

Abschlussbericht



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Beratungsverfahren nach § 137e SGB V über eine Richtlinie
auf Erprobung der

**Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussier-
ten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms**

Stand: 9. März 2017

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

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe und Beschluss.....	1
A-1	Rechtsgrundlagen.....	1
A-2	Eckpunkte der Entscheidung	1
A-2.1	Hintergrund.....	1
A-2.2	Zu § 1 Zielsetzung	2
A-2.3	Zu § 2 Fragestellung.....	2
A-2.4	Zu § 3 Population	2
A-2.5	Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)	3
A-2.6	Zu § 5 Endpunkte	3
A-2.7	Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum.....	4
A-2.8	Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität.....	6
A-2.9	Verhältnis zwischen G-BA und wissenschaftlicher Institution.....	6
A-3	Würdigung der Stellungnahmen.....	6
A-4	Bürokratiekostenermittlung	7
A-5	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 S. 4.....	7
A-6	Verfahrensablauf	8
A-7	Fazit.....	8
A-8	Beschluss	9
A-9	Anhang.....	12
A-9.1	Bekanntmachung der Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie im Bundesanzeiger.....	12
A-9.2	Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen.....	16
A-9.3	Eingegangene Einschätzungen	22
A-9.4	Kostentragung der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung der Erprobungsstudie	22
A-9.4.1	Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach.....	22
A-9.4.2	Kostenübernahmeerklärung aufgrund Kostenschätzung	23
A-9.4.2.1	Kostenübernahmeerklärung Insightec Ltd.....	23
A-9.4.2.2	Kostenübernahmeerklärung Philips	24
A-9.5	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	25
B	Stellungnahmeverfahren vor abschließender Entscheidung des G-BA	26
B-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen	26
B-2	Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens	26
B-3	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer	26
B-4	Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen	27
B-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	29

B-5.1	Beschlussentwurf.....	29
B-5.2	Tragende Gründe	32
B-6	Auswertung der Stellungnahmen	40
B-6.1	Schriftliche Stellungnahmen	40
B-6.2	Mündliche Stellungnahmen.....	62
B-6.2.1	Teilnehmer der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten	62
B-6.2.2	Auswertung der mündlichen Stellungnahmen	64
B-7	Würdigung der Stellungnahmen.....	66
B-8	Anhang: Stellungnahmen.....	67
B-8.1	Schriftliche Stellungnahmen	67
B-8.1.1	Deutsche Röntgengesellschaft e. V.	67
B-8.1.2	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V.....	72
B-8.1.3	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V.	73
B-8.1.4	InSightec Ltd.	74
B-8.1.5	Philips Medical Systems MR Finland.....	86
B-8.1.6	Chongqing Haifu Medical Technology Co. Ltd.....	93
B-8.2	Mündliche Stellungnahme (Anhörung)	95
B-8.2.1	Wortprotokoll der Anhörung	95

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BAnz	Bundesanzeiger
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
Erp-RL	Richtlinie zur Erprobung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
KostO	Kostenordnung
MRgFUS-TUF	Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie
SGB V	Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

A Tragende Gründe und Beschluss

A-1 Rechtsgrundlagen

Gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) können unabhängig von einem Beratungsverfahren nach § 135 oder § 137c SGB V Hersteller eines Medizinprodukts, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode maßgeblich beruht und Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter einer neuen Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beantragen, dass dieser eine Richtlinie zur Erprobung (Erp-RL) der neuen Methode nach § 137e Absatz 1 SGB V beschließt.

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).

A-2 Eckpunkte der Entscheidung

A-2.1 Hintergrund

Der G-BA hat am 4. Juni 2015 zwei Anträge auf Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (MRgFUS-TUF) positiv beschieden. Danach hat die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative, da die bislang vorliegenden Erkenntnisse darauf hindeuten, dass das Verfahren bei grundsätzlicher Wirksamkeit Vorteile im Hinblick auf die Invasivität der Behandlung im Vergleich zur Myomektomie sowie zur Uterusarterienembolisation aufweist. Gleichzeitig hat der G-BA festgestellt, dass auf Basis der mit den Anträgen eingereichten Unterlagen eine Erprobungsstudie konzipiert werden kann, die eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 17. September 2015 beschlossen, das Beratungsverfahren zur Richtlinie auf Erprobung der MRgFUS-TUF einzuleiten. Zuvor hatte sich der G-BA versichert, dass keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien vorlagen, die grundsätzlich geeignet wären, derzeit oder in naher Zukunft einen Nachweis des Nutzens dieser Methode zu liefern.

Uterusmyome sind gutartige Tumore, die von der glatten Muskulatur der Gebärmutter (Uterus), dem Myometrium, ausgehen. Ihr Wachstum wird durch Östrogene beschleunigt und durch Gonadotropin-Releasing-Hormon-(Gn-RH-)Agonisten gehemmt. Sie sind am häufigsten im Gebärmutterkörper (Corpus uteri) lokalisiert. Ein so genannter Uterus myomatosus liegt bei multiplen Myomen vor.

Uterusmyome (der Begriff fibroids wird v.a. im Englischen synonym verwendet, außerdem ist der Begriff Leiomyom gebräuchlich) werden in der ICD-10 als gutartige Tumore unter D25 klassifiziert mit den folgenden Subklassen:

- D25.0: Submuköses Leiomyom des Uterus (nahe des Endometriums)
- D25.1: Intramurales Leiomyom des Uterus (innerhalb der Muskelschicht [Myometrium])
- D25.2: Subseröses Leiomyom des Uterus (nahe der serösen Oberfläche des Uterus, d.h. zur Bauchhöhle hin)

D25.9: Leiomyom des Uterus, nicht näher bezeichnet.

A-2.2 Zu § 1 Zielsetzung

Die in Satz 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.

Mit Satz 2 wird vorgeschrieben, dass eine wissenschaftliche Institution mit der Studienplanung, -durchführung und -auswertung beauftragt werden soll, die den Vorgaben dieser Erp-RL entsprechen.

Die unabhängige wissenschaftliche Institution wird mit Satz 3 verpflichtet, aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach § 1 Satz 1 erreicht werden kann. Gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 4 Spiegelstrich 1 Verfahrensordnung (VerfO) sind dabei die Vorschläge des Antragstellers sowie weiterer kostentragender Unternehmer bei der Erstellung des Studienprotokolls zu berücksichtigen.

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß § 1 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 Patientenzahl, 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.

A-2.3 Zu § 2 Fragestellung

Mit der hier definierten Fragestellung wird die am 4. Juni 2015 im Rahmen der Potenzialbeurteilung aufgezeigte Erkenntnislücke adressiert. Die Methode der MRgFUS-TUF hat danach das Potenzial für einen patientenrelevanten Nutzen i.S.v. 2. Kapitel § 14 Absatz 3 VerfO, indem sie 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.

A-2.4 Zu § 3 Population

Zu Absatz (1)

Um die unter § 1 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 ist nach Auffassung des G-BA ein Punktwert von ≥ 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.

Die eingegangenen Einschätzungen von medizinischen Fachgesellschaften und betroffenen Medizinprodukteherstellern geben ein Gesamt-Myom-Volumen von 500 ml als Obergrenze an;

als Anzahl der maximal zu behandelnden Myome wird von ihnen fünf genannt. Die Obergrenzen sind von der Wissenschaftlichen Institution im Studienprotokoll festzulegen und zu begründen. Durch die im Studienprotokoll zu definierenden Obergrenzen soll gewährleistet werden, dass ein ausreichender Therapieerfolg mit vertretbarem Risiko sowohl mittels MRgFUS-TUF als auch mittels Myomektomie erzielt werden kann.

Der Einfluss der medikamentösen Vorbehandlung soll bei der Studienplanung berücksichtigt werden, da sowohl die Ergebnisse der MRgFUS-TUF 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.

A-2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)

Zu Absatz (1)

Die Studienbehandlung (Intervention) ist bevorzugt die einzeitige MRgFUS-TUF. Es sollte auch möglich sein, bei ungünstiger Myomgesamtgröße, -anzahl 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. 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 zur MRgFUS-TUF. 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 MRgFUS-TUF und offener oder laparoskopischer Myomektomie angezeigt ist.

A-2.6 Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz (1)

Das Ziel der Erprobungsstudie 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 der MRgFUS-TUF möglich wird. Es soll daher ein primärer und ein ko-primärer Endpunkt erhoben werden.

Als primärer Endpunkt wird die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten zum Nachweis der Überlegenheit der MRgFUS-TUF festgelegt, weil dieser Endpunkt dazu geeignet ist, den Nutzen zu belegen, der sich aus der geringeren Invasivität ergibt. In der Literatur wird berichtet, dass etwa 3 Tage nach MRgFUS-TUF eine Rückkehr zur normalen Aktivität erfolgt. Die Angaben zur Zeit bis zur Rückkehr zur normalen Aktivität nach Myomektomie liegen bei etwa 22 Tagen. Bei der Erhebung des Endpunkts „Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ sind sofern vorhanden validierte Erhebungsinstrumente anzuwenden, z. B. die Aktivitätenskala des UFS-QoL.

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 der MRgFUS-TUF gegenüber der Myomektomie hinsichtlich des primären Endpunktes (Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten) zum Signifikanzniveau von 5% getestet. Sofern sich hierbei eine signifikante Überlegenheit zeigt, wird im zweiten Schritt die Nichtunterlegenheit der MRgFUS-TUF gegenüber der Myomektomie hinsichtlich des ko-primären Endpunktes (Symptomschwere) ebenfalls zum Signifikanzniveau von 5% 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% 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 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 § 2 formulierte Fragestellung, ob die MRgFUS-TUF 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 mit der Erprobungsstudie nicht der Nutzen der MRgFUS-TUF als fertilitätserhaltendes Therapieverfahren überprüft werden soll, erscheint es dennoch geboten, die Anzahl von Schwangerschaften und Lebendgeburten als sekundäre Endpunkte zu erfassen, um Hinweise zur Fertilität der Patientinnen nach MRgFUS-TUF im Zeitraum der Studie zu erlangen. Die Nachbeobachtungszeit wird nicht auf diese Endpunkte ausgerichtet (vgl. Begründung zu § 6 Absatz 3).

A-2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Zu Absatz (1)

In Satz 1 ist geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist.

Hierfür ist es entscheidend, dass die gemessenen Effekte sicher auf die jeweilige Intervention zurückzuführen sind und entsprechend ein Unterschied in den Effekten auch tatsächlich den jeweiligen Behandlungen zuzurechnen ist.

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

Bei dem Verzicht auf eine Randomisierung bestünde die Gefahr, dass Frauen, die eine weniger invasive Methode wählen (MRgFUS-TUF), sich von Frauen, die eine Myomektomie wählen, auch in solchen Eigenschaften unterscheiden, die den Therapieeffekt systematisch beeinflussen.

Für den Erfolg der Studie, vor allem im Hinblick auf die Rekrutierung der benötigten Studienteilnehmerinnen, ist daher eine ausgewogene und umfassende Aufklärung der Patientinnen vorzusehen.

Es gibt Hinweise darauf, dass sich Patientinnen, die ein Zentrum aufsuchen, in dem MRgFUS-TUF 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 zu MRgFUS-TUF 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.

Da eine unzureichende Rekrutierung der Patientinnen für eine randomisierte Studie nicht auszuschließen ist, soll bereits im Studienkonzept ein geeigneter Zeitpunkt festgelegt werden, zu dem nach Anlaufen der Studie eine Bewertung des Rekrutierungsverlaufes erfolgen soll und der G-BA über etwaige Konsequenzen für die weitere Studiendurchführung entscheidet.

Es wird darüber hinaus auch festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll. Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei unizentrischen Studien. Das liegt nicht nur daran, dass dadurch höhere Gesamtstichprobenumfänge erreicht werden, sondern auch 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.

Hierbei soll auch die Möglichkeit genutzt werden, dass zwei Leistungserbringer in geeigneter geografischer Nähe zueinander sich zu einem Studienzentrum zusammenschließen, um so im Rahmen der Studie die erforderlichen zwei Therapiemethoden gemeinsam anbieten zu können.

Zu Absatz (2)

Die Personen, die die Endpunkte erheben, müssen vollständig 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 ist festgelegt, dass eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit zu gewährleisten ist, um eine Aussage über eine hinreichende Langzeitwirkung der Intervention zu ermöglichen.

Die Nachbeobachtungszeit ist durch die Wissenschaftliche Institution festzulegen und soll insbesondere auf die Symptomschwere und die notwendigen Reinterventionen ausgerichtet sein. Die in der Potenzialbewertung berücksichtigten Studien zur Beurteilung der Langzeitwirkung der im Rahmen dieser Erprobung untersuchten Interventionen haben üblicherweise eine Nachbeobachtungszeit von einem Jahr oder länger.

Da in Studien gezeigt wurde, dass solche Reinterventionen in relevantem Ausmaß bis zu einem Jahr nach der Primärintervention und darüber hinaus erforderlich werden, ist dies entsprechend zu berücksichtigen.

In Froeling 2013¹ mit einer im Median 13-monatigen Nachbeobachtungszeit beträgt die Reinterventionsrate 30%, betrachtet man aber Froeling 2013² mit einer im Median 61-monatigen

¹ Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Kamp J, Maurer MH et al. Midterm results after uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine fibroids. Cardiovasc Intervent Radiol 2013; 36(6): 1508-1513.

² Froeling V, Meckelburg K, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Kamp J, Maurer MH et al. Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: long-term results. Eur J Radiol 2013; 82(12): 2265-2269.

Nachbeobachtungszeit, so liegt die Reinterventionensrate bei 66%. In der Fallserie von Funaki 2009 dagegen beträgt die Reinterventionensrate nach 24 Monaten 25%.

A-2.8 Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

Zu Absatz (1)

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 (2)

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 einschlägigen Registern klinischer Studien erfolgen. Die Veröffentlichung des Studienprotokolls ist vorzusehen. Die Erstellung eines vollständigen Studienberichts (entsprechend der ICH-E3 Guideline³) ist notwendig. Eine Vollpublikation der (zentralen) Ergebnisse in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sog. Peer-Review) unterzogen werden, ist vorzusehen.

Zu Absatz (3)

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.

A-2.9 Verhältnis zwischen G-BA und wissenschaftlicher Institution

Der G-BA wird die Einhaltung der in der Richtlinie definierten Parameter des Studiendesigns und die Begründungen für die jeweilige Ausgestaltung im Rahmen seiner Beschlussfassung zum Studienprotokoll und während der Durchführung der Studie überprüfen.

A-3 Würdigung der Stellungnahmen

Der G-BA hat die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ausgewertet. Das Stellungnahmeverfahren ist in der Zusammenfassenden Dokumentation unter Abschnitt B dokumentiert.

Im Beschlussentwurf wurde in § 6 Absatz 3 Satz 2 die Vorgabe einer mindestens einjährigen Nachbeobachtungszeit zugunsten der flexibleren Formulierung „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.“ verlassen.

³ ICH (International Committee on Harmonisation) Harmonised Tripartite Guideline. Structure and Content of Clinical Study Report. E3

Im Beschlusssentwurf wurde § 6 Absatz 1 Satz 1 wie folgt geändert:

„Bei der Erprobungsstudie muss es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie handeln. Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie 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.“

A-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.

A-5 Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 S. 4

Die Fallzahlplanung 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. Für die Schätzung der erforderlichen Fallzahl wurde neben den üblichen Annahmen (Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$; Power von $1-\beta = 90\%$) eine Nichtunterlegenheitsschwelle von 50 Prozentpunkten in der auf dem SSS basierenden Erfolgsrate (Verbesserung von etwa ≥ 25 Punkten im SSS) festgelegt. Annahmen zum erwarteten Effekt beruhten auf den Studien Froeling 2013⁴ und Harding 2008⁵ mit einer Erfolgsrate von 30-40% der MRgFUS-TUF sowie auf der Studie Coyne 2012⁶ mit einer Erfolgsrate von 60-70% für den Vergleichsarm. Die Variation der Effektgrößen führt in verschiedenen Szenarien zu Fallzahlen von rund 80 (angenommene Erfolgsraten: 40% und 60%) oder 180 (30% und 60% bzw. 40% und 70%) Patientinnen.

Gemäß Informationen der Koordinierungszentren für Klinische Studien sind für mittelgroße (100 bis 500 Teilnehmer) und große (> 500 Teilnehmer) Studien bei hohem studienspezifischen Mehraufwand ungefähre Kosten von 3000 bis 5000 € je Teilnehmer einzuplanen. Hierbei sind die direkten Kosten der Studienintervention nicht mit einberechnet. Auf Basis dieser Annahmen lassen sich für die verschiedenen Szenarien Studienkosten von etwa 0,4 Millionen € oder 0,9 Millionen € schätzen.

⁴ Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Kamp J, Maurer MH et al. Midterm results after uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine fibroids. Cardiovasc Intervent Radiol 2013; 36(6): 1508-1513.

Froeling V, Meckelburg K, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Kamp J, Maurer MH et al. Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: long-term results. Eur J Radiol 2013; 82(12): 2265-2269.

⁵ Harding G, Coyne KS, Thompson CL, Spies JB. The responsiveness of the uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire (UFS-QOL). Health Qual Life Outcomes 2008; 6: 99.

⁶ 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.

A-6 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
17.09.2015	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
12.11.2015	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger und Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens (gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO)
18.11.2015		Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
25.02.2016	UA MB	Beratung der Ergebnisse der AG (Erprobungs-Richtlinie, Tragende Gründe) Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 VerfO)
12.05.2016	UA MB	Anhörung
25.08.2016	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen • Beschluss der Beschlussempfehlung an das Plenum (Erprobungs-Richtlinie, Tragende Gründe, ZD)
24.10.2016/ 02.11.2016		Erneuerung der Finanzierungszusage aufgrund Schätzung der Studienkosten
15.12.2016	Plenum	Beschluss der Erprobungs-Richtlinie
20.02.2017		Nichtbeanstandung i.R.d Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V des Bundesministeriums für Gesundheit
08.03.2017		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
09.03.2017		Inkrafttreten

A-7 Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms.

A-8 Beschluss

Veröffentlicht BAnz AT 08.03.2017 B1

Vom 15. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 folgende Richtlinie zur Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (Erp-RL MRgFUS-TUF) beschlossen:

I. Die Erprobungs-Richtlinie MRgFUS-TUF wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie
des Gemeinsamen Bundesausschusses
zur Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten
Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms
(Erprobungs-Richtlinie MRgFUS-TUF)

§ 1 Zielsetzung

¹Um den G-BA in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (MRgFUS-TUF) 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. ²Die hierfür notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. ³Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls sind die Vorschläge der an den Kosten beteiligten Unternehmer zu berücksichtigen; das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist zu beachten.

§ 2 Fragestellung

Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen mit symptomatischen und medikamentös nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen (Population) die MRgFUS-TUF (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.

§ 3 Population

(1) ¹In die Erprobungsstudie sollen nur Frauen mit symptomatischen und medikamentös 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. ²Die maximale Zahl der therapiebedürftigen Myome und das maximale Gesamt-Myom-Volumen sind zu definieren. Die Frauen müssen sowohl für eine Behandlung mit MRgFUS-TUF als auch für eine Myomektomie geeignet sein. ³Der 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.

§ 4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)

(1) Die Studienbehandlung (Intervention) ist die MRgFUS-TUF.

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

§ 5 Endpunkte

(1) ¹Primärer Endpunkt ist die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten. ²Für die Erhebung dieses Endpunkts sind möglichst eindeutige Kriterien festzulegen; sofern vorhanden sind validierte Erhebungsinstrumente anzuwenden. ³Als 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.

(2) 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.

(3) Die Erhebung weiterer Endpunkte ist jeweils zu begründen.

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

(1) ¹Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. ²Im Studienkonzept sind wirksame Maßnahmen für eine erfolgreiche Rekrutierung zu benennen. ³Darüber hinaus ist im Studienkonzept ein geeigneter Zeitpunkt nach Anlaufen der Studie festzulegen, an dem der Rekrutierungsverlauf eine Bewertung erfährt. ⁴Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.

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

(3) ¹Bei Studieneinschluss sind insbesondere die Ausgangswerte der Endpunktparameter und die Charakteristika der Patientenpopulation zu erfassen. ²Weitere 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.

§ 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

(1) Es 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.

(2) ¹Das Studienprotokoll ist zu veröffentlichen. ²Die Registrierung der Studie muss in einschlägigen Registern klinischer Studien erfolgen. ³Die Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend nach Abschluss der Studie öffentlich zugänglich zu machen. ⁴Hierzu sind die Ergebnisse der Erprobung spätestens drei Monate nach Abnahme des Studienberichts 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.

(3) 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.“

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 veröffentlicht.

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss

gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende

Prof. Hecken

A-9 Anhang

A-9.1 Bekanntmachung der Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie im Bundesanzeiger

 <p>Bundesanzeiger Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz www.bundesanzeiger.de</p>	<p>Bekanntmachung Veröffentlicht am Mittwoch, 18. November 2015 BAnz AT 18.11.2015 B3 Seite 1 von 4</p>
<p>Bundesministerium für Gesundheit</p>	
<p>Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zum Beratungsverfahren über die Magnetresonanztomographie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms: 1. über die Aufnahme von Beratungen zur Richtlinie auf Erprobung 2. zur Ermittlung a) der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller und b) der an der Beteiligung an einer Erprobung interessierten Medizinproduktehersteller und solcher Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter der genannten Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben – Aufforderung zur Meldung –</p>	
<p>Vom 12. November 2015</p>	
<p>1. Aufnahme von Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie</p>	
<p>Im Rahmen der Bescheidungen der Anträge auf Erprobung gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) ist der G-BA zu der Auffassung gelangt, dass der Nutzen der</p>	
<p>– Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms</p>	
<p>bislang nicht hinreichend belegt ist, sie jedoch hinreichendes Potenzial für eine Erprobung gemäß § 137e SGB V bietet. In seiner Sitzung am 17. September 2015 hat der G-BA beschlossen, das Beratungsverfahren für eine Richtlinie auf Erprobung dieser Methode gemäß § 137e Absatz 1 SGB V einzuleiten. In dieser Richtlinie wird die Studie konkretisiert, die die Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlauben soll.</p>	
<p>Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens eine erste Einschätzung zu dem angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.</p>	
<p>Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von einem Monat nach dieser Veröffentlichung in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:</p>	
<p>erprobung137e@g-ba.de</p>	
<p>Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf den Internetseiten des G-BA unter: https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2337/</p>	
<p>2. Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller sowie weiterer an der Beteiligung an einer Erprobung interessierter Unternehmen</p>	
<p>– Aufforderung zur Meldung –</p>	
<p>a) Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller</p>	
<p>Der G-BA hat vor Entscheidungen über die Richtlinien nach den §§ 135, 137c und 137e SGB V zu Methoden, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruhen, unter anderem den jeweils betroffenen Medizinprodukteherstellern (im Folgenden: Hersteller) Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Diesbezüglich eröffnet der G-BA den jeweils betroffenen Herstellern die Gelegenheit zur Anforderung von Beschlussunterlagen zu geplanten Entscheidungen des G-BA, die die nachfolgende Methode zum Gegenstand hat:</p>	
<p>– Magnetresonanztomographie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms.</p>	
<p>Mit dieser Bekanntmachung informiert der G-BA auch über die maßgeblichen gesetzlichen Voraussetzungen für die Stellungnahmeberechtigung. Wenn Sie als Medizinproduktehersteller von Entscheidungen zu der vorgenannten Methode betroffen sind, weil Sie ein Medizinprodukt produzieren, auf dessen Einsatz die technische Anwendung der vorgenannten Methode maßgeblich beruht, können Sie die jeweiligen Beschlussunterlagen anfordern.</p>	
<p>Zur Prüfung des Vorliegens der genannten Voraussetzungen des Stellungnahmerechts sind Ausführungen oder aussagekräftige Unterlagen zu folgenden Aspekten erforderlich:</p>	
<p>aa) Bezeichnung und Beschreibung des von Ihnen letztverantwortlich hergestellten (nicht nur vertriebenen oder im Auftrag bzw. mit Genehmigung des verantwortlichen Herstellers hergestellten) Medizinprodukts.</p>	
<p><small>Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.</small></p>	



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 18. November 2015
BANZ AT 18.11.2015 B3
Seite 2 von 4

- bb) Beschreibung der Einbindung des Medizinprodukts in die Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode.
cc) Angabe der Zweckbestimmung, mit der das Medizinprodukt in Verkehr gebracht wurde.

Bitte fügen Sie die medizinproduktrechtliche Konformitätserklärung bzw. das -zertifikat des Medizinprodukts für das Inverkehrbringen in der Bundesrepublik Deutschland sowie die technische Gebrauchsanweisung bei und teilen Sie uns Ihre Post- und E-Mail-Adresse unter Angabe einer Kontaktperson mit.

Die obengenannten Unterlagen sind in deutscher Sprache innerhalb einer Frist von einem Monat nach dieser Veröffentlichung bei der Geschäftsstelle des G-BA – nach Möglichkeit auch in elektronischer Form (z. B. als Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail – einzureichen.

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen
Postfach 12 06 06
10596 Berlin
E-Mail: erprobung137e@g-ba.de

- b) Ermittlung der an der Beteiligung an einer Erprobung interessierten Medizinproduktehersteller und solcher Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben

Der G-BA kann gemäß § 137e SGB V Richtlinien zur Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden beschließen. Beruht 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 gemäß 2. Kapitel § 17 Absatz 6 der Verfahrensordnung (VerfO) 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 (sogenannter Studienoverhead; im Folgenden: Overheadkosten) in angemessenem Umfang zu übernehmen (§ 137e Absatz 6 SGB V).

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.

Zu den einzelnen Begrifflichkeiten und dem Verfahren zur Erprobung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden wird auf die Verfahrensordnung des G-BA verwiesen (abrufbar unter www.g-ba.de).

Der G-BA hatte nach positiver Bescheidung zum Erprobungspotenzial des nachstehenden Antragsgegenstands gemäß § 137e Absatz 7 SGB V das Beratungsverfahren für eine Richtlinie auf Erprobung der

– Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms
eingeleitet.

Von den Unternehmen, die einen Antrag auf Erprobung der vorgenannten Fragestellung gestellt hatten, wurde bereits mit Antragstellung dem Grunde nach erklärt, dass sie bereit sind, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung in angemessener Höhe zu übernehmen.

Der G-BA fordert nun weitere betroffene Medizinproduktehersteller und Anbieter dieser Methode auf, sich bei Interesse an der in der VerfO konkretisierten Form der Beteiligung an einer Erprobung beim G-BA zu melden und eine Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme des Studienoverheads im vorgenannten Umfang dem Grunde nach abzugeben (siehe Anlage: Muster „Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach“); vergleiche dazu Anlage IV zum 2. Kapitel VerfO: Kostenordnung (KO) für § 137e Absatz 6 SGB V.

Bitte übermitteln Sie zugleich Ausführungen oder aussagekräftige Unterlagen zur Bezeichnung und Beschreibung Ihres Produkts, zur Einbindung desselben in die Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode und zur Zweckbestimmung, für die das Medizinprodukt in Verkehr gebracht wurde. Dies gilt für Unternehmen, die keine Medizinproduktehersteller sind, entsprechend hinsichtlich der von ihnen angebotenen Leistung. Bitte fügen Sie außerdem die medizinproduktrechtliche Konformitätsbewertung bzw. das -zertifikat des Medizinprodukts für das Inverkehrbringen in der Bundesrepublik Deutschland, sowie die technische Gebrauchsanweisung bei.

Der Tatsache, dass vor Erstellung der Erprobungs-Richtlinie allenfalls grob abschätzbar ist, wie hoch die Studienkosten sein werden und welcher Anteil von den Beteiligten zu tragen ist, wird mit dem offenen Charakter dieser Bereitschaftserklärung Rechnung getragen. Auf dem unter der Nummer 1 dieser Bekanntmachung erwähnten



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 18. November 2015
BAnz AT 18.11.2015 B3
Seite 4 von 4

Anlage

Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach für die wissenschaftliche Begleitung und Auswertung einer Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms

Unternehmen
Name
Anschrift
Medizinprodukt/Leistung
Kontaktperson
Name, Vorname
Anschrift
E-Mail
Telefon- und Telefaxnummer

Hiermit erklärt sich das vorgenannte Unternehmen in Kenntnis der Regelungen des 2. Kapitels VerfO gemäß § 137e Absatz 6 SGB V in Verbindung mit 2. Kapitel § 27 Absatz 2 Satz 1 VerfO dem Grunde nach bereit, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung für die Erprobung der vorgenannten Methode in angemessener Höhe zu übernehmen.

Ort, Datum	Name in Druckbuchstaben	Unterschrift

Hiermit erklärt sich das vorgenannte Unternehmen damit einverstanden, dass allen anderen Unternehmen, die eine zulässige Erklärung zur Übernahme der Kosten dem Grunde nach für die Erprobung der vorgenannten Methode abgegeben haben, seine vorliegende Erklärung übermittelt werden darf (freiwillige Angabe).

Ort, Datum	Name in Druckbuchstaben	Unterschrift



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Mittwoch, 18. November 2015
BAnz AT 18.11.2015 B3
Seite 3 von 4

Fragebogen, mit dem Sie Ihre Einschätzungen zu den Eckpunkten der Erprobungs-Richtlinie abgeben können, haben Sie auch die Möglichkeit, sich zu den zu erwartenden Overheadkosten zu äußern.

Mit der Bereitschaftserklärung nach § 4 KO bekundet das Unternehmen zunächst, über die Obligation einer Kostenübernahme und deren Festlegungsverfahren informiert zu sein sowie seine grundsätzliche Bereitschaft, die Kosten der Erprobung im Sinne des § 137e Absatz 5 SGB V in angemessenem Umfang zu übernehmen. Sie ist deshalb rechtlich als Absichtserklärung (Letter of Intent) anzusehen. Sie soll damit zugleich zum Ausdruck bringen, dass die mit ihr erklärte Absicht zur Tragung der oben genannten Studienkosten in dem Wissen um die Verfahrensregelungen zur Beteiligung und insbesondere zur Bestimmung des angemessenen Umfangs der Kostentragung abgegeben wird.

Die verbindliche Kostenübernahmeerklärung nach § 6 KO wird von den beteiligten Unternehmen deshalb erst nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens, aber vor dem Beschluss der Erprobungs-Richtlinie gefordert. Mit jener Kostenübernahmeerklärung verpflichtet sich das Unternehmen vorvertraglich zum Abschluss einer Finanzierungsvereinbarung.

Bitte übersenden Sie bei Interesse die als Anlage beigefügte „Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach“ ausgefüllt und unterschrieben innerhalb einer Frist von einem Monat nach dieser Veröffentlichung an folgende Adresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen
Postfach 12 06 06
10596 Berlin

Berlin, den 12. November 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Der Vorsitzende
Deisler

A-9.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen

Gelegenheit zur Abgabe erster Einschätzungen



zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Richtlinie auf Erprobung der Magnetreso- nanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultra- schalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms

Am 17. September 2015 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschlossen, Beratungen zu einer Richtlinie auf Erprobung gemäß § 137e Abs. 1 SGB V der folgenden Methode aufzunehmen:

Magnetresonanztomographie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie
zur Behandlung des Uterusmyoms (MRgFUS-TUF).

Die Methode hat das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative, da die bislang vorliegenden Erkenntnisse darauf hindeuten, dass das Verfahren bei grundsätzlicher Wirksamkeit Vorteile im Hinblick auf die Invasivität der Behandlung im Vergleich zur Myomektomie sowie zur Uterusarterienembolisation aufweist.

Hiermit erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zu den Eckpunkten der Richtlinie auf Erprobung der o. g. Methode.

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

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 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.

Funktion des Einschätzenden

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



Fragebogen

Überlegungen des G-BA zu den Eckpunkten einer Richtlinie auf Erprobung	Einschätzung
<p>Zielsetzung</p> <p>Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der MRgFUS-TUF durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 Absatz 1, 137c SGB V i.V.m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die hierfür notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auf der Basis des Standes 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.</p>	
<p>Fragestellung</p> <p>Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen mit symptomatischen und medikamentös nicht ausreichend therapiebaren Uterusmyomen (Population) die MRgFUS-TUF (Intervention) im Vergleich zur Myomektomie (Vergleich) patientenrelevante Vorteile als weniger belastendes Therapieverfahren bei gleichzeitig ebenso guter Symptomlinderung bietet, so dass der Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode zulässig ist.</p>	
<p>Population</p> <p>(1) In die Erprobungsstudie sollen nur Frauen mit symptomatischen und medikamentös nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen, die auf dem <i>Symptom Severity Score (SSS) des Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire (UFS-QoL)</i> mindestens einen Punktwert von 40 erzielen, eingeschlossen werden. Die Zahl der therapiebedürftigen Myome darf fünf und das Gesamt-Myom-Volumen 500 mL nicht überschreiten. Die Frauen müssen sowohl für eine Behandlung mit MRgFUS-TUF als auch für eine My-</p>	



Fragebogen

Überlegungen des G-BA zu den Eckpunkten einer Richtlinie auf Erprobung	Einschätzung
<p>omektomie geeignet sein.</p> <p>(2) Die Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Komorbiditäten, Vorerkrankungen) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Absatz 1 ermöglicht wird.</p>	
<p>Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)</p> <p>(1) Die Studienbehandlung (Intervention) ist die MRgFUS-TUF. Die Behandlung kann auf zwei Therapiesitzungen verteilt werden.</p> <p>(2) Die angemessene Vergleichsintervention ist die offen chirurgische, laparoskopische oder hysteroskopische Myomektomie.</p>	
<p>Endpunkte</p> <p>(1) Primärer Endpunkt ist die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten. Für die Erhebung dieses Endpunkts sind möglichst eindeutige Kriterien festzulegen.</p> <p>(2) Als sekundäre Endpunkte sind jedenfalls die Rate an Patientinnen, die eine a priori als klinisch relevant zu definierende Verringerung im SSS des UFS-QoL erreichen, die Krankenhausverweildauer, Schmerz, unerwünschte Ereignisse, Anzahl an Reinterventionen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Anzahl von Schwangerschaften und Lebendgeburten zu erfassen.</p> <p>(3) Die Erhebung weiterer Endpunkte ist jeweils zu begründen.</p>	
<p>Studientyp und Beobachtungszeitraum</p> <p>(1) Bei der Erprobungsstudie muss es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie handeln. Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.</p> <p>(2) Die Personen, die die Endpunkte erheben, müssen vollständig gegen die Intervention verblindet sein.</p> <p>(3) 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 zu ermöglichen.</p>	



Fragebogen

<i>Überlegungen des G-BA zu den Eckpunkten einer Richtlinie auf Erprobung</i>	Einschätzung
<p>Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität der Studiendurchführung</p> <p>Es 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.</p>	
<p>Anforderungen an die Durchführung, wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung</p> <p>(1) Die Methoden und Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend nach Abschluss der Studie öffentlich zugänglich zu machen. Hierzu sind die Ergebnisse der Erprobung spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichtes durch den G-BA von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Veröffentlichung in einer internationalen Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sog. Peer-Review) unterzogen werden, einzureichen.</p> <p>(2) Nähere Bestimmungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution entsprechend 2. Kapitel § 25 VerFO vertraglich festgelegt werden.</p>	
Ergänzende Aspekte	
<p>Zur Population:</p> <p>Sind aus ihrer Sicht klare Kriterien benennbar, die eine operative Therapiebedürftigkeit definieren?</p>	
<p>Bitte benennen Sie ggf. zusätzliche Aspekte, die im Rahmen der Erstellung der Erprobungs-Richtlinie berücksichtigt werden sollten.</p>	

Fragebogen



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 (sog. 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 der Erprobungsstudie	Wie lautet Ihre Einschätzung?
<p>Für klinische Studien mittlerer Größe (100 bis 500 Teilnehmer) und hohen Aufwands lässt sich nach Angaben der Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS-Netzwerk) der studienspezifische Mehraufwand in Höhe von etwa 5000 € je Teilnehmer schätzen. Bei großen Studien (> 500 Teilnehmer) liegt er geschätzt bei etwa 3000 € je Teilnehmer.</p> <p>Nach Einschätzung des G-BA bedingt die hier zu planende Studie einen hohen Aufwand je Probandin.</p> <p>Es kann grob angenommen werden, dass etwa 30 % bis 40 % der Patientinnen 12 Monate nach MRgFUS-TUF eine Verbesserung von etwa ≥ 25 Punkten im SSS erreichen, während dies im Vergleichsarm möglicherweise in 60 % bis 70 % der Fall ist. Unter den üblichen Annahmen (Signifikanzniveau 5 %, Power 90 %) ergibt sich, dass zwischen 80 und 676 Patientinnen benötigt werden, um bei den in der nachstehenden Tabelle dargestellten Erfolgsraten nachweisen zu können, dass der Unterschied in den Erfolgsraten kleiner als 50 Prozentpunkte beträgt.</p> <p>Die große Spanne an möglichen Fallzahlen ergibt sich maßgeblich wegen der großen benötigten Fallzahl für Szenario 2a. Dort wird eine Unterlegenheit der Interventionsgruppe gegenüber der Vergleichsgruppe von 40 Prozentpunkten (70 %-30 %) angenommen.</p>	



Fragebogen

Diese Unterlegenheit ist sehr nahe an der Nichtunterlegenheitsgrenze von 50 Prozentpunkten angelegt. Daher ist eine große Fallzahl (und damit hohe Präzision) notwendig, um die Nichtunterlegenheit nachzuweisen.

Tabelle: Fallzahlplanung für eine Nichtunterlegenheitsschwelle von 50 Prozentpunkten zu einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ und einer Power von $1-\beta = 90\%$

Parameter	Szenario 1a	Szenario 1b	Szenario 2a	Szenario 2b
Erfolgsrate in Interventionsgruppe	30 %	40 %	30 %	40 %
Erfolgsrate in Vergleichsgruppe	60 %	60 %	70 %	70 %
Erforderliche Fallzahlen (nach Farrington 1990)	174	80	676	174

Auf der Basis dieser Annahmen werden die Overheadkosten auf etwa 0,4 Millionen € (Szenario 1b), 0,9 Millionen € (Szenarien 1a und 2b) beziehungsweise 2,0 Millionen € (Szenario 2a) geschätzt.

A-9.3 Eingegangene Einschätzungen

Einschätzende	Eingegangen am
Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR)	18.12.2015
Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPFH)	19.11.2015
Deutsche Röntgengesellschaft e.V.	18.12.2015
Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie in Berlin (GGGB)	28.11.2015
Insightec Ltd.	18.12.2015
Chongqing Haifu Medical	18.12.2015
Philips GmbH	16.12.2015
Universitätsklinikum Köln (AöR) Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	17.12.2015

A-9.4 Kostentragung der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung der Erprobungsstudie**A-9.4.1 Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach**

Beruhet die technische Anwendung der Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, darf der G-BA einen Beschluss zur Erprobung nach 2. Kap. § 22 VerfO 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 nach § 137e Abs. 5 SGB V entstehenden Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung in angemessenem Umfang zu übernehmen (2. Kap. § 27 VerfO).

Im Rahmen der Abgabe eines Antrags auf Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms gemäß § 137e Abs. 7 SGB V haben die Antragsteller die Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach gemäß 2. Kap. § 27 Abs. 2 VerfO erklärt.

Mit der im Kapitel A-9.1 aufgeführten Bekanntmachung vom 12. November 2015 (veröffentlicht am 18. November 2015) hat der G-BA weitere Medizinproduktehersteller und solche Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter einer neuen Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, aufgefordert, sich bei Interesse an der Beteiligung an einer Erprobung zu melden und eine Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme dem Grunde nach gemäß 2. Kap. § 27 Abs. 2 VerfO abzugeben (s. dazu 2. Kap. § 23 Abs. 2 VerfO).

Da keine entsprechenden Meldungen beim G-BA eingegangen sind, bleiben die antragstellenden Unternehmen alleinige Kostenträger der Overheadkosten der geplanten Erprobungsstudie. Diesen kostentragenden Unternehmen wurde Gelegenheit gegeben, einen Antrag auf Ermäßigung des Kostenanteils nach Abschnitt III der KostO zu stellen.

A-9.4.2 Kostenübernahmeerklärung aufgrund Kostenschätzung

Gemäß 2. Kap. § 6 KostO sind vor Beschluss der Erprobungs-Richtlinie die abgegebenen Erklärungen nach § 4 KostO auf Grundlage des Beschlussentwurfs der Erprobungs-Richtlinie, der Schätzungen zu den Studienkosten und den Angaben zur Kostenübernahme nach 2. Kap. § 22 Abs. 2 S. 4 VerfO von den beteiligten Unternehmen zu erneuern und damit die Verpflichtung zu übernehmen, eine Finanzierungsvereinbarung nach § 8 KostO auf dieser Grundlage abzuschließen (Kostenübernahmeerklärung).

Mit Schreiben vom 24. Oktober 2016 bzw. 2. November 2016 wurden diese Kostenübernahmeerklärungen abgegeben.

A-9.4.2.1 Kostenübernahmeerklärung Insightec Ltd.

<p>Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme aufgrund Kostenschätzung für die wissenschaftliche Begleitung und Auswertung einer Erprobung der</p>		
<p>magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms</p>		
<p>Unternehmen</p>		
<p>Insightec Ltd.</p>		
<p>5 Nachum Heth St. POB 2059 Tirat Carmel, 39120 Israel</p>		
<p>Kontaktperson</p>		
<p>[REDACTED]</p>		
<p>Hiermit erklärt sich das vorgenannte Unternehmen in Kenntnis der Regelungen des 5. Abschnitts des 2. Kapitels Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i. V. m. Anlage IV zum 2. Kapitel VerfO (Kostenordnung für § 137e Abs. 6 SGB V, KostO) gemäß § 6 KostO bereit, 50 % der Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung der Erprobung der vorgenannten Methode zu übernehmen. Es verpflichtet sich zum Abschluss einer Finanzierungsvereinbarung nach § 8 KostO auf der Grundlage der zugleich mit diesem Formular übermittelten Kostenschätzung.</p>		
Ort, Datum	Name des Unterzeichners	Unterschrift
Tirat Carmel, 24.10.2016	[REDACTED]	[REDACTED]

A-9.4.2.2 Kostenübernahmeerklärung Philips

Erklärung der Bereitschaft zur Kostenübernahme aufgrund Kostenschätzung
 für die wissenschaftliche Begleitung und Auswertung einer Erprobung der
 magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur
 Behandlung des Uterusmyoms

Unternehmen
Name Philips GmbH – Unternehmensbereich Healthcare
Anschrift Röntgenstr. 24, D-22335 Hamburg, Germany - Registergericht Hamburg: 66 HRB 74 560
Kontaktperson
Name, Vorname [REDACTED]
Anschrift Philips GmbH – Unternehmensbereich Healthcare [REDACTED]
E-Mailadresse [REDACTED]
Telefon- und Telefaxnummer [REDACTED]

Hiermit erklärt sich das vorgenannte Unternehmen in Kenntnis der Regelungen des 5. Abschnitts des 2. Kapitels Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i. V. m. Anlage IV zum 2. Kapitel VerfO (Kostenordnung für § 137e Abs. 6 SGB V, KostO) gemäß § 6 KostO bereit, 50 % der Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung der Erprobung der vorgenannten Methode zu übernehmen. Es verpflichtet sich zum Abschluss einer Finanzierungsvereinbarung nach § 8 KostO auf der Grundlage der zugleich mit diesem Formular übermittelten Kostenschätzung.

Ort, Datum	Name des Unterzeichners	Unterschrift
2.11.16 HAMBURG	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED] Philips GmbH
 Market DACH
 Röntgenstraße 22
 22335 Hamburg
 [REDACTED] ROE

B Stellungnahmeverfahren vor abschließender Entscheidung des G-BA

B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 25. Februar 2016 folgende Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kap. 3. Abschnitt VerfO für dieses Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- die Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V,
- die einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 HS 1 SGB V,
- die maßgeblichen Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 HS 2 SGB V,
- die betroffenen Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 HS 2 SGB V.

B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA MB beschloss in seiner Sitzung am 25. Februar 2016 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 25. Februar 2016 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von schriftlichen Stellungnahmen innerhalb von 4 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

B-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist und
- dass u. a. dann von einer Anhörung abgesehen werden kann, wenn ein Stellungnahmeberechtigter auf sein Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet und der zuständige Unterausschuss keine Fragen zur schriftlichen Stellungnahme hat.

B-4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen

In der nachfolgenden Tabelle sind die Institutionen / Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde, aufgelistet.

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesärztekammer (BÄK)		Verzicht auf Wahrnehmung des Stellungnamerechts
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften (durch G-BA ausgewählt)		
AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wiss. Medizin. Fachgesellschaften		
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)		
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e.V. (DGCH)		
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie		
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)		
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V. (DGPFH)	29.02.2016	
Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin		
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)	21.03.2016	
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	24.03.2016	
Einschlägige, in der AWMF-organisierte Fachgesellschaften (durch AWMF ausgewählt)		
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik		
Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Abs. 7d S. 1 Halbsatz 2 SGB V		
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland (BIO Deutschland) e.V.		
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik (BIV-OT)		
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)		
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)		
Bundesverband Gesundheits-IT e.V.		
Bundesverband Medizintechnologie e.V. (BVMed)		

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel -(eurocom)		
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien e.V. (SPECTARIS)		
Verband der Deutschen Dental-Industrie e.V. (VDDI)		
Verband der Diagnostica-Industrie e.V. (VDGH)		
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen (VDZI)		
Zentralverband Elektronik- und Elektroindustrie e.V. (ZVEI)		
Zentralvereinigung medizin-technischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater e.V. (ZMT)		
Medizinprodukte-Hersteller		
InSightec Ltd.	22.03.2016	
Philips Medical Systems MR Finland	23.03.2016	
Chongqing Haifu Medical	24.03.2016	

B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Neben den nachgenannten Unterlagen wurden den Stellungnehmern keine weiteren Unterlagen übermittelt.

B-5.1 Beschlussentwurf

Stand: 25.02.2016

Anlage 1

Beschlussentwurf



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie auf Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms

Vom **T. Monat JJJJ**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am **T. Monat JJJJ**, folgende Richtlinie über die Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (Erp-RL MRgFUS-TUF) beschlossen:

- I. Die Erprobungs-Richtlinie MRgFUS-TUF wird wie folgt gefasst:

„Richtlinie
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten
Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms
(Erprobungs-Richtlinie MRgFUS-TUF)

§ 1 Zielsetzung

¹Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (MRgFUS-TUF) durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 Absatz 1, 137c SGB V i.V.m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. ²Die hierfür notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. ³Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auf der Basis des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. ⁴Bei der Erstellung des Studienprotokolls sind die Vorschläge der an den Kosten beteiligten Unternehmer zu berücksichtigen; das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist zu beachten.

§ 2 Fragestellung

¹Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen mit symptomatischen und medikamentös nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen

Anlage 1

(Population) die MRg-FUS-TUF (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.

§ 3 Population

(1) ¹In die Erprobungsstudie sollen nur Frauen mit symptomatischen und medikamentös 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. ²Die maximale Zahl der therapiebedürftigen Myome und das maximale Gesamt-Myom-Volumen sind zu definieren. Die Frauen müssen sowohl für eine Behandlung mit MRgFUS-TUF als auch für eine Myomektomie geeignet sein. ³Der 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.

§ 4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)

(1) Die Studienbehandlung (Intervention) ist die MRgFUS-TUF.

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

§ 5 Endpunkte

(1) ¹Primärer Endpunkt ist die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten. ²Für die Erhebung dieses Endpunkts sind möglichst eindeutige Kriterien festzulegen; sofern vorhanden sind validierte Erhebungsinstrumente anzuwenden. ³Als 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.

(2) Als sekundäre Endpunkte sind die Krankenhausverweildauer, Schmerz, unerwünschte Ereignisse, Anzahl an Reinterventionen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, sexualitätsbezogene Parameter und die Anzahl von Schwangerschaften und Lebendgeburten zu erfassen.

(3) Die Erhebung weiterer Endpunkte ist jeweils zu begründen.

§ 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

(1) ¹Bei der Erprobungsstudie muss es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie handeln. ²Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.

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

Anlage 1

(3) ¹Bei Studieneinschluss sind insbesondere die Ausgangswerte der Endpunktparameter und die Charakteristika der Patientenpopulation zu erfassen.

Position DKG, KBV, PatV	Position GKV-SV
² Weitere Messzeitpunkte sind a priori festzulegen; dabei ist eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit zu gewährleisten, um so eine Aussage über eine hinreichende Langzeitwirkung der Intervention hinsichtlich der primären Endpunkte zu ermöglichen.	² 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. Die Nachbeobachtungszeit soll mindestens ein Jahr betragen.

§ 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

(1) Es 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.

(2) Das Studienprotokoll ist zu veröffentlichen. Die Registrierung der Studie muss in einschlägigen Registern klinischer Studien erfolgen ¹Die Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend nach Abschluss der Studie öffentlich zugänglich zu machen. ²Hierzu sind die Ergebnisse der Erprobung spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichtes durch den G-BA von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Veröffentlichung in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sog. Peer-Review) unterzogen werden, einzureichen.

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

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B-5.2 Tragende Gründe

Anlage 2

Stand: 25.02.2016

Tragende Gründe



zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie auf Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms

Vom **T. Monat 2016**

Inhalt

1	Rechtsgrundlagen.....	2
2	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Hintergrund.....	2
2.2	Zu § 1 Zielsetzung.....	3
2.3	Zu § 2 Fragestellung.....	3
2.4	Zu § 3 Population.....	3
2.5	Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle).....	4
2.6	Zu § 5 Endpunkte.....	4
2.7	Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	5
2.8	Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität	6
2.9	Verhältnis zwischen G-BA und wissenschaftlicher Institution	7
3	Würdigung der Stellungnahmen	7
4	Bürokratiekostenermittlung.....	7
5	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 S. 4 VerfO	7
6	Verfahrensablauf.....	8
7	Fazit.....	8

1 Rechtsgrundlagen

Gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) können unabhängig von einem Beratungsverfahren nach § 135 oder § 137c SGB V Hersteller eines Medizinprodukts, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode maßgeblich beruht und Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter einer neuen Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beantragen, dass dieser eine Richtlinie zur Erprobung (Erp-RL) der neuen Methode nach § 137e Absatz 1 SGB V beschließt.

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).

2 Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Der G-BA hat am 4. Juni 2015 zwei Anträge auf Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (MRgFUS-TUF) positiv beschieden. Danach hat die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative, da die bislang vorliegenden Erkenntnisse darauf hindeuten, dass das Verfahren bei grundsätzlicher Wirksamkeit Vorteile im Hinblick auf die Invasivität der Behandlung im Vergleich zur Myomektomie sowie zur Uterusarterienembolisation aufweist. Gleichzeitig hat der G-BA festgestellt, dass auf Basis der mit den Anträgen eingereichten Unterlagen eine Erprobungsstudie konzipiert werden kann, die eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 17. September 2015 beschlossen, das Beratungsverfahren zur Richtlinie auf Erprobung der MRgFUS-TUF einzuleiten. Zuvor hatte sich der G-BA versichert, dass keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien vorlagen, die grundsätzlich geeignet wären, derzeit oder in naher Zukunft einen Nachweis des Nutzens dieser Methode zu liefern.

Uterusmyome sind gutartige Tumore, die von der glatten Muskulatur der Gebärmutter (Uterus), dem Myometrium, ausgehen. Ihr Wachstum wird durch Östrogene beschleunigt und durch Gonadotropin-Releasing-Hormon-(Gn-RH-)Agonisten gehemmt. Sie sind am häufigsten im Gebärmutterkörper (Corpus uteri) lokalisiert. Ein so genannter Uterus myomatosus liegt bei multiplen Myomen vor.

Uterusmyome (der Begriff fibroids wird v.a. im Englischen synonym verwendet, außerdem ist der Begriff Leiomyom gebräuchlich) werden in der ICD-10 als gutartige Tumore unter D25 klassifiziert mit den folgenden Subklassen:

- D25.0: Submuköses Leiomyom des Uterus (nahe des Endometriums)
- D25.1: Intramurales Leiomyom des Uterus (innerhalb der Muskelschicht [Myometrium])
- D25.2: Subseröses Leiomyom des Uterus (nahe der serösen Oberfläche des Uterus, d.h. zur Bauchhöhle hin)
- D25.9: Leiomyom des Uterus, nicht näher bezeichnet.

2.2 Zu § 1 Zielsetzung

Die in Satz 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.

Mit Satz 2 wird vorgeschrieben, dass eine wissenschaftliche Institution mit der Studienplanung, -durchführung und -auswertung beauftragt werden soll, die den Vorgaben dieser Erp-RL entsprechen.

Die unabhängige wissenschaftliche Institution wird mit Satz 3 verpflichtet, aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach § 1 Satz 1 erreicht werden kann. Gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 4 Spiegelstrich 1 Verfahrensordnung (VerfO) sind dabei die Vorschläge des Antragstellers sowie weiterer kostentragender Unternehmer bei der Erstellung des Studienprotokolls zu berücksichtigen.

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß § 1 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 Patientenzahl, 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.

2.3 Zu § 2 Fragestellung

Mit der hier definierten Fragestellung wird die am 4. Juni 2015 im Rahmen der Potenzialbescheidung aufgezeigte Erkenntnislücke adressiert. Die Methode der MRgFUS-TUF hat danach das Potenzial für einen patientenrelevanten Nutzen i.S.v. 2. Kapitel § 14 Absatz 3 VerfO, indem sie alternativ zur Myomektomie (laparoskopisch oder offen chirurgisch) eingesetzt wird und somit ein für Patienten weniger belastendes und weniger aufwändiges Behandlungsverfahren darstellen kann.

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

2.4 Zu § 3 Population

Zu Absatz (1)

Um die unter § 1 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 in der Regel 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 ist nach Auffassung des G-BA ein Punktwert von ≥ 40 im Symptom Severity Score (SSS) des Fragebogens „Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire“ (USF-QoL) als zusätzliches Einschlusskriterium grundsätzlich 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 wären.

Anlage 2

Die eingegangenen Einschätzungen von medizinischen Fachgesellschaften und betroffenen Medizinprodukteherstellern geben ein Gesamt-Myom-Volumen von 500 ml als Obergrenze an; als Anzahl der maximal zu behandelnden Myome wird von ihnen fünf genannt. Die Obergrenzen sind von der Wissenschaftlichen Institution im Studienprotokoll festzulegen und zu begründen. Durch die im Studienprotokoll zu definierenden Obergrenzen soll gewährleistet werden, dass ein ausreichender Therapieerfolg mit vertretbarem Risiko sowohl mittels MRgFUS-TUF in einer Sitzung als auch mittels Myomektomie erzielt werden kann.

Der Einfluss der medikamentösen Vorbehandlung soll bei der Studienplanung berücksichtigt werden, da sowohl die Ergebnisse der MRgFUS-TUF 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.

2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)

Zu Absatz (1)

Die Studienbehandlung (Intervention) ist bevorzugt die einzeitige MRgFUS-TUF. Es sollte auch möglich sein, bei ungünstiger Myomgesamtgröße, -anzahl oder -lokalisierung oder bei entsprechendem Wunsch der Patientin die Behandlung auf 2 oder mehr Therapiesitzungen zu verteilen; dies ist im Vorfeld der ersten Behandlung anhand konkreter, vorab definierter Kriterien zu planen und entsprechend zu dokumentieren. 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 zur MRgFUS-TUF. 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 MRgFUS-TUF und offener oder laparoskopischer Myomektomie angezeigt ist.

2.6 Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz (1)

Das Ziel der Erprobungsstudie 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 der MRgFUS-TUF möglich wird. Es soll daher ein primärer und ein ko-primärer Endpunkt erhoben werden.

Als primärer Endpunkt wird die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten zum Nachweis der Überlegenheit der MRgFUS-TUF festgelegt, weil dieser Endpunkt dazu geeignet ist, den Nutzen zu belegen, der sich aus der geringeren Invasivität ergibt. In der Literatur wird berichtet, dass etwa 3 Tage nach MRgFUS-TUF eine Rückkehr zur normalen Aktivität erfolgt. Die Angaben zur Zeit bis zur Rückkehr zur normalen Aktivität nach Myomektomie liegen bei etwa 22 Tagen. Bei der Erhebung des Endpunkts „Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ sind sofern vorhanden validierte Erhebungsinstrumente anzuwenden.

Zur Bewertung der Therapiewirksamkeit in den für den Nutzen maßgeblichen Endpunktkategorien (Symptome und Lebensqualität) wird als ko-primärer Endpunkt die Symptomschwere, erhoben mittels der SSS des UFS-QoL, festgelegt. Dieser Endpunkt wurde vom AS ebenfalls als möglicher Endpunkt vorgeschlagen.

4

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).

2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Zu Absatz (1)

In Absatz 1 ist geregelt, dass der Studientyp eine randomisierte, kontrollierte Studie sein muss, da hier nur dieser Studientyp ein ausreichend sicheres Erkenntnisniveau für eine spätere Systemscheidung bietet.

Position DKG, PatV	Position GKV-SV, KBV
<p>Für den Erfolg der Studie, vor allem im Hinblick auf die Rekrutierung der benötigten Studienteilnehmerinnen, ist daher eine ausgewogene und umfassende Aufklärung der Patientinnen vorzusehen.</p> <p>Soweit zur Erreichung einer hinreichenden Rekrutierung für erforderlich erachtet, ist ein Studiendesign zu wählen, das die Präferenzen hinsichtlich der Behandlung im Rahmen der randomisierten Zuteilung berücksichtigt.</p>	<p>Für den Erfolg der Studie, vor allem im Hinblick auf die Rekrutierung der benötigten Studienteilnehmerinnen, ist daher eine ausgewogene und umfassende Aufklärung der Patientinnen vorzusehen.</p>

Es wird darüber hinaus auch festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll. Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei unizentrischen Studien. Das liegt nicht nur daran, dass dadurch höhere Gesamtstichprobenumfänge erreicht werden, sondern auch 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.

Hierbei soll auch die Möglichkeit genutzt werden, dass zwei Leistungserbringer in geeigneter geografischer Nähe zueinander sich zu einem Studienzentrum zusammenschließen, um so im Rahmen der Studie die erforderlichen zwei Therapiemethoden gemeinsam anbieten zu können.

Zu Absatz (2)

Die Personen, die die Endpunkte erheben, müssen vollständig 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 ist festgelegt, dass eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit zu gewährleisten ist, um eine Aussage über eine hinreichende Langzeitwirkung der Intervention zu ermöglichen.

Anlage 2

Position DKG, KBV, PatV	Position GKV-SV
Die Nachbeobachtungszeit ist durch die Wissenschaftliche Institution festzulegen und soll auf die primären Endpunkte ausgerichtet sein.	Die Nachbeobachtungszeit ist durch die Wissenschaftliche Institution festzulegen und soll insbesondere auf die Symptomschwere und die notwendigen Reinterventionen ausgerichtet sein. Die Nachbeobachtungszeit soll mindestens ein Jahr betragen. Studien zur Beurteilung der Langzeitwirkung der im Rahmen dieser Erprobung untersuchten Interventionen haben üblicherweise eine Nachbeobachtungszeit von einem Jahr bis zwei Jahren.

2.8 Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

Zu Absatz (1)

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 (2)

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 einschlägigen Registern klinischer Studien erfolgen. Die Veröffentlichung des Studienprotokolls ist vorzusehen. Die Erstellung eines vollständigen Studienberichts (entsprechend der ICH-E3 Guideline¹) ist notwendig. Eine Vollpublikation der (zentralen) Ergebnisse in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sog. Peer-Review) unterzogen werden ist vorzusehen.

Zu Absatz (3)

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.

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

Anlage 2

2.9 Verhältnis zwischen G-BA und wissenschaftlicher Institution

Der G-BA wird die Einhaltung der in der Richtlinie definierten Parameter des Studiendesigns und die Begründungen für die jeweilige Ausgestaltung im Rahmen seiner Beschlussfassung zum Studienprotokoll und während der Durchführung der Studie überprüfen.

3 Würdigung der Stellungnahmen

Dieses Kapitel wird nach Auswertung des Stellungnahmeverfahrens nachgetragen.

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 Abs. 2 S. 4 Verfo

Die Fallzahlplanung 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. Für die Schätzung der erforderlichen Fallzahl wurde neben den üblichen Annahmen (Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$; Power von $1 - \beta = 90\%$) eine Nichtunterlegenheitsschwelle von 50 Prozentpunkten in der auf dem SSS basierenden Erfolgsrate (Verbesserung von etwa ≥ 25 Punkten im SSS) festgelegt. Annahmen zum erwarteten Effekt beruhten auf den Studien Froeling 2013² und Harding 2008³ mit einer Erfolgsrate von 30-40% der MRg-FUS-TUF sowie auf der Studie Coyne 2012⁴ mit einer Erfolgsrate von 60-70% für den Vergleichsarm. Die Variation der Effektgrößen führt in verschiedenen Szenarien zu Fallzahlen von rund 80 (angenommene Erfolgsraten: 40% und 60%), 180 (30% und 70% bzw. 40% und 60%) oder 680 Patientinnen (30% und 70%).

Gemäß Informationen der Koordinierungszentren für Klinische Studien sind für mittelgroße (100 bis 500 Teilnehmer) und große (> 500 Teilnehmer) Studien bei hohem studienspezifischen Mehraufwand ungefähre Kosten von 3000 bis 5000 € je Teilnehmer einzuplanen. Hierbei sind die direkten Kosten der Studienintervention nicht mit einberechnet. Auf Basis dieser Annahmen lassen sich für die verschiedenen Szenarien Studienkosten von etwa 0,4 Millionen €, 0,9 Millionen € bzw. 2,0 Millionen € schätzen.

² Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Kamp J, Maurer MH et al. Midterm results after uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine fibroids. Cardiovasc Intervent Radiol 2013; 36(6): 1508-1513.

Froeling V, Meckelburg K, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Kamp J, Maurer MH et al. Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: long-term results. Eur J Radiol 2013; 82(12): 2265-2269.

³ Harding G, Coyne KS, Thompson CL, Spies JB. The responsiveness of the uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire (UFS-QOL). Health Qual Life Outcomes 2008; 6: 99.

⁴ 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.

Anlage 2

6 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
17.09.2015	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
12.11.2015	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger und Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens (gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO)
18.11.2015		Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
25.02.2016	UA MB	Beratung der Ergebnisse der AG (Erprobungs-Richtlinie, Tragenden Gründen) Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 VerfO)
TT.MM.2016	UA MB	Anhörung
TT.MM.2016	UA MB	<ul style="list-style-type: none"> • Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen • Beschluss der Beschlussempfehlung an das Plenum (Erprobungs-Richtlinie, Tragende Gründe, ZD)
TT.MM.JJJJ		Erneuerung der Finanzierungszusage aufgrund Schätzung der Studienkosten
TT.MM.JJJJ	Plenum	Beschluss der Erprobungs-Richtlinie
TT.MM.JJJJ		Nichtbeanstandung i.R.d Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V des Bundesministeriums für Gesundheit
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

7 Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie auf Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms entsprechend des Beschlusses vom T. Monat 2016.

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B-6 Auswertung der Stellungnahmen

B-6.1 Schriftliche Stellungnahmen

In der nachstehenden Tabelle sind keine Ausführungen abgebildet, die lediglich die zur Stellungnahme gestellten Inhalte wiedergeben oder die das Stellungnahmeverfahren selbst beschreiben. Hier sind die eingegangenen Stellungnahmen der im Kap. B-4 aufgeführten Institutionen/ Organisationen wiedergegeben. Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen sind im Anhang zu diesem Dokument abgebildet.

Richtlinienspezifische Auswertung				
Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
§ 1 Zielsetzung	DRG	Satz 1: Die DRG unterstützt die Durchführung einer Studie, wie sie der G-BA plant und vorschlägt. Satz 2: Die DRG bietet der noch zu benennenden unabhängigen wissenschaftlichen Institution ihre Unterstützung bei der Erstellung eines adäquaten Studiendesigns an. Die in Deutschland mit der MRgFUS-TUF betrauten Radiologen, die dazu in Frage kommen, sind in der DRG organisiert und bieten ihre Hilfe an. Sätze 3 und 4: Adäquat.	Der UA MB nimmt die Anmerkungen des Stellungnehmers zum § 1 zur Kenntnis.	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.
§ 2 Fragestellung	DRG	Die DRG stimmt der Fragestellung zu. Allerdings sei zu der vorliegenden Formulierung angemerkt, dass aus Sicht der DRG schon eine relevante - statt "gleichwertiger" - Symptomlinderung durch das nicht-invasive Verfahren MRgFUS-TUF bei wissenschaftlich belegter und entsprechend auch im Rahmen der geplanten Studie zu erwartender geringerer Patientenbelastung ein Therapieerfolg wäre.	Aus Sicht des G-BA ist für die Nutzenbewertung der Vergleich zur Standardtherapie erforderlich. Ist der Behandlungserfolg der MRgFUS-TUF ist dann relevant, wenn die damit erreichte Symptomlinderung im Vergleich zur Standardtherapie eine bestimmte Grenze nicht unterschreitet. Diese Grenze (Nicht-Unterlegenheits-Grenze) kann insofern großzügig gewählt werden, als gleichzeitig ein Vorteil der MRgFUS-TUF gegenüber Standardtherapie hinsichtlich der Invasivität erwartet wird. In der Gesamtabwägung könnte eine möglicherweise geringere	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.

Richtlinienspezifische Auswertung				
Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
			Symptomlinderung dann gerechtfertigt sein, wenn dem auf der anderen Seite Vorteile der MRgFUS-TUF hinsichtlich der Invasivität gegenüberstünden.	
	InSightec/ Philips	<p>In Satz 1 ist das Wort „und“ durch das Wort „sowie“ zu ersetzen.</p> <p>Begründung: Die jetzige Formulierung impliziert, dass bei allen Frauen bereits ausreichend sicher festgestellt wurde, dass ein medikamentöser Therapieversuch nicht ausreichend zur Therapie gewesen ist. Die Formulierung würde auch der Beschreibung der Population in §3 Satz 1 (bzw. Satz 3) widersprechen.</p> <p>Es können im Einzelfall auch Frauen ohne vorhergehenden medikamentösen Therapieversuch in die Studie einbezogen werden; dies ist in der Formulierung zu berücksichtigen.</p>	<p>Der G-BA regelt in § 2 S. 1 sowie in § 3 S. 1 der Erprobungs-Richtlinie mit gleichem Wortlaut, dass zwei Voraussetzungen kumulativ für einen Studieneinschluss vorliegen müssen: die Patientinnen müssen an symptomatischen und medikamentös nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen erkrankt sein.</p> <p>Sofern die Stellungnehmer durch ihren Änderungsvorschlag anregen, dass auch Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden sollten, die nur eines der beiden Kriterien erfüllen, kann der G-BA dem nicht folgen.</p> <p>Es ist zwingende Voraussetzung für eine Behandlung mittels Myomektomie oder MRgFUS-TUF, dass die Patientinnen eine entsprechende Symptomatik aufweisen. Ferner sollen zu dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses, bei dem chirurgische bzw. interventionelle Behandlungen in Erwägung gezogen werden, die weniger invasiven medikamentösen</p>	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.

Richtlinienspezifische Auswertung				
Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
			<p>Behandlungsalternativen ausgeschöpft sein.</p> <p>Der postulierte Widerspruch der Einschlusskriterien zu § 3 S. 3 der Erprobungs-Richtlinie kann nicht nachvollzogen werden. Da sowohl die Ergebnisse der MRgFUS-TUF als auch der Myomektomie von der medikamentösen Vorbehandlung beeinflusst werden, soll dies bei der Studienplanung – beispielsweise durch Festlegung geeigneter zeitlicher Abstände zwischen Vorbehandlung und Eingriff – berücksichtigt werden.</p>	
§ 3 Popu- lation	DRG	Satz 1: Adäquat	Der UA MB nimmt die Zustimmung zur Kenntnis.	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.
		Satz 2: Die zuvor schon empfohlene Höchstanzahl von fünf zu behandelnden Myomen und ein Gesamtvolumen von 500 ml als Obergrenze erscheinen weiterhin adäquat. Die Formulierung „Die Frauen müssen sowohl für eine Behandlung mit MRgFUS-TUF als auch für eine Myomektomie geeignet sein, erfordert unbedingt eine im Vorfeld unter bestimmten Bedingungen (z.B. Bauchlage, T2-Sequenzen, Kontrastmittel-Gabe) durchzuführende, rein diagnostische, vorbereitende MRT-Untersuchung - wie auch im Konsensuspapier erwähnt und gefordert. Erst dadurch lässt sich abschließend die technische Machbarkeit einer MRgFUS-TUF feststellen. Insofern muss diese MRT-Untersuchung zwingend in das Studienprotokoll aufgenommen werden.	Die Definition der erforderlichen diagnostischen Schritte zur Feststellung, dass eine Patientin mit symptomatischen Uterusmyomen sowohl für eine Behandlung mit MRgFUS-TUF als auch mittels Myomektomie geeignet ist, wird der unabhängigen wissenschaftlichen Institution bei der Erstellung des Studienprotokolls überlassen (s. § 1).	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.
		Satz 3: Adäquat. Besonderes Augenmerk ist dabei auf eine Vorbehandlung mit Ulipristal-Acetat (Esmya®) zu legen. Insofern sollten dieses Präparat und der entsprechenden Umgang damit explizit im Studienprotokoll erwähnt und definiert werden.	Die Konkretisierung wird der unabhängigen wissenschaftlichen Institution überlassen (s. § 1).	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.

Richtlinienspezifische Auswertung				
Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
	DEGUM	<p>Die Therapieindikationen sowohl für die operativen wie die nichtoperativen Verfahren sollten die gleichen sein: Als Behandlungsindikation sollten (nach Wallach u. Vlahos 2004) gelten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. abnormale uterine Blutungen, die nicht auf konservative Therapieversuche reagieren 2. suspekten/ malignitätsverdächtige Befunde 3. Myomwachstum nach der Menopause 4. Infertilität durch eine mögliche Beeinflussung des Cavum uteri oder Tubenobstruktion durch Myome, 5. wiederholte Aborte bei Einengung des Cavum uteri durch Myome 6. Schmerz- oder Drucksymptome, die die Lebensqualität beeinträchtigen 7. Blasensymptome (erhöhter Harndrang oder Blasenentleerungsstörung) 8. sekundäre Eisenmangelanämie durch eine Hypermenorrhoe. 	<p>Die Konkretisierung der Einschlusskriterien für die Erprobungsstudie im Studienprotokoll auf der Grundlage der Regelungen des § 3 wird der unabhängigen wissenschaftlichen Institution überlassen (s. § 1).</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>
		<p>Die DEGUM und ARGUS schlagen in Ergänzung des Studienprotokolls vor, als Einschlusskriterium für Patientinnen eine transvaginale Ultraschalluntersuchung eines DEGUM II-III zertifizierten Frauenarztes mit 3 D- Bilddarstellungsexpertise vor und nach der Behandlung aufzunehmen.</p> <p>Die exakte Lage, Größe und Abgrenzung ist gerade bei multiplen Myomen oft nur mit Hilfe der 3 D- Sonographie in der Frontalebene bestimmbar. Hiermit kann auch der langfristige Behandlungseffekt sonographisch zuverlässig evaluiert werden, selbst wenn die allerdings teurere, aufwändigere und für die Patientinnen belastendere MRT-Bildgebung derzeit als Voraussetzung für eine MRgFUS-Behandlung gilt.</p>	<p>In der Erprobungs-Richtlinie ist festgelegt, dass die Patientinnen als Voraussetzung für einen Studieneinschluss sowohl für eine Behandlung mit MRgFUS-TUF als auch mittels Myomektomie geeignet sein müssen. Die Definition der erforderlichen diagnostischen Schritte zur Erfüllung dieser Vorgabe wird unabhängigen wissenschaftlichen Institution bei der Erstellung des Studienprotokolls überlassen (s. § 1).</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>
§ 4 Intervention/ Vergleichsintervention	DRG	<p>Zu (1): Aufgrund der geringen körperlichen Belastung der Patientinnen durch eine MRgFUS-TUF kann die Behandlung mehrfach durchgeführt werden. Die DRG stimmt daher dem Plan zu, die Behandlung im Rahmen der Erprobungsstudie auf zwei Therapiesitzungen verteilen zu können. Zudem plädiert die DRG aber auch dafür, im Rahmen der Studie auch eine nicht a priori geplante zweite Therapiesitzung zuzulassen, wenn nach erster Behandlung nicht der gewünschte Therapieeffekt eingetreten sein sollte (Therapieversagen) und eine zweite Therapiesitzung nach anatomischen und technischen Gesichtspunkten aussichtsreich erscheint.</p>	<p>Eine wie vom Stellungnehmer vorgeschlagene nicht a priori geplante zweite Therapiesitzung ist durch die Regelungen der Erprobungs-Richtlinie sowie der zugehörigen Begründung nicht grundsätzlich ausgeschlossen. Es er-</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>

Richtlinienspezifische Auswertung				
Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		Da aus der Literatur bekannt ist, dass etwa 3-4 Monate nach Therapie die volle und mittelfristig zu erwartende Symptombesserung zu erwarten ist, sollte auch nach 4 Monaten noch über eine zweite Therapiesitzung entschieden werden können.	scheint aber notwendig, eine derartige ungeplante zweite Therapiesitzung, die laut Stellungnehmer nur dann durchgeführt werden soll „wenn nach erster Behandlung nicht der gewünschte Therapieeffekt eingetreten sein sollte (Therapieversagen)“, als Reintervention zu werten und entsprechend zu dokumentieren, um ein differenziertes Ergebnis zur Beurteilung der MRgFUS-TUF zu erlangen.	
		Zu (2): Adäquat	Der UA MB nimmt die Zustimmung zur Kenntnis.	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.
§ 5 Endpunkte	DRG	Zu (1): Adäquat Satz 3: Die Symptomschwere als ko-primärer Endpunkt ist sinnvoll. Die DRG weist in diesem Zusammenhang ausdrücklich darauf hin, dass eine Minderung des SSS nach UFS-QoL um ≥ 10 Punkte nach derzeitiger Literaturlage als Behandlungserfolg zu werten ist. Darauf muss bei der Definition der Endpunkte Rücksicht genommen werden.	Der UA MB nimmt die grundsätzliche Zustimmung zu Absatz 1 zur Kenntnis. Der G-BA geht nach derzeitiger Sachlage davon aus, dass – wie bei der Fallzahlplanung in den Tragenden Gründen dargelegt, eine Verbesserung von ≥ 25 Punkte des SSS bei der hier vorliegenden Patientenpopulation (Patientinnen mit einem SSS von mindesten 40 Punkten) als klinisch relevante Verbesserung der myombedingten Symptomatik zu werten ist. Grundlage dieser Annahme ist die Studie Harding 2008, die zeigte, dass Veränderungen des SSS von 24,8 – 31,5 von den Patientinnen als	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.

Richtlinienspezifische Auswertung				
Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
			Verbesserung empfunden wurde.	
		Zu (2): Die Erfassung von Schwangerschaften und Lebendgeburten nach Therapie erfordert eine sehr lange Nachbeobachtungszeit, die wahrscheinlich über die für die Symptomverbesserung notwendige Nachbeobachtungszeit hinausgehen wird. Auch wenn die Beantwortung der Frage nach posttherapeutischen Schwangerschaften außerordentlich wichtig und sehr interessant ist, sprengt deren langfristige Erfassung nach unserer Einschätzung den Rahmen dieser Erprobungsstudie. Andererseits sollten Schwangerschaften, die innerhalb des festgelegten Beobachtungszeitraums von beispielsweise 2 Jahren eintreten, bis zur Geburt nachverfolgt und erfasst werden.	Die Nachbeobachtungszeit der Erprobungsstudie ist – wie in § 6 der Erprobungs-Richtlinie definiert - nicht auf die Endpunkte zur Erfassung von Schwangerschaften und Lebendgeburten ausgerichtet. Wie vom Stellungnehmer korrekt angemerkt, sollen jedoch im Nachbeobachtungszeitraum die beobachteten Schwangerschaften und Lebendgeburten als sekundäre Endpunkte miterfasst werden.	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.
		Zu (3) Adäquat	Der UA MB nimmt die Zustimmung zu Absatz 3 zur Kenntnis.	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.
	InSightec/ Philips	<p>Im Fragebogen des G-BA zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Richtlinie auf Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms [MRg-FUS-TUF] (Beschluss vom 17. September 2015) wurde deutlich zwischen primären und sekundären Endpunkten unterschieden:</p> <p>Endpunkte</p> <p>(1) <i>Primärer Endpunkt ist die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten. Für die Erhebung dieses Endpunkts sind möglichst eindeutige Kriterien festzulegen.</i></p> <p>(2) <i>Als sekundäre Endpunkte sind jedenfalls die Rate an Patientinnen, die eine a priori als klinisch relevant zu definierende Verringerung im SSS des UFS-QoL erreichen, die Krankenhausverweildauer, Schmerz, unerwünschte Ereignisse, Anzahl an Reinterventionen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Anzahl von Schwangerschaften und Lebendgeburten zu erfassen.</i></p> <p>In unserem beantworteten Fragebogen vom 18. Dezember 2015 hatten wir diese Beschreibung der primären und der sekundären Endpunkte ausdrücklich bestätigt. Die Formulierung in den „Tragenden Gründen“ („Dieser Endpunkt wurde vom AS ebenfalls als möglicher Endpunkt vorgeschlagen.“) ist somit missverständlich,</p>	Die Festlegung des primären und ko-primären Endpunkts und die Durchführung einer hierarchisch angeordneten Hypothesentestung bedeutet im Zusammenhang dieser Erprobungs-Richtlinie, dass, sofern in einem ersten Schritt die Überlegenheit bezüglich der Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten gezeigt werden kann, in einem zweiten Schritt mindestens die Nicht-Unterlegenheit der MRg-FUS-TUF gegenüber der Vergleichsintervention bezüglich der SSS nachzuweisen ist. Durch diese hierarchische Anordnung ist	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.

Richtlinienspezifische Auswertung				
Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p>da wir uns als Antragssteller ausdrücklich der o.g. Unterteilung des G-BA bezüglich des primären und der sekundären Endpunkte angeschlossen hatten; ein ko-primärer Endpunkt wurde jedenfalls von uns bislang nicht vorgeschlagen oder bestätigt.</p> <p>Es ist somit nicht nachvollziehbar, aus welchen Gründen nunmehr die Begrifflichkeit eines ko-primären Endpunktes für die Symptomschwere anhand des SSS des UFS-QoL eingeführt wird und wie eine hierarchisch geordnete Hypothesentestung auszusehen hat. Die Figur des ko-primären Endpunktes ist im Übrigen auch nicht Bestandteil des aktuellen Methodenpapiers des IQWiG (Version 4.2).</p> <p>Die Beschreibung der Endpunkte sollte sich weiterhin an der o.g. Formulierung und Gliederung des G-BA orientieren.</p>	<p>sichergestellt, dass der Nicht-Unterlegenheitsnachweis (anhand Symptomschwere) nicht ohne vorherige, erfolgreiche Prüfung der Überlegenheit (anhand Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten) erfolgen kann. Die Erfüllung beider Kriterien ist aus Sicht des G-BA notwendig, um auf einen therapeutischen Nutzen der Methode schließen zu können.</p> <p>Bereits im Fragebogen des G-BA zur Einholung erster Einschätzungen im Rahmen der Beratungen zur Erprobungs-Richtlinie war in der dort definierten Fragestellung festgelegt, dass die Erprobungsstudie zur Beantwortung der Frage dienen soll, ob die MRgFUS-TUF im Vergleich zur Myomektomie ein weniger belastendes Therapieverfahren bei gleichzeitig ebenso guter Symptomlinderung darstellt. Dies wurde im Beschlussentwurf für das Stellungnahmeverfahren durch die Festlegung des primären und ko-primären Endpunkts entsprechend konkretisiert.</p> <p>Im Übrigen scheinen auch die Stellungnehmer die Einschätzung des G-BA zu teilen, dass im Rahmen der Erprobungsstudie die Nicht-Unterlegenheit bezüglich der Symptomschwere nachzuweisen</p>	

Richtlinienspezifische Auswertung				
Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
			<p>ist, da auch die in der Stellungnahme vorgeschlagene Fallzahlplanung auf die Nicht-Unterlegenheit der Symptomschwere ausgerichtet ist (s. u.).</p> <p>Die Argumentation, dass das aktuelle Methodenpapier des IQWiG nicht auf ko-primäre Endpunkte eingehe, greift nicht. Das Methodenpapier beschreibt die Vorgehensweisen des IQWiG primär mit Blick auf die Durchführung von Nutzenbewertungen und setzt sich nicht mit Studienplanungen auseinander, so dass darin keine Ausführungen zur Festlegung ko-primärer Endpunkte zu erwarten sind.</p> <p>Da die Antragsteller in ihrer Stellungnahme hier vortragen, dass sie in der Festlegung der Symptomschwere als ko-primärem Endpunkt keine Umsetzung Ihrer Vorschläge sehen, wird der entsprechende Hinweis in den Tragenden Gründen („Dieser Endpunkt wurde vom AS ebenfalls als möglicher Endpunkt vorgeschlagen.“) gestrichen.</p>	
		<p>Der G-BA schlägt weiter als einen der sekundären Endpunkte die Erfassung der Anzahl von Schwangerschaften und Lebendgeburten vor. Da in der vorliegenden Studie die Problematik nicht die der Behandlung einer möglichen Unfruchtbarkeit</p>	<p>Wie von den Stellungnehmern kor-</p>	

Richtlinienspezifische Auswertung				
Erp-RL	Inst./Or g.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p>ist, sollte dies kein (sekundärer) Endpunkt der Studie sein, sondern allenfalls eine Beobachtung. Diese würde sich lediglich auf den Verlauf und Ausgang von Schwangerschaften und Geburten während des Zeitraums der Studie beziehen. Dementsprechend hatten wir bereits in der Beantwortung des Fragebogens vorgetragen:</p> <p><i>„Die Erfassung der Anzahl von Schwangerschaften und Lebendgeburten wäre relevant, falls die Indikation zur Behandlung eine mögliche Unfruchtbarkeit wäre. Da die Indikation zur Behandlung in der skizzierten Erprobungsstudie aber uterusmyombezogene Symptome sind (erfasst durch den SSS des UFS-QoL) und die Studienpopulation sowohl Frauen mit abgeschlossener Familienplanung als auch Frauen mit Schwangerschaftswunsch einbezieht, sollte sich der Endpunkt auf den Verlauf und Ausgang von Schwangerschaften und Geburten während der definierten Nachbeobachtungszeit beziehen.“</i></p> <p>Eine durch diese Beobachtung möglicherweise verursachte Verlängerung der Nachbeobachtungszeit stünde demgegenüber in keinem Verhältnis zum primären Studienzweck.</p>	<p>rekt angemerkt, soll mit der Erprobungsstudie nicht der Nutzen der MRgFUS-TUF als fertilitätserhaltendes Therapieverfahren überprüft werden. Dem wird in der Definition der Nachbeobachtungszeit in § 6 Rechnung getragen, die nicht auf die fertilitätsbezogenen Parameter ausgerichtet werden soll.</p> <p>Dennoch scheint die Definition der Anzahl von Schwangerschaften und Lebendgeburten als sekundären Endpunkt geboten, um, - wie auch vom Stellungnehmer vorgebracht – die beobachteten Schwangerschaften und Lebendgeburten im Zeitraum der Studie zu erfassen.</p>	
§ 6 Studientyp/Beobachtungszeitraum	DRG	<p>Zu (1): Randomisierte, kontrollierte Studien sind der Standard für die wissenschaftliche Aufarbeitung zweier miteinander zu vergleichender Therapieverfahren. Gegenüber einer Randomisierung (Intervention vs. OP) der Patientinnen im Rahmen dieser Erprobungsstudie hat die DRG jedoch weiterhin große Bedenken und sieht im Festhalten an der Randomisierung die Gefahr des Scheiterns der Studie. Siehe dazu auch die Positionen der DKG und PatV. Die DRG hält eine solche aus folgenden Gründen für nicht sinnvoll:</p> <p>a) Zur Ausgangsposition: Die Randomisierung erfolgt selbstverständlich erst dann, wenn die Einschlusskriterien für die Studie erfüllt sind. Die Einschlusskriterien sind erst dann erfüllt, wenn u.a. nach einer diagnostischen, vorbereitenden MRT-Untersuchung die Patientin auch für eine MRgFUS-TUF in Frage kommt. Das setzt bei Patientinnen, die als OP-Kandidatinnen über die Gynäkologie in die Studie eingeschlossen werden sollen, einerseits voraus, dass durch den behandelnden Gynäkologen eine MRT indiziert wird. In der deutschen täglichen Praxis gibt es damit große Probleme. Das bedeutet andererseits, die Patientin weiß vor</p>	<p>Im Ergebnis der vorgetragenen Argumente zur Machbarkeit einer randomisiert kontrollierten Studie hält der G-BA an dem im Beschlussentwurf vorgegebenen Studiendesign fest. In den Tragenden Gründen werden ergänzende Erläuterungen zur Bedeutung des RCT für die Nutzenbewertung des G-BA eingefügt.</p> <p>Die gegebenen Hinweise zu möglichen Hindernissen bei der Durchführung eines RCT unterstreichen, dass eine umfassende und neutrale Aufklärung, die die Vor- und</p>	

Richtlinienspezifische Auswertung				
Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p>Studieneinschluss, dass sie grundsätzlich für eine MRgFUS-TUF geeignet ist. Der weit überwiegende Teil der Patientinnen mit symptomatischem Uterusmyom nach konservativ-medikamentösem Therapieversagen, bekommt in Deutschland eine OP angeboten - sei es in Form der Hysterektomie oder Myomektomie. Eben weil viele der prämenopausalen Patientinnen eine OP ablehnen, informieren sie sich selbstständig über andere, meist interventionelle Behandlungsmethoden. Weil in den verfügbaren Informationsmaterialien im Internet und einschlägigen Foren die MRgFUS-TUF zu Recht als schonendstes der verfügbaren interventionellen Verfahren beschrieben wird, entscheiden sich die Patientinnen dafür. Entsprechend hoch ist die Erwartungshaltung vieler Patientinnen in den Gesprächen im Vorfeld einer MRgFUS-TUF. Aus eigener Erfahrung können die Anwender der MRgFUS schildern, dass sich nur wenige Patientinnen dann doch für eine OP entscheiden, wenn eine MRgFUS nicht in Frage kommen sollte. Als Alternative kommt dann häufiger die Uterusarterienembolisation zum Tragen.</p> <p>b) Die Erfahrung zeigt, dass ein nicht unerheblicher Teil der operativ tätigen Gynäkologen bisher keinen Kontakt zur MRgFUS hatte und deswegen der Methode kritisch gegenüber steht. Man darf also spekulieren, dass nur sehr wenige Patientinnen von außerhalb von MRgFUS-Zentren oder deren Einzugsgebiet eingeschleust werden können. Daraus folgt, dass die Rekrutierung weit überwiegend aus MRgFUS-Zentren erfolgen wird, und zwar bei solchen Patientinnen, die zunächst hinsichtlich einer MRgFUS abgeklärt werden sollen.</p> <p>Entsprechend ist zu befürchten, dass die allermeisten Patientinnen, die die Einschlusskriterien erfüllen, einer Randomisierung nicht zustimmen werden, weil sie die OP vermeiden wollen. Oder sie stimmen zunächst einer Randomisierung zu, lehnen aber dann die OP ab, wenn sie in den OP-Arm der Studie randomisiert werden. Damit werden die beteiligten Zentren große Schwierigkeiten bekommen, die gewünschte Anzahl an Studienteilnehmerinnen zu rekrutieren. Zudem ist deswegen ein erheblicher systematischer Fehler zu erwarten, weil ein ausgewogenes Zahlenverhältnis zwischen MRgFUS und OP kaum denkbar ist. Eine echte randomisierte Studie läge dann nicht mehr vor.</p>	<p>Nachteile der zur Anwendung kommenden Verfahren unter Berücksichtigung des wissenschaftlichen Kenntnisstands darstellt, wichtig ist, um die Rekrutierung einer ausreichenden Zahl von Studienteilnehmerinnen zu ermöglichen. Da bereits bei der Konzipierung der Studie wirksame Maßnahmen zur Sicherstellung der Rekrutierung berücksichtigt und aufgenommen werden sollen, wird die Regelung in § 6 Absatz 1 entsprechend ergänzt.</p> <p>Zudem soll den Bedenken der Stellungnehmer hinsichtlich der Machbarkeit des RCT dahingehend Rechnung getragen werden, dass der Rekrutierungsverlauf zu einem geeigneten Zeitpunkt eine Bewertung erfahren soll und der G-BA dann über etwaige Konsequenzen für die weitere Studierendurchführung entscheidet.</p> <p>Votum der PatV: Im Ergebnis der vorgetragenen Argumente zur Machbarkeit einer randomisiert kontrollierten Studie hält der G-BA an dem im Beschlussentwurf vorgegebenen Studiendesign fest. Die gegebenen Hinweise zu möglichen Hin-</p>	<p>Im Beschlussentwurf wird § 6 Absatz 1 wie folgt neu gefasst:</p> <p>“1Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen. 2Im Studienkonzept sind wirksame Maßnahmen für <u>eine erfolgreiche Rekrutierung</u> zu benennen. 3Darüber hinaus ist im Studienkonzept ein geeigneter Zeitpunkt nach Anlaufen der Studie festzulegen, an dem der Rekrutierungsverlauf eine Bewertung erfährt.</p>

Richtlinienspezifische Auswertung				
Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
			<p>dernissen bei der Durchführung eines RCT unterstreichen, dass eine umfassende und neutrale Aufklärung, die die Vor- und Nachteile der zur Anwendung kommenden Verfahren unter Berücksichtigung des wissenschaftlichen Kenntnisstands darstellt, wichtig ist, um die Rekrutierung einer ausreichenden Zahl von Studienteilnehmerinnen zu ermöglichen. Da bereits bei der Konzipierung der Studie wirksame Maßnahmen zur Sicherstellung der Rekrutierung berücksichtigt und aufgenommen werden sollen, wird die Regelung in § 6 Absatz 1 entsprechend ergänzt.</p> <p>Zudem soll den Bedenken der Stellungnehmer hinsichtlich der Machbarkeit des RCT dahingehend Rechnung getragen werden, dass der Rekrutierungsverlauf zu einem geeigneten Zeitpunkt eine Bewertung erfahren soll.</p>	
		Satz 2: Die multizentrische Studiendurchführung ist selbstverständlich.	Der UA MB nimmt diesen Aspekt zur Kenntnis.	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.
		(2) und (3): Adäquat.	Der UA MB nimmt die Zustimmung zu Absatz 2 und 3 zur Kenntnis.	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.

Richtlinienspezifische Auswertung				
Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
	InSightec/ Philips	<p>Satz 1 sollte folgendermaßen umformuliert werden: „Bei der Erprobungsstudie soll es sich nach Möglichkeit um eine randomisierte, in jedem Fall aber kontrollierte Studie handeln.“</p> <p>Wir erachten eine strikte Randomisierung - wie jetzt im Richtlinienentwurf gefordert - als verunmöglichend für eine erfolgreiche Rekrutierung von Patientinnen und die Durchführung der Erprobungsstudie für die Studie. Hierzu wurde sowohl im Antrag als auch in der Beantwortung des Fragebogens hinreichend vorgetragen. Ebenso sind entsprechende Vorträge in der Fragebogen-Auswertung, die diesen Aspekt untermauern, von Stellungnahme berechtigten Organisationen oder Personen zu berücksichtigen.</p> <p>Insoweit wird der Position von DKG und PatV („Tragende Gründe“, Abschnitt 2.7) Rechnung zu tragen sein, dass „zur Erreichung einer hinreichenden Rekrutierung für erforderlich erachtet (wird, d.V.), ein Studiendesign zu wählen, das die Präferenzen hinsichtlich Behandlung im Rahmen der randomisierten Zuteilung berücksichtigt.“</p> <p>Ebenfalls nicht unberücksichtigt bleiben, sollte die Position der zu erwartenden direkt beteiligten Studienzentren. Unserer Einschätzung nach stehen diese einer strikten Randomisierung ebenfalls sehr kritisch gegenüber und könnten sich u.U. einer Erprobung verschließen. Es wird zu diskutieren sein, ob es möglich ist, eine Rekrutierung auch außerhalb derjenigen Zentren durchzuführen, die bereits die MRgFUS-TUF-Methode anwenden und ihren Patientinnen anbieten (Myom-Zentren).</p>	<p>Die hier vorgetragenen Argumente sind bereits in der Auswertung der Stellungnahme der DRG zur Durchführbarkeit einer randomisiert kontrollierten Studie positionsspezifisch gewürdigt.</p>	<p>Die aus den positionsspezifischen Würdigungen der Argumente zur Frage der Durchführbarkeit einer randomisiert kontrollierten Studie resultierenden Auswirkungen auf den Beschlussentwurf sind bereits im Rahmen der Würdigung der Stellungnahme der DRG benannt.</p>
		<p>Zu Abs. (3): Der Beschlussentwurf selber regelt in §3 lediglich: „Bei Studieneinschluss sind insbesondere die Ausgangswerte der Endpunktparameter und die Charakteristika der Patientenpopulation zu erfassen.“. Demgegenüber wird in den „Tragenden Gründen“ formuliert: „In Absatz 3 ist festgelegt, dass eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit zu gewährleisten ist, um eine Aussage über eine hinreichende Langzeitwirkung der Intervention zu ermöglichen.“</p> <p>Der Bezug zur Formulierung des Beschlusses selber erschließt sich nicht. Soweit in den „Tragenden Gründen“ die Positionen der DKG, KBV, PatV gegenüber dem GKV-SV dargestellt werden, scheinen die dargelegten Positionen der verschiede-</p>	<p>Die Stellungnehmer merken an, dass sich für die Ausführungen in den Tragenden Gründen zur ausreichend langen Nachbeobachtungszeit kein Bezug zu dem Beschlussentwurf erschließen lässt. Der UA MB geht davon aus, dass hier ein Missverständnis vorliegt. Im Beschlussentwurf sind hinsichtlich der Nachbeobachtungszeit in</p>	<p>In § 6 Abs. 3 wird in der Position des GKV-SV Satz 3 („Die Nachbeobachtungszeit soll mindestens ein Jahr betragen.“) gestrichen.</p> <p>KBV, DKG und PatV schließen sich der Position des GKV-SV an.</p>

Richtlinienspezifische Auswertung				
Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p>nen Parteien aber nicht wirklich auseinander zu liegen. Es ist klar, dass eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit zu gewährleisten ist, um so eine Aussage über eine hinreichende Langzeitwirkung der Intervention hinsichtlich der primären Endpunkte zu ermöglichen. Realistisch betrachtet sollte dies ein Jahr sein. Diese Nachbeobachtungszeit hat sich auch in der Literatur etabliert, Anderes wäre im internationalen Vergleich nicht akzeptabel und würde die Akzeptanz der Studienergebnisse in wissenschaftlichen Kreisen gefährden. Hierzu hatten wir in der Beantwortung des Fragebogens bereits ausreichend vorgetragen:</p> <p>„Entsprechend bildet eine Verringerung des SSS um weniger als 10 Punkte zur Nachbeobachtung nach 12 Monaten ein Behandlungsversagen ab. Dieser Schwellenwert findet sich in der Literatur erklärt, hat sich seitdem etabliert und ist allgemein anerkannt. Die Erprobungsstudie sollte mit diesen etablierten Kriterien arbeiten.“</p> <p>Innerhalb eines Jahres müssen auch notwendige Re-Interventionen (GKV-SV) hinreichend erfasst sein, denn bei einem längeren Zeitraum ist nicht mehr sicher abzugrenzen, ob es sich bei dem Beschwerden verursachenden Myom um ein Rezidiv oder ein neues Myom handelt.</p>	<p>§ 6 Absatz 3 Satz 2 (und 3) Regelungen in zwei getrennten Positionen dargestellt, auf die sich die Ausführungen in den Tragenden Gründen beziehen. Während die eine Position (DKG, KBV, PatV) die Laufzeit der Studie auf die primären Endpunkte ausrichtet, fordert die andere Position (GKV-SV) für die Nachbeobachtungszeit zusätzlich eine Mindestdauer von einem Jahr sowie die Ausrichtung auch auf die erforderlichen Reinterventionen.</p> <p>Im Rahmen der Auswertung der Stellungnahmen schließen sich DKG, KBV und PatV der Position des GKV-SV an, wobei die Mindestdauer von einem Jahr für die Nachbeobachtungszeit nicht mehr gefordert wird. Stattdessen werden weitere Hinweise zur Festlegung der Nachbeobachtungszeit in den Tragenden Gründen gegeben.</p>	
§ 7 Anforderungen an die Qualität	DRG	Adäquat.	Der UA MB nimmt die Zustimmung zur Kenntnis.	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.
	InSightec/ Philips	In Absatz 1 wird postuliert, dass „in jedem Studienzentrum die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.“ Sollte es sich bei der Erarbeitung des endgültigen Studiendesigns als erforderlich erweisen, dass neben den die MRgFUS-TUF-Methode anbietenden Kliniken andere Kliniken (Myom-Zentren) für die Rekrutierung als Studienzentren aktiviert werden müssten, würde dieser	Es würde ein Missverständnis vorliegen, wenn die Stellungnehmer davon ausgingen, dass Kliniken, die nur eine der beiden Studieninterventionen anbieten, sich nicht	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.

Richtlinienspezifische Auswertung				
Erp-RL	Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
		<p>Satz ein solches Vorgehen verunmöglichen (da nur mit MRgFUS behandelnde Kliniken auch selber randomisieren könnten – s.o.). In diesem Zusammenhang ist die in den TrGr Abs. 2.7 angeführte Möglichkeit, „dass zwei Leistungserbringer in geeigneter geografischer Nähe zueinander sich zu einem Studienzentrum zusammenschließen, um so im Rahmen der Studie die erforderlichen zwei Therapiemethoden gemeinsam anbieten zu können“ sicher zu begrüßen. Jedoch sollte auch die Möglichkeit offen gehalten werden, dass Kliniken die nur eine der beiden Methoden anbieten können sich an der Studie beteiligen können.</p>	<p>an der Studie beteiligen könnten. Durch die Ausführungen in den Tragenden Gründen soll erläutert werden, dass ein Studienzentrum sich auch aus zwei Kliniken zusammensetzen kann. Hierbei ist es unerheblich, ob eine der beiden Kliniken nur Myomektomien durchführen kann, solange die zwei Kliniken zusammen gewährleisten, dass Behandlungen sowohl mittels Myomektomie als auch mit MRgFUS-TUF erfolgen können. Hierbei ist eine geeignete geografische Nähe der Kliniken von Bedeutung, um die Rekrutierung der Patientinnen zu optimieren.</p>	

Nicht-richtlinienspezifische Auswertung			
Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
InSightec/ Philips	<p>Zu TrGr Abs. 3 Würdigung der Stellungnahmen</p> <p>Aus dem Verfahrensablauf, wie im Entwurf der Tragenden Gründen dargestellt, ergibt sich, dass die „Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen“ erst nach der Anhörung erfolgt. Wir gehen davon aus, dass hiermit impliziert ist, dass auch die Veröffentlichung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen erst dann erfolgen wird.</p> <p>In der Verfahrensordnung ist in §12 Abs. 3 Satz 4 festgelegt: „Die mündliche Stellungnahme bedarf keiner gesonderten Auswertung, soweit sie Inhalte der abgegebenen schriftlichen Stellungnahmen wiederholt. Sie dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.“</p> <p>Es kann dem Antragsteller im §137e-Verfahren nicht zugemutet werden, im Rahmen der Anhörung möglicher Weise erstmals von Positionen anderer stellungnahmeberechtigten Organisationen oder Personen zu erfahren, die ggf. seiner vorgetragenen Position entgegen stehen und hierauf ohne weitere Vorbereitung (Literaturrecherche etc.) reagieren zu müssen. Dies insbesondere, wenn „nur“ Fragen geklärt werden sollten, die sich aus abgegebenen Stellungnahmen anderer Organisationen oder Personen ergeben haben. Mit besonderem Blick auf die Erneuerung der Finanzierungszusage, die in engem zeitlichen Zusammenhang mit diesem Zwischenverfahren abgewickelt werden muss, ist eine komplette Offenlegung der eingereichten schriftlichen Stellungnahmen an den/die Antragsteller in ausreichend zeitlichem Abstand vor der Anhörung zwingend geboten. Die Anhörung darf nicht von inhaltlichen Überraschungen für den Antragsteller geprägt sein.</p>	<p>Das Anliegen der Stellungnehmer/Antragsteller zur Bekanntgabe der Stellungnahmen vor der Anhörung ist nicht Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens.</p> <p>Der G-BA wird sich jedoch im Rahmen der Vorbereitung der mündlichen Anhörung mit dem vorgetragenen Anliegen auseinandersetzen.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>
	<p>Zu TrGr Abs. 5 Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 S. 4 VerFO</p> <p>In diesem Teil sehen wir die bereits von uns vorgetragene Argumentation in keiner Weise inhaltlich berücksichtigt:</p> <p>Die Veränderung des SSS-Wertes im Vergleich zum Basiswert in Höhe von „etwa“ (!) 25 Punkten, wie vom G-BA vorgeschlagen, ist nicht sachgerecht und praktikabel. Nach Spies et al. (Referenz siehe unsere Einschätzung vom 17.12.2015 bzw. 18.12.2015, Anlage zu diesen Schreiben) ist der durchschnittliche SSS-UFS –QOL Wert bei Frauen ohne Myome 22.5. Eine Verringerung von 25 Punkten gegenüber dem Basiswert von 40 Punkten auf 15 Punkte liegt unter dem Wert, der für normale prämenopausale Frauen vorliegt, die keine Myome vorweisen, ist daher unrealistisch und wissenschaftlich nicht begründbar.</p> <p>Auch die Annahmen zum erwarteten Effekt halten einer genaueren Überprüfung nicht stand. Wir</p>	<p>Der G-BA hat die Fallzahlplanung unter Berücksichtigung aller eingegangenen Einschätzungen ausführlich abgewogen und im Ergebnis dieser Abwägung auf andere als die von den Stellungnehmern hier angegebenen Grundlagen gestützt.</p> <p>Der Argumentation der Stellungnehmer ist entgegenzuhalten, dass in der genannten Quelle (Spies 2002) die Gruppe der Frauen mit Myom offenbar nicht der entspricht, auf die sich</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>

Nicht-richtlinienspezifische Auswertung			
Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
	<p>haben in unserer ersten Einschätzung dezidiert vorgetragen und sehen unseren Vortrag in keiner Weise berücksichtigt:</p> <p>„Für den Primären Endpunkt - Test auf Überlegenheit: Mit der Annahme einer Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten von 3 +/-2 Tagen für die MRgFUS-TUF und 10 +/- 6 Tagen für die Myomektomie ergibt sich in einer time-to-event Analyse mit einer Power von $1-\beta = 90\%$, einem zweiseitigen $\alpha = 5\%$ und einem HazardRatio der Interventionsgruppe zur Vergleichsgruppe von 0.6, mit einer Verlustrate von 10 % in der Nachverfolgung eine Fallzahl von je 96 Patientinnen pro Studiengruppe, gesamt 192 Patientinnen (Teststatistik: Logrank Test). Ein Hazard Ratio von 0.6 bedeutet hier, dass Patientinnen aus der Vergleichsgruppe etwa 1.7 mal so lange zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten brauchen wie Patientinnen aus der Interventionsgruppe. Hierbei wird berücksichtigt, dass die Rückkehr zu normalen Aktivitäten, speziell die Rückkehr zum Arbeitsplatz neben physischen Faktoren oft auch von sozialen und ökonomischen Faktoren abhängen und das Ergebnis von der obigen Annahme ab-weichen kann.</p> <p>Für den Sekundären Endpunkt – Test auf nicht-Unterlegenheit: Mit der Annahme einer Erfolgsrate von 70 % der MRgFUS-TUF Patientinnen und 90 % der Myomektomiepatientinnen für das Erreichen einer Verbesserung von 10 Punkten des SSS ergibt sich eine Fallzahlplanung für eine Nichtunterlegenheitsschwelle von 50 Prozentpunkten zu einem einseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ und einer Power von $1-\beta = 90\%$ sowie einer Verlustrate von 10 % in der Nachverfolgung von 144 Patientinnen (Test-statistik: Z-Test).</p> <p>Zusammenfassend ist festzustellen, dass mit 150-200 Patientinnen sowohl für den primären als auch für den sekundären Endpunkt eine statistisch signifikante Aussage der Studie zur Bewertung der MRgFUS-TUF im Vergleich zur Myomektomie zu erwarten ist.“</p> <p>In diesem Zusammenhang erscheint auch die Formulierung in den „Tragenden Gründen“ nicht akzeptabel: „Die Fallzahlplanung 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.“</p> <p>Gemäß Anlage IV zum 2. Kapitel VerfO (Kostenordnung für § 137e Absatz 6 SGB V) §6 Abs. 1 gilt: „Vor Beschluss der Erprobungs-Richtlinie nach 2. Kapitel § 22 VerfO sind die abgegebenen Erklärungen nach § 4 auf Grundlage des Beschlussentwurfs der Erprobungs-Richtlinie, der Schätzungen zu den Studienkosten und den Angaben zur Kostenübernahme nach 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerfO von den beteiligten Unternehmen zu erneuern und damit die Verpflichtung zu übernehmen, eine Finanzierungsvereinbarung nach § 8 auf dieser Grundlage abzuschließen (Kostenübernahme-</p>	<p>die Erprobungs-Richtlinie bezieht. Die bei Spies untersuchte Gruppe beinhaltet rund ein Viertel Frauen mit einem sehr geringen SSS-Wert (23,5, also eher geringer Symptomatik), entsprechend niedrig ist der Durchschnitt der dortigen Gesamtpopulation (44,0). Die relevante Population sind jedoch Frauen mit einem SSS von mindestens 40. Die Studie Harding 2008, die vom G-BA für die Fallzahlplanung herangezogen wurde (mittlerer Baseline-SSS: 61,5), zeigte, dass Veränderungen des SSS von 24,8 – 31,5 als Verbesserung empfunden wurden. Insofern erscheint der vom G-BA gewählte Wert von ≥ 25 Punkten adäquat.</p> <p>Die Studie von Spies scheint zudem nicht geeignet, einen Schwellenwert des SSS für eine klinisch relevante Verbesserung der Symptomatik zu ermitteln, da keine intraindividuellen Veränderungen im SSS erfasst wurden, sondern die Unterschiede im SSS zwischen Frauen mit und ohne Myome.</p> <p>Der Verweis auf die Studie von Hindley 2004 als Begründung für eine Veränderung von 10 Punkten im SSS als klinisch relevanter Schwellenwert kann nicht gefolgt werden, da in der Studie keine Begründung für diesen Schwellenwert enthalten ist. Vielmehr</p>	

Nicht-richtlinienspezifische Auswertung			
Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
	<p>erklärung). Das Unternehmen erklärt zugleich die Übernahme der Kosten des Studienprotokolls gemäß § 7.“</p> <p>§ 22 Absatz 2 Satz 4 VerfO führt weiter aus:</p> <p>“Die beschlussbegleitenden Informationen sollen eine auf Grundlage der Eckpunkte nachvollziehbare Schätzung der Studienkosten und Angaben zur Kostenübernahme nach § 27 enthalten.“</p> <p>INSIGHTEC/Philips ist bereit zur Mitfinanzierung einer Studie mit bis zu 200 Patientinnen und dem von uns abgeschätzten Rahmen für studienspezifische Mehraufwendungen pro Patient. Ein Szenario mit 650 oder mehr Patientinnen halten wir, abgesehen von den zu erwartenden Kosten auch von der Dauer zur Durchführung nicht für praktikabel, zumal MRgFUS-TUF nicht flächendeckend in beliebig vielen Zentren in Deutschland zur Verfügung steht und die Rekrutierung aufgrund dieser Tatsache ohnehin, auch ohne Randomisierung, nicht unbedingt zügig erfolgen kann.</p> <p>Einer Richtlinie, die eine Kostenspanne und damit Unsicherheit vom €0.4Mio. – €2.0Mio., also einem Faktor fünf (!) beinhaltet, kann/wird INSIGHTEC/PHILIPS nicht zustimmen. Darüber hinaus wäre hierbei das Wirtschaftlichkeitsgebot, welches gemäß § 1 Satz 4 bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten ist, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvisiten und der Qualitätssicherung) ergeben, nicht eingehalten.</p>	<p>zeigte Hindley in dieser Untersuchung, dass bei den mit MRgFUS-TUF behandelten Patientinnen im Mittel eine Reduktion von 27,3 Punkten (Spannweite der Veränderung +18,75 bis -81,25 Punkte) im SSS erreicht werden konnte. Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass zum Zeitpunkt der Untersuchung – entsprechend der damaligen Zulassung – rigidere Grenzen für das maximal zu behandelnde Myomvolumen galten. Vor diesem Hintergrund erscheint eine Reduktion um 25 Punkte im SSS bei Durchführung der MRgFUS-TUF nach aktuellen Kriterien realistisch erreichbar zu sein.</p> <p>Der G-BA nimmt die weiteren Ausführungen zur Fallzahlplanung und den Studienkosten zur Kenntnis. Nach abschließender Beratung der Erprobungs-Richtlinie wurde die Fallzahlplanung und Schätzung der Studienkosten in den Tragenden Gründen angepasst.</p>	
	<p>Finanzierung der Regelleistung MRgFUS-TUF während des Erprobungszeitraums</p> <p>Die Methode der Zerstörung von erkranktem Uterusgewebe mittels fokussierten Ultraschalles unter MRT-Kontrolle (MRgFUS-TUF) ist in deutschen Krankenhäusern bisher nicht in die Regelversorgung eingeführt und wird nicht als Regelleistung vergütet. Es ist bekannt, dass an zwei Krankenhäusern die Methode im Rahmen von Verträgen nach §140a ff. SGB V bereits erbracht und entsprechend auskömmlich vergütet wird. Diese Häuser sind aber keine InEK-Kalkulationshäuser – dementsprechend liegen keine ausreichenden Kostenkalkulationsdaten zur Methode vor.</p> <p>Der G-BA hat für diese Methode mit der Einleitung des Beratungsverfahrens für eine Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V am 17. September 2015 die Bedingungen für eine Charakterisierung</p>	<p>Der UA MB nimmt die Ausführungen zur Kenntnis Die Festlegung zur Vergütung der MRgFUS-TUF im Rahmen der Erprobung ist jedoch nicht Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens</p> <p>Dem Anliegen der Stellungnehmer kann der G-BA nicht entsprechen, da der G-BA keine Entscheidungsbefug-</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>

Nicht-richtlinienspezifische Auswertung			
Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
	<p>dieser Methode im Sinne des SGB V als „neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode“ erfüllt. Es ist für die Rekrutierung von Studienzentren im Rahmen der Erprobungsstudie zwingend erforderlich, dass zeitnah eine Regelvergütung für alle Patientinnen bei Anwendung der Methode erreicht werden kann, da eine Erprobung nicht auf die an der Integrationsversorgung beteiligten gesetzlichen Krankenkassen beschränkt werden darf.</p> <p>Das InEK hat die von Krankenhäusern hierzu gestellten NUB Anträge aber dahingehend beschieden, dass es in die Liste der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2016 folgende Positionen aufgenommen hat</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nr. 331 - MR-gesteuerte fokussierte Ultraschallchirurgie (MRgFUS) - Status 2 - 9 antragstellende Krankenhäuser <p>Und</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nr. 510 - Fokussierter Ultraschall zur Myombehandlung - Status 2 - 1 antragstellendes Krankenhaus. <p>Der §137e Abs.1 SGB V regelt: „Aufgrund der Richtlinie wird die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode in einem befristeten Zeitraum im Rahmen der Krankenbehandlung oder der Früherkennung zulasten der Krankenkassen erbracht.“ Dies wird erweitert bzw. konkretisiert durch Abs. 4: „Kommt für eine neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethode, die mit pauschalierten Pflegesätzen nach § 17 Absatz 1a des Krankenhausfinanzierungsgesetzes noch nicht sachgerecht vergütet werden kann, eine sich auf den gesamten Erprobungszeitraum beziehende Vereinbarung nach § 6 Absatz 2 Satz 1 des Krankenhausentgeltgesetzes oder nach § 6 Absatz 2 Satz 1 der Bundespflegesatzverordnung nicht innerhalb von drei Monaten nach Erteilung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses nach Absatz 5 zustande, wird ihr Inhalt durch die Schiedsstelle nach § 13 des Krankenhausentgeltgesetzes oder nach § 13 der Bundespflegesatzverordnung festgelegt.“</p> <p>Es erscheint mit den vom G-BA selbst publizierten Fristigkeiten für die Gewinnung einer unabhängigen wissenschaftliche Institution (8-10 Monate)¹ ratsam, einer solchen weiteren Verzögerung der Erprobungsstudie bereits durch entsprechende Hinweise in der Richtlinie möglichst entgegen zu treten.</p>	<p>nis bezüglich der hier angesprochenen Vergütungsfragen hat.</p> <p>Das Nähere zur Festlegung der Vergütung der erbrachten und verordneten Leistungen im Rahmen der Erprobung und der an diesem Prozess Beteiligten ist im § 137e Abs. 4 SGB V geregelt.</p>	
DRG	<p>Einleitung: Die MRgFUS-TUF ist eine klinisch bewährte und erfolgreich angewendete Methode mit wissenschaft-</p>	<p>Der UA MB nimmt die einleitenden Ausführungen zur Kenntnis. Die in der Zusammenfassung genannten Aspekte wurden in der vorgenannten</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen</p>

Nicht-richtlinienspezifische Auswertung			
Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
	<p>lich belegtem Nutzen und sehr hohem Sicherheitsprofil. Das Anfang 2015 von fachkundigen deutschen, österreichischen und Schweizer Gynäkologen und Radiologen publizierte Konsensuspapier belegt die positive, aber auch kritisch abwägende Wahrnehmung der Methode im deutschsprachigen Raum. Daher begrüßt und unterstützt die DRG ausdrücklich den nächsten Schritt der Richtlinie auf Erprobung des G-BA, da sie weiterhin davon überzeugt ist, dass die Methode es wert ist, innerhalb eines solchen Verfahrens geprüft zu werden. Nach Ansicht der DRG und der innerhalb der Gesellschaft mit der Methode betrauten Mitglieder erfüllt die MRgFUS-TUF die Anforderungen, in den Leistungskatalog der GKV aufgenommen zu werden</p> <p>Zusammenfassung:</p> <p>Die Deutsche Röntgengesellschaft begrüßt ausdrücklich das Verfahren des G-BA zur Erprobungs-Richtlinie MRgFUS-TUF, da sie die MRgFUS-TUF für eine klinisch etablierte, wirksame und sichere Methode hält, die nach Auffassung der Experten innerhalb der Gesellschaft aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen Belege und eigenen Erfahrungen in den GKV-Gegenstandskatalog gehört. Entsprechend ist die DRG gerne bereit, das weitere Verfahren mit der Expertise ihrer Mitglieder zu unterstützen - damit spricht sie auch für die Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DEGIR). Zwei Aspekte des Beschlussentwurfs erscheinen der DRG besonders wichtig und beachtenswert hinsichtlich der Planung des Studiendesigns und nach der ersten Stellungnahme noch nicht ausreichend gewürdigt:</p> <p>1.) Das Festhalten an der Randomisierung wird aus den o.g. Gründen sehr kritisch gesehen und birgt u.E. das Risiko des Scheiterns der Studie. Um dem Rechnung zu tragen, gleichzeitig aber den höchsten wissenschaftlichen Anforderungen an eine Vergleichsstudie zu entsprechen, ist der Studientyp entsprechend anzupassen. Dabei sei versichert, dass die DRG den Vergleich der MRgFUS-TUF mit der OP nicht scheut! Es geht vielmehr um die Durchführbarkeit und Erfolgsaussicht der Studie. 2.) Bei der wünschenswerten Definition der Symptomschwere als ko-primären Endpunkt, die die DRG ausdrücklich begrüßt, ist zu bedenken, dass schon eine Besserung des SSS von ≥ 10 nach Literaturlage als Therapieerfolg zu werten ist. Dies ist aus unserer Sicht relevant für die faire Bewertung der beiden Verfahren.</p>	richtlinienspezifischen Auswertung berücksichtigt.	gen vorzunehmen.
DGPFG	<p>Die DGPFG befürwortet den Beschluss-Entwurf:</p> <p>Wir halten die Erprobung dieses Verfahrens "Magnetresonanztomographie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms" für sehr wichtig und begrüßen die geplante Studie.</p>	Der UA MB nimmt die Zustimmung zur Kenntnis.	Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.

Nicht-richtlinienspezifische Auswertung			
Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)
DEGUM	<p>Operative Enukleation und Hysterektomie sind bis heute die am meisten durchgeführten Verfahren zur Myombehandlung, wobei über eine optimale Therapie Kontroversen bestehen. Etablierte (nicht-operative) Behandlungsmöglichkeiten wie die Uterusarterienembolisation (UAE) oder die relativ neue Therapie mit fokussiertem Ultraschall (MRgFUS/HIFUS) sollten bei der Therapieberatung der betroffenen Patientinnen Beachtung finden. Insbesondere die Einführung der UAE hat zu einer weiteren Individualisierung der Behandlungsmöglichkeiten beim symptomatischen Uterus myomatosus und zur Belebung der interdisziplinären Zusammenarbeit im Interesse der Patientinnen beigetragen. Zur Behandlung mit MRgFUS wurden bisher international nur wenige Studien, darunter vor allem Verlaufsbeobachtungen ohne Kontrollkollektiv, durchgeführt. Die myombedingten Beschwerden haben sich, jeweils einige Monate nach der MRgFUS-Therapie, relevant verbessert. Die Patientinnen berichteten über nicht bis wenig beeinträchtigende unerwünschte Ereignisse /Nebenwirkungen im Verlauf bzw. nach der der Behandlung. Die Reinterventionsrate betrug 15-20%.</p> <p>MRgFUS ist als eine interessante, prinzipiell auch ambulant durchführbare, aber technisch aufwändige und nur für ein selektioniertes Myom-Patientinnenkollektiv geeignete Therapieoption anzusehen. Die derzeitige Studienlage und Erfahrungen internationaler Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass dem Verfahren bei großen Myomen, retroflektiertem Uterus oder Hinterwand- bzw. Cervixmyomen technische Grenzen gesetzt sind.</p> <p>Die vorliegende Studie ist inhaltlich und hinsichtlich der Zielkriterien ausgereift, so dass das Erprobungsverfahren zur Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung von Uterusmyomen (MRgFUS-TUF) positiv unterstützt wird, da hier auch der dringend notwendige Vergleich zwischen MRgFUS und operativem Vorgehen erfolgt.</p>	<p>Der UA MB nimmt die Ausführungen zur Kenntnis.</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>
Chongqing Haifu Medical	<p>Der hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU) ist ein innovatives nicht invasives Tumorablationsverfahren. Bei der HIFU-Therapie werden Schallwellen durch einen Transducer in einem scharf begrenzten Fokus appliziert, die Schallwellen werden im Ziel absorbiert und in Wärme umgewandelt, das Gewebe wird durch thermische (Hitze von bis zu 90°) und mechanische Effekte (Kavitation) zerstört, ohne das umliegende Gewebe zu schädigen. Prinzipiell muss bei HIFU-Geräten zwischen mit MR-gesteuerter (MRgHIFU) und solchen mit ultraschallgesteuerter (USgHIFU) Bildgebung und Kontrolle des Ablationsergebnisses unterschieden werden (Tabelle 1). Während mit der MRT eine sehr gute anatomische Auflösung erreicht werden kann, ist die zeitliche Auflösung vergleichsweise gering. Im Gegensatz hierzu ist mit diagnostischem Ultraschall eine Echtzeitbildung („real time“) möglich. Bei dem HIFU Gerät Model JC von der Firma Chongqing Haifu Medical Technology Co. Ltd. wird der hoch-energetische Ultraschall sonographisch gesteuert appliziert. Diagnostischer, wie therapeutischer,</p>	<p>Die Aspekte der Stellungnahme beziehen sich auf die ultraschallgesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie.</p> <p>Die Erprobungs-Richtlinie bezieht sich jedoch auf die magnetresonanztomographie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie. Nur für diese liegt ein positiver Potenzialbescheid des Gemeinsamen Bundesausschusses vor, der die rechtliche</p>	<p>Im Beschlussentwurf sind keine Änderungen vorzunehmen.</p>

Nicht-richtlinienspezifische Auswertung																					
Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)																		
	<p>scher Ultraschall erfolgen mittels desselben Transducers. Der USgHIFU System, mit einer Arbeitsfrequenz von 0.8 -2.4MHz und einem flexiblen 20 cm Durchmesser Transducer ermöglicht eine Maximalleistung von 25.000 W/cm² im Fokus. Dies erlaubt weniger Reinterventionen sowie kürzere Therapiezeiten im Vergleich zu MRgHIFU Systemen. (1)</p> <p>Grundvoraussetzung der hochfokussierten Ultraschall-Therapie ist eine genaue Zielführung sowohl bei MRg- oder USgHIFU Systemen. Die Zielführung besteht dabei nicht nur in der initialen Lokalisation des zu therapierenden Bezirks, sondern auch in der Kompensation von Atemexkursionen und Bewegungen während des Eingriffs. MRT-gesteuerte Geräte sind aufgrund der weitgehend fehlenden „real-time“ Bildgebung bisher nicht für den Einsatz im Bereich der parenchymatösen Oberbauchorgane geeignet. Hier liegt der Hauptvorteil von Ultraschall-gesteuerten Geräten mit denen eine Echtzeit- ("real-time"-) Bildgebung und -Fokussierung möglich ist. Da der hochfokussierte Ultraschall prinzipiell den gleichen Gesetzen unterliegt wie der diagnostische Ultraschall, ist mit diesem zudem eine zuverlässigere Zielführung als mittels MRT möglich: kann ein Ziel nicht mit dem diagnostischen Ultraschall dargestellt werden, ist es unwahrscheinlich, dass dieses mit der hochfokussierten Ultraschall-Technik erreicht werden kann. Der USgHIFU System hat das größer zugelassene Behandlungsspektrum im Vergleich zu MRT-gesteuerten Geräten. Noch ein Vorteil bei der USgHIFU System besteht bei der Lagerung der Patienten. Da die Transducer-Einheit sich nicht im Bereich von einer Gantry befindet, ermöglicht dies dem Arzt eine einfachere Lagerung der Patienten und für Patienten mit Klaustrophobie eine angenehmere und freundlichere Behandlung.</p>	<p>Grundlage für die Beratungen zu einer Erprobungs-Richtlinie darstellt. Der Stellungnehmer liefert keine relevanten Erkenntnisse, die eine Änderung des Beschlussentwurfs notwendig machen.</p>																			
	<p>Tabelle 1 Unterschiede zwischen MR- und US-gesteuerten HIFU Systemen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>USgHIFU</th> <th>MRgHIFU</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bildgebung</td> <td>hohe zeitliche Auflösung (Echtzeit)</td> <td>gute anatomische Auflösung</td> </tr> <tr> <td>Transducer</td> <td>größer</td> <td>kleiner</td> </tr> <tr> <td>Schallintensität</td> <td>höher</td> <td>niedriger</td> </tr> <tr> <td>Monitoring</td> <td>Grauwertänderungen</td> <td>Temperaturmapping</td> </tr> <tr> <td>Bewegungsartefakte</td> <td>weniger anfällig</td> <td>anfällig</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	USgHIFU	MRgHIFU	Bildgebung	hohe zeitliche Auflösung (Echtzeit)	gute anatomische Auflösung	Transducer	größer	kleiner	Schallintensität	höher	niedriger	Monitoring	Grauwertänderungen	Temperaturmapping	Bewegungsartefakte	weniger anfällig	anfällig		
Parameter	USgHIFU	MRgHIFU																			
Bildgebung	hohe zeitliche Auflösung (Echtzeit)	gute anatomische Auflösung																			
Transducer	größer	kleiner																			
Schallintensität	höher	niedriger																			
Monitoring	Grauwertänderungen	Temperaturmapping																			
Bewegungsartefakte	weniger anfällig	anfällig																			

Nicht-richtlinienspezifische Auswertung												
Inst./Org.	Änderungsvorschlag / Kommentar / Begründung	Auswertung	Beschlussentwurf (BE)									
	<table border="0"> <tr> <td>Lagerung</td> <td>flexibler</td> <td>Erschwert (durch die Enge der Gantry)</td> </tr> <tr> <td>Kosten</td> <td>niedriger</td> <td>höher</td> </tr> <tr> <td>Behandlungszeit</td> <td>kürzer</td> <td>länger</td> </tr> </table>	Lagerung	flexibler	Erschwert (durch die Enge der Gantry)	Kosten	niedriger	höher	Behandlungszeit	kürzer	länger		
Lagerung	flexibler	Erschwert (durch die Enge der Gantry)										
Kosten	niedriger	höher										
Behandlungszeit	kürzer	länger										
	<p>(2)</p> <hr/> <p>Indikationen</p> <hr/> <p>Solide Tumoren aller Arten von weichem Gewebe, wie etwa:</p> <p>Lebertumor</p> <p>Nierentumor</p> <p>Brustkrebs</p> <p>Knochentumor</p> <p>Bauchspeicheldrüsentumor</p> <p>Gynäkologische Erkrankungen wie:</p> <p>Uterusmyomen und Adenomyose</p> <hr/> <p>Literatur</p> <p>(1) Lian Zhang, Wenyi Zhang, Franco Orsi, Wenzhi Chen, & Zhibiao Wang. Ultrasound-guided high intensity focused ultrasound for the treatment of gynaecological diseases: A review of safety and efficacy. Int J Hyperthermia, 2015; 31(3): 280–284</p> <p>(2) M. Rauch, M. Marinova, H. Strunk. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU): Grundlagen und Einsatz zur nicht invasiven Tumorablation. Radiologie update 1/2015</p>											

B-6.2 Mündliche Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen / Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 12. Mai 2016 eingeladen.

B-6.2.1 Teilnehmer der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kap. 5. Abschnitt VerfO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kap. Anlage I, Formblatt 1 VerfO (abrufbar unter www.g-ba.de).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung vom 12. Mai 2016 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/ Titel/ Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
Deutsche Röntgengesellschaft e.V.	Herr PD Dr. Peter Hunold	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Deutsche Röntgengesellschaft e.V.	Herr Prof. Dr. Markus Dux	nein	nein	ja	ja	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V.	Frau Dr. Julia Lange	nein	nein	nein	nein	nein	nein
InSightec Ltd.	Herr Prof. Dr. Thomas Kersting	nein	ja	ja	nein	nein	nein
InSightec Ltd.	Herr Guido Schiffhorst	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Philips	Herr Dr. Martin Deppe	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Philips	Herr Prof. Dr. David Maintz	nein	ja	nein	ja	ja	nein
Chongqing Haifu Medical Technology Co. Ltd.	Herr Dipl.-Ing. Ingo Möll	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Chongqing Haifu Medical Technology Co. Ltd.	Frau Mahely Pascual-Sander	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<p>Frage 1: Anstellungsverhältnisse Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?</p> <p>Frage 2: Beratungsverhältnisse Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?</p> <p>Frage 3: Honorare Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?</p> <p>Frage 4: Drittmittel Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?</p> <p>Frage 5: Sonstige Unterstützung Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?</p> <p>Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?</p>							

B-6.2.2 Auswertung der mündlichen Stellungnahmen

Die mündlichen Stellungnahmen wurden anhand eines Wortprotokolls, das im Anhang zu diesem Dokument abgebildet ist, in einem ersten Schritt danach geprüft, ob sie Inhalte enthalten, die sich auf die zur Stellungnahme gestellten Inhalte beziehen. Alle Ausführungen, für die dies sicher verneint werden konnte, wurden keiner gesonderten Auswertung im Rahmen der Dokumentation des aktuellen Stellungsverfahren zuggeführt. Für die verbleibenden Wortbeiträge wurde in einem zweiten Schritt geprüft, ob sie die Inhalte der abgegebenen schriftlichen Stellungnahmen wiederholen.

Wiederholungen von Inhalten, die bereits im schriftlichen Stellungsverfahren vorgetragen wurden und die daher keiner gesonderten Auswertung zuggeführt wurden (vgl. 1. Kap. § 12 Abs. 3 S. 4 VerfO), betrafen insbesondere folgende Aspekte:

- Hinweis auf den Stellenwert der Ultraschalldiagnostik im Rahmen der Indikationsstellung und Verlaufsbeurteilung (vorgetragen durch die DEGUM),
- Hinweis auf den Stellenwert der MRT-Diagnostik im Rahmen der Indikationsstellung (vorgetragen durch die DRG),
- Kritik an der Fallzahlplanung und der dabei festgelegten Veränderung von ≥ 25 Punkten im SSS als klinisch relevanter Schwellenwert (vorgetragen durch die InSightec Ltd.),
- Anregung zur Erweiterung der in der Erp-RL definierten Methode auch auf die ultraschallgesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie (vorgetragen durch die Chongqing Haifu Medical Technology Co. Ltd.),
- Hinweis zur Festlegung der Nachbeobachtungszeit der Studie unter Berücksichtigung der Endpunkte (vorgetragen durch die DRG).

Auch das in der mündlichen Stellungnahme von der InSightec Ltd. vorgetragene Argument der fehlenden Definition und Nachvollziehbarkeit des ko-primären Endpunkts war bereits Gegenstand der schriftlichen Stellungnahme gewesen. Aufgrund des erneuten Hinweises auf die fehlende Nachvollziehbarkeit der Festlegung eines ko-primären Endpunkts sowie seiner Bedeutung im Verhältnis zu dem definierten primären Endpunkt hat der G-BA die Tragenden Gründe um eine Erläuterung zu diesem Aspekt ergänzt.

Zentrales Thema der mündlichen Stellungnahmen, vorgetragen durch alle Stellungnehmer, war die Kritik am vom G-BA in § 6 der Erp-RL festgelegten Studiendesign. Die Stellungnehmer wiederholten Ihre in den schriftlichen Stellungnahmen vorgetragenen Zweifel an der Durchführbarkeit einer randomisiert, kontrollierten Studie, insbesondere aufgrund von Rekrutierungsschwierigkeiten. Wesentliches Argument hierbei war, dass die Patientinnen in der Regel mit dem Wunsch zur Durchführung einer MRgFUS-TUF die Behandlungszentren aufsuchten und daher der Randomisierung und der damit verbundenen Unsicherheit bezüglich der durchgeführten Intervention nicht zustimmen würden. Zur Untermauerung ihrer Argumente legten zwei Stellungnehmer im Rahmen der mündlichen Stellungnahme ergänzende Dokumente vor:

Die Philips GmbH stellte eine aktuelle Übersicht über die Rekrutierung der SOFIA-Studie (NCT01504308) zur Verfügung. Diesbezüglich merkt der G-BA an, dass in der randomisiert kontrollierten SOFIA-Studie eine andere Vergleichsintervention als in der Erp-RL gewählt wurde (Scheinintervention) und dass Frauen mit Kinderwunsch nicht in die Studie eingeschlossen wurden. Die InSightec Ltd. stellte eine Übersicht über den Patienteneinschluss in eine randomisiert, kontrollierte Studie zum Vergleich der MRgFUS-TUF mit der Uterusarterienembolisation von Abdelmagied et al.⁷ dar. In dieser Studie wurden Patientinnen, die der Randomisierung nicht zustimmten, in einer begleitenden Kohortenstudie untersucht.

⁷ Abdelmagied AM, Vaughan LE, Weaver AL, Laughlin-Tommaso SK, Hesley GK et al. Fibroid interventions: reducing symptoms today and tomorrow: extending generalizability by using a comprehensive cohort design with a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2016. [Epub ahead of print]

Die in den mündlichen Stellungnahmen vorgetragene Argumente wurden bereits in den schriftlichen Stellungnahmen zu Bedenken gegeben und führen gegenüber der Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen zu keiner abweichenden Einschätzung.

Ferner wurde in den mündlichen Stellungnahmen die Operationalisierung der Endpunkte unter Verwendung von validierten Erhebungsinstrumenten thematisiert. Unter Berücksichtigung der hierzu vorgetragene Aspekte wird in den Tragenden Gründen beispielhaft auf die Aktivitätenskala des UFS-QoL als validiertes Erhebungsinstrument für den primären Endpunkt hingewiesen.

Als neuen Aspekt wiesen die DRG und die DEGUM im Rahmen Ihrer mündlichen Stellungnahme auf die Bedeutung der Zusammenarbeit von Radiologen und Gynäkologen im Rahmen der Diagnosestellung und Durchführung der MRgFUS-TUF hin. Dieser Aspekt ist nicht Gegenstand des Beschlussesentwurfs und macht daher keine Änderung erforderlich. Etwaige Konkretisierungen zu diesem Punkt sind durch die unabhängige wissenschaftliche Institution zu regeln.

B-7 Würdigung der Stellungnahmen

Aufgrund der schriftlich und mündlich vorgetragene Argumente zu den zur Stellungnahme gestellten Beschlussinhalten wird der Beschlussentwurf wie folgt geändert:

Im Beschlussentwurf wurde in § 6 Absatz 3 Satz 2 die Vorgabe einer mindestens einjährigen Nachbeobachtungszeit zugunsten der flexibleren Formulierung „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.“ verlassen.

Im Beschlussentwurf wurde § 6 Absatz 1 Satz 1 wie folgt geändert:

~~„Bei der Erprobungsstudie muss es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie handeln.~~
„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.“

Einwände oder Änderungswünsche ohne Bezug auf den Stellungnahmegegenstand wurden nicht berücksichtigt.

B-8 Anhang: Stellungnahmen

B-8.1 Schriftliche Stellungnahmen

B-8.1.1 Deutsche Röntgengesellschaft e. V.

PD Dr. P. Hunold, UK S-H Lübeck - Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Ratzeburger Allee 180, D-23538 Lübeck

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Methodenbewertung“
z.H. Herrn Dr. H. Adam
Postfach 12 06 06
10596 Berlin**

per Email

Priv.-Doz. Dr. med. Peter Hunold
Geschäftsführender Oberarzt

**Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck**
Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Tel.: 0451 500-6552
Funk: 0451 500-0 → 1980
Fax: 0451 500-6497
Email: peter.hunold@uksh.de

Datum: 22.03.2016

**Richtlinie zur Erprobung: Magnetresonanztomographie-gesteuerte hochfokussierte
Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms.**

hier: Stellungnahme gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V einer der in der
AWMF organisierten einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften,
namentlich der

**Deutsche Röntgengesellschaft e.V.
Ernst-Reuter-Platz 10
10587 Berlin**

Sehr geehrter Herr Doktor Adam,
sehr geehrte Damen und Herren,

im Namen der Deutschen Röntgengesellschaft e.V. (DRG) und in Abstimmung mit deren
Präsidenten, Herrn Prof. Dr. D. Vorwerk, und deren Geschäftsführer, Herrn Dr. S.
Lohwasser, lege ich hiermit erneut eine Stellungnahme zum Beschlussentwurf der
Erprobungs-Richtlinie MRgFUS-TUF vor.

Die Kommentare verweisen auf die §§ 1-7 des Beschlussentwurfs und der dazugehörigen
Tragenden Gründe:

Die MRgFUS-TUF ist eine klinisch bewährte und erfolgreich angewendete Methode mit wissenschaftlich belegtem Nutzen und sehr hohem Sicherheitsprofil. Das Anfang 2015 von fachkundigen deutschen, österreichischen und Schweizer Gynäkologen und Radiologen publizierte Konsensuspapier belegt die positive, aber auch kritisch abwägende Wahrnehmung der Methode im deutschsprachigen Raum. Daher begrüßt und unterstützt die DRG ausdrücklich den nächsten Schritt der Richtlinie auf Erprobung des G-BA, da sie weiterhin davon überzeugt ist, dass die Methode es wert ist, innerhalb eines solchen Verfahrens geprüft zu werden. Nach Ansicht der DRG und der innerhalb der Gesellschaft mit der Methode betrauten Mitglieder erfüllt die MRgFUS-TUF die Anforderungen, in den Leistungskatalog der GKV aufgenommen zu werden.

ad §1 Zielsetzung

Satz 1: Die DRG unterstützt die Durchführung einer Studie, wie sie der G-BA plant und vorschlägt.

Satz 2: Die DRG bietet der noch zu benennenden unabhängigen wissenschaftlichen Institution ihre Unterstützung bei der Erstellung eines adäquaten Studiendesigns an. Die in Deutschland mit der MRgFUS-TUF betrauten Radiologen, die dazu in Frage kommen, sind in der DRG organisiert und bieten ihre Hilfe an.

Sätze 3 und 4: Adäquat.

ad §2 Fragestellung

Die DRG stimmt der Fragestellung zu.

Allerdings sei zu der vorliegenden Formulierung angemerkt, dass aus Sicht der DRG schon eine relevante - statt "gleichwertiger" - Symptomlinderung durch das nicht-invasive Verfahren MRgFUS-TUF bei wissenschaftlich belegter und entsprechend auch im Rahmen der geplanten Studie zu erwartender geringerer Patientenbelastung ein Therapieerfolg wäre.

ad §3 Population

Satz 1: Adäquat

Satz 2: Die zuvor schon empfohlene Höchstanzahl von fünf zu behandelnden Myomen und ein Gesamtvolumen von 500 ml als Obergrenze erscheinen weiterhin adäquat.

Die Formulierung „Die Frauen müssen sowohl für eine Behandlung mit MRgFUS-TUF als auch für eine Myomektomie geeignet sein, erfordert unbedingt eine im Vorfeld unter bestimmten Bedingungen (z.B. Bauchlage, T2-Sequenzen, Kontrastmittel-Gabe) durchzuführende, rein diagnostische, vorbereitende MRT-Untersuchung - wie auch im Konsensuspapier erwähnt und gefordert. Erst dadurch lässt sich abschließend die technische Machbarkeit einer MRgFUS-TUF feststellen. Insofern muss diese MRT-Untersuchung zwingend in das Studienprotokoll aufgenommen werden.

Satz 3: Adäquat. Besonderes Augenmerk ist dabei auf eine Vorbehandlung mit Ulipristal-Acetat (Esmya®) zu legen. Insofern sollten dieses Präparat und der entsprechenden Umgang damit explizit im Studienprotokoll erwähnt und definiert werden.

ad §4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)

(1) Aufgrund der geringen körperlichen Belastung der Patientinnen durch eine MRgFUS-TUF kann die Behandlung mehrfach durchgeführt werden. Die DRG stimmt daher dem Plan zu, die Behandlung im Rahmen der Erprobungsstudie auf zwei Therapiesitzungen verteilen zu können. Zudem plädiert die DRG aber auch dafür, im Rahmen der Studie auch eine nicht a priori geplante zweite Therapiesitzung zuzulassen, wenn nach erster Behandlung nicht der gewünschte Therapieeffekt eingetreten sein sollte (Therapieversagen) und eine zweite Therapiesitzung nach anatomischen und technischen Gesichtspunkten aussichtsreich erscheint. Da aus der Literatur bekannt ist, dass etwa 3-4 Monate nach Therapie die volle und mittelfristig zu erwartende Symptombesserung zu erwarten ist, sollte auch nach 4 Monaten noch über eine zweite Therapiesitzung entschieden werden können.

(2) Adäquat.

ad §5 Endpunkte

(1) Adäquat.

Satz 3: Die Symptomschwere als ko-primärer Endpunkt ist sinnvoll. Die DRG weist in diesem Zusammenhang ausdrücklich darauf hin, dass eine Minderung des SSS nach UFS-QoL um ≥ 10 Punkte nach derzeitiger Literaturlage als Behandlungserfolg zu werten ist. Darauf muss bei der Definition der Endpunkte Rücksicht genommen werden.

(2) Die Erfassung von Schwangerschaften und Lebendgeburten nach Therapie erfordert eine sehr lange Nachbeobachtungszeit, die wahrscheinlich über die für die Symptomverbesserung notwendige Nachbeobachtungszeit hinausgehen wird. Auch wenn die Beantwortung der Frage nach posttherapeutischen Schwangerschaften außerordentlich wichtig und sehr interessant ist, sprengt deren langfristige Erfassung nach unserer Einschätzung den Rahmen dieser Erprobungsstudie. Andererseits sollten Schwangerschaften, die innerhalb des festgelegten Beobachtungszeitraums von beispielsweise 2 Jahren eintreten, bis zur Geburt nachverfolgt und erfasst werden.

(3) Adäquat.

ad §6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

(1) Randomisierte, kontrollierte Studien sind der Standard für die wissenschaftliche Aufarbeitung zweier miteinander zu vergleichender Therapieverfahren. Gegenüber einer Randomisierung (Intervention vs. OP) der Patientinnen im Rahmen dieser Erprobungsstudie hat die DRG jedoch weiterhin große Bedenken und sieht im Festhalten an der Randomisierung die Gefahr des Scheiterns der Studie. Siehe dazu auch die Positionen der DKG und PatV. Die DRG hält eine solche aus folgenden Gründen für nicht sinnvoll:

a) Zur Ausgangsposition: Die Randomisierung erfolgt selbstverständlich erst dann, wenn die Einschlusskriterien für die Studie erfüllt sind. Die Einschlusskriterien sind erst dann erfüllt,

wenn u.a. nach einer diagnostischen, vorbereitenden MRT-Untersuchung die Patientin auch für eine MRgFUS-TUF in Frage kommt. Das setzt bei Patientinnen, die als OP-Kandidatinnen über die Gynäkologie in die Studie eingeschlossen werden sollen, einerseits voraus, dass durch den behandelnden Gynäkologen eine MRT indiziert wird. In der deutschen täglichen Praxis gibt es damit große Probleme.

Das bedeutet andererseits, die Patientin weiß vor Studieneinschluss, dass sie grundsätzlich für eine MRgFUS-TUF geeignet ist.

Der weit überwiegende Teil der Patientinnen mit symptomatischem Uterusmyom nach konservativ-medikamentösem Therapieversagen, bekommt in Deutschland eine OP angeboten - sei es in Form der Hysterektomie oder Myomektomie. Eben weil viele der prämenopausalen Patientinnen eine OP ablehnen, informieren sie sich selbstständig über andere, meist interventionelle Behandlungsmethoden. Weil in den verfügbaren Informationsmaterialien im Internet und einschlägigen Foren die MRgFUS-TUF zurecht als schonendstes der verfügbaren interventionellen Verfahren beschrieben wird, entscheiden sich die Patientinnen dafür. Entsprechend hoch ist die Erwartungshaltung vieler Patientinnen in den Gesprächen im Vorfeld einer MRgFUS-TUF. Aus eigener Erfahrung können die Anwender der MRgFUS schildern, dass sich nur wenige Patientinnen dann doch für eine OP entscheiden, wenn eine MRgFUS nicht in Frage kommen sollte. Als Alternative kommt dann häufiger die Uterusarterienembolisation zum Tragen.

b) Die Erfahrung zeigt, dass ein nicht unerheblicher Teil der operativ tätigen Gynäkologen bisher keinen Kontakt zur MRgFUS hatte und deswegen der Methode kritisch gegenüber steht. Man darf also spekulieren, dass nur sehr wenige Patientinnen von außerhalb von MRgFUS-Zentren oder deren Einzugsgebiet eingeschleust werden können. Daraus folgt, dass die Rekrutierung weit überwiegend aus MRgFUS-Zentren erfolgen wird, und zwar bei solchen Patientinnen, die zunächst hinsichtlich einer MRgFUS abgeklärt werden sollen.

Entsprechend ist zu befürchten, dass die allermeisten Patientinnen, die die Einschlusskriterien erfüllen, einer Randomisierung nicht zustimmen werden, weil sie die OP vermeiden wollen. Oder sie stimmen zunächst einer Randomisierung zu, lehnen aber dann die OP ab, wenn sie in den OP-Arm der Studie randomisiert werden. Damit werden die beteiligten Zentren große Schwierigkeiten bekommen, die gewünschte Anzahl an Studienteilnehmerinnen zu rekrutieren.

Zudem ist deswegen ein erheblicher systematischer Fehler zu erwarten, weil ein ausgewogenes Zahlenverhältnis zwischen MRgFUS und OP kaum denkbar ist. Eine echte randomisierte Studie läge dann nicht mehr vor.

Satz 2: Die multizentrische Studiendurchführung ist selbstverständlich.

(2) und (3): Adäquat.

ad §7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

Adäquat.

Zusammenfassung

Die Deutsche Röntgengesellschaft begrüßt ausdrücklich das Verfahren des G-BA zur Erprobungs-Richtlinie MRgFUS-TUF, da sie die MRgFUS-TUF für eine klinisch etablierte, wirksame und sichere Methode hält, die nach Auffassung der Experten innerhalb der Gesellschaft aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen Belege und eigenen Erfahrungen in den GKV-Gegenstandskatalog gehört. Entsprechend ist die DRG gerne bereit, das weitere Verfahren mit der Expertise ihrer Mitglieder zu unterstützen - damit spricht sie auch für die Deutsche Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DEGIR).

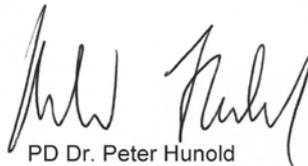
Zwei Aspekte des Beschlussentwurfs erscheinen der DRG besonders wichtig und beachtenswert hinsichtlich der Planung des Studiendesigns und nach der ersten Stellungnahme noch nicht ausreichend gewürdigt:

- 1.) Das Festhalten an der Randomisierung wird aus den o.g. Gründen sehr kritisch gesehen und birgt u.E. das Risiko des Scheiterns der Studie. Um dem Rechnung zu tragen, gleichzeitig aber den höchsten wissenschaftlichen Anforderungen an eine Vergleichsstudie zu entsprechen, ist der Studientyp entsprechend anzupassen. Dabei sei versichert, dass die DRG den Vergleich der MRgFUS-TUF mit der OP nicht scheut! Es geht vielmehr um die Durchführbarkeit und Erfolgsaussicht der Studie.
- 2.) Bei der wünschenswerten Definition der Symptomschwere als ko-primären Endpunkt, die die DRG ausdrücklich begrüßt, ist zu bedenken, dass schon eine Besserung des SSS von ≥ 10 nach Literaturlage als Therapieerfolg zu werten ist. Dies ist aus unserer Sicht relevant für die faire Bewertung der beiden Verfahren.

Die Deutsche Röntgengesellschaft sieht freudig der Teilnahme an der Anhörung zur mündlichen Stellungnahme entgegen. Für Rückfragen stehe ich Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen,

Ihr



PD Dr. Peter Hunold
Im Auftrag der Deutschen Röntgengesellschaft

B-8.1.2 Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V.

Stellungnahme der DEGUM (Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin) und ARGUS (Arbeitsgemeinschaft für Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie) zum Studienprotokoll Magnetresonanztomographie- gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung von Uterusmyomen (MRgFUS-TUF)

Operative Enukleation und Hysterektomie sind bis heute die am meisten durchgeführten Verfahren zur Myombehandlung, wobei über eine optimale Therapie Kontroversen bestehen. Etablierte (nichtoperative) Behandlungsmöglichkeiten wie die Uterusarterienembolisation (UAE) oder die relativ neue Therapie mit fokussiertem Ultraschall (MRgFUS/HIFUS) sollten bei der Therapieberatung der betroffenen Patientinnen Beachtung finden. Insbesondere die Einführung der UAE hat zu einer weiteren Individualisierung der Behandlungsmöglichkeiten beim symptomatischen Uterus myomatosus und zur Belebung der interdisziplinären Zusammenarbeit im Interesse der Patientinnen beigetragen.

Die Therapieindikationen sowohl für die operativen wie die nichtoperativen Verfahren sollten die gleichen sein: Als Behandlungsindikation sollten (nach Wallach u. Vlahos 2004) gelten:

1. abnormale uterine Blutungen, die nicht auf konservative Therapieversuche reagieren
2. suspekten/ malignitätsverdächtige Befunde
3. Myomwachstum nach der Menopause
4. Infertilität durch eine mögliche Beeinflussung des Cavum uteri
oder Tubenobstruktion durch Myome, 5. wiederholte Aborte bei Einengung des Cavum uteri durch Myome
6. Schmerz- oder Drucksymptome, die die Lebensqualität beeinträchtigen
7. Blasensymptome (erhöhter Harndrang oder Blasenentleerungsstörung)
8. sekundäre Eisenmangelanämie durch eine Hypermenorrhoe.

Zur Behandlung mit MRgFUS wurden bisher international nur wenige Studien, darunter vor allem Verlaufsbeobachtungen ohne Kontrollkollektiv, durchgeführt. Die Myom-bedingten Beschwerden haben sich, jeweils einige Monate nach der MRgFUS-Therapie, relevant verbessert. Die Patientinnen berichteten über nicht bis wenig beeinträchtigende unerwünschte Ereignisse /Nebenwirkungen im Verlauf bzw. nach der der Behandlung.

Die Reinterventionsrate betrug 15-20%.

MRgFUS ist als eine interessante, prinzipiell auch ambulant durchführbare, aber technisch aufwändige und nur für ein selektioniertes Myom-Patientinnenkollektiv geeignete Therapieoption anzusehen. Die derzeitige Studienlage und Erfahrungen internationaler Arbeitsgruppen haben gezeigt, dass dem Verfahren bei großen Myomen, retroflektiertem Uterus oder Hinterwand- bzw. Cervixmyomen technische Grenzen gesetzt sind.

Die vorliegende Studie ist inhaltlich und hinsichtlich der Zielkriterien ausgereift, **so dass das Erprobungsverfahren zur Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung von Uterusmyomen (MRgFUS-TUF) positiv unterstützt wird**, da hier auch der dringend notwendige Vergleich zwischen MRgFUS und operativem Vorgehen erfolgt.

Die DEGUM und ARGUS schlagen in Ergänzung des Studienprotokolls vor, als Einschlusskriterium für Patientinnen eine transvaginale Ultraschalluntersuchung eines DEGUM II-III zertifizierten Frauenarztes mit 3 D- Bilddarstellungsexpertise vor und nach der Behandlung aufzunehmen.

Die exakte Lage, Größe und Abgrenzung ist gerade bei multiplen Myomen oft nur mit Hilfe der 3 D-Sonographie in der Frontalebene bestimmbar. Hiermit kann auch der langfristige Behandlungseffekt sonographisch zuverlässig evaluiert werden, selbst wenn die allerdings teurere, aufwändigere und für die Patientinnen belastendere MRT-Bildgebung derzeit als Voraussetzung für eine MRgFUS-Behandlung gilt.

B-8.1.3 Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V.

Sehr geehrte Damen und Herren

die DGPFPG befürwortet den Beschluss-Entwurf:

Wir halten die Erprobung dieses Verfahrens "Magnetresonanztomographie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms" für sehr wichtig und begrüßen die geplante Studie.

Mit freundlichen Grüßen

Dr.med.Claudia Schumann
Vizepräsidentin der DGPFPG
(Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe)

Hindenburgstr.26

37154 Northeim

B-8.1.4 InSightec Ltd.

| Gesundheit | Mobilität | Bildung | 

**Stellungnahme gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 über den Antrag
auf Erprobung gemäß § 137e Abs. 7 SGB V**

Vorgangsnummer: ER-14-003



Kontakt für InSightec Ltd.:
Prof. Dr. Thomas Kersting
T +49 30 230 809 566
Thomas.kersting@iges.com

IGES Institut GmbH
Friedrichstraße 180
10117 Berlin
www.iges.com

Berlin, 23. März 2016

IGES Institut. Ein Unternehmen der IGES Gruppe

IGES 2

Inhalt

Einleitung	4
1. Zu §1 Zielsetzung	5
2. Zu §2 Fragestellung	5
3. Zu §3 Population	5
4. Zu §4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)	5
5. Zu §5 Endpunkte	5
6. Zu §6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	7
7. Zu §7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität	8
8. Zu TrGr Abs. 3 Würdigung der Stellungnahmen	9
9. Zu TrGr Abs. 5 Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 S. 4 VerfO	10
10. Finanzierung der Regelleistung MRgFUS-TUF während des Erprobungszeitraums	12

Einleitung

Anlässlich der Aufnahme von Beratungen zu einer Erprobungs-Richtlinie für das hier zugrundeliegende Verfahren gab die INSIGHTEC Ltd. am 18. Dezember 2015 eine erste Einschätzung zu einigen vom G-BA benannten Punkten ab. Diese Einschätzung ist dieser Stellungnahme als Anlage beigefügt.

Vor der abschließenden Entscheidung des G-BA ist gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V den jeweils betroffenen Medizinprodukteherstellern Gelegenheit zur Abgabe von Stellungnahmen zu geben; entsprechend dem Beschluss des UA MB vom 25. Februar 2016 ist der INSIGHTEC Ltd., vertreten durch das IGES Institut, Gelegenheit zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zu der oben bezeichneten Richtlinie zur Erprobung gegeben worden (Schreiben vom 25. Februar 2016).

Fristgemäß wird hiermit die Stellungnahme eingereicht.

1. Zu §1 Zielsetzung

Ohne weiteren Kommentar

2. Zu §2 Fragestellung

In Satz 1 ist das Wort „und“ durch das Wort „sowie“ zu ersetzen.

Begründung: Die jetzige Formulierung impliziert, dass bei allen Frauen bereits ausreichend sicher festgestellt wurde, dass ein medikamentöser Therapieversuch nicht ausreichend zur Therapie gewesen ist. Die Formulierung würde auch der Beschreibung der Population in §3 Satz 1 (bzw. Satz 3) widersprechen.

Es können im Einzelfall auch Frauen ohne vorhergehenden medikamentösen Therapieversuch in die Studie einbezogen werden; dies ist in der Formulierung zu berücksichtigen.

3. Zu §3 Population

Ohne weiteren Kommentar

4. Zu §4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)

Ohne weiteren Kommentar

5. Zu §5 Endpunkte

Im Fragebogen des G-BA zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Richtlinie auf Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms [MrgFUS-TUF] (Beschluss vom 17. September 2015) wurde deutlich zwischen primären und sekundären Endpunkten unterschieden:

Endpunkte

(1) *Primärer Endpunkt ist die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten. Für die Erhebung dieses Endpunkts sind möglichst eindeutige Kriterien festzulegen.*

(2) *Als sekundäre Endpunkte sind jedenfalls die Rate an Patientinnen, die eine a priori als klinisch relevant zu definierende Verringerung im SSS des UFS-QoL erreichen, die Krankenhausverweildauer, Schmerz, unerwünschte Ereignisse, Anzahl an Reinterventionen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Anzahl von Schwangerschaften und Lebendgeburten zu erfassen.*

In unserem beantworteten Fragebogen vom 18. Dezember 2015 hatten wir diese Beschreibung des primären und der sekundären Endpunkte ausdrücklich bestätigt. Die Formulierung in den „Tragenden Gründen“ („Dieser Endpunkt wurde vom AS ebenfalls als möglicher Endpunkt vorgeschlagen.“) ist somit missverständlich, da wir uns als Antragssteller ausdrücklich der o.g. Unterteilung des G-BA bezüglich des primären und der sekundären Endpunkte angeschlossen hatten; ein ko-primärer Endpunkt wurde jedenfalls von uns bislang nicht vorgeschlagen oder bestätigt.

Es ist somit nicht nachvollziehbar, aus welchen Gründen nunmehr die Begrifflichkeit eines ko-primären Endpunktes für die Symptomschwere anhand des SSS des UFS-QoL eingeführt wird und wie eine hierarchisch geordnete Hypothesentestung auszusehen hat. Die Figur des ko-primären Endpunktes ist im Übrigen auch nicht Bestandteil des aktuellen Methodenpapiers des IQWiG (Version 4.2).

Die Beschreibung der Endpunkte sollte sich weiterhin an der o.g. Formulierung und Gliederung des G-BA orientieren.

Der G-BA schlägt weiter als einen der sekundären Endpunkte die Erfassung der Anzahl von Schwangerschaften und Lebendgeburten vor. Da in der vorliegenden Studie die Problematik nicht die der Behandlung einer möglichen Unfruchtbarkeit ist, sollte dies kein (sekundärer) Endpunkt der Studie sein, sondern allenfalls eine Beobachtung. Diese würde sich lediglich auf den Verlauf und Ausgang von Schwangerschaften und Geburten während des Zeitraums der Studie beziehen. Dementsprechend hatten wir bereits in der Beantwortung des Fragebogens vorgebracht:

„Die Erfassung der Anzahl von Schwangerschaften und Lebendgeburten wäre relevant, falls die Indikation zur Behandlung eine mögliche Unfruchtbarkeit wäre. Da die Indikation zur Behandlung in der skizzierten Erprobungsstudie aber uterusmyombezogene Symptome sind (erfasst durch den SSS des UFS-QoL) und die Studienpopulation sowohl Frauen mit abgeschlossener Familienplanung als auch Frauen mit Schwangerschaftswunsch einbezieht, sollte sich der Endpunkt auf den Verlauf und Ausgang von Schwangerschaften und Geburten während der definierten Nachbeobachtungszeit beziehen.“

Eine durch diese Beobachtung möglicherweise verursachte Verlängerung der Nachbeobachtungszeit stünde demgegenüber in keinem Verhältnis zum primären Studienzweck.

6. Zu §6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Satz 1 sollte folgendermaßen umformuliert werden: „Bei der Erprobungsstudie soll es sich nach Möglichkeit um eine randomisierte, in jedem Fall aber kontrollierte Studie handeln.“

Wir erachten eine strikte Randomisierung - wie jetzt im Richtlinienentwurf gefordert - als verunmöglichend für eine erfolgreiche Rekrutierung von Patientinnen und die Durchführung der Erprobungsstudie für die Studie. Hierzu wurde sowohl im Antrag als auch in der Beantwortung des Fragebogens hinreichend vorgetragen. Ebenso sind entsprechende Vorträge in der Fragebogen-Auswertung, die diesen Aspekt untermauern, von Stellungnahme berechtigten Organisationen oder Personen zu berücksichtigen.

Insoweit wird der Position von DKG und PatV („Tragende Gründe“, Abschnitt 2.7) Rechnung zu tragen sein, dass „zur Erreichung einer hinreichenden Rekrutierung für erforderlich erachtet (wird, d.V.), ein Studiendesign zu wählen, das die Präferenzen hinsichtlich Behandlung im Rahmen der randomisierten Zuteilung berücksichtigt.“

Ebenfalls nicht unberücksichtigt bleiben, sollte die Position der zu erwartenden direkt beteiligten Studienzentren. Unserer Einschätzung nach stehen diese einer strikten Randomisierung ebenfalls sehr kritisch gegenüber und könnten sich u.U. einer Erprobung verschließen. Es wird zu diskutieren sein, ob es möglich ist, eine Rekrutierung auch außerhalb derjenigen Zentren durchzuführen, die bereits die MRgFUS-TUF-Methode anwenden und ihren Patientinnen anbieten (Myom-Zentren).

Zu Abs. (3): Der Beschlussentwurf selber regelt in §3 lediglich: „Bei Studieneinschluss sind insbesondere die Ausgangswerte der Endpunktparameter und die Charakteristika der Patientenpopulation zu erfassen.“. Demgegenüber wird in den „Tragenden Gründen“ formuliert: „In Absatz 3 ist festgelegt, dass eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit zu gewährleisten ist, um eine Aussage über eine hinreichende Langzeitwirkung der Intervention zu ermöglichen.“

Der Bezug zur Formulierung des Beschlusses selber erschließt sich nicht.

Soweit in den „Tragenden Gründen“ die Positionen der DKG, KBV, PatV gegenüber dem GKV-SV dargestellt werden, scheinen die dargelegten Positionen der verschiedenen Parteien aber nicht wirklich auseinander zu liegen. Es ist klar, dass eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit zu gewährleisten ist, um so eine Aussage über eine hinreichende Langzeitwirkung der Intervention hinsichtlich der primären Endpunkte zu ermöglichen. Realistisch betrachtet sollte dies ein Jahr sein. Diese Nachbeobachtungszeit hat sich auch in der Literatur etabliert, Anderes wäre im internationalen Vergleich nicht akzeptabel und würde die Akzeptanz der Studienergebnisse in wissenschaftlichen Kreisen gefährden. Hierzu hatten wir in der Beantwortung des Fragebogens bereits ausreichend vorgetragen:

„Entsprechend bildet eine Verringerung des SSS um weniger als 10 Punkte zur Nachbeobachtung nach 12 Monaten ein Behandlungsversagen ab. Dieser Schwellenwert findet sich in der Literatur erklärt, hat sich seitdem etabliert und ist allgemein anerkannt. Die Erprobungsstudie sollte mit diesen etablierten Kriterien arbeiten.“

Innerhalb eines Jahres müssen auch notwendige Re-Interventionen (GKV-SV) hinreichend erfasst sein, denn bei einem längeren Zeitraum ist nicht mehr sicher abzugrenzen, ob es sich bei dem Beschwerden verursachenden Myom um ein Rezidiv oder ein neues Myom handelt.

7. Zu §7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

In Absatz 1 wird postuliert, dass „in jedem Studienzentrum die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.“ Sollte es sich bei der Erarbeitung des endgültigen Studiendesigns als erforderlich erweisen, dass neben den die MRgFUS-TUF-Methode anbietenden Kliniken andere Kliniken (Myom-Zentren) für die Rekrutierung als Studienzentren aktiviert werden müssten, würde dieser Satz ein solches Vorgehen verunmöglichen (da nur mit MRgFUS behandelnde Kliniken auch selber randomisieren könnten – s.o.). In diesem Zusammenhang ist die in den TrGr Abs. 2.7 angeführte Möglichkeit, „dass zwei Leistungserbringer in geeigneter geografischer Nähe zueinander sich zu einem Studienzentrum zusammenschließen, um so im Rahmen der Studie die erforderlichen zwei Therapiemethoden gemeinsam anbieten zu können“ sicher zu begründen. Jedoch sollte auch die Möglichkeit offen gehalten werden, dass Kliniken die nur eine der beiden Methoden anbieten können sich an der Studie beteiligen können.

8. Zu TrGr Abs. 3 Würdigung der Stellungnahmen

Aus dem Verfahrensablauf, wie im Entwurf der Tragenden Gründen dargestellt, ergibt sich, dass die „Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen“ erst **nach der Anhörung** erfolgt. Wir gehen davon aus, dass hiermit impliziert ist, dass auch die Veröffentlichung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen erst dann erfolgen wird.

In der Verfahrensordnung ist in §12 Abs. 3 Satz 4 festgelegt: „Die mündliche Stellungnahme bedarf keiner gesonderten Auswertung, soweit sie Inhalte der abgegebenen schriftlichen Stellungnahmen wiederholt. Sie dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.“

Es kann dem Antragsteller im §137e-Verfahren nicht zugemutet werden, im Rahmen der Anhörung möglicher Weise erstmals von Positionen anderer stellungnahmeberechtigten Organisationen oder Personen zu erfahren, die ggf. seiner vorgetragenen Position entgegen stehen und hierauf ohne weitere Vorbereitung (Literaturrecherche etc.) reagieren zu müssen. Dies insbesondere, wenn „nur“ Fragen geklärt werden sollten, die sich aus abgegebenen Stellungnahmen anderer Organisationen oder Personen ergeben haben. Mit besonderem Blick auf die Erneuerung der Finanzierungszusage, die in engem zeitlichen Zusammenhang mit diesem Zwischenverfahren abgewickelt werden muss, ist eine komplette Offenlegung der eingereichten schriftlichen Stellungnahmen an den/die Antragsteller **in ausreichendem zeitlichem Abstand vor** der Anhörung zwingend geboten. Die Anhörung darf nicht von inhaltlichen Überraschungen für den Antragsteller geprägt sein.

9. Zu TrGr Abs. 5 Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 S. 4 Verfo

In diesem Teil sehen wir die bereits von uns vorgetragene Argumentation in keiner Weise inhaltlich berücksichtigt:

Die Veränderung des SSS-Wertes im Vergleich zum Basiswert in Höhe von „etwa“ (!) 25 Punkten, wie vom G-BA vorgeschlagen, ist nicht sachgerecht und praktikabel. Nach Spies et al. (Referenz siehe unsere Einschätzung vom 18.12.2015, Anlage zu diesem Schreiben) ist der durchschnittliche SSS-UFS –QOL Wert bei Frauen ohne Myome 22.5. Eine Verringerung von 25 Punkten gegenüber dem Basiswert von 40 Punkten auf 15 Punkte liegt unter dem Wert, der für normale prämenopausale Frauen vorliegt, die keine Myome vorweisen, ist daher unrealistisch und wissenschaftlich nicht begründbar.

Auch die Annahmen zum erwarteten Effekt halten einer genaueren Überprüfung nicht stand. Wir haben in unserer ersten Einschätzung dezidiert vorgetragen und sehen unseren Vortrag in keiner Weise berücksichtigt:

„Für den Primären Endpunkt - Test auf Überlegenheit:

*Mit der Annahme einer Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten von 3 +/- 2 Tagen für die MRgFUS-TUF und 10 +/- 6 Tagen für die Myomektomie ergibt sich in einer time-to-event Analyse mit einer Power von $1-\beta = 90\%$, einem zweiseitigen $\alpha = 5\%$ und einem HazardRatio der Interventionsgruppe zur Vergleichsgruppe von 0.6, mit einer Verlustrate von 10 % in der Nachverfolgung eine Fallzahl von je 96 Patientinnen pro Studiengruppe, **gesamt 192 Patientinnen** (Teststatistik: Logrank Test). Ein Hazard Ratio von 0.6 bedeutet hier, dass Patientinnen aus der Vergleichsgruppe etwa 1.7 mal so lange zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten brauchen wie Patientinnen aus der Interventionsgruppe. Hierbei wird berücksichtigt, dass die Rückkehr zu normalen Aktivitäten, speziell die Rückkehr zum Arbeitsplatz neben physischen Faktoren oft auch von sozialen und ökonomischen Faktoren abhängen und das Ergebnis von der obigen Annahme abweichen kann.*

Für den Sekundären Endpunkt – Test auf nicht-Unterlegenheit:

*Mit der Annahme einer Erfolgsrate von 70 % der MRgFUS-TUF Patientinnen und 90 % der Myomektomiepatientinnen für das Erreichen einer Verbesserung von 10 Punkten des SSS ergibt sich eine Fallzahlplanung für eine Nichtunterlegenheitsschwelle von 50 Prozentpunkten zu einem einseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ und einer Power von $1-\beta = 90\%$ sowie einer Verlustrate von 10 % in der Nachverfolgung von **144 Patientinnen** (Teststatistik: Z-Test).*

Zusammenfassend ist festzustellen, dass mit 150-200 Patientinnen sowohl für den primären als auch für den sekundären Endpunkt eine statistisch signifikante Aussage der Studie zur Bewertung der MRgFUS-TUF im Vergleich zur Myomektomie zu erwarten ist.“

In diesem Zusammenhang erscheint auch die Formulierung in den „Tragenden Gründen“ nicht akzeptabel: „Die Fallzahlplanung 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.“

Gemäß Anlage IV zum 2. Kapitel VerFO (Kostenordnung für § 137e Absatz 6 SGB V) §6 Abs. 1 gilt:

„Vor Beschluss der Erprobungs-Richtlinie nach 2. Kapitel § 22 VerFO sind die abgegebenen Erklärungen nach § 4 auf Grundlage des Beschlussentwurfs der Erprobungs-Richtlinie, der Schätzungen zu den Studienkosten und den Angaben zur Kostenübernahme nach 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerFO von den beteiligten Unternehmen zu erneuern und damit die Verpflichtung zu übernehmen, eine Finanzierungsvereinbarung nach § 8 auf dieser Grundlage abzuschließen (Kostenübernahmeerklärung). Das Unternehmen erklärt zugleich die Übernahme der Kosten des Studienprotokolls gemäß § 7.“

§ 22 Absatz 2 Satz 4 VerFO führt weiter aus:

„Die beschlussbegleitenden Informationen sollen eine auf Grundlage der Eckpunkte nachvollziehbare Schätzung der Studienkosten und Angaben zur Kostenübernahme nach § 27 enthalten.“

INSIGHTEC ist bereit zur Mitfinanzierung einer Studie mit bis zu 200 Patientinnen und dem von uns abgeschätzten Rahmen für studienspezifische Mehraufwendungen pro Patient. Ein Szenario mit 650 oder mehr Patientinnen halten wir, abgesehen von den zu erwartenden Kosten auch von der Dauer zur Durchführung nicht für praktikabel, zumal MRgFUS-TUF nicht flächendeckend in beliebig vielen Zentren in Deutschland zur Verfügung steht und die Rekrutierung aufgrund dieser Tatsache ohnehin, auch ohne Randomisierung, nicht unbedingt zügig erfolgen kann.

Einer Richtlinie, die eine Kostenspanne und damit Unsicherheit vom €0.4Mio. – €2.0Mio., also einem Faktor fünf (!) beinhaltet, kann INSIGHTEC nicht zustimmen. Darüber hinaus wäre hierbei das Wirtschaftlichkeitsgebot, welches gemäß § 1 Satz 4 bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten ist, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvisiten und der Qualitätssicherung) ergeben, nicht eingehalten.

10. Finanzierung der Regelleistung MRgFUS-TUF während des Erprobungszeitraums

Die Methode der Zerstörung von erkranktem Uterusgewebe mittels fokussierten Ultraschalles unter MRT-Kontrolle (MRgFUS-TUF) ist in deutschen Krankenhäusern bisher nicht in die Regelversorgung eingeführt und wird nicht als Regelleistung vergütet. Es ist bekannt, dass an zwei Krankenhäusern die Methode im Rahmen von Verträgen nach §140a ff. SGB V bereits erbracht und entsprechend auskömmlich vergütet wird. Diese Häuser sind aber keine InEK-Kalkulationshäuser – dementsprechend liegen keine ausreichenden Kostenkalkulationsdaten zur Methode vor.

Der G-BA hat für diese Methode mit der Einleitung des Beratungsverfahrens für eine Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V am 17. September 2015 die Bedingungen für eine Charakterisierung dieser Methode im Sinne des SGB V als „neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode“ erfüllt. Es ist für die Rekrutierung von Studienzentren im Rahmen der Erprobungsstudie zwingend erforderlich, dass zeitnah eine Regelvergütung für alle Patientinnen bei Anwendung der Methode erreicht werden kann, da eine Erprobung nicht auf die an der Integrationsversorgung beteiligten gesetzlichen Krankenkassen beschränkt werden darf.

Das InEK hat die von Krankenhäusern hierzu gestellten NUB Anträge aber dahingehend beschieden, dass es in die Liste der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2016 folgende Positionen aufgenommen hat

- Nr. 331 - MR-gesteuerte fokussierte Ultraschallchirurgie (MRgFUS) - **Status 2** - 9 antragstellende Krankenhäuser
- und
- Nr. 510 - Fokussierter Ultraschall zur Myombehandlung - **Status 2** - 1 antragstellendes Krankenhaus.

Der §137e Abs.1 SGB V regelt: „Aufgrund der Richtlinie wird die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode in einem befristeten Zeitraum im Rahmen der Krankenbehandlung oder der Früherkennung zulasten der Krankenkassen erbracht.“ Dies wird erweitert bzw. konkretisiert durch Abs. 4: „Kommt für eine neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethode, die mit pauschalierten Pflegesätzen nach § 17 Absatz 1a des Krankenhausfinanzierungsgesetzes noch nicht sachgerecht vergütet werden kann, eine sich auf den gesamten Erprobungszeitraum beziehende Vereinbarung nach § 6 Absatz 2 Satz 1 des Krankenhausentgeltgesetzes oder nach § 6 Absatz 2 Satz 1 der Bundespflegesatzverordnung nicht innerhalb von drei Monaten nach Erteilung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses nach Absatz 5 zustande, wird ihr Inhalt durch die Schiedsstelle nach § 13 des Krankenhausentgeltgesetzes oder nach § 13 der Bundespflegesatzverordnung festgelegt.“

Es erscheint mit den vom G-BA selbst publizierten Fristigkeiten für die Gewinnung einer unabhängigen wissenschaftliche Institution (8-10 Monate)¹ ratsam, einer solchen weiteren Verzögerung der Erprobungsstudie bereits durch entsprechende Hinweise in der Richtlinie möglichst entgegen zu treten.

Anlage: Beantworteter Fragebogen vom 18.12.2015

¹ Dege K (2015) Auswahl der wissenschaftlichen Institution. 2. Informationsveranstaltung zu §137e SGB V am 16. Oktober 2015.

B-8.1.5 Philips Medical Systems MR Finland



Philips Healthcare

Stellungnahme der Philips GmbH gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 der jeweils betroffenen Medizinproduktehersteller

Hier: Richtlinie zur Erprobung: Magnetresonanztomographie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms

Anlässlich der Aufnahme von Beratungen zu einer Erprobungs-Richtlinie für das hier zugrundeliegende Verfahren gab die Philips GmbH (Philips) am 17. Dezember 2015 eine erste Einschätzung zu einigen vom G-BA benannten Punkten ab. Diese Einschätzung ist dieser Stellungnahme als Anlage beigefügt.

Vor der abschließenden Entscheidung des G-BA ist gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V den jeweils betroffenen Medizinprodukteherstellern Gelegenheit zur Abgabe von Stellungnahmen zu geben; entsprechend dem Beschluss des UA MB vom 25. Februar 2016 ist Philips Gelegenheit zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zu der oben bezeichneten Richtlinie zur Erprobung gegeben worden (Schreiben vom 25. Februar 2016).

Hiermit wird wie folgt Stellung genommen:

Zu §1 Zielsetzung

Ohne weiteren Kommentar

Zu §2 Fragestellung

In Satz 1 ist das Wort „und“ durch das Wort „sowie“ zu ersetzen.

Begründung: Die jetzige Formulierung impliziert, dass bei allen Frauen bereits ausreichend sicher festgestellt wurde, dass ein medikamentöser Therapieversuch nicht ausreichend zur Therapie gewesen ist. Die Formulierung würde auch der Beschreibung der Population in §3 Satz 1 (bzw. Satz 3) widersprechen. Es können im Einzelfall auch Frauen ohne vorhergehenden medikamentösen Therapieversuch in die Studie einbezogen werden; dies ist in der Formulierung zu berücksichtigen.

Zu §3 Population

Ohne weiteren Kommentar

Zu §4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)

Ohne weiteren Kommentar

Zu §5 Endpunkte

Im Fragebogen des G-BA zu Beratungen des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Richtlinie auf Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms [MRgFUS-



Philips Healthcare

TUF] (Beschluss vom 17. September 2015) wurde deutlich zwischen primären und sekundären Endpunkten unterschieden:

Endpunkte

- (1) *Primärer Endpunkt ist die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten. Für die Erhebung dieses Endpunkts sind möglichst eindeutige Kriterien festzulegen.*
- (2) *Als sekundäre Endpunkte sind jedenfalls die Rate an Patientinnen, die eine a priori als klinisch relevant zu definierende Verringerung im SSS des UFS-QoL erreichen, die Krankenhausverweildauer, Schmerz, unerwünschte Ereignisse, Anzahl an Reinterventionen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Anzahl von Schwangerschaften und Lebendgeburten zu erfassen.*

In unserem beantworteten Fragebogen vom 17. Dezember 2015 hatten wir diese Beschreibung des primären und der sekundären Endpunkte ausdrücklich bestätigt. Die Formulierung in den „Tragenden Gründen“ („Dieser Endpunkt wurde vom AS ebenfalls als möglicher Endpunkt vorgeschlagen.“) ist somit missverständlich, da wir uns als Antragssteller ausdrücklich der o.g. Unterteilung des G-BA bezüglich des primären und der sekundären Endpunkte angeschlossen hatten; ein ko-primärer Endpunkt wurde jedenfalls von uns bislang nicht vorgeschlagen oder bestätigt.

Es ist somit nicht nachvollziehbar, aus welchen Gründen nunmehr die Begrifflichkeit eines ko-primären Endpunktes für die Symptomschwere anhand des SSS des UFS-QoL eingeführt wird und wie eine hierarchisch geordnete Hypothesentestung auszusehen hat. Diese Figur des ko-primären Endpunktes ist im Übrigen auch nicht Bestandteil des aktuellen Methodenpapers des IQWiG (Version 4.2).

Die Beschreibung der Endpunkte sollte sich weiterhin an der o.g. Formulierung und Gliederung des G-BA orientieren.

Der G-BA schlägt weiter als einen der sekundären Endpunkte die Erfassung der *Anzahl* von Schwangerschaften und Lebendgeburten vor. Da in der vorliegenden Studie die Indikation nicht die Behandlung einer möglichen Unfruchtbarkeit ist, sollte dies kein Endpunkt der Studie sondern allenfalls eine Beobachtung sein, die sich lediglich auf den *Verlauf* und *Ausgang* von Schwangerschaften und Geburten bezieht. Damit würde man einen Eindruck gewinnen, in wie weit die Behandlung ein wie auch immer geartetes Risiko für künftige Schwangerschaften birgt. Dementsprechend hatten wir bereits in der Beantwortung des Fragebogens vorgetragen: „Die Erfassung der Anzahl von Schwangerschaften und Lebendgeburten wäre relevant, falls die Indikation zur Behandlung eine mögliche Unfruchtbarkeit wäre. Da die Indikation zur Behandlung in der skizzierten Erprobungsstudie aber uterusmyombezogene Symptome sind (erfasst durch den SSS des UFS-QoL) und die Studienpopulation sowohl Frauen mit abgeschlossener Familienplanung als auch Frauen mit Schwangerschaftswunsch einbezieht, sollte sich der Endpunkt auf den Verlauf und Ausgang von Schwangerschaften und Geburten während der definierten Nachbeobachtungszeit beziehen.“ Eine durch diese Beobachtung möglicherweise verursachte Verlängerung der Nachbeobachtungszeit stünde demgegenüber in keinem Verhältnis zum primären Studienzweck.



Philips Healthcare

Zu §6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Satz 1 sollte folgendermaßen umformuliert werden: „Bei der Erprobungsstudie soll es sich nach Möglichkeit um eine randomisierte, in jedem Fall aber kontrollierte Studie handeln.“

Wir erachten eine strikte Randomisierung - wie jetzt im Richtlinienentwurf gefordert - als verunmöglichend für eine erfolgreiche Rekrutierung von Patientinnen und die Durchführung der Erprobungsstudie. Hierzu wurde sowohl im Antrag als auch in der Beantwortung des Fragebogens hinreichend vorgetragen. Ebenso sind entsprechende Vorträge in der Fragebogen-Auswertung, die diesen Aspekt untermauern, von Stellungnahme berechtigten Organisationen oder Personen zu berücksichtigen.

Insoweit wird der Position von DKG und PatV („Tragende Gründe, Abschnitt 2.7) Rechnung zu tragen sein, dass „zur Erreichung einer hinreichenden Rekrutierung für erforderlich erachtet (wird, d.V.), ein Studiendesign zu wählen, das die Präferenzen hinsichtlich Behandlung im Rahmen der randomisierten Zuteilung berücksichtigt.“

Ebenfalls nicht unberücksichtigt bleiben sollte die Position der zu erwartenden direkt beteiligten Studienzentren. Unserer Einschätzung nach stehen diese einer strikten Randomisierung ebenfalls sehr kritisch gegenüber und könnten sich u.U. einer Erprobung verschließen. Es wird zu diskutieren sein, ob es möglich ist, eine Rekrutierung auch außerhalb derjenigen Zentren durchzuführen, die bereits die MRgFUS-TUF-Methode anwenden und ihren Patientinnen anbieten (Myom-Zentren).

Zu Abs. (3): Der Beschlussentwurf selber regelt in §3 lediglich: „Bei Studieneinschluss sind insbesondere die Ausgangswerte der Endpunktparameter und die Charakteristika der Patientenpopulation zu erfassen.“. Demgegenüber wird in den „Tragenden Gründen“ formuliert: „In Absatz 3 ist festgelegt, dass eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit zu gewährleisten ist, um eine Aussage über eine hinreichende Langzeitwirkung der Intervention zu ermöglichen.“ Der Bezug zur Formulierung des Beschlusses selber erschließt sich nicht. Soweit in den „Tragenden Gründen“ die Positionen der DKG, KBV, PatV gegenüber dem GKV-SV dargestellt werden, scheinen die dargelegten Positionen der verschiedenen Parteien aber nicht wirklich auseinander zu liegen. Es ist klar, dass eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit zu gewährleisten ist, um so eine Aussage über eine hinreichende Langzeitwirkung der Intervention zu ermöglichen. Realistisch betrachtet sollte dies ein Jahr sein. Diese Nachbeobachtungszeit hat sich auch in der Literatur etabliert, weniger wäre im internationalen Vergleich nicht akzeptabel und würde die Akzeptanz der Studienergebnisse in wissenschaftlichen Kreisen gefährden. Hierzu hatten wir in der Beantwortung des Fragebogens bereits ausreichend vorgetragen: „Entsprechend bildet eine Verringerung des SSS um weniger als 10 Punkte zur Nachbeobachtung nach 12 Monaten ein Behandlungsversagen ab. Dieser Schwellenwert findet sich in der Literatur erklärt, hat sich seitdem etabliert und ist allgemein anerkannt. Die Erprobungsstudie sollte mit diesen etablierten Kriterien arbeiten.“

Innerhalb eines Jahres müssen auch notwendige Re-Interventionen (GKV-SV) hinreichend erfasst sein, denn bei einem längeren Zeitraum ist nicht mehr sicher



Philips Healthcare

abzugrenzen, ob es sich bei dem Beschwerden verursachenden Myom um ein Rezidiv oder ein neues Myom handelt.

Zu §7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

In Absatz 1 wird postuliert, dass „in jedem Studienzentrum die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.“ Sollte es sich bei der Erarbeitung des endgültigen Studiendesigns als erforderlich erweisen, dass neben den die MRgFUS-TUF-Methode anbietenden Kliniken andere Kliniken (Myom-Zentren) für die Rekrutierung als Studienzentren aktiviert werden müssten, würde dieser Satz ein solches Vorgehen verunmöglichen (da nur mit MRgFUS behandelnde Kliniken auch selber randomisieren könnten – s.o.). In diesem Zusammenhang ist die in den TrGr Abs. 2.7 angeführte Möglichkeit, „dass zwei Leistungserbringer in geeigneter geografischer Nähe zueinander sich zu einem Studienzentrum zusammenschließen, um so im Rahmen der Studie die erforderlichen zwei Therapiemethoden gemeinsam anbieten zu können“ sicher zu begrüssen. Jedoch sollte auch die Möglichkeit offen gehalten werden, dass Kliniken die nur eine der beiden Methoden anbieten können sich an der Studie beteiligen können.

Zu TrGr Abs. 3 Würdigung der Stellungnahmen

Aus dem Verfahrensablauf, wie im Entwurf der Tragenden Gründen dargestellt, ergibt sich, dass die „Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen“ erst **nach der Anhörung** erfolgt. Wir gehen davon aus, dass hiermit impliziert ist, dass auch die Veröffentlichung der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen erst dann erfolgen wird.

In der Verfahrensordnung ist in §12 Abs. 3 Satz 4 festgelegt: „Die mündliche Stellungnahme bedarf keiner gesonderten Auswertung, soweit sie Inhalte der abgegebenen schriftlichen Stellungnahmen wiederholt. Sie dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.“

Es kann dem Antragsteller im §137e-Verfahren nicht zugemutet werden, im Rahmen der Anhörung möglicher Weise erstmals von Positionen anderer zur Stellungnahme berechtigten Organisationen oder Personen zu erfahren, die ggf. seiner vorgetragenen Position entgegen stehen und hierauf ohne weitere Vorbereitung (Literaturrecherche etc.) reagieren zu müssen. Dies insbesondere, wenn „nur“ Fragen geklärt werden sollten, die sich aus abgegebenen Stellungnahmen anderer Organisationen oder Personen ergeben haben. Mit besonderem Blick auf die Erneuerung der Finanzierungszusage, die in engem zeitlichen Zusammenhang mit diesem Zwischenverfahren abgewickelt werden muss, ist eine komplette Offenlegung der eingereichten schriftlichen Stellungnahmen an den/die Antragsteller **in ausreichend zeitlichem Abstand vor** der Anhörung zwingend geboten. Die Anhörung darf nicht von inhaltlichen Überraschungen für den Antragsteller geprägt sein.



Philips Healthcare

Zu TrGr Abs. 5 Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 S. 4 VerfO

In diesem Teil sehen wir die bereits von uns vorgetragene Argumentation in keiner Weise inhaltlich berücksichtigt:

Die Veränderung des SSS-Wertes im Vergleich zum Basiswert in Höhe von „etwa“ (!) 25 Punkten, wie vom G-BA vorgeschlagen, ist nicht sachgerecht und praktikabel. Nach Spies et al. (Referenz siehe unsere Einschätzung vom 17.12.2015, Anlage dieses Schreibens) ist der durchschnittliche SSS-UFS-QOL Wert bei Frauen ohne Myome 22.5. Eine Verringerung von 25 Punkten gegenüber dem Basiswert von 40 Punkten auf 15 Punkte liegt unter dem Wert, der für normale prämenopausale Frauen vorliegt, die keine Myome vorweisen, ist daher unrealistisch und wissenschaftlich nicht begründbar.

Auch die Annahmen zum erwarteten Effekt halten einer genaueren Überprüfung nicht stand. Wir haben in unserer ersten Einschätzung dezidiert vorgetragen und sehen unseren Vortrag in keiner Weise berücksichtigt:

„Für den Primären Endpunkt - Test auf Überlegenheit:

*Mit der Annahme einer Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten von 3 +/- 2 Tagen für die MRgFUS-TUF und 10 +/- 6 Tagen für die Myomektomie ergibt sich in einer time-to-event Analyse mit einer Power von $1-\beta = 90\%$, einem beidseitigen $\alpha = 5\%$ und einem worst-case hazard-ratio der Interventionsgruppe zur Vergleichsgruppe von 0.6, mit einer Verlustrate von 10% in der Nachverfolgung eine Fallzahl von je 96 Patientinnen pro Studiengruppe, gesamt **192 Patientinnen**. Ein hazard-ratio von 0.6 bedeutet hier, dass Patientinnen aus der Vergleichsgruppe etwa 1.7-mal so lange zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten brauchen wie Patientinnen aus der Interventionsgruppe. Hierbei wird berücksichtigt, dass die Rückkehr zu normalen Aktivitäten, speziell die Rückkehr zum Arbeitsplatz neben physischen Faktoren oft auch von sozialen und ökonomischen Faktoren abhängen und das Ergebnis von der obigen Annahme abweichen kann.*

Für den Sekundären Endpunkt – Test auf nicht-Unterlegenheit:

*Mit der Annahme einer Erfolgsrate von 70% der MRgFUS-TUF Patientinnen und 90% der Myomektomiepatientinnen für das Erreichen einer Verbesserung von 10 Punkten des SSS ergibt sich eine Fallzahlplanung für eine Nichtunterlegenheitsschwelle von 50 Prozentpunkten zu einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ und einer Power von $1-\beta = 90\%$ sowie einer Verlustrate von 10% in der Nachverfolgung von **144 Patientinnen***

Zusammenfassend ist festzustellen, dass mit 200 Patientinnen sowohl für den primären als auch für den sekundären Endpunkt eine statistisch signifikante Aussage der Studie zur Bewertung der MRgFUS-TUF im Vergleich zur Myomektomie zu erwarten ist.“



Philips Healthcare

In diesem Zusammenhang erscheint auch die Formulierung in den „Tragenden Gründen“ nicht akzeptabel: „Die Fallzahlplanung 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.“

Gemäß Anlage IV zum 2. Kapitel VerFO (Kostenordnung für § 137e Absatz 6 SGB V) §6 Abs. 1 gilt:

„¹Vor Beschluss der Erprobungs-Richtlinie nach 2. Kapitel § 22 VerFO sind die abgegebenen Erklärungen nach § 4 auf Grundlage des Beschlussentwurfs der Erprobungs-Richtlinie, der Schätzungen zu den Studienkosten und den Angaben zur Kostenübernahme nach 2. Kapitel § 22 Absatz 2 Satz 4 VerFO von den beteiligten Unternehmen zu erneuern und damit die Verpflichtung zu übernehmen, eine Finanzierungsvereinbarung nach § 8 auf dieser Grundlage abzuschließen (Kostenübernahmeerklärung). ²Das Unternehmen erklärt zugleich die Übernahme der Kosten des Studienprotokolls gemäß § 7.“

§ 22 Absatz 2 Satz 4 VerFO besagt: „⁴Die beschlussbegleitenden Informationen sollen eine auf Grundlage der Eckpunkte nachvollziehbare Schätzung der Studienkosten und Angaben zur Kostenübernahme nach § 27 enthalten.“

Philips ist bereit zur Mitfinanzierung einer Studie mit bis zu 200 Patientinnen und dem von uns abgeschätzten Rahmen für studienspezifische Mehraufwendungen pro Patient. Ein Szenario mit 650 oder mehr Patientinnen halten wir, abgesehen von den zu erwartenden Kosten auch von der Dauer zur Durchführung nicht für praktikabel, zumal MRgFUS-TUF nicht flächendeckend in beliebig vielen Zentren in Deutschland zur Verfügung steht und die Rekrutierung aufgrund dieser Tatsache ohnehin, auch ohne Randomisierung, nicht unbedingt zügig erfolgen kann.

Einer Richtlinie, die eine Kostenspanne und damit eine Unsicherheit von €0.4M – €2.0M beinhaltet [ein Unterschied um den Faktor fünf (!)] wird Philips nicht zustimmen können. Darüber hinaus wäre hierbei das Wirtschaftlichkeitsgebot nicht eingehalten, welches gemäß § 1 Satz 4 bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten ist, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvisiten und der Qualitätssicherung) ergeben.

Finanzierung der Regelleistung MRgFUS-TUF während des Erprobungszeitraums

MRgFUS-TUF ist in deutschen Krankenhäusern bisher nicht in die Regelversorgung eingeführt und wird nicht als Regelleistung vergütet. Es ist bekannt, dass an zwei Krankenhäusern die Methode im Rahmen von Verträgen nach §140a ff. SGB V bereits erbracht und entsprechend auskömmlich vergütet wird. Diese Häuser sind aber keine InEK-Kalkulationshäuser – dementsprechend liegen keine ausreichenden Kostenkalkulationsdaten zur Methode vor.



Philips Healthcare

Der G-BA hat für diese Methode mit der Einleitung des Beratungsverfahrens für eine Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V am 17. September 2015 die Bedingungen für eine Charakterisierung dieser Methode im Sinne des SGB V als „neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode“ erfüllt. Es ist für die Rekrutierung von Studienzentren im Rahmen der Erprobungsstudie zwingend erforderlich, dass zeitnah eine Regelvergütung für alle Patientinnen bei Anwendung der Methode erreicht werden kann, da eine Erprobung nicht auf die an der Integrationsversorgung beteiligten gesetzlichen Krankenkassen beschränkt werden darf.

Das InEK hat die von Krankenhäusern hierzu gestellten NUB Anträge aber dahingehend beschieden, dass es in die Liste der Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2016 folgende Positionen aufgenommen hat:

- Nr. 331 - MR-gesteuerte fokussierte Ultraschallchirurgie (MRgFUS) - **Status 2 - 9** antragstellende Krankenhäuser

und

- Nr. 510 - Fokussierter Ultraschall zur Myombehandlung - **Status 2 - 1** antragstellendes Krankenhaus.

Der §137e Abs.1 SGB V regelt: „Aufgrund der Richtlinie wird die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode in einem befristeten Zeitraum im Rahmen der Krankenbehandlung oder der Früherkennung zulasten der Krankenkassen erbracht.“ Dies wird erweitert bzw. konkretisiert durch Abs. 4: „Kommt für eine neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethode, die mit pauschalierten Pflegesätzen nach § 17 Absatz 1a des Krankenhausfinanzierungsgesetzes noch nicht sachgerecht vergütet werden kann, eine sich auf den gesamten Erprobungszeitraum beziehende Vereinbarung nach § 6 Absatz 2 Satz 1 des Krankenhausentgeltgesetzes oder nach § 6 Absatz 2 Satz 1 der Bundespflegesatzverordnung nicht innerhalb von drei Monaten nach Erteilung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses nach Absatz 5 zustande, wird ihr Inhalt durch die Schiedsstelle nach § 13 des Krankenhausentgeltgesetzes oder nach § 13 der Bundespflegesatzverordnung festgelegt.“

Es erscheint mit den vom G-BA selbst publizierten Fristigkeiten für die Gewinnung einer unabhängigen wissenschaftliche Institution (8-10 Monate)¹ ratsam, einer solchen weiteren Verzögerung der Erprobungsstudie bereits durch entsprechende Hinweise in der Richtlinie möglichst entgegen zu treten.

---- Ende der Stellungnahme ----

¹ Dege K (2015) Auswahl der wissenschaftlichen Institution. 2. Informationsveranstaltung zu §137e SGB V am 16. Oktober 2015.

B-8.1.6 Chongqing Haifu Medical Technology Co. Ltd.

Von: [Manfred Horsten](#)
An: [erprobung137e](#); [Zöhl, Elke](#); [Sonntag, Dietrich](#); [Adam, Henning](#)
Cc: [Heinz Gerhards](#); [Winfried Backes](#); [M Pascual-Sander](#); [Manfred Horsten](#); [Steffi Groes](#); [Anja Görke](#)
Thema: Chongqing Haifu Medical - vertreten durch Medikor | Stellungnahmeverfahren | Erprobungs-Richtlinie zur MRgFUS-TUF
Datum: Donnerstag, 24. März 2016 13:51:12

Sehr geehrte Frau Zöhl, sehr geehrter Herