis 450.000 € geschätzt.

Die Kostenschätzung der Erprobung beläuft sich somit insgesamt auf 1,92 Millionen € bis 2,75 Millionen €.

## **6.      Verfahrensablauf**

[Wird zu einem späteren Zeitpunkt ergänzt.]

## **7.      Fazit**

Der G-BA beschließt eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuertem hoch-intensiven fokussierten Ultraschall zur Behandlung von Uterusmyomen.

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



Dr. med. Dagmar Lühmann für das Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e. V. (DNEbM)

09.08.2017

## Stellungnahme zu dem Beschlusssentwurf (BE) über eine Richtlinie zur Erprobung

Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall bei Uterusmyomen

Verortung im BE (§)	Änderungsvorschlag	Begründung
§1 (2)	Das DNEbM schließt sich dem Formulierungsvorschlag des GKV-SV an.	Randomisierte kontrollierte Interventionsstudien stellen den Goldstandard zur Überprüfung der Wirksamkeit von medizinischen Verfahren dar. Nur in diesem Studiendesign lassen sich systematisch verzerrende Effekte auf die Ergebnisse weitgehend kontrollieren und – vorausgesetzt es konnte eine ausreichend große Teilnehmerinnenzahl eingeschlossen werden - lässt sich statistisch prüfen, ob erwartete positive Effekte (=Wirksamkeit) der Intervention im Vergleich zur Kontrollintervention tatsächlich eingetreten sind. Diese Voraussetzungen gelten nicht für Beobachtungsstudien. Vor allem fehlt der Vergleich der Ergebnisse der Intervention mit denen einer strukturgleichen Kontrollgruppe um eine Aussage zur Wirksamkeit zu machen – ihre Ergebnisse sind in erster Linie geeignet, auf unerwartete unerwünschte Ereignisse oder Sicherheitsprobleme hinzuweisen, die im RCT aufgrund der Studienbedingungen oder aufgrund der begrenzten Teilnehmerinnenzahl nicht nachweisbar waren.
§ 1 (3)	Das DNEbM schließt sich dem Formulierungsvorschlag des GKV-SV/PatV an.	Die aus der Erprobung eines Verfahrens nach § 137e SGB V gewonnen Erkenntnisse sollen die Grundlage für eine anschließende Nutzenbewertung bilden. Aus diesem Grund vertritt das DNEbM die Ansicht, dass die Umsetzung der Teilstudie RCT zur Gewinnung von Daten zur Wirksamkeit der HiFU Vorrang haben muss vor der Umsetzung der Beobachtungsstudie zur Generierung von



		flankierenden Daten zu unerwünschten Ereignissen und Sicherheit. Der vom GKV-SV/PatV eingebrachte Formulierungsvorschlag präzisiert das Kriterium, anhand dessen zu beurteilen ist, ob der RCT im Beobachtungszeitraum abzuschließen ist und schließt gleichzeitig aus, dass der RCT durch die Rekrutierung von Patientinnen in die Beobachtungsstudie potenzielle Teilnehmerinnen entzogen werden.
§ 6 (1)	Das DNEbM schließt sich dem Formulierungsvorschlag des GKV-SV/DKG/KBV an.	Es wird von der PatV nicht näher begründet, welche möglichen Vorteile sich dadurch ergäben, wenn in der Studie anstelle des Endpunkts „Zeit bis Rückkehr zur normalen Aktivität“ der Endpunkt „Schmerz“ erfasst wird. Insbesondere wird nicht spezifiziert, welche Schmerzen zu welchem Zeitpunkt erfasst werden sollen.
§ 6 (3)	Das DNEbM schließt sich dem Formulierungsvorschlag des GKV-SV/DKG/KBV an.	Die Verwendung von validierten Erhebungsinstrumenten für patientenrelevante Endpunkte trägt dazu bei, den „detection bias“ in klinischen Studien zu minimieren, insofern ist die Verwendung von validierten Instrumenten unverzichtbar (z. B. für die genannten patientenberichteten Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Schmerz). Es sind jedoch auch indikationsspezifische patientenrelevante Endpunkte denkbar, für die möglicherweise kein validiertes Messinstrumentarium existiert. Um solche Endpunkte nicht von vornherein aus der Beurteilung auszuschließen spricht sich das DNEbM dafür aus, den Formulierungsvorschlag von GKV-SV/DKG/KBV zu übernehmen.
§8 (1)	Das DNEbM schließt sich dem Formulierungsvorschlag des GKV-SV an.	vergl. Kommentar zu §1 (2)
§ 11	Das DNEbM schließt sich dem Formulierungsvorschlag des GKV-SV an.	vergl. Kommentar zu §1 (2)
§ 12	Das DNEbM schließt sich dem Formulierungsvorschlag des GKV-SV an.	vergl. Kommentar zu §1 (3)
Anlage 1	Das DNEbM schließt sich dem Formulierungsvorschlag des GKV-SV an.	Strukturelle Anforderungen als auch Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung dienen zum Einen



		<p>dem Patientenschutz, zum Anderen stellen sie im Studienkontext sicher, dass alle Studienzentren in der Lage sind, die Intervention in gleichartig hoher Qualität umzusetzen. Das DNEbM spricht sich dafür aus, den Formulierungsvorschlägen des GKV-SV zu folgen, da diese deutlich präziser sind und weniger Spielraum für Auslegungen und Interpretation lassen.</p>
--	--	---



DGGG e.V. • Hausvogteiplatz 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

[erprobung137e@g-ba.de](mailto:erprobung137e@g-ba.de)

AWMF

[st-gba@awmf.org](mailto:st-gba@awmf.org)

cc/ Frau Prof. Seelbach-Göbel, Frau Fragale, Frau Nalewalski

cc/ Herrn Prof. David

**Präsidentin**

Prof. Dr. med. Birgit Seelbach-Göbel

Direktorin  
Geburtshilfe  
Klinik für Frauenheilkunde und  
Geburtshilfe  
Universität Regensburg – St. Hedwig

Repräsentanz der DGGG und  
Fachgesellschaften  
Hausvogteiplatz 12  
D – 10117 Berlin  
Telefon: +49 (0) 30 514883333  
Telefax: +49 (0) 30 51488344  
info@dggg.de  
www.dggg.de

**DGGG-Stellungnahmensekretariat**

Frauenklinik  
Universitätsklinikum Erlangen  
Universitätsstraße 21-23  
91054 Erlangen  
Telefon: +49 (0) 9131-85-44063  
+49 (0) 9131-85-33507  
Telefax: +49 (0) 9131-85-33951  
E-Mail: fk-dggg-stellungnahmen@uk-  
erlangen.de  
www.frauenklinik.uk-erlangen.de

09.08.2017

**254. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)**

**Zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erprobungs-Richtlinie: USg-HIFU bei Uterusmyomen**

**Vorbemerkung**

(1) Der ultraschallgesteuerte hoch-intensive fokussierte Ultraschall (USgHIFU) ist ein zur Behandlung von (symptomatischen) Uterusmyomen bisher in Europa kaum angewendetes Verfahren. In China, wo das USgHIFU 2002 erstmals zur Behandlung von Uterusmyomen angewendet wurde, sind inzwischen mehrere Tausend Myompatientinnen behandelt worden.

In Deutschland gibt es derzeit offenbar nur zwei Kliniken, die USgHIFU zur Therapie von Uterusmyomen anbieten und die Anwendungserfahrungen von 2 Jahren oder weniger aufweisen.

Daten zu USgHIFU-Anwendungszahlen und -Therapieerfolg dieser beiden Kliniken wurden bisher nicht in relevanten wissenschaftlichen Fachzeitschriften publiziert.

(2) Der Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erprobungsrichtlinie USgHIFU weist zu 11 Punkten zum Teil deutlich differierende Positionen der Beteiligten (DKG, KBV, GKV-SV und Patientenvertreter) auf. Dies erschwert eine Stellungnahme.

Die Reihenfolge der nachfolgend aufgeführten Kommentare und Bewertungen folgt dem Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 13.7.2017.



### 1. Zielsetzung und Beteiligung

#### *Kommentar/Bewertung:*

Die DGGG begrüßt die Durchführung von Studien zur Erprobung des USgHIFU.

Das Verfahren kann das Spektrum der Therapiemöglichkeiten bei Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen erweitern und ergänzen.

Die beiden Teilstudien (RCT und Beobachtungsstudie) sollten im Rahmen des Erprobungsverfahrens sowohl Daten zum Nutzen resp. zur Wirksamkeit und Sicherheit des Verfahrens als auch zu den (seltenen) unerwünschten Ereignissen und Nebenwirkungen von USgHIFU erbringen.

Die vorgegebene Laufzeit von 2 Jahren für die RCT erscheint vor dem Hintergrund, dass offenbar aktuell nur zwei Kliniken in Deutschland USgHIFU anbieten, sehr ambitioniert.

Ob vor diesem Hintergrund für die Beobachtungsstudie, die nach der RCT oder parallel zu dieser durchgeführt werden soll, in absehbarer Zeit genügend Patientinnen rekrutiert werden können, erscheint unwahrscheinlich.

Daher wird primär die Festlegung einer längeren Erprobungszeit empfohlen.

Wenn möglich, sollte im Studiendesign die geringe Zahl der für die USgHIFU in Deutschland infrage kommenden Studienzentren berücksichtigt werden.

Die weitere Ausgestaltung des Studiendesign zur Erprobung der USgHIFU sollte sowohl unter Beteiligung von radiologischen als auch gynäkologischen wissenschaftliche Fachgesellschaften entsandten Expertinnen und Experten erfolgen.

### 2. Sachliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

#### *Kommentar/ Bewertung*

Bei den Qualitätsanforderungen für die Studienzentren ist eine Festlegung erforderlich, ob nur Kliniken als Studienzentrum infrage kommen, die sowohl die USgHIFU als auch die operative Myomtherapie anbieten, oder ob, nach entsprechender Randomisierung der Patientinnen, die auch Kliniken behandelt werden können, die nur eine der beiden Myomtherapieoptionen anbieten. Das zuletzt genannte Vorgehen scheint insbesondere im Sinne einer zügigeren Patientinnenrekrutierung und Durchführung der RCT sinnvoll.

Sehr zu unterstützen ist die Festlegung, dass in jedem Fall die Ergebnisse beider Studien spätestens drei Monate nach Abnahme des Abschlussberichtes in einer Fachzeitschrift publiziert werden sollen.

### Teilstudie RCT

### 3. Fragestellung

#### *Kommentar/Bewertung*

Für die Fragestellung liegen derzeit zwei unterschiedliche Formulierungen (DKG/GKV-SV/KBV vs. Patientenvertreter) vor. Das Ziel Symptomlinderung ist sinnvoll. Unklar ist, wie „Belastungen durch die Therapie“ gemessen werden sollen. Auch „patientenrelevante Vorteile“ sind näher zu definieren.



Schon hier könnte festgelegt werden, dass die Beantwortung der Frage, ob eine Verbesserung der Fertilität durch die Behandlung von Myomen mittels USgHIFU erreicht werden kann, späteren Studien vorbehalten sein wird.

#### 4. Population

##### *Kommentar/Bewertung*

Die Formulierungen „Frauen mit ...medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren“ wie auch „...chirurgisch behandlungsbedürftigen“ Uterusmyomen sind aus klinisch-gynäkologisch Sicht unklar. Sie bedürfen einer genaueren Definition.

Eine Übernahme der Ein- und Ausschlusskriterien für den MRT-geführten fokussierten Ultraschall (MRgFUS) ist zu überlegen. Die für dieses Verfahren bekannten und auf Konsensustreffen festgelegten absoluten und relativen Kontraindikationen für diese Therapie mit fokussiertem Ultraschall sollten Beachtung finden.

Es ist darauf hinzuweisen, dass keine ausreichende Sicherheit (durch Krankheitsverlauf und/oder Bildgebung) besteht, dass bei nicht-operativen Verfahren Myome und keine Uterussarkome behandelt werden. Bei der Durchführung des USgHIFU wird, wie bei den Verfahren Myom- bzw. Uterusarterieinembolisation (UAE) und MRgFUS auch, kein Gewebe zur histologischen Abklärung gewonnen.

Die Durchführung dieser Behandlungsoption muss daher immer die Aufklärung über die Risiken der verspäteten Diagnosestellung eines Sarkoms einschließen. Das Gesamtrisiko eines nicht-erkannten uterinen Malignoms (darunter auch Uterussarkome) wird in der aktuellen Literatur zwischen 0,09 und 0,18% bei vermeintlich wegen eines Myoms operierten Patientinnen angegeben.

#### 5. Intervention und Vergleichsintervention

##### *Kommentar/Bewertung*

Für die Vergleichsinterventionsgruppe wird im Sinne eine Vereinheitlichung dieses Patientinnenkollektivs vorgeschlagen, ausschließlich die laparoskopische Myomentfernung als Therapieoption festzulegen. Die Unterschiede zu dem im Beschlussentwurf ebenfalls genannten offen chirurgischen Vorgehen sind so gravierend, dass eine Zusammenfassung beider Verfahren in einer Vergleichsgruppe nicht sinnvoll ist.

#### 6. Endpunkte

##### *Kommentar/Bewertung*

Die festgelegten Endpunkte sollten nochmals diskutiert werden. So hängt beispielsweise die „Zeit bis zur Rückkehr zur normalen Alltagsaktivitäten“ von einigen modulierenden Cofaktoren ab, die nicht unbedingt im Zusammenhang zum vorher durchgeführten Therapiemaßnahme stehen müssen.

Der bleibende Nutzen für die betroffene resp. behandelte Patientin liegt in einer möglichst langanhaltenden Verbesserung ihrer myombedingten Beschwerden. Die mit einem etablierten Score gemessene Symptomkontrolle sollte daher im Mittelpunkt stehen.



Sexualitätsbezogene Parameter, wie z.B. „Verbesserung“ oder „Verschlechterung“ der Sexualität, werden von zahlreichen, Maßnahmen-unabhängigen Faktoren beeinflusst, so dass dieser Parameter als sekundärer Endpunkt nicht geeignet erscheint. Auch die Eignung des Parameters „Krankenhausverweildauer“ darf wegen des Einflusses des DRG-Systems und somit ökonomischer Zwänge bezweifelt werden.

#### 7. Studientyp und Beobachtungszeitraum

##### *Kommentar/Bewertung*

Es wird auf die Ausführungen unter Pkt. 1 und 2 hinsichtlich der möglichen Zahl von Studienzentren und der Patientinnenrekrutierung verwiesen.

Es sollte bedacht werden, dass informierten Patientinnen die ebenfalls nicht-invasiven und bereits etablierteren Myombehandlungsverfahren MRgFUS und vor allem UAE bekannt sein dürften. Diese werden als Alternativen von zahlreichen Kliniken in Deutschland angeboten.

Der Nachbeobachtungszeitraum sollte auf mindestens 1 Jahr, besser 2 Jahre festgelegt werden.

#### **Teilstudie Beobachtung**

#### 8. Fragestellung

##### *Kommentar/Bewertung*

Die Durchführung einer ergänzenden Beobachtungsstudie ist zu begrüßen.

Die Fragestellung mit dem Fokus auf der Erfassung unerwünschter Nebenwirkungen ist zuzustimmen. Bei der Fallzahlplanung ist das seltene Auftreten dieser Ereignisse zu bedenken, so dass wiederum auf die unter Pkt. 1 und 2 genannten zu erwartenden Schwierigkeiten hinsichtlich Zahl der Studienzentren und der Patientinnenrekrutierung verwiesen wird.

#### 9. Population

##### *Kommentar/Bewertung*

Die Formulierungen „Frauen mit ...medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren“ wie auch „...chirurgisch behandlungsbedürftigen“ Uterusmyomen sind zu hinterfragen.

#### 10. Intervention

#### 11. Dokumentationsparameter

#### 12. Studientyp und Studiendauer

*(jeweils keine weiteren Anmerkungen)*



Anlage I: Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringer

*Kommentar/Bewertung*

Die aufgeführten Anforderungen sind im Einzelnen sinnvoll, allerdings müssen die Vorstellungen von GKV-SV auf der einen und von DKG/KBV und Patientenvertretern auf der anderen Seite noch zusammengeführt werden.

Die Anforderungen sollten klarer zwischen denen für die „Leistungserbringer USgHIFU“ und denen für die „Leistungserbringer laparoskopische Myomentfernung“ differenzieren.

Für beide sollte sowohl eine Zeitspanne (z.B. 2 Jahre Erfahrung mit der jeweiligen Therapieoption) als auch die Anzahl selbst durchgeführter USgHIFU-Behandlungen von Myomen bzw. laparoskopischer Myomoperationen (z.B. 50) als Mindestvoraussetzung für die Studienteilnahme festgelegt werden.

Wie bereits unter Pkt. 2 ausgeführt, erscheint es sinnvoll, da bisher nur wenige Kliniken USgHIFU durchführen, auch Einrichtungen in die Studie einzubeziehen, die nur eine der beiden Myombehandlungsoptionen anbieten.

Die Stellungnahme wurde von

Herrn Prof. Dr. med. Matthias David, Charité, Universitätsmedizin Berlin

verfasst.

Prof. Dr. Birgit Seelbach-Göbel  
Präsidentin der DGGG e.V.

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann  
Leitlinienbeauftragter DGGG

Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)
--

28.07.2017
------------

**Stellungnahme zu dem Beschlussentwurf (BE) über eine Richtlinie zur Erprobung  
Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierte Ultraschall bei Uterusmyomen**

Leider wurden unsere Anmerkungen im Fragebogen zur „Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls bei Leiomyomen des Uterus“ in keiner Weise berücksichtigt. Wir haben sie deshalb nochmals angefügt und bitten Sie, diese jetzt in Ihrem Beschluss zu berücksichtigen!!

Da wir jedoch davon ausgehen, dass Sie dies auch diesmal nicht tun, fügen wir eine handschriftlich korrigierte Version Ihrer „Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls bei Uterusmyomen“ bei, auf der wir die von uns als weniger sinnvoll erachteten Vorschläge durchgestrichen haben.

<b>Verortung im BE (§)</b>	<b>Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
	s.o.	s.o.

# Fragebogen

## I. Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Beauftragter der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) eV

## II. Fragen zur Erforderlichkeit der Erprobung

Frage	Einschätzung
Kennen Sie zusätzliche Informationen, die für die Bewertung des Nutzens oder des Potenzials des USg-HIFU bei Leiomyomen des Uterus relevant sind und die der G-BA nicht in die Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V <sup>Fehler! Textmarke nicht definiert.</sup> einbezogen hat? Falls ja, welche?	1.) Das Verfahren wurde in anderen Ländern Ultraschall-gesteuert, bei uns MRT-gesteuert seit Jahren bei mehreren tausend Patient angewendet und von vielen gesetzlichen und privaten Krankenkassen anerkannt (z.B. Techniker, AOK München). Die Therapie mit HIFU ist bei beiden Verfahren in etwa gleich.  2.) Neben symptomatischen Myomen gibt es auch solche, die eine Schwangerschaft behindern / verhindern.
Kennen Sie laufende oder geplante Studien, welche geeignet sind, die zur Bewertung des Nutzens der Methode notwendigen Erkenntnisse zu generieren? Falls ja, welche?	Ggf. die über ambulante MRT-gesteuerte HIFU aus Dachau / Frankfurt-Hoechst / Köln etc.
Kennen Sie andere Gründe, aus denen die Erprobung nicht erforderlich ist? Falls ja, welche?	nein

### III. Fragen zur Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll

Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Fragestellung</b>	
<p>Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen (Population) die USg-HIFU (Intervention) im Vergleich zur Myomektomie (Vergleich) patientenrelevante Vorteile bietet, indem sie bei gleichwertiger Symptomlinderung die Belastungen durch die Therapie vermindert, so dass der Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode zulässig ist.</p>	<p>Im Prinzip ja, aber was ist mit Pat. nach vorausgegangener Myomektomie oder solchen mit abdominalen Verwachsungen?</p> <p>Was ist mit Pat. mit unerfülltem Kinderwunsch?</p>
<b>Population</b>	
<p>In die Erprobungsstudie sollen nur Frauen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen, die auf dem Symptom Severity Score (SSS) des Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire (UFS-QoL) mindestens einen Punktwert von 40 erzielen, eingeschlossen werden. Die maximale Zahl der therapiebedürftigen Myome und das maximale Gesamt-Myom-Volumen sind zu definieren. Die Frauen müssen sowohl für eine Behandlung mit USg-HIFU als auch für eine Myomektomie geeignet sein. Der Einfluss der medikamentösen Vorbehandlung soll bei der Studienplanung berücksichtigt werden.</p>	<p>Genauere Ein- und Ausschlusskriterien müssen festgelegt werden, es gibt sicherlich Pat., für die nur eines der Verfahren in Betracht kommt. Ebenso die medikamentöse Vorbehandlung; was ist mit Esmya-Therapie?</p>
<p><i>ergänzende Frage:</i> Sind Ihnen andere Erhebungsinstrumente als der SSS bezüglich der Lebensqualität bekannt, welche in diesem Studiendesign verwendet werden könnten?</p>	<p>Erfassung der unerwünschten Nebenwirkungen (AE), Krankenhausaufenthaltsdauer, Lebensqualität, Kosten, Patientenzufriedenheit</p>
<b>Intervention und Vergleichsintervention</b>	
<p>Die Studienbehandlung (Intervention) ist der USg-HIFU.</p>	<p>ja</p>
<p>Die angemessene Vergleichsintervention ist die offen chirurgische oder die laparoskopische Myomektomie.</p>	<p>ja</p>
<b>Endpunkt (primär)</b>	
<p>Primärer Endpunkt ist die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten. Für die Erhebung dieses Endpunkts sind möglichst eindeutige Kriterien</p>	<p>Was soll das sein: Zeit bis zur Rückkehr der normalen Aktivität? Wie wäre es mit: Symptom- bzw. Blutungskontrolle nach</p>



Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
festzulegen; sofern vorhanden sind validierte Erhebungsinstrumente anzuwenden. Als ko-primärer Endpunkt (idealerweise im Sinne einer hierarchisch geordneten Hypothesentestung) soll die Symptomschwere anhand der SSS des UFS-QoL getestet werden; hierbei ist die Nichtunterlegenheit maßgeblich.	3-6 Monaten? Es ist klar, dass HIFU Wochen bis Monate braucht, bis die Myome kleiner werden.
<b>Endpunkte (sekundär)</b>	
Als sekundäre Endpunkte sind die Krankenhausverweildauer, der Schmerz, unerwünschte Ereignisse, die Anzahl an Reinterventionen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, sexualitätsbezogene Parameter und die Anzahl von Schwangerschaften und Lebendgeburten zu erfassen.	<p>Jain</p> <p>Zahl der Schwangerschaften: wie lang soll der Beobachtungszeitraum sein? Was sollen Anzahl der Re-Interventionen? Geplant ist doch jeweils nur ein Eingriff.</p> <p>Was ist mit Wechsel des Studienarms??</p>
<b>Studientyp und Beobachtungszeitraum/ Zeitrahmen der gesamten Studiendurchführung/ erforderliche Anzahl von Studienzentren</b>	
Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. Im Studienkonzept sind wirksame Maßnahmen für eine erfolgreiche Rekrutierung zu benennen. Darüber hinaus ist im Studienkonzept ein geeigneter Zeitpunkt nach Anlaufen der Studie festzulegen, an dem der Rekrutierungsverlauf eine Bewertung erfährt. Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.	ja
Die Personen, die die Endpunkte erheben, müssen vollständig gegen die Intervention verblindet sein.	Kaum machbar: die Pat. geben ihre Symptome selber an und die wissen ja wohl, wie sie behandelt wurden
Bei Studieneinschluss sind insbesondere die Ausgangswerte der Endpunktparameter und die Charakteristika der Patientenpopulation zu erfassen. Weitere Messzeitpunkte sind a priori festzulegen; dabei ist eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit zu gewährleisten, um so eine Aussage über eine hinreichende Langzeitwirkung der Intervention, insbesondere hinsichtlich der Symptomschwere und der notwendigen Reinterventionen zu ermöglichen.	Zwei Jahre scheinen sinnvoll
<p><i>ergänzende Fragen:</i></p> <p>Welche Maßnahmen wären erforderlich um eine hochwertige Studie innerhalb von zwei Jahren durchzuführen? Wie viele Einrichtungen/ Studienzentren würden dafür voraussichtlich benötigt? Für wie hoch schätzen Sie die Zahl der Einrichtungen in Deutschland, die prinzipiell</p>	<p>Es gibt in Deutschland nur 2 Einrichtungen (Bonn und in letzter Zeit Frankfurt). Zu überlegen wäre daher ggf. eine internationale europäische Studie, mit Beteiligung Mailand (Italien), Barcelona (spanien), Pleven (Bulgarien).</p> <p>Maßnahmen: Erstellung Studienprotokoll,</p>



<b>Überlegungen und Fragen des G-BA</b>	<b>Einschätzung</b>
aufgrund der Verfügbarkeit der Methode für die Studienteilnahme in Frage kommen könnten? Wie hoch schätzen Sie die Zahl an Patientinnen in Deutschland, die prinzipiell unter Berücksichtigung der gewählten Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie geeignet sind?	Ethikantrag etc. Geschätzte Patientenzahl in Deutschland: 80.000 (20% der Frauen haben ein Myom)
<b>Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität</b>	
Welche Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der personellen, technischen und räumlichen Ausstattung, sind aus Ihrer Sicht zur Erbringung der Methode im Rahmen einer Studie zu stellen?	Es muss eine Einrichtung sein, in der ein sonographische-gesteuertes HIFU Gerät zur Verfügung steht; derzeit gibt es in Deutschland nur 2 solcher Einrichtungen.
<b>Versorgungsrealität/ Ergänzende Aspekte</b>	
Wird bei den genannten Eckpunkten die Versorgungsrealität in Hinblick auf die Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung angemessen berücksichtigt?	Ja; m.E. müssten 100 Pat. pro Studienarm reichen
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

#### IV. Fragen zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie

Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
<b>Population</b>	
<p>In die Studie sollen nur Frauen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen eingeschlossen werden. Die Frauen müssen für eine Behandlung mit USg-HIFU geeignet sein.</p> <p>Die Population umfasst Patientinnen, die mit der Methode behandelt werden, aber nicht im RCT teilnehmen.</p>	<p>Ja, aber nicht zwingend erforderlich (s. II): Das Verfahren wurde in anderen Ländern Ultraschall-gesteuert, bei uns MRT-gesteuert seit Jahren bei mehreren tausend Patient angewendet und von vielen gesetzlichen und privaten Krankenkassen anerkannt (z.B. Techniker, AOK München). Die Therapie mit HIFU ist bei beiden Verfahren in etwa gleich.</p> <p>Die Einshcluskriterien sind sehr „weich“ formuliert, müßten genau definiert sein</p>
<b>Intervention</b>	
Die Studienbehandlung (Intervention) ist der USg-HIFU.	ja
<b>Dokumentationsparameter</b>	
<p>Folgende Parameter sind zu erfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptomschwere, erhoben anhand der SSS des UFS-QoL,</li> <li>- Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten</li> <li>- Krankenhausverweildauer,</li> <li>- Schmerz,</li> <li>- unerwünschte Ereignisse,</li> <li>- Anzahl an Reinterventionen,</li> <li>- gesundheitsbezogene Lebensqualität,</li> <li>- sexualitätsbezogene Parameter und</li> <li>- Anzahl von Schwangerschaften und Lebendgeburten.</li> </ul> <p>Sofern vorhanden, sind validierte Erhebungsinstrumente zu verwenden.</p> <p>Als wesentliche Störvariablen sind zudem Alter, Komorbiditäten, sowie Myomtyp, -anzahl und -größe zu erfassen.</p>	<p>Was soll das sein: Zeit bis zur Rückkehr der normalen Aktivität? Wie wäre es mit: Symptom- bzw. Blutungskontrolle nach 3-6 Monaten? Es ist klar, dass HIFU Wochen bis Monate braucht, bis die Myome kleiner werden. Oder mit lokaler Wachstumskontrolle in Bildgebung (MRT)?</p>
<b>Studientyp</b>	
Die Studie ist als prospektive, nicht-vergleichende	ja



Überlegungen und Fragen des G-BA	Einschätzung
Beobachtungsstudie durchzuführen.	
<b>Ergänzende Aspekte</b>	
Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

## V. Studienkosten und Kostenbeteiligung

Beruhet die technische Anwendung der Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, darf der G-BA einen Beschluss zur Erprobung nur dann fassen, wenn sich die Hersteller dieses Medizinprodukts oder Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter der Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, zuvor gegenüber dem G-BA bereit erklären, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung einschließlich derjenigen zur Erstellung des Studienprotokolls (sogenanntes Studienoverhead; im Folgenden: Overheadkosten) in angemessenem Umfang zu übernehmen (§ 137e Absatz 6 SGB V).

Im Falle der hier zu planenden Studie trifft es zu, dass die technische Anwendung der gegenständlichen Behandlungsmethode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht.

Der Kostenanteil ist als angemessen anzusehen, wenn die beteiligten Unternehmen jeweils den Anteil der Overheadkosten tragen, welcher auf die Untersuchung der Methode unter Verwendung der von ihnen hergestellten oder angebotenen Medizinprodukte entfällt. Zu diesem Anteil zählen bei Vergleichsstudien auch die (bei mehreren zu vergleichenden Methoden: anteiligen) Overheadkosten bezüglich der Untersuchung der Vergleichsintervention. Beteiligen sich mehrere Unternehmen an der Finanzierung einer Methode, deren technische Anwendung auf dem Einsatz desselben Medizinprodukts beruht, so werden die Overheadkosten nach gleichen Anteilen auf diese Beteiligten verteilt.

Die nach dieser Aufteilung grundsätzlich zu tragenden Kosten können, soweit sie nicht die Kosten zur Erstellung des Studienprotokolls betreffen, auf Antrag ermäßigt werden. Eine solche Ermäßigung ist vorgesehen zum einen für kleine und mittelständische Unternehmen und zum anderen für die Erprobung von Methoden, deren Anwendung auf seltene Erkrankungen beschränkt ist. Die Kostenanteile der übrigen beteiligten Unternehmen bleiben von einer danach verminderten Kostentragung unberührt.

Erste Schätzung der Overheadkosten		Wie lautet Ihre Einschätzung?
der Erprobungsstudie für den Nutzenbeleg	Aus den Daten einer Validierungsstudie zur UFS-QoL von Coyne et al. <sup>1</sup> lässt sich entnehmen, dass eine patientenrelevante Verbesserung im Sinne einer Minimal important Difference (MID) bei mindestens 25 Punkten liegen sollte. Daher wird der Endpunkt Symptomschwere als Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung von $\geq 25$ Punkten im SSS operationalisiert. In der angeführten Validierungsstudie wird berichtet, dass ca. 70 % der Patientinnen mit einer Myomektomie 12 Monate nach der Behandlung einen wie oben definierten Therapieerfolg erreichen. Zur Frage der Operationalisierung der Nichtunterlegenheit des USg-HIFU kann nicht auf eine empirisch belegte Schwelle (beispielsweise aus Präferenzmessungen) zurückgegriffen werden. Für die Fallzahlplanung der Erprobungsstudie wird angenommen, dass nach einer USg-HIFU-Behandlung die Rate an Patientinnen mit einem Therapieerfolg (Verbesserung von $\geq 25$	Dürfte hin kommen

<sup>1</sup> Coyne KS, Margolis MK, Bradley LD, Guido R, Maxwell GL, Spies JB. Further validation of the uterine fibroid symptom and quality-of-life questionnaire. Value Health 2012; 15(1): 135-142.



Erste Schätzung der Overheadkosten		Wie lautet Ihre Einschätzung?
	<p>Punkten im SSS) höchstens um 15 Prozentpunkte geringer sein darf (gegriffene Größe).</p> <p>Für das einseitig formulierte Testproblem ergibt sich unter den üblichen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau 2,5 %, Power 90 %), dass circa 200 Patientinnen pro Studienarm benötigt werden, um nachweisen zu können, dass die Erfolgsrate der Interventionsgruppe höchstens 15 Prozentpunkte geringer als die der Kontrollgruppe ist.</p> <p>Die Studie führt zu einem Aufwand je Probandin, der als mittel bis hoch eingeschätzt wird.</p> <p>Es handelt sich um eine Studie mit mittlerer Größe (100 bis 500 Teilnehmerinnen) und mittleren bis hohen Aufwands, für die sich ein studienspezifischer Aufwand von etwa 4000 bis 5000 € je Teilnehmerin beziffern lässt.</p> <p>Bei Zugrundelegung der vorgenannten Annahmen ergibt sich eine Schätzung der Overheadkosten der Studie in Höhe von etwa <b>1,6 Millionen €</b> bis <b>2 Millionen €</b>.</p>	<p>Halte 200 Pat. pro Studienarm für zu hoch, schlage 100 vor. Zumindest sollte eine Zwischenauswertung nach 50 und 100 Pat. erfolgen</p>
der flankierenden Beobachtungsstudie	Der G-BA hat noch keine Schätzung der Studienkosten für die flankierende Beobachtungsstudie vorgenommen.	Ca. 3500 Euro pro Pat..
	<p><i>ergänzende Fragen:</i></p> <p>Mit welchen studienbedingten Mehrkosten durch die Begleitstudie (Studienoverheadkosten) ist in Bezug auf die zu erhebenden flankierenden Daten zu rechnen (pro zusätzliches Studienzentrum oder pro zusätzlicher Patientin im Studienzentrum nach Abschluss der Rekrutierung für die eigentliche Erprobung)? Inwiefern sind diese Mehrkosten durch die gewonnenen zusätzlichen Erkenntnisse zu rechtfertigen?</p>	Verstehe die frage nicht!

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls bei Uterusmyomen**

Vom Beschlussdatum

### **Inhalt**

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Hintergrund .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>Zu Abschnitt 1: Allgemeine Vorgaben.....</b>	<b>3</b>
2.2.1	Zu § 1: Zielsetzung und Beteiligung.....	3
2.2.2	Zu § 2: Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität... 6	6
<b>2.3</b>	<b>Zu Abschnitt 2: Eckpunkte der Teilstudie RCT.....</b>	<b>7</b>
2.3.1	Zu § 3: Fragestellung.....	7
2.3.2	Zu § 4: Population .....	7
2.3.3	Zu § 5: Intervention und Vergleichsintervention .....	8
2.3.4	Zu § 6: Endpunkte: .....	8
2.3.5	Zu § 7: Studientyp und Beobachtungszeitraum.....	10
<b>2.4</b>	<b>Zu Abschnitt 3: Eckpunkte der Teilstudie Beobachtung .....</b>	<b>11</b>
2.4.1	Zu § 8: Fragestellung.....	11
2.4.2	Zu § 9: Population .....	12
2.4.3	Zu § 10: Intervention.....	12
2.4.4	Zu § 11: Dokumentationsparameter.....	12
2.4.5	Zu § 12: Studientyp und Studiendauer.....	13
<b>2.5</b>	<b>Zu Anlage I: Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung.....</b>	<b>14</b>
<b>3.</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen.....</b>	<b>16</b>
<b>4.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung.....</b>	<b>16</b>
<b>5.</b>	<b>Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerfO .....</b>	<b>16</b>
<b>6.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>17</b>
<b>7.</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>17</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Wenn der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) feststellt, dass der Nutzen einer Methode unter Anwendung eines Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse zwar als noch nicht hinreichend belegt anzusehen ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, entscheidet er innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V (Erprobungs-Richtlinie, Erp-RL), um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen.

Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

Krankenhäuser, die die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts zu Lasten der Krankenkassen erbringen wollen, sind verpflichtet, an einer Erprobung nach § 137e SGB V teilzunehmen. Die Anforderungen an die Erprobung haben unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu gewährleisten. Die Erprobung ist in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist (§ 137h Absatz 4 Satz 5, 6 und 7 SGB V).

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

### 2.1 Hintergrund

Uterusmyome sind gutartige Tumore, die von der glatten Muskulatur der Gebärmutter (Uterus), dem Myometrium, ausgehen. Sie können im Verlauf eine fortschreitende Entwicklung nehmen und symptomatische Beeinträchtigungen bei den betroffenen Patientinnen auslösen. So können sie u. a. zu starken Regelblutungen, Schmerzen und Fertilitätsstörungen führen.

Bei der Behandlung von Uterusmyomen sind unterschiedliche Faktoren, beispielsweise die Symptomatik, die Lage und Größe der Myome oder ein bestehender Kinderwunsch bzw. der Wunsch nach einer uteruserhaltenden Therapie der Patientin zu berücksichtigen. Als Behandlungsoptionen kommen medikamentöse Therapien, die Myomektomie, die Uterusarterienembolisation, die Hysterektomie oder die Anwendung von hoch-intensivem fokussierten Ultraschall in Betracht.

Bei der Anwendung von ultraschallgesteuertem hoch-intensivem fokussierten Ultraschall (USg-HIFU) zur Behandlung von Uterusmyomen wird therapeutisch wirksamer Ultraschall perkutan auf die Myome gerichtet. Hierdurch soll eine Koagulationsnekrose ausgelöst und somit das Myomgewebe zerstört werden. Die Zielführung des therapeutischen Ultraschalls sowie die Kontrolle des Ablationsergebnisses durch die Ärztin oder den Arzt erfolgt dabei auf der Grundlage einer Bildgebung mittels Sonographie.

Der G-BA hat am 16. März 2017 in einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V festgestellt, dass der Nutzen des USg-HIFU zur Behandlung von Uterusmyomen noch nicht hinreichend belegt ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Gleichzeitig hat er beschlossen, das Beratungsverfahren zu einer Richtlinie zur Erprobung dieser Methode aufzunehmen.

Die Methode bietet das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative, da die aus dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden sind, dass andere aufwändigere und für die Patientin invasivere Methoden, nämlich

die laparoskopische oder offen chirurgische Myomektomie, durch den USg-HIFU ersetzt werden können, ohne dass eine relevant geringere Wirksamkeit in der Behandlung der Uterusmyome besteht. Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche hat sich der G-BA während seiner Beratungen zur Erp-RL versichert, dass keine abgeschlossenen oder laufenden Studien bestehen, die grundsätzlich geeignet wären, derzeit oder in naher Zukunft einen Nachweis des Nutzens dieser Methode zu liefern. Insofern besteht nach abgeschlossener Bewertung gemäß § 137h SGB V und ergänzender systematischer Literaturrecherche weiterhin die Notwendigkeit, den USg-HIFU zur Behandlung von Uterusmyomen gemäß § 137e SGB V zu erproben.

Bei der Erstellung der Erp-RL hat der G-BA sich eng an der Erp-RL zu einer ähnlichen Methode, nämlich der magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie (MRgFUS) zur Behandlung von Uterusmyomen, orientiert. Der G-BA hat im Zuge seiner Beratungen zu dieser Erp-RL auch geprüft, ob eine gemeinsame Erprobung des USg-HIFU und der MRgFUS in einer dreiarmigen Studie durchführbar wäre. Zwar hätten bei einem solchen Vorgehen Synergieeffekte genutzt werden können und es wäre ein unmittelbarer Vergleich der beiden Varianten des hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls möglich geworden. Aufgrund der unterschiedlichen Verfahrensstände (die Erp-RL zur MRgFUS wurde bereits am 15. Dezember 2016 beschlossen) sieht der G-BA von einer gemeinsamen Erprobung der beiden Methoden ab. Zudem bestehen abweichende Rechtsgrundlagen (für die Erprobung des USg-HIFU gelten die spezifischen Vorgaben des § 137h Absatz 4 Satz 5 SGB V i.V.m. 2. Kapitel § 37 Absatz 7 der Verfahrensordnung des G-BA [VerfO]) so dass sich die Voraussetzungen für die Umsetzung unterscheiden.

## 2.2 Zu Abschnitt 1: Allgemeine Vorgaben

### 2.2.1 Zu § 1: Zielsetzung und Beteiligung

#### Zu Absatz 1

Die in Absatz 1 formulierte Zielsetzung dieser Erp-RL verdeutlicht, dass die entsprechend der Vorgaben dieser Erp-RL zu konzipierende Erprobungsstudie geeignet sein soll, die in § 2 konkretisierte Fragestellung beantworten zu können. Damit wird dem G-BA eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

#### Zu Absatz 2

Aus Absatz 2 geht hervor, dass Erprobungen, die der G-BA in Folge von Bewertungsentscheidungen nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 2 SGB V beschließt, aus zwei Teilstudien bestehen. Die erste Teilstudie (Teilstudie RCT) ist als randomisiert kontrollierte Studie angelegt und somit geeignet, den Nutzenbeleg zu erbringen. Sie wird im 2. Abschnitt der Erp-RL geregelt. Die zweite Teilstudie (Teilstudie Beobachtung), geregelt im 3. Abschnitt der Erp-RL, verfolgt einen beobachtenden Ansatz und dient der Generierung flankierender Daten

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
zur Wirksamkeit und Sicherheit.	zu unerwünschten Ereignissen und zur Sicherheit.

#### Zu Absatz 3

Satz 1 und 2 stellen klar, dass für Erprobungen, die der G-BA in Folge von Bewertungsentscheidungen nach § 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 2 SGB V beschließt, gilt, dass Krankenhäuser, die die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse zu Lasten der Krankenkassen erbringen wollen, verpflichtet sind, an der Erprobung teilzunehmen (vgl. 2. Kapitel § 37 Absatz 6 Satz 2 VerfO).

<b>DKG/KBV</b>	<b>GKV-SV</b>
Insofern sieht der G-BA in der Erp-RL verschiedene Beteiligungsformen vor (Absatz 2)	Sofern die Erhebung von Daten für die nach der Erprobung folgende Richtlinienentscheidung erforderlich ist, sieht der G-BA in der Erp-RL verschiedene Beteiligungsformen vor (Absatz 2).

Während es notwendig sein kann, dass eine erforderliche Anzahl von Krankenhäusern an einer randomisierten, kontrollierten Studie teilnimmt, die den Nutzenbeleg erbringen soll, können – wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der vom G-BA vorgesehenen Studie zum Nutznachweis im engeren Sinne beteiligen und insoweit weitere Krankenhäuser insbesondere aus methodischen Gründen nicht an dieser Studie teilnehmen können – andere Krankenhäuser im Rahmen derselben Erprobung im Sinne einer Beobachtungsstudie

<b>DKG/KBV/PatV</b>	<b>GKV-SV</b>
flankierende Daten zu Wirksamkeit	aus forschungspraktischen Erwägungen flankierende Daten zu unerwünschten Ereignissen

und Sicherheit liefern und damit ihrer Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung nachkommen (vgl. 2. Kapitel § 37 Absatz 7 VerfO).

Der für die Leistungserbringung verpflichtenden Teilnahme an der Erprobung können Krankenhäuser nachkommen, indem sie sich an mindestens einer der beiden Teilstudien beteiligen. Auf diese Weise kann die Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung mit dem in der Krankenhauversorgung geltenden Prinzip der gesetzlichen „Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt“ vereinbart werden.

Die Sätze 3 und 4 in Absatz 3 regeln das Verhältnis der beiden Teilstudien zueinander. Nach Satz 3 ist es zulässig, dass Krankenhäuser, die an der Teilstudie RCT teilnehmen, Teilnehmer der Teilstudie Beobachtung sind.

<b>DKG/KBV/PatV</b>	<b>GKV-SV</b>
Satz 4 regelt, dass eine ausschließliche Teilnahme an der Teilstudie Beobachtung erst dann möglich ist, wenn sich bereits genügend Krankenhäuser an der Teilstudie RCT beteiligen und insoweit weitere Krankenhäuser – insbesondere aus methodischen Gründen – nicht an der Teilstudie RCT teilnehmen können. Mit dieser Klarstellung soll dem Kernanliegen der Erprobung, die noch fehlenden Daten für die Bewertung des Nutzens zu generieren, besonderer Ausdruck verliehen werden. Die Entscheidung darüber, ob schon genügend Krankenhäuser am RCT teilnehmen, kann bereits auf der Grundlage der Studienplanung getroffen werden.	<p>Eine Aussage darüber, ob bereits genügend Krankenhäuser an der vom G-BA vorgesehenen Studie zum Nutznachweis im engeren Sinne teilnehmen, ist insbesondere dann möglich, wenn anhand des Rekrutierungsverlaufes die begründete Erwartung besteht, dass die erforderliche Zahl der geplanten Probandinnen erreicht wird.</p> <p>Die Teilstudie Beobachtung, die flankierende Daten insbesondere zu seltenen unerwünschten Ereignissen und zur Sicherheit der zu untersuchenden Intervention liefern soll, schließt bis zum Abschluss der Teilstudie RCT Patientinnen ein. Damit ist gewährleistet, dass über den gesamten Erprobungszeitraum prospektiv Daten über die Behandlungsergebnisse erhoben und damit auch zu ggf. sehr selten auftretenden periprozeduralen Risiken Informationen gewonnen werden können. Die Anwendung des USg-HIFU erfolgt somit im gesamten Zeitraum unter den</p>

	<p>qualitätssichernden Vorgaben der Erprobungsrichtlinie und des Studienprotokolls. Aufgrund der geltenden Schutzbestimmungen der guten klinischen Praxis und der darauf basierenden DIN EN ISO 14155 ist bei der Anwendung des Medizinprodukts hoher Risikoklasse mit besonders invasivem Charakter der Patientinnenschutz optimal gewährleistet.</p>
--	--

**Zu Absatz 4**

Mit Satz 1 wird vorgeschrieben, dass eine unabhängige wissenschaftliche Institution mit der Studienplanung, -durchführung und -auswertung, entsprechend den Vorgaben dieser Erp-RL, beauftragt werden soll.

<b>DKG/KBV/PatV</b>	<b>GKV-SV</b>
<p>Satz 2 regelt, dass die unabhängige wissenschaftliche Institution allen Krankenhäusern in Deutschland, die den USg-HIFU bei Uterusmyomen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbringen wollen und die die vom G-BA festgelegten Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung erfüllen, mit geeigneten Maßnahmen die Möglichkeit zur Teilnahme an mindestens einer der beiden Teilstudien der Erprobung einräumen muss.</p>	<p>Satz 2 regelt, dass die unabhängige wissenschaftliche Institution kein Krankenhaus von der Erprobung ausschließen darf, das in der Lage ist, die USg HIFU unter Berücksichtigung dieser Richtlinie zu erbringen.</p>

Auf diese Weise kann die Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung mit dem in der Krankenhauversorgung geltenden Prinzip der gesetzlichen „Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt“ vereinbart werden. Die Regelung nach Satz 2 bedeutet auch, dass geeignete Krankenhäuser, die sich erst nach Beginn der Erprobung entscheiden, die USg-HIFU bei Uterusmyomen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen zu erbringen, zumindest die Teilnahme an der Teilstudie Beobachtung eingeräumt werden muss.

Aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit wird die unabhängige wissenschaftliche Institution mit Satz 3 verpflichtet, sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach § 1 erreicht werden kann. Gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 4 Spiegelstrich 1 VerFO sind die Vorschläge der kostentragenden Unternehmer bei der Erstellung des Studienprotokolls zu berücksichtigen.

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß Satz 4 bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientinnenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvisiten und der Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 3 VerFO neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution.

Satz 5 erlegt der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auf, entsprechend den gesetzlichen Vorgaben, bei der Studienplanung zu berücksichtigen, dass die Erprobung in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen ist. Unter diesem 2-Jahres-Zeitraum der Erprobung versteht der G-BA aus Praktikabilitätsgründen den Zeitpunkt des Einschlusses der ersten Patientin in die Studie („first patient in“) bis zur Vorlage des Abschlussberichts durch die unab-

hängige wissenschaftliche Institution beim G-BA. Aufgrund der Häufigkeit des Erkrankungsbilds und der im Folgenden definierten Erprobungsanforderungen und -eckpunkte scheint dem G-BA ein Abschluss der Erprobung, auch im Hinblick auf den hierfür erforderlichen Beobachtungszeitraum, innerhalb von zwei Jahren im vorliegenden Fall möglich. Kommt die unabhängige wissenschaftliche Institution, beispielsweise aufgrund der Verfügbarkeit der USg-HIFU in Deutschland und den damit verbundenen erwartbaren Rekrutierungszahlen, jedoch zu der Einschätzung, dass auch bei Straffung des Verfahrens eine längere Erprobungszeit erforderlich ist, ist dies gegenüber dem G-BA anzuzeigen und zu begründen.

Das Vergabeverfahren zur Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution sowie die nach Beauftragung durch den G-BA zu erfolgende Studienprotokollerstellung inklusive der Einholung von Genehmigungen seitens der unabhängigen wissenschaftlichen Institution fällt aus Sicht des G-BA nicht unter diese 2-Jahres-Vorgabe. Würde dieser, durchaus variable Zeitraum nämlich in der 2-Jahres-Vorgabe berücksichtigt, wäre voraussichtlich kein ausreichendes Zeitintervall für Rekrutierung und Nachbeobachtung mehr vorhanden. Es ist aber ein schnellstmöglicher Rekrutierungsbeginn anzustreben und hierfür sind erforderliche Maßnahmen zu ergreifen.

## **2.2.2 Zu § 2: Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität**

### **Zu Absatz 1**

Gemäß § 137e Absatz 2 Satz 1 SGB V regelt der G-BA in der Erp-RL die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Dazu sind in Anlage I Qualitätsanforderungen festgelegt, die die an der Erprobung teilnehmenden Studienzentren bei der Leistungserbringung erfüllen müssen.

### **Zu Absatz 2**

Die Absätze 2 bis 5 regeln die Anforderungen an die wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung. Bei der Teilstudie RCT und der Teilstudie Beobachtung sollen dieselben, hohen wissenschaftlichen Standards eingehalten werden, die in diesem Paragraphen festgelegt sind.

Die International Committee on Harmonisation (ICH)-GCP-Prinzipien sollen, soweit auf Nicht-Arzneimittelstudien übertragbar, auch in den Erprobungsstudien des G-BA angewendet werden.

Die Gute Klinische Praxis (GCP, Good Clinical Practice) ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Studien am Menschen. Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubhaft sind.

### **Zu Absatz 3**

In Bezug auf die Begründung der Studie, deren Konzeption und Ergebnisse ist Transparenz herzustellen: Die Methoden und Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend öffentlich zugänglich zu machen.

Die Registrierung der Studien soll in mindestens einem einschlägigen Register für klinische Studien erfolgen. Die Veröffentlichung des Studienprotokolls ist vorzusehen. Die Erstellung eines vollständigen Abschlussbericht (entsprechend der ICH-E3 Guideline<sup>1</sup>), der die Ergebnisse zu beiden Teilstudien enthält, ist notwendig. Eine Vollpublikation der (zentralen) Ergebnisse in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sog. Peer-Review) unterzogen werden, ist vorzusehen.

---

<sup>1</sup> ICH (International Committee on Harmonisation) Harmonised Tripartite Guideline. Structure and Content of Clinical Study Report. E3

#### **Zu Absatz 4**

Nähere Bestimmungen bzw. vertragliche Vereinbarungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Ausschreibung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution vor der Beauftragung entsprechend 2. Kapitel § 25 VerFO festgelegt werden. Weiterreichende Konkretisierungen der danach vorliegenden Vorgaben für die Erprobung, die keine Rechte Dritter betreffen, sind der unabhängigen wissenschaftlichen Institution bei deren Erstellung des Studienkonzepts und des darauf beruhenden Studienprotokolls vorbehalten; sie bedürfen der Begründung anhand wissenschaftlicher Maßstäbe.

#### **Zu Absatz 5**

Zur Erreichung des Ziels der Erprobung nach § 1 Absatz 1 Erp-RL ist ein erfolgreicher Abschluss der Teilstudie RCT unerlässlich. Daher sollen Patientinnen, die für eine Teilnahme an der Teilstudie RCT in Frage kommen, immer über diese Teilnahmemöglichkeit informiert werden, ehe sie in die Teilstudie Beobachtung eingeschlossen werden. So soll ihnen nach umfangreicher Aufklärung (siehe auch Erläuterungen zu § 7 Absatz 1 Erp-RL) eine informierte Entscheidung für oder gegen die Teilnahme an der für die abschließende Nutzenbewertung der Methode erforderlichen Teilstudie RCT ermöglicht werden.

### **2.3 Zu Abschnitt 2: Eckpunkte der Teilstudie RCT**

#### **2.3.1 Zu § 3: Fragestellung**

Mit der hier definierten Fragestellung wird die im Rahmen der Potenzialfeststellung aufgezeigte Erkenntnislücke adressiert. Der USg-HIFU zur Behandlung von Patientinnen mit Uterusmyomen hat danach das Potenzial für einen patientenrelevanten Nutzen i.S.v. 2. Kapitel § 14 Absatz 3 VerFO, indem er alternativ zur Myomektomie (laparoskopisch oder offen chirurgisch) eingesetzt wird und somit ein für die Patientinnen weniger belastendes und weniger aufwändiges Behandlungsverfahren darstellen kann.

Mit dieser Vorgabe wird i.S. der Zielsetzung in § 1 die Basis für die Studienplanung gelegt.

#### **2.3.2 Zu § 4: Population**

##### **Zu Absatz 1**

Um die unter § 3 genannte Fragestellung zu adressieren, sollen nur Frauen mit der Indikation zu einer operativen Myomentfernung in die Studie eingeschlossen werden. Da bei asymptomatischen Myomen eine Operation nicht indiziert ist, sollen nur Patientinnen mit symptomatischen Myomen, die eine Indikation zur Operation haben, in die Studie eingeschlossen werden. Bei diesen sind auch die konservativen Behandlungsoptionen, insbesondere medikamentöse Therapien, bereits ausgeschöpft.

Um zu gewährleisten, dass nur Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen in der Studie untersucht werden, ist ein Schwellenwert erforderlich, mit dem jedenfalls nur unwesentlich beeinträchtigte Patientinnen von der Studie ausgeschlossen werden. Hierfür wäre beispielsweise ein Punktwert von  $\geq 40$  im Symptom Severity Score (SSS) des Fragebogens „Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire“ (USF-QoL) als zusätzliches Einschlusskriterium geeignet. Die Symptomschwere liegt auf der 5-stufigen Skala dann im Durchschnitt bei 2,6 (1 = keine Beeinträchtigung, 5 = stark ausgeprägt), womit nur unwesentlich beeinträchtigte Patientinnen ausgeschlossen sind.

Durch die im Studienprotokoll zu definierenden Obergrenzen für die maximale Zahl der therapiebedürftigen Myome und das maximale Gesamt-Myom-Volumen soll gewährleistet werden, dass ein ausreichender Therapieerfolg mit vertretbarem Risiko sowohl mittels USg-HIFU als auch mittels Myomektomie erzielt werden kann.

Der Einfluss der medikamentösen Vorbehandlung soll bei der Studienplanung berücksichtigt werden, da sowohl die Ergebnisse der USg-HIFU als auch die der Myomektomie von einer Vorbehandlung beeinflusst werden.

**Zu Absatz 2**

Zur Sicherung der externen Validität der Studienergebnisse wird in Absatz 2 gefordert, dass die Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Vorerkrankungen) so festzulegen sind, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse in der Studienpopulation auf die Zielpopulation ermöglicht wird.

**2.3.3 Zu § 5: Intervention und Vergleichsintervention**

**Zu Absatz 1**

Die Studienbehandlung (Intervention) ist die USg-HIFU, bevorzugt einzeitig. Es sollte jedoch auch möglich sein, bei ungünstigem Gesamt-Myom-Volumen, ungünstiger Myomanzahl oder -lokalisierung oder bei entsprechendem Wunsch der Patientin die Behandlung auf zwei oder mehr Therapiesitzungen zu verteilen; dies ist im Vorfeld der ersten Behandlung anhand konkreter, vorab definierter Kriterien zu planen und entsprechend zu dokumentieren. Vom mehrzeitigen Eingriff abzugrenzende Reinterventionen sind ebenfalls entsprechend zu dokumentieren.

**Zu Absatz 2**

Die offen chirurgische oder die laparoskopische Myomektomie stellen als uteruserhaltende, interventionelle Verfahren zur Myombehandlung die angemessene Vergleichsintervention dar. Die hysteroskopische Myomektomie ist trotz ihres organerhaltenden Ansatzes keine angemessene Vergleichsintervention zum USg-HIFU. Sie ist als Goldstandard für die Therapie von submukösen Uterusmyomen (Klasse 0 und 1 gemäß FIGO-Klassifikation) anzusehen, bei denen wiederum primär keine Therapie mittels USg-HIFU und offener oder laparoskopischer Myomektomie angezeigt ist.

**2.3.4 Zu § 6: Endpunkte:**

**Zu Absatz 1**

DKG/GKV-SV/KBV	PatV
<p>Das Ziel der Erprobung besteht darin, die möglichen Vorteile (aufgrund der geringeren Invasivität), aber auch Nachteile (insbesondere hinsichtlich Symptomschwere und gesundheitsbezogener Lebensqualität) mit hinreichender Genauigkeit charakterisieren zu können, damit eine Gesamtabwägung zu Nutzen und Schaden des USg-HIFU möglich wird. Es sollen daher ein primärer und ein sekundärer Endpunkt erhoben werden.</p> <p>Als primärer Endpunkt wird die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten zum Nachweis der Überlegenheit des USg-HIFU festgelegt, weil dieser Endpunkt dazu geeignet ist, den Nutzen zu belegen, der sich aus der geringeren Invasivität ergibt. Bei der Erhebung des Endpunkts „Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ sind, sofern vorhanden, validierte Erhebungsinstrumente anzuwenden, z. B. die Aktivitätenskala des UFS-QoL.</p>	<p>Das Ziel der Erprobung besteht darin, die möglichen Vorteile aber auch Nachteile mit hinreichender Genauigkeit charakterisieren zu können, damit eine Gesamtabwägung zu Nutzen und Schaden des USg-HIFU möglich wird.</p> <p>Als primäre Endpunkte werden die morbiditätsbezogenen Endpunkte Blutungen und Schmerzen festgelegt, weil diese Endpunkte dazu geeignet sind, den Nutzen der Methode zu belegen. Bei der Erhebung der Endpunkte sind validierte Erhebungsinstrumente anzuwenden, z. B. der UFS-QoL.</p> <p>Falls die wissenschaftliche Institution ein anderes validiertes Erhebungsinstrument als geeigneter ansieht, kann sie von dieser Vorgabe abweichen. Die Abweichung ist dann wissenschaftlich nachvollziehbar zu begründen.</p>

Zur Bewertung der Therapiewirksamkeit in den für den Nutzen maßgeblichen Endpunktkategorien (Symptome und Lebensqualität) wird als ko-primärer Endpunkt die Symptomschwere festgelegt. Unter Berücksichtigung des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes soll die Erhebung dieses Endpunkts mittels des SSS des UFS-QoL erfolgen. Falls die wissenschaftliche Institution ein anderes validiertes Erhebungsinstrument als geeigneter ansieht, kann sie von dieser Vorgabe abweichen. Die Abweichung ist dann wissenschaftlich nachvollziehbar zu begründen.

Idealerweise erfolgt eine hierarchisch geordnete Hypothesentestung. Dabei wird im ersten Schritt die Überlegenheit des USg-HIFU gegenüber der Myomektomie hinsichtlich des primären Endpunktes (Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten) zum Signifikanzniveau von 5 % beidseitig getestet. Sofern sich hierbei eine signifikante Überlegenheit zeigt, wird im zweiten Schritt die Nichtunterlegenheit des USg-HIFU gegenüber der Myomektomie hinsichtlich des ko-primären Endpunktes (Symptomschwere) zum Signifikanzniveau von 2,5 % einseitig getestet. Zeigt sich hingegen hinsichtlich des primären Endpunktes keine signifikante Überlegenheit, ist eine confirmatorische Testung des ko-primären Endpunktes nicht möglich.

Dieses hierarchische Vorgehen ermöglicht es, beide Endpunkte confirmatorisch zum Signifikanzniveau von 5 % zweiseitig bzw. 2,5 % einseitig zu testen, ohne eine Korrektur für multiples Testen vornehmen zu müssen. Deshalb kommt dieses Vorgehen mit möglichst kleinen Anzahlen von Patientinnen aus, ist somit ressourcenschonend und wirkt sich günstig auf die Dauer und damit auch die Wirtschaftlichkeit der Studiendurchführung aus. Ferner stellt die hierarchische Anordnung sicher, dass der Nachweis der *Nichtunterlegenheit* hinsichtlich der Symptomschwere nicht ohne vorherigen Nachweis der *Überlegenheit* hinsichtlich der Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten erfolgen kann. Dadurch ist sichergestellt, dass die in § 3 formulierte Fragestellung, ob der USg-HIFU im Vergleich zur Myomektomie bei gleichwertiger Symptomlinderung die Belastungen durch die Therapie vermindert,

grundsätzlich adäquat beantwortet werden kann.	
--	--

### **Zu Absatz 2**

Zur Abschätzung weiterer Effekte im Zusammenhang mit der Intervention fordert der G-BA die Erhebung der aufgeführten sekundären Endpunkte.

Um Verzerrungen durch subjektive Endpunkte aufgrund des offenen Studiendesigns gering zu halten, sollte die Definition der Endpunkte jeweils an festgelegte Kriterien geknüpft werden (z. B. Krankenhausentlassung bei Schmerzfreiheit, Blutungsfreiheit, Mobilität und Nahrungsaufnahme).

Wenngleich die durch § 1 Absatz 4 Satz 5 vorgegebene Studiendauer und die damit einhergehende Limitierung hinsichtlich der festzulegenden Beobachtungszeit eine valide Auswertung von „Schwangerschaften und Lebendgeburten“ im Sinne eines sekundären Endpunktes innerhalb der Studie nicht zulässt, könnte die Dokumentation dieser Parameter über das geplante Studienende hinaus geeignet sein, versorgungsrelevante Hinweise zur Fertilität der Patientinnen nach USg-HIFU im Zeitraum nach der Studie zu erlangen. Im Rahmen jeder klinischen Studie werden eintretende Schwangerschaften und Geburten verpflichtend als Sicherheitsendpunkte erfasst. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, dass die unabhängige wissenschaftliche Institution diese Daten auch über das Studienende hinaus in eigener Verantwortung und Finanzierung weiter erhebt und ggf. die daraus resultierenden Daten veröffentlicht.

### **Zu Absatz 3**

Die unabhängige wissenschaftliche Institution kann weitere aus ihrer Sicht sinnvolle Endpunkte im Rahmen der Studie erheben. Die Auswahl der zusätzlichen Endpunkte ist gegenüber dem G-BA plausibel zu begründen.

## **2.3.5 Zu § 7: Studientyp und Beobachtungszeitraum**

### **Zu Absatz 1**

Für die Aussagekraft jeder Interventionsstudie ist es entscheidend, dass die gemessenen Effekte sicher auf die jeweilige Intervention zurückzuführen sind. Hierfür ist in Satz 1 geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie zu konzipieren und durchzuführen ist. Nur so lässt sich ein Unterschied in den Effekten mit ausreichend großer Sicherheit auch tatsächlich den jeweiligen Behandlungen zurechnen.

Dies ist insbesondere bei einer Erkrankung wie den Uterusmyomen von Bedeutung, da hier der Befund und die Beschwerdesymptomatik nicht zwingend eng korrelieren müssen und daher auch unbekannte Faktoren für die Ausprägung der Beschwerdesymptomatik anzunehmen sind.

Bei dem Verzicht auf eine Randomisierung bestünde die Gefahr, dass Frauen, die mit der USg-HIFU eine weniger invasive Methode wählen, sich von Frauen, die eine Myomektomie wählen, auch in solchen Eigenschaften unterscheiden, die den Therapieeffekt systematisch beeinflussen.

Zur erfolgreichen Umsetzung der für die Nutzenbewertung erforderlichen randomisierten kontrollierten Studie sind bereits im Studienkonzept wirksame Maßnahmen für eine erfolgreiche Rekrutierung zu benennen (Satz 2). Für den Erfolg der Studie, vor allem im Hinblick auf die Rekrutierung der benötigten Studienteilnehmerinnen, ist eine ausgewogene und umfassende Aufklärung der Patientinnen erforderlich. Es gibt Hinweise darauf, dass sich Patientinnen, die ein Zentrum aufsuchen, in dem eine Behandlung mit hoch-intensivem fokussiertem Ultraschall angeboten wird, bereits eine Entscheidung zugunsten dieser Methode getroffen haben, und insofern zu einer Randomisierung nicht mehr bereit sind. Es ist zwar nicht ausgeschlossen, dass eine vollumfängliche Aufklärung zum USg-HIFU und zur Myomektomie dennoch eine Bereitschaft zur Randomisierung bei diesen Frauen herstellt, jedoch ist anzunehmen, dass eine Rekrutierung zur Randomisierung deutlich besser bei bezüglich der Therapieoptionen

unvoreingenommenen Frauen gelingt. Dies sollte bei der Planung der Randomisierung berücksichtigt werden.

Ein erfolgreicher Abschluss der Studie innerhalb der gesetzlichen Frist von in der Regel zwei Jahren soll von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution angestrebt werden. Dafür gilt grundsätzlich, dass sich die Planung der Studie und die Festlegung der Zahl der Studienzentren an der erwartbaren Patientinnenrekrutierung ausrichten sollen (Satz 3). Um die Studie zeitgerecht abzuschließen, ist die Rekrutierung engmaschig zu kontrollieren und bei unzureichendem Rekrutierungsverlauf sind – je nach Ursache der Rekrutierungsprobleme – geeignete Maßnahmen zur Verbesserung der Rekrutierung zu ergreifen (Satz 4).

Es wird darüber hinaus auch festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll (Satz 5). Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei unizentrischen Studien. Das liegt insbesondere daran, dass eine Beeinflussung des Ergebnisses durch lokale Besonderheiten vermieden wird. Mit der durch die verschiedenen Zentren erreichbaren Streubreite der Merkmale der Patientinnen und der Behandelnden kann eine mögliche verdeckte faktische Homogenisierung der eingeschlossenen Patientinnen vermieden werden. Außerdem ermöglicht die Rekrutierung in mehreren Zentren eine schnellere Rekrutierung der Patientinnenzahl, die gemäß Fallzahlschätzung erforderlich ist, um die benötigte Ergebnissicherheit zu erreichen.

#### **Zu Absatz 2**

Die Personen, die die Endpunkte erheben, müssen soweit möglich gegen die Intervention verblindet sein, um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses, die aufgrund der Kennntnis der Gruppenzuordnung entstehen können, zu vermeiden.

#### **Zu Absatz 3**

In Absatz 3 wird gefordert, dass die Nachbeobachtungszeit so festzulegen ist, dass eine Aussage über eine hinreichend anhaltende Wirkung der Intervention ermöglicht wird.

Die Nachbeobachtungszeit ist durch die Wissenschaftliche Institution festzulegen und soll insbesondere auf die Symptomschwere und die notwendigen Reinterventionen ausgerichtet sein. In der Studie, die zur Beurteilung der Symptomschwere bei der Potenzialfeststellung im Rahmen der Bewertung nach § 137h SGB V berücksichtigt wurde, lag die Nachbeobachtungszeit bei 12 Monaten.<sup>2</sup>

Auch die gesetzliche Vorgabe zur Erprobungszeit nach § 137h Absatz 4 Satz 7 SGB V ist bei der Festlegung der Nachbeobachtungszeit durch die unabhängige wissenschaftliche Institution zu beachten (vgl. § 1 Absatz 4 Satz 5 der Erp-RL).

### **2.4 Zu Abschnitt 3: Eckpunkte der Teilstudie Beobachtung**

#### **2.4.1 Zu § 8: Fragestellung**

<b>DKG / PatV / KBV</b>	<b>GKV-SV</b>
Die Teilstudie Beobachtung soll flankierende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit des USg-HIFU bei der Behandlung von Uterusmyomen generieren, sodass dabei erwünschte und unerwünschte Ereignisse bei Patientinnen aufgezeigt werden können, die nicht an der Teilstudie RCT teilnehmen.	Die Teilstudie Beobachtung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob und in welchem Umfang bei Patientinnen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen, die mit USg-HIFU behandelt werden, seltene unerwünschte Ereignisse auftreten.

<sup>2</sup> Wang F, Tang L, Wang L, Wang X, Chen J, Liu X et al. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound vs laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas. J Minim Invasive Gynecol 2014; 21(2): 279-284.

	um die in der Teilstudie RCT erhobenen Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit flankierend zu ergänzen.
--	---

#### 2.4.2 Zu § 9: Population

Genau wie bei der Teilstudie RCT setzt sich die Population der Teilstudie Beobachtung – entsprechend der Potenzialfeststellung im Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V – aus Patientinnen zusammen, die bei symptomatischen Uterusmyomen mit einer medikamentösen Therapie nicht oder nicht ausreichend therapierbar sind.

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
Eine Eingrenzung auf die Population der Teilstudie RCT erfolgt nicht, da mit dieser Studie gerade auch den Patientinnen die Behandlungschance der Methode nicht vorenthalten werden soll, die z. B. aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien nicht an der Teilstudie RCT teilnehmen können.	Die Population der Teilstudie Beobachtung darf in ihren Eigenschaften allenfalls insoweit von der RCT-Population abweichen, als diese Abweichung sich aufgrund methodischen Anforderungen an die Teilstudie RCT ergibt, welche den Nutznachweis im engeren Sinne erbringen soll (z. B. statistische Fallzahlberechnungen für die Größe einer Studie, Einschlusskriterium der Operabilität, das in der Teilstudie Beobachtung aufgrund fehlender Randomisierung zu einer Kontrollgruppe mit Operation nicht erforderlich ist).

#### 2.4.3 Zu § 10: Intervention

Die Studienbehandlung in der Teilstudie Beobachtung ist die USg-HIFU, um zur Beantwortung der unter § 8 definierten Fragestellung flankierend zur Teilstudie RCT Informationen zu

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
Wirksamkeit und Sicherheit der Methode zu erhalten.	unerwünschten Ereignissen und Sicherheit der Methode zu erhalten.

#### 2.4.4 Zu § 11: Dokumentationsparameter

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
<p><b>Zu Absatz 1:</b></p> <p>Um ein möglichst umfassendes Bild zu Wirksamkeit und Sicherheit der Methode generieren zu können, werden in der Teilstudie Beobachtung die gleichen Parameter erhoben wie in der Teilstudie RCT.</p>	<p><b>Zu Absatz 1:</b></p> <p>Maßgeblich für die Festlegung der Dokumentationsparameter ist, welche Studiendaten für den Abschluss der sich an die Erprobungsrichtlinie anschließenden Richtlinienentscheidungen erforderlich sind. Der hierfür erforderliche Nutzenbeleg ist durch die Teilstudie RCT zu erbringen. Die Ableitung von Aussagen zur Wirksamkeit aus der Teilstudie Beobachtung wäre somit unnötig und methodisch ohnehin nicht ohne weiteres möglich. Eine solche Studie erlaubt jedoch die Erfassung von mit der Methode einhergehenden unerwünschten Ereignissen.</p>

	Durch die zusätzlich zur Teilstudie RCT erhöhte Fallzahl ergibt sich eine höhere Wahrscheinlichkeit der Erfassung auch schwererer unerwünschter Ereignisse, die in aller Regel seltener sind als weniger schwerwiegende. Eine über diese Parameter hinausgehende Erfassung von Daten ist wissenschaftlich unbegründet und widerspricht zudem dem Grundsatz der Datensparsamkeit.
--	--

DKG /KBV	PatV	GKV-SV
<b>Zu Absatz 2:</b> Um möglichst aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, sollen, sofern vorhanden, validierte Instrumente zur Erhebung der Dokumentationsparameter verwendet werden.	<b>Zu Absatz 2:</b> Um möglichst aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, sollen validierte Instrumente zur Erhebung der Dokumentationsparameter verwendet werden.	[Absatz 2 entfällt]

**Zu Absatz 3:**

Die Erfassung von Variablen, die das Studienergebnis potenziell beeinflussen können, ist wichtig, um ihren Einfluss auf das Studienergebnis bei der statistischen Auswertung kontrollieren zu können. Hierfür sind jedenfalls Alter und Komorbiditäten zu erfassen. Außerdem ist auch ein Einfluss der Anzahl, Größe und Typen der vorhandenen Myome auf das Ergebnis nach Anwendung des USg-HIFU denkbar.

**2.4.5 Zu § 12: Studientyp und Studiendauer**

Gemäß der in § 8 definierten Fragestellung und der Vorgaben des 2. Kapitels § 37 Absatz 7 Satz 2 VerfO ist die Teilstudie Beobachtung als prospektive, nicht-vergleichende Beobachtungsstudie durchzuführen.

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
Um eine gleichzeitige Auswertung beider Teilstudien in einem Abschlussbericht zu gewährleisten und eine Einbeziehung der Ergebnisse der Teilstudie Beobachtung in die Gesamtbewertung des G-BA zu ermöglichen, wird festgelegt, dass die Rekrutierung von Patientinnen für die Teilstudie Beobachtung zu beenden ist, sobald die Rekrutierung der Teilstudie RCT beendet ist.	Die Rekrutierung von Patientinnen für die Teilstudie Beobachtung soll nicht mit der Rekrutierung der Teilstudie RCT, die die Nutzenfrage beantworten soll, konkurrieren oder letztere behindern. Es ist daher festgelegt, dass mit der Rekrutierung für die Beobachtungsstudie erst begonnen werden soll, wenn absehbar ist, dass genügend Studienzentren an der Teilstudie RCT teilnehmen. Eine Aussage darüber, ob bereits genügend Krankenhäuser an der Teilstudie RCT teilnehmen, ist insbesondere dann möglich, wenn anhand des Rekrutierungsverlaufes die begründete Erwartung besteht, dass die erforderliche Zahl der geplanten Probandinnen erreicht wird.

## 2.5 Zu Anlage I: Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
<p>Gemäß § 2 Absatz 2 der Richtlinie ist sicherzustellen, dass in jedem Studienzentrum die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt. Damit sind auch bereits Aspekte der Qualitätssicherung und -kontrolle adressiert.</p> <p>Mit den in Anlage I aufgestellten sächlichen und personellen Anforderungen an die Leistungserbringung konzentriert sich der G-BA insbesondere auf die aus der Indikation abzuleitenden Rahmenbedingungen, wie beispielsweise vorzuhaltende Fachdisziplinen, Vorgaben an die Indikationsstellung und Durchführung der Leistungen sowie zur Nachbetreuung bzw. -beobachtung. Diese Anforderungen wurden unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität im Hinblick auf die tatsächliche Durchführung der Erprobung und der Leistungserbringung getroffen.</p> <p>Die Indikationsstellung und Durchführung der Intervention und Kontrollintervention erfolgt durch Fachärztinnen und Fachärzte mit abgeschlossener Weiterbildung in den jeweiligen Fachgebieten. Fachärztinnen und Fachärzte der entsprechenden Fachdisziplinen mit älteren als der im Beschluss genannten Bezeichnungen, die gemäß Übergangsbestimmungen dieser oder einer früheren (Muster-) Weiterbildungsordnung weitergeführt werden dürfen, erfüllen die Anforderungen ebenfalls.</p>	<p>Die Anlage I regelt die Anforderungen an die Qualifikation des beteiligten ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals sowie an die strukturellen Voraussetzungen der Erprobung. Bei der Teilstudie RCT und der Teilstudie Beobachtung sollen mit Ausnahme der in § 4 Absatz 3 geregelten Erfahrung der durchführenden Ärztin oder des durchführenden Arztes dieselben, hohen Standards eingehalten werden, die in diesem Paragraphen festgelegt sind.</p> <p><b>Zu § 1 Absatz 1</b></p> <p>Absatz 1 regelt die institutionellen Voraussetzungen einschließlich der räumlichen Voraussetzungen der an der Behandlung der Studienpatientinnen im Rahmen der Erprobung direkt oder indirekt beteiligten Einzelinstitutionen. Bei der USg-HIFU von Uterusmyomen handelt es sich um ein neues Verfahren mit einem Hochrisikomedizinprodukt, welches in der deutschen Versorgung als experimentell zu bezeichnen ist. Laut Bedienungsanleitung zum Gerät kann „Die Energie des hochintensiven fokussierten Ultraschalls, der durch das System erzeugt wird, [kann] Tumorzellen und gesunde Zellen schädigen. Daher besteht bei einer ungenauen Zielansteuerung, einer ungeeigneten Scanning-Bahn, der Auswahl übermäßiger Ultraschallenergie oder einer falschen Bedienung die Gefahr schwerer Verletzungen des Patienten“. Die Studienintervention wird in einer Klinik oder Abteilung für interventionelle Radiologie durchgeführt. Im Sinne der Patientensicherheit sind in Absatz 1 daher Bedingungen formuliert, die neben einer fachgerechten Anwendung auch sicherstellen sollen, dass im Falle von Komplikationen schnellstmöglich interveniert werden kann. Hierzu sind insbesondere eine räumliche Nähe der benötigten Behandlungsorte und die Verfügbarkeit der erforderlichen Personen Voraussetzung.</p> <p><b>Zu § 1 Absatz 2 und 3 sowie zu § 2</b></p> <p>§ 1 Absatz 2 und 3 sowie § 2 regeln die qualitativen Anforderungen an das Studienzentrum und an die an der Studie direkt oder indirekt beteiligten Einzelinstitutionen während der Interventions- und Postinterventionsphase (stationäre Betreuungsphase nach</p>

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
	<p>Studienprotokoll). Durch die definierten Rahmenbedingungen sollen angemessene personelle Voraussetzungen für die Durchführung einer fachgerechten, postinterventionellen Behandlung aller bei Durchführung der Studieninterventionen möglichen unerwünschten Wirkungen (z.B. Blutung, Verletzungen benachbarter Organe, Hautverbrennungen über dem angezielten Gewebeareal) gewährleistet werden.</p> <p><b>Zu § 3</b></p> <p>§ 3 regelt die strukturellen Anforderungen für die ambulante Betreuungsphase (Studienbesuche nach Studienprotokoll, ambulante Betreuung, Nachbetreuung oder Nachsorge) und für eine in dieser Phase auftretende, stationäre Behandlungsbedürftigkeit (schwere unerwünschte Ereignisse).</p> <p><b>Zu § 4 Absatz 1</b></p> <p>§ 4 Absatz 1 regelt die personellen Anforderungen an die die Diagnose und Therapieindikation stellenden Ärztinnen und Ärzte. Die Indikationsstellung zur USg-HIFU durch Fachärztinnen oder Fachärzte für Gynäkologie soll sicherstellen, dass die Bedingungen für die Behandlung bzw. den Studieneinschluss vollumfänglich geprüft und eingehalten werden. Insbesondere die Feststellung der anderweitig nicht ausreichenden Therapierbarkeit der Beschwerdesymptomatik muss zuverlässig erfolgt sein. Darüber hinaus gewährleistet die gynäkologische Expertise die korrekte Beurteilung der Eignung für die Myomektomie, die ja bei allen Patientinnen mit Blick auf die zufällige Gruppenzuteilung im RCT vorliegen muss.</p> <p><b>Zu § 4 Absatz 2 bis 7</b></p> <p>§ 4 Absatz 2 bis 7 regeln die qualitativen Anforderungen an das die Intervention und Kontrollintervention durchführende und begleitende Personal. Hierdurch soll der Verfälschung des Erprobungsergebnisses durch Lernkurveneffekte in der Teilstudie RCT, sowohl bei der Anwendung des USg-HIFU als auch der Myomektomie vorgebeugt werden. Darüber hinaus soll die Regelung sicherstellen, dass das ärztliche und klinische Personal mit den technischen Gegebenheiten der USg-HIFU vertraut ist. Dies dient zum einen der Patientensicherheit, soll aber darüber hinaus auch gewährleisten, dass Studier-</p>

DKG/KBV/PatV	GKV-SV
	gebnisse nicht durch technische Fehler verzerrt werden. Die Bedienung des Gerätes, das Befolgen der Sicherheitsvorschriften sowie die Wartung müssen durch das technische Personal spezifisch erlernt werden.

### 3. Würdigung der Stellungnahmen

[Kapitel wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt.]

### 4. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 5. Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 Verfo

Die Fallzahlplanung der Teilstudie RCT beruht auf dem ko-primären Endpunkt Symptomschwere, da die hierfür erforderliche Fallzahl sicher größer ist als diejenige zum Nachweis der Überlegenheit anhand des Endpunkts Rückkehr zu normalen Aktivitäten.

Aus den Daten einer Validierungsstudie zur UFS-QoL von Coyne et al.<sup>3</sup> lässt sich entnehmen, dass eine patientenrelevante Verbesserung im Sinne einer Minimal important Difference (MID) bei mindestens 25 Punkten liegen sollte. Daher wird der Endpunkt Symptomschwere als Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung von  $\geq 25$  Punkten im SSS operationalisiert. In der angeführten Validierungsstudie wird berichtet, dass ca. 70 % der Patientinnen mit einer Myomektomie 12 Monate nach der Behandlung einen wie oben definierten Therapieerfolg erreichen. Zur Frage der Operationalisierung der Nichtunterlegenheit des USg-HIFU kann nicht auf eine empirisch belegte Schwelle (beispielsweise aus Präferenzmessungen) zurückgegriffen werden. Für die Fallzahlplanung der Erprobungsstudie wird angenommen, dass nach einer USg-HIFU-Behandlung die Rate an Patientinnen mit einem Therapieerfolg (Verbesserung von  $\geq 25$  Punkten im SSS) höchstens um 15 Prozentpunkte geringer sein darf (gegriffene Größe).

Für das einseitig formulierte Testproblem ergibt sich unter den üblichen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau 2,5 %, Power 90 %) sowie unter Annahme einer Drop-out-Rate von 15 %, dass circa 230 Patientinnen pro Studienarm benötigt werden, um nachweisen zu können, dass die Erfolgsrate der Interventionsgruppe höchstens 15 Prozentpunkte geringer als die der Kontrollgruppe ist.

Die Studie führt zu einem Aufwand je Patientin, der als mittel bis hoch eingeschätzt wird.

Es handelt sich um eine Studie mit mittlerer Größe (100 bis 500 Teilnehmerinnen) und mittleren bis hohen Aufwands, für die sich ein studienspezifischer Aufwand von etwa 4000 bis 5000 € je Teilnehmerin beziffern lässt.

Bei Zugrundelegung der vorgenannten Annahmen ergibt sich eine Schätzung der Overheadkosten der Teilstudie RCT in Höhe von etwa 1,84 Millionen € bis 2,3 Millionen €.

<sup>3</sup> Coyne KS, Margolis MK, Bradley LD, Guido R, Maxwell GL, Spies JB. Further validation of the uterine fibroid symptom and quality-of-life questionnaire. Value Health 2012; 15(1): 135-142.

Unter der Annahme, dass die Studienzentren der Teilstudie Beobachtung vornehmlich auch an der Teilstudie RCT teilnehmen und insofern auf der für die Teilstudie RCT implementierten Infrastruktur aufgebaut werden kann und außerdem die infrastrukturellen Voraussetzungen auch bei der wissenschaftlichen Institution durch die Teilstudie RCT insoweit gegeben sind, dass diese für die Teilstudie Beobachtung nicht komplett neu zu schaffen sind, wird geschätzt, dass der studienspezifische Aufwand je Teilnehmerin an der Teilstudie Beobachtung 20-30 % des für die Teilstudie RCT geschätzten Aufwands beträgt (800 bis 1500 € je Teilnehmerin). Unter der zusätzlichen Annahme, dass 100 bis 300 Patientinnen an der Teilstudie Beobachtung teilnehmen, werden die Kosten der Teilstudie Beobachtung auf 80.000 € bis 450.000 € geschätzt.

Die Kostenschätzung der Erprobung beläuft sich somit insgesamt auf 1,92 Millionen € bis 2,75 Millionen €.

## **6.     Verfahrensablauf**

[Wird zu einem späteren Zeitpunkt ergänzt.]

## **7.     Fazit**

Der G-BA beschließt eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuertem hoch-intensiven fokussierten Ultraschall zur Behandlung von Uterusmyomen.

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung der Beratung über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):  
Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Uterusmyomen

Vom T. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ folgenden Beschluss gefasst:

Die Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls zur Behandlung von Uterusmyomen gemäß § 137e des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) werden eingestellt.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über die Einstellung der Beratung über eine Richtlinie zur  
Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches  
Sozialgesetzbuch (SGB V):

Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter  
Ultraschall zur Behandlung von Uterusmyomen

Vom TT. Monat 2023

<b>Inhalt</b> .....	
<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1 Anlass und Hintergrund der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.2 Beschreibung der Methode</b> .....	<b>3</b>
<b>2.3 Evidenzlage</b> .....	<b>4</b>
<b>2.4 Fragestellung der Erprobungsstudie</b> .....	<b>4</b>
2.4.1 Versorgungsrelevanz .....	4
2.4.2 Laufende und geplante Studie im gegenständlichen Anwendungsgebiet .....	5
2.4.3 Konsequenzen mit Blick auf die Erfolgsaussicht einer Erprobungsstudie .....	6
<b>3. Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>6</b>
<b>4. Würdigung der Stellungnahmen</b> .....	<b>6</b>
<b>5. Verfahrensablauf</b> .....	<b>6</b>
<b>6. Fazit</b> .....	<b>7</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Stellt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) fest, dass für die zu bewertende Methode weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit als belegt anzusehen ist (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 3 SGB V), entscheidet er innerhalb von sechs Monaten nach dem Beschluss nach § 137h Absatz 1 Nummer 3 SGB V im Anschluss über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen.

Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen sowie die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

### 2.1 Anlass und Hintergrund der Entscheidung

Der G-BA hat im Rahmen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V alte Fassung (a. F.) mit Beschluss vom 16. März 2017 festgestellt, dass der Nutzen des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls (USg-HIFU) zur Behandlung von Uterusmyomen noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet<sup>1</sup>. Dies erfolgte anlässlich und basierend auf den von einem Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelten Informationen, die im Auftrag des G-BA vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertet wurden<sup>2</sup>. Mit dem vorgenannten Beschluss hat der G-BA gleichzeitig ein Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V für die gegenständliche Methode eingeleitet.

In der Folge hat sich der G-BA der Richtigkeit seiner vorgenannten Feststellung mittels einer systematischen Überprüfung der Evidenz zu der gegenständlichen Methode durch das IQWiG versichert.<sup>3</sup> Ergebnis dieser Überprüfung war auch, dass die Voraussetzungen einer Aussetzung des Beratungsverfahrens über die Richtlinie zur Erprobung im Sinne des 2. Kapitels § 14 Absatz 1 VerfO nicht vorlagen.

Gemäß § 137h Absatz 4 SGB V hatte der G-BA somit über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V zu entscheiden, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des

---

<sup>1</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über das Bewertungsergebnis nach § 137h Absatz 1 Satz 4 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus vom 16. März 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA. [Zugriff: 05.11.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2881/2017-03-16\\_137h\\_BVh-16-002\\_USgHIFU-Leiomyomen-Uterus\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2881/2017-03-16_137h_BVh-16-002_USgHIFU-Leiomyomen-Uterus_BAnz.pdf).

<sup>2</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie beim Leiomyom des Uterus; Addendum zum Auftrag H16-02B [online]. 30.01.2017. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 05.11.2022]. (IQWiG-Berichte; Band 481). URL: [https://www.iqwig.de/download/h16-02b\\_usghifu-bei-uterusmyomen\\_bewertung-137h-sgb-v.pdf](https://www.iqwig.de/download/h16-02b_usghifu-bei-uterusmyomen_bewertung-137h-sgb-v.pdf).

<sup>3</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie beim Leiomyom des Uterus; Auftrag H16-02B [online]. 15.05.2017. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 05.11.2022]. (IQWiG-Berichte; Band 510). URL: [https://www.iqwig.de/download/h17-01\\_usghifu-bei-uterusmyomen\\_addendum-zum-auftrag-h16-02b\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/h17-01_usghifu-bei-uterusmyomen_addendum-zum-auftrag-h16-02b_v1-0.pdf).

Nutzens der Methode zu gewinnen. Die gemäß 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Verfo darin festzulegenden Eckpunkte einer Erprobungsstudie müssen entsprechend 2. Kapitel § 14 Absatz 2 Verfo geeignet sein, die Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau vorzunehmen. Dazu war zunächst die medizinische Fragestellung, die die Studie beantworten soll, zu formulieren (s. Kapitel 2.4).

Mit dem Entwurf einer Erprobung-Richtlinie und den zugehörigen Tragenden Gründen wurde am 13. Juli 2017 das Stellungnahmeverfahren nach 1. Kapitel § 10 Verfo eingeleitet (s. Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation).

Der G-BA hat am Ende der inhaltlichen Beratung über den Entwurf einer Erprobungs-Richtlinie mit Beschluss vom 21. September 2017 festgestellt, dass es an der nach damaliger Rechtslage für die Beschlussfassung der Richtlinie erforderlichen Bereitschaft zur Kostenübernahme eines betroffenen Medizinprodukteherstellers fehlte und die Vorbereitung des Abschlusses des Beratungsverfahrens veranlasst<sup>4</sup>. Mit Inkrafttreten des Terminservice- und Versorgungsgesetzes am 11. Mai 2019 wurde u. a. eine Neuregelung bezüglich der Kostentragung einer Erprobungsstudie eingeführt: Entscheiden sich Medizinproduktehersteller gegen die Möglichkeit, die wissenschaftliche Begleitung und Auswertung einer Erprobung selbst und auf eigene Kosten in Auftrag zu geben oder lassen sie die vom G-BA gesetzte Frist für diese Entscheidung verstreichen, trägt der G-BA die Kosten einer von ihm beauftragten wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung der Erprobung. Vor diesem Hintergrund wurde die Beratung über eine Erprobungs-Richtlinie zur gegenständlichen Methode im Mai 2019 wieder aufgenommen und das IQWiG mit einer Update-Recherche zur systematischen Erfassung und Bewertung der Evidenz beauftragt. Erneut wurden keine laufenden Studien gefunden, die eine Aussetzung der Beratungen nach § 137e SGB V gerechtfertigt hätten<sup>5</sup>.

Im Ergebnis der weiteren Beratungen, in denen gemäß § 137h Absatz 4 Satz 8 SGB V unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität (s. Kapitel 2.4.1) sowie der zwei laufenden Studien im gegenständlichen Anwendungsgebiet (s. Kapitel 2.4.2) die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu berücksichtigen war, ist der G-BA zu der Entscheidung gelangt, die derzeitigen Beratungen zu der Erprobungsstudie einzustellen.

## 2.2 Beschreibung der Methode

Gemäß Informationsübermittlung soll der USg-HIFU bei Patientinnen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen angewendet werden.

Bei der Anwendung des USg-HIFU wird therapeutisch wirksamer Ultraschall perkutan auf die Myome gerichtet. Hierdurch soll eine Koagulationsnekrose ausgelöst und somit das Myomgewebe zerstört werden. Die Zielführung des therapeutischen Ultraschalls sowie die

---

<sup>4</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über das Verfahren zur Erprobung des ultraschallgesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls bei Uterusmyomen: Fehlen der nach § 137e Abs. 6 SGB V erforderlichen Kostenübernahmebereitschaft vom 21. September 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA. [Zugriff: 05.11.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3069/2017-09-21\\_Fehlen-Kosteneubernahme\\_Erp-RL\\_USgHIFU-Uterusmyome.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3069/2017-09-21_Fehlen-Kosteneubernahme_Erp-RL_USgHIFU-Uterusmyome.pdf).

<sup>5</sup> Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie beim Leiomyom des Uterus; Auftrag H19-02 [online]. 23.08.2019. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 05.11.2022]. (IQWiG-Berichte; Band 807). URL: [https://www.iqwig.de/download/h19-02\\_usghifu-bei-uterusmyomen\\_addendum-zum-auftrag-h16-02b\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/h19-02_usghifu-bei-uterusmyomen_addendum-zum-auftrag-h16-02b_v1-0.pdf).

Kontrolle des Ablationsergebnisses durch die Ärztin oder den Arzt erfolgt dabei auf der Grundlage einer Bildgebung mittels Sonographie.

Bei der Behandlung von Uterusmyomen sind unterschiedliche Faktoren, beispielsweise die Symptomatik, die Lage und Größe der Myome oder ein bestehender Kinderwunsch bzw. der Wunsch nach einer uteruserhaltenden Therapie der Patientin zu berücksichtigen. Für die vorgenannte Patientinnengruppe kommen neben der gegenständlichen Methode folgende Behandlungsoptionen in Betracht: die offen chirurgische Myomektomie, die laparoskopische Myomektomie, die Uterusarterienembolisation, die Hysterektomie oder die Anwendung von neuen, bislang im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung noch nicht zu Lasten der Krankenkassen erbringbaren Verfahren wie die transzervikale Radiofrequenzablation mit intrauteriner Ultraschallführung (TRFA) und der Magnetresonanztomografie gesteuerte fokussierte Ultraschall (MRgFUS).

### **2.3 Evidenzlage**

Zur Bewertung des USgHIFU bei Uterusmyomen im Jahr 2017 standen aus der Informationsübermittlung des Krankenhauses insgesamt 21 Referenzen mit explizitem Bezug zur angefragten Indikation und Intervention zur Verfügung, darunter die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) Wang 2013 (Evidenzstufe Ib) und die nicht randomisierte kontrollierte Studie (Non-RCT) Wang 2014 (Evidenzstufe II), zu denen bereits Ergebnisse vorlagen. Im Rahmen der Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V a. F. konnte der G-BA auf Basis der mit der Informationsübermittlung eingereichten Studien zwar keinen hinreichenden Nutzen, aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative des USg-HIFU bei Uterusmyomen ableiten, woraufhin Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung der vorgenannten Methode aufgenommen worden sind.

### **2.4 Fragestellung der Erprobungsstudie**

Die Erprobung sollte der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen mit symptomatischen und medikamentös nicht oder nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen der USg-HIFU im Vergleich zur offen chirurgischen oder laparoskopischen Myomektomie patientenrelevante Vorteile bietet, indem er bei gleichwertiger Symptomlinderung die Belastungen durch die Therapie vermindert.

Zur Beantwortung der vorgenannten Fragestellung hielt der G-BA eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für angemessen und umsetzbar, die das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte nach Möglichkeit unter Berücksichtigung definierter klinisch relevanter Veränderungen untersuchen sollte. Zur Ermittlung des Behandlungserfolgs wurde der patientenrelevante Endpunkt „Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ und der koprimärer Endpunkt „Symptomschwere“ als geeignet angesehen.

#### **2.4.1 Versorgungsrelevanz**

Derzeit gibt es in Deutschland zwei Standorte (Universitätskliniken Bonn und Frankfurt), an denen potenziell Behandlungen mit USg-HIFU durchgeführt werden könnten. Der G-BA hat an beiden Standorten Erkundigungen eingeholt, in welchem Umfang dort Patientinnen mit der Indikation Uterusmyome behandelt werden. Das Universitätsklinikum Frankfurt teilte mit, dass sie im Zeitraum von 2016 bis 2020 10 Patientinnen mit Myomen im Rahmen von Pilotevaluationen mit USg-HIFU behandelt haben; seitdem wird USg-HIFU in dieser Indikation

nicht mehr eingesetzt. Das Universitätsklinikum Bonn berichtete, dass im Zeitraum von 2014 bis 2022 ca. 100 Patientinnen mit Uterusmyomen eine USg-HIFU erhielten.

#### **2.4.2 Laufende und geplante Studie im gegenständlichen Anwendungsgebiet**

Die systematischen Überprüfungen der Evidenz zu der gegenständlichen Methode durch das IQWiG in den Jahren 2017 und 2019 (s. Kapitel 2.1) sowie eine in 2022 vom G-BA durchgeführte erneute Update-Recherche ergaben, dass keine abgeschlossenen Studien den o.g. Feststellungen entgegenstehen sowie keine laufenden Studien vorliegen, die grundsätzlich geeignet wären, derzeit oder in naher Zukunft den Nachweis des Nutzens dieser Methode zu liefern.

Derzeit laufen zwei Studien im gegenständlichen Anwendungsgebiet, deren Rekrutierungen noch nicht abgeschlossen sind: Im Auftrag des G-BA läuft die MARGI-T Studie<sup>6</sup>. Des Weiteren hat der G-BA seine Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung der TRFA bei Uterusmyomen im Hinblick auf die laufende SUPERIOR-Studie ausgesetzt<sup>7</sup>.

##### **2.4.2.1 MARGI-T Studie: MRgFUS vs. offen-chirurgische und laparoskopische Myomektomie**

Die MARGI-T Studie ist als eine prospektive, multizentrische RCT konzipiert. Die Studie wird an vier deutschen Studienzentren durchgeführt. Laut Registereintrag<sup>8</sup> soll die Rekrutierung von 127 Patientinnen Ende 2024 abgeschlossen sein. In der Studie wird der MRgFUS mit der offen-chirurgischen und laparoskopischen Myomektomie bei Patientinnen mit symptomatischen und medikamentös nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen verglichen. Als primärer Endpunkt wird auch hier die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten und als ko-primärer Endpunkt die Symptomschwere untersucht. Die Nachbeobachtungszeit nach Intervention beträgt insgesamt 12 Monate.

Von Juli 2020 bis Oktober 2023 konnten nur 40 von den avisierten 127 Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden. Die unabhängige wissenschaftliche Institution, die vom G-BA mit der Durchführung und Auswertung der Studie beauftragt worden ist, begründet die langsame Rekrutierung v. a. damit, dass die Patientinnen nicht an einer Studie teilnehmen möchten, bei der sie mit der offen chirurgischen oder laparoskopischen Myomektomie ein deutlich invasiveres Verfahren im Vergleich zum MRgFUS erhalten könnten. Die Patientinnen würden sich vielmehr für eines der in der Versorgung zur Verfügung stehenden, weniger invasiven Verfahren entscheiden.

##### **2.4.2.2 Erprobungsstudie: TRFA vs. laparoskopische Myomektomie**

Der G-BA hat am 16. März 2023 das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der TRFA bei Uterusmyomen im Hinblick auf die laufende SUPERIOR-Studie ausgesetzt. Die SUPERIOR Studie ist als prospektive, monozentrische RCT konzipiert. Laut Registereintrag<sup>9</sup> wurde im Juni 2022 mit der Rekrutierung der 120 Patientinnen begonnen. In der Studie wird

---

<sup>6</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Wiederaufnahme eines Bewertungsverfahrens nach § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen vom 16. März 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA. [Zugriff: 05.11.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2900/2017-03-16\\_Wiederaufnahme-Beratung-allogene-Stammzelltransplantation.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2900/2017-03-16_Wiederaufnahme-Beratung-allogene-Stammzelltransplantation.pdf).

<sup>7</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5927/2023-03-16\\_Aussetzung\\_Erp-RL\\_TRFA-Uterusmyome\\_BVh-21-004.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5927/2023-03-16_Aussetzung_Erp-RL_TRFA-Uterusmyome_BVh-21-004.pdf)

<sup>8</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03948789>

<sup>9</sup> Deutsches Register Klinischer Studien - Uterus-erhaltende Behandlung im Vergleich zur Myomektomie für die Zeit bis zur Genesung - Randomisierte, kontrollierte Studie [Zugriff: 15.06.2023] URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00028847>

die TRFA mit der laparoskopischen Myomektomie (und soweit erforderlich mit einer zusätzlichen hysteroskopischen Myomektomie) bei Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen verglichen. Als primärer Endpunkt ist auch hier die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten und als ein sekundärer Endpunkt die Symptomschwere vorgesehen. Die Nachbeobachtungszeit nach Intervention beträgt ebenfalls insgesamt 12 Monate.

### **2.4.3 Konsequenzen mit Blick auf die Erfolgsaussicht einer Erprobungsstudie**

Die Erfolgsaussicht einer Erprobungsstudie zum USg-HIFU bei Uterusmyomen wird als äußerst gering eingeschätzt. Ein erstes Hemmnis stellt bereits die geringe Anzahl potenzieller Studienzentren (maximal zwei Studienzentren, s.o.) und die damit verbundenen möglichen Rekrutierungsschwierigkeiten dar. Hierzu hatte das IQWiG bereits in seinem Bericht zur Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V a. F. angemerkt, dass die Anzahl von (damals) zwei Zentren für den Erfolg einer Erprobungsstudie als kritisch gesehen wird. Dem G-BA ist nicht bekannt, dass die Durchführung der Methode an anderen Krankenhäusern geplant wäre.

Auch zeigen die Ergebnisse der mehrfachen Überprüfung der international verfügbaren Literatur sowie Recherchen in Studienregistern, dass der USg-HIFU in dieser Indikation auch in der Forschungslandschaft keine bedeutende Rolle einzunehmen scheint.

Somit erscheint es nach derzeitigem Kenntnisstand weder tatsächlich umsetzbar noch erforderlich, angemessen oder in sonstiger Weise sinnvoll, eine Erprobungsstudie für die gegenständliche Methode auf den Weg zu bringen. Ungeachtet dessen wird der G-BA selbstverständlich seiner allgemeinen Beobachtungspflicht bezüglich der Entwicklung des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse nachkommen. Dies betrifft nicht zuletzt etwaige Änderungen des Erkenntnisstands zu weiteren nicht-invasiven Verfahren in dieser Indikation infolge der in Aussicht stehenden Ergebnisse der beiden laufenden Studien MARGI-T und SUPERIOR einschließlich möglicher Auswirkungen auf die Bewertung des USg-HIFU bei Uterusmyomen.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Würdigung der Stellungnahmen**

*Folgt nach dem Stellungnahmeverfahren.*

## 5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/ Verfahrensschritt
16.03.2017	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
13.04.2017		Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen (gemäß 2. Kapitel § 6 Verfo) sowie zur Ermittlung weiterer betroffener Medizinproduktehersteller
		Bekanntmachung zur Beteiligung an der Kostentragung und Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach gemäß § 4 Absatz 1 der Anlage IV zum 2. Kapitel Verfo
13.07.2017	UA MB	Einleitung des 1. Stellungnahmeverfahrens
21.09.2017	Plenum	Beschluss über das Fehlen der nach § 137e Absatz 6 SGB V erforderlichen Kostenübernahmebereitschaft und Beauftragung des UA MB, den Abschluss der Verfahren vorzubereiten.
23.05.2019	UA MB	Wiederaufnahme der Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie aufgrund des Terminservice- und Versorgungsgesetzes und der darin enthaltenen Neuregelung zur Kostentragung
13.06.2019	UA MB	Beauftragung des IQWiG mit einem Update der systematischen Erfassung und Bewertung der Evidenz
23.08.2019		IQWiG-Addendum
21.07.2022		Update-Recherche des G-BA zur systematischen Erfassung und Bewertung der Evidenz
23.11.2023	UA MB	Einleitung des 2. Stellungnahmeverfahrens
	<i>UA MB</i>	<i>Anhörung</i>
	<i>UA MB</i>	<i>Würdigung der Stellungnahmen und abschließende Beratung der Beschlussempfehlung</i>
	<i>Plenum</i>	<i>Abschließende Beratung und Beschlussfassung</i>

## 6. Fazit

Die Beratung über eine Richtlinie zur Erprobung des USg-HIFU zur Behandlung von Uterusmyomen gemäß § 137e SGB V wird eingestellt.

Eine Änderung des Leistungs- oder Leistungserbringungsrechts ist mit diesem Einstellungsbeschluss ausdrücklich nicht verbunden.

Berlin, den TT. Monat 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## Einleitung des Stellungnahmeverfahrens: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Uterusmyomen

Stellungnahme von Profound Medical GmbH vom 23.12.2023

### **Profound Medical GmbH, Kehrwieder 9, 20457 Hamburg**

meldet sich hiermit als Stellungnahme berechtigter Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V

### Bezeichnung und Zweckbestimmung des Medizinprodukts

Bezeichnung: Sonalleve

Zweckbestimmung: Sonalleve dient zur Ablation von Uterusmyomen oder adenomyotischem Gewebe bei Frauen vor bzw. während der Menopause, die eine gebärmuttererhaltende Behandlung wünschen.

Frauen, die eine zukünftige Schwangerschaft planen, sollten ärztlichen Rat einholen, bevor sie eine MR-HIFU-Behandlung anstreben.

### Wirkprinzip thermische Ablation

Beim hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Uterusmyomen, entweder mit Ultraschall (US) oder Magnetresonanztomographie (MRT) Bildgebungsunterstützung **ist die thermische Ablation von Uterusmyomen das beiden Methoden gemeinsame Wirkprinzip.**

### Beschreibung der Einbindung des Medizinprodukts in die Methode

Sonalleve ist ein System zur MRT geführten Behandlung von Uterusmyomen mit hoch-intensivem fokussiertem Ultraschall. Der G-BA hat sich mit dieser Methode bereits ausführlich beschäftigt, was in dem Beschluss über eine „Richtlinie zur Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (Erp-RL MRgFUS-TUF)“ vom 15. Dezember 2016 resultierte. Das System Sonalleve MR-HIFU, seinerzeit noch vom Hersteller Philips GmbH - in 2017 von Profound Medical GmbH übernommen - ist in den Antragsunterlagen zum Verfahren nach §137e SGB V, welches zur besagten Erprobungsrichtlinie führt, ausführlich beschrieben und wird daher hier nicht umfassend wiederholt. Wesentliche aktuelle Unterlagen sind gleichwohl dieser Stellungnahme beigelegt.

### Wirtschaftliches Interesse

Die Profound Medical GmbH hat mehrere Installationen des Systems Sonalleve bei Kunden in Deutschland, die Sonalleve zur Behandlung von Frauen mit von Uterusmyomen verursachten Beschwerden mittels thermischer Ablation von Uterusmyomen behandeln. Kliniken mit derartigen Patientinnen sind potenzielle Kunden für die Behandlung mit MRgFUS-TUF statt USg-HIFU und damit sollte die Profound Medical GmbH als „jeweils betroffener Medizinproduktehersteller“ im Sinne des § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V gelten.

## Stellungnahme

In seinem Beschluss von 16. März 2017 hatte der G-BA zur hier in Frage stehenden Methode festgestellt:

Der Nutzen der Methode „**Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall** bei Patientinnen mit Leiomyomen des Uterus“ **ist noch nicht als hinreichend belegt anzusehen**, sie bietet aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.

Ein Beschluss zu einer entsprechenden Erprobungsstudie scheiterte aber seinerzeit an der fehlenden Kostenübernahmeerklärung seitens des Herstellers.

Andererseits erfolgte bereits zuvor (am 15. Dezember 2016) der Beschluss des G-BA über eine „Richtlinie zur Erprobung der **Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie** zur Behandlung des Uterusmyoms (Erp-RL MRgFUS-TUF)“. Die dadurch initiierte Erprobungsstudie MARGI-T (Multizentrische, randomisierte Phase III Studie zur Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (MRgFUS-TUF) im Vergleich zur Myomektomie bei symptomatischen und medikamentös nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen) startete im Juli 2020 – dreieinhalb Jahre nach dem Beschluss zur Erprobungsrichtlinie - und ist immer noch nicht abgeschlossen – dreieinhalb Jahre nach Studienstart. Nach allem, was wir von den Studienzentren erfahren, von denen die meisten mit Sonalleve arbeiten, ist der Einschluss von Patientinnen in diese randomisierte Studie, die eine nicht-invasive Methode der Ultraschall-Ablation mit einer chirurgischen Methode zu vergleichen versucht, extrem schwierig und praktisch gescheitert. Einige Zentren behandeln allerdings recht erfolgreich seit Jahren (u.a. im Rahmen eines Integrationsversorgungsvertrages) außerhalb der MARGI-T Studie Uterusmyompatientinnen, die sich nicht randomisieren lassen wollen, mit MRgFUS-TUF.

In den „Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h SGB V: **Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus**“ vom 16. März 2017 war ursprünglich festgestellt worden:

„Das Wirkprinzip des USg-HIFU unterscheidet sich von dem des MRgFUS durch die Gesamtheit der Unterschiede, die zwischen den einzelnen, nachgenannten Parameter bestehen und die durch die unterschiedliche Steuerung bedingt sind.

Parameter	USg-HIFU	MRg-FUS
Zeitliche Übereinstimmung von bildlicher Darstellung und Intervention	nahezu Echtzeit	größerer zeitlicher Abstand
Bildgebung Auflösung	weniger gute Auflösung	gute Auflösung
Schallintensität	höher	niedriger
Bewegungsartefakte	weniger anfällig	anfälliger
Artefakte	vorhanden	weniger
Lagerung der Patientinnen	flexibler	erschwert (durch die Enge der Gantry)
Behandlungszeit	kürzer	länger
Patientinnen mit Metallimplantaten	keine Kontraindikation	Kontraindikation

Diese Unterschiede sind auch wesentlich: Diese Feststellung ist insbesondere auf die unterschiedliche bildgebende Steuerung zurückzuführen. Denn dadurch, dass bei der bildgebenden Steuerung mittels Ultraschall im Vergleich zur MRT-Steuerung eine schlechtere

Bildauflösung aber auch ein geringerer zeitlicher Abstand zwischen Bildgebung und Intervention besteht, **sind** eine unterschiedliche Effektivität bei der Zerstörung des Gewebes aber auch **unterschiedliche Anwendungsrisiken, beispielsweise aufgrund der Schädigung umgebender Organstrukturen, nicht auszuschließen**. Daher führen die Unterschiede in den Prozessschritten insgesamt zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientinnen, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen und Risiko des MRg-FUS auf den USg-HIFU medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

Wir lassen an dieser Stelle dahingestellt, ob diese Argumentation – da ja **die thermische Ablation von Uterusmyomen eigentlich das wesentliche beiden Methoden gemeinsame Wirkprinzip** bildet - auch heute noch aufrecht zu halten wäre: Denn mittlerweile sollten ja bereits (zumindest vorläufige) Erkenntnisse aus der o.g. Erprobungsstudie zur Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (Erp-RL MRgFUS-TUF) vorliegen oder aber aufgrund der weiteren Nutzung des Ultraschallgesteuerten hoch-intensiver fokussierten Ultraschalls bei Patientinnen mit Leiomyomen des Uterus Erkenntnisse zu „Anwendungsrisiken, beispielsweise aufgrund der Schädigung umgebender Organstrukturen“ gewonnen worden sein (da der G-BA ja das Nutzenpotenzial dieser Methode in seinem Beschluss vom 16.März 2017 bestätigt hatte und diese dementsprechend auch weiter in der Patientenversorgung eingesetzt werden konnte und wurde)<sup>1</sup>.

Es wäre somit i.R. dieses Verfahrens wohl zu entscheiden bzw. zu bestätigen, ob bzw. dass die beiden hier genannten Methoden tatsächlich auf Grund der“ unterschiedlichen bildgebenden Steuerung“ zu „einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten führen, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise auf die zu untersuchende Methode medizinisch wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist“.

Aus den Daten des InEK (bzw. des Statistischen Bundesamtes lassen sich tatsächliche Anwendungszahlen des Ultraschallgesteuerten hoch-intensiver fokussierten Ultraschalls bei Patientinnen mit Leiomyomen des Uterus nicht gewinnen, da kein entsprechender - für diese Methode spezifischer - OPS-Kode vorliegt.

In 2022 sind jedenfalls [InEK DatenBrowser - Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023] für die Diagnosen D25.1 Intramurales Leiomyom des Uterus (24.219 Fälle), D25.9 Leiomyom des Uterus, nicht näher bezeichnet (10.544 Fälle), D25.0 Submuköses Leiomyom des Uterus (5.884 Fälle) und D25.2 Subseröses Leiomyom des Uterus 4.766 Fälle) nur wenige Fälle kodiert, die möglicherweise für die hier in Frage stehende Therapie mit einem unspezifischen Kode zutreffen bzw. genutzt worden sein könnten, nämlich:

5-681.x Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Uterus: Sonstige - 65 Fälle

5-681.y Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Uterus: N.n.bez. - 9 Fälle

Blickt man also auf die aktuelle Versorgungslage in Deutschland, so ist festzustellen, dass nach wie vor die Mehrzahl der Patientinnen mit von Uterusmyomen verursachten Beschwerden medikamentös und/oder chirurgisch behandelt werden und die Behandlung mit hoch-intensivem fokussiertem Ultraschall nur von

---

<sup>1</sup> Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 4 VerfO unterscheidet sich das Wirkprinzip einer Methode wesentlich von einer bereits eingeführten systematischen Herangehensweise, wenn der Unterschied in den beschriebenen Prozessschritten entweder

- dazu führt, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der eingeführten systematischen Herangehensweise nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz der zu untersuchenden Methode bezweckten diagnostischen oder therapeutischen Effekt zu erklären und ihre systematische Anwendung zu rechtfertigen oder
- zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten führt, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise auf die zu untersuchende Methode medizinisch wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

wenigen Kliniken angeboten wird. Unseres Kenntnisstandes nach wird Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Uterusmyomen (USg-HIFU) in lediglich zwei Häusern – den Universitätskliniken Frankfurt und Bonn - angeboten.

Vor diesem Hintergrund, dass lediglich zwei Zentren die USg-HIFU überhaupt anbieten und dem praktischen Scheitern einer randomisierten Studie, die eine nicht-invasive mit einer chirurgischen Methode zu vergleichen versucht, erscheint die Durchführung einer Erprobungsstudie für USg-HIFU derzeit weder umsetzbar noch sinnvoll und damit eine Weiterführung des hier betrachteten Verfahrens zur Bewertung der Methode Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Uterusmyomen (§ 137e SGB V) nicht zu rechtfertigen. Auch mit Blick auf die geringe Versorgungsrelevanz sehen wir keinen Regelungsbedarf. Mit dem vom G-BA 2017 festgestellten Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative könnte eine Einstellung des Verfahrens ohne Änderung des Leistungs- oder Leistungserbringungsrechts verbunden sein. Wenn sich allerdings in der Versorgungs-Praxis in den letzten Jahren seit 2017 Hinweise darauf ergeben hätten, dass sich **„Anwendungsrisiken, beispielsweise aufgrund der Schädigung umgebender Organstrukturen...bei der Anwendung von USg-HIFU“** ergeben hätten, müsste dies wohl im hier in Frage stehenden Verfahren durch den G-BA ermittelt und geklärt werden.

Würde die Position des G-BA von 2027 bestätigt werden („Das Wirkprinzip des USg-HIFU unterscheidet sich von dem des MRgFUS durch die Gesamtheit der Unterschiede, die zwischen den einzelnen, nachgenannten Parameter bestehen und die durch die unterschiedliche Steuerung bedingt sind.“) wären ggf. zu ermittelnde Schadenspotenziale der Methode USgHIFU jedenfalls **nicht** auf die MRgFUS-TUF zu übertragen.

Sollte die MARGI-T Erprobungsstudie zu MRgFUS-TUF doch noch zu aussagekräftigen Ergebnissen kommen (Bestätigung des Nutzens dieser Methode), so wäre dann allerdings im Rahmen der o.g. Bewertung (unterschiedliches Wirkprinzip) zu betrachten, inwieweit sich diese Ergebnisse auf die Methode USg-HIFU zur Behandlung von Uterusmyomen übertragen ließen.

Es liegen nach unserem Kenntnisstand zwar keine Studien vor, die diese beiden Methoden direkt vergleichen, es sollte aber aufgrund der jeweils sehr umfangreichen Literatur zu den beiden Methoden eine Einschätzung zur jeweiligen Patientensicherheit und Ergebnissicherheit möglich sein.

## Literatur

In der vorliegenden Stellungnahme wird auf Beschlüsse und Tragende Gründe des G-BA zu den verschiedenen genannten Verfahren (USg-HIFU und MRgFUS-TUF) verwiesen, die öffentlich zugänglich und (über die Homepage des G-BA) bekannt sind und damit dieser Stellungnahme nicht separat beigefügt werden.



**Deutsche Gesellschaft für  
Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.**

**Präsidentin**

Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt

Repräsentanz der DGGG und  
Fachgesellschaften  
Jägerstraße 58-60 | 10117 Berlin  
☎ +49 (0) 30 514 883 333

✉ [stellungennahmen@dggg.de](mailto:stellungennahmen@dggg.de)

## **Stellungnahme**

zur geplanten Einstellung der Beratungen über die

### **Richtlinie zur Erprobung Ultraschallgesteuerter hoch- intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Uterusmyomen (Erp-RL BVh-16-002)**

12. Dezember 2023



**Deutsche Gesellschaft für  
Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.**

**Präsidentin**

Prof. Dr. Barbara Schmalfeldt

Repräsentanz der DGGG und  
Fachgesellschaften  
Jägerstraße 58-60 | 10117 Berlin  
☎ +49 (0) 30 514 883 333

✉ [stellungennahmen@dggg.de](mailto:stellungennahmen@dggg.de)

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir danken für die Möglichkeit zur Stellungnahme und kommentieren wie folgt:

Die Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Endoskopie e.V in der DGGG e.V. stimmt insofern der G-BA-Einschätzung zu, dass es bisher und derzeit keine ausreichende Evidenz für das Verfahren Magnetresonanztomographie-gesteuerter fokussierter Ultraschall (MRgFUS) gibt.

*Die Stellungnahme wurde von den Vorstandsmitgliedern der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Endoskopie e.V in der DGGG e.V. verfasst.*

# Wortprotokoll



## **einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Uterusmyomen (BVh- 16-002)**

Vom 22. Februar 2024

<b>Vorsitzende:</b>	Frau Dr. Lelgemann
<b>Beginn:</b>	11:00 Uhr
<b>Ende:</b>	11:07 Uhr
<b>Ort:</b>	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschuss Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

## **Teilnehmer der Anhörung**

Profound Medical GmbH, vertreten durch Institut Take Care GmbH  
Herr Prof. Dr. Thomas Kersting  
Herr Hartmut Warnken

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Einen schönen guten Morgen! Ich begrüße Sie ganz herzlich zur Sitzung des Unterausschusses Methodenbewertung. Wir fangen an mit einer mündlichen Anhörung, und zwar zu einer:

**Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Uterusmyomen (BVh-16-002)**

Dazu haben wir angemeldete Gäste, und zwar einmal Herrn Hartmut Warnken für die Profound Medical und Herrn Prof. Dr. Kersting für die ITC Institut TakeCare GmbH – schönen guten Morgen!

Die Regularien unserer Anhörung sind Ihnen bekannt. Dennoch wiederhole ich sie hier ganz kurz: Wir erzeugen von dieser Anhörung eine Aufzeichnung, um hinterher ein Wortprotokoll erstellen zu können, das dann veröffentlicht wird. Wir gehen davon aus, dass Sie damit einverstanden sind.

Wir haben Ihre Stellungnahme gelesen, kennen also die wesentlichen Aspekte, sodass es reicht, sich auf die wesentlichen Aspekte in Ihrem Wortbeitrag zu beschränken. – Herr Kersting, ich erteile Ihnen das Wort.

**Herr Prof. Kersting (ITC GmbH):** Herzlichen Dank, Frau Lelgemann. Wir haben uns ja vor allen Dingen deswegen gemeldet, weil wir mit dem konkurrierenden Behandlungsverfahren, dem Magnetresonanz-Guided Focused Ultrasound, schon seit einigen Jahren in einer Erprobungsstudie befinden und keine Ergebnisse haben. Deswegen waren wir natürlich sehr interessiert zu sehen, wie sich das Verfahren über den Ultraschall-Guided Focused Ultrasound bei Myomen des Uterus weiter gestalten würde.

Unserer Stellungnahme ist eigentlich nicht viel hinzuzufügen. Die Frage, die wir noch einmal aufbringen wollen, ist, ob sich die beiden Verfahren im Wirkprinzip tatsächlich unterscheiden oder ob das Wirkprinzip nicht in der Tat gleichermaßen bei beiden Verfahren lediglich die thermische Ablation ist und nicht der Unterschied in der Steuerung durch das bildgebende Verfahren liegt. Das haben wir noch mal zur Diskussion gestellt, weil wir das für wichtig halten, das viele Auswirkungen hat, gerade in der Bewertung alternativer Verfahren, die zum Teil schon in die reguläre Behandlung bei Myompatientinnen eingeflossen sind und auch in dem EBM aufgenommen sind, also die Prüfung als akzeptierte Behandlungsmethode erfahren haben.

Wir haben von unserer Seite aus keine weiteren Erkenntnisse sehen können, die gegenüber dem Bericht des IQWiG von 2017 bzw. dem Addendum von 2019 neuere Erkenntnisse zutage gefördert haben, sodass wir denken, dass das Verfahren wahrscheinlich nicht weiter beobachtet werden muss, denn: Ob es eingestellt wird oder ob tatsächlich eine Studie gemacht wird, hängt natürlich daran, ob man einschätzt, dass eine Studie überhaupt durchführbar ist. Wir haben aus den Erfahrungen der MRgFUS-Studie hier zitiert und gesagt, dass, wenn mit dieser Präsenz am Markt, die das Verfahren ursprünglich hatte, es nicht möglich ist, eine Erprobungsstudie in über vier Jahren abzuschließen, dann halten wir das mit zwei Zentren, welche die hier infrage stehende Methode anbieten, auch kaum für möglich, dass tatsächlich eine Erprobungsstudie durchgeführt werden kann, die zu gegebener Zeit zu Erkenntnissen führt.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Prof. Kersting, auch für Ihre Einschätzung hinsichtlich der Durchführbarkeit einer Studie. – Herr Warnken.

**Herr Warnken (Profound Med.):** Vielen Dank. Ich denke, Herr Prof. Kersting hat das perfekt zusammengefasst, dem habe ich nichts hinzuzufügen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Dann wäre das der Moment für entweder Ergänzungen Ihrerseits oder für Positionierungen bzw. Fragen seitens der Mitglieder des Unterausschusses, dazu eröffne ich jetzt die Runde. Da das ein so altes Verfahren ist, haben wir, glaube ich, keine Fragen mehr. Im Chat gibt es auch keine Meldung. – Herr Kersting.

**Herr Prof. Kersting (ITC GmbH):** Vielleicht noch zum weiteren Prozedere, was in diesem Verfahren geplant ist. Ist es möglich, dass Sie dazu aus der Arbeit des Unterausschusses uns einen Zwischenstand geben, in welche Richtung die Überlegungen überhaupt gehen? Denn das ist ja den öffentlich zugänglichen Unterlagen soweit nicht zu entnehmen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ich kann das gern noch mal an die Fachabteilung weitergeben. Aber ehrlich gesagt, haben wir einen Beschlussentwurf zur Einstellung des Beratungsverfahrens hier zur Stellungnahme gegeben, das ist auch der Stand des Beratungsverfahrens.

**Herr Prof. Kersting (ITC GmbH):** Gut, danke, das reicht mir schon als Hinweis.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann bedanke ich mich ganz herzlich. – An die Mitglieder des Unterausschusses: Wir wählen uns mit dem zweiten Link in die nächste Sitzung ein. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 11:07 Uhr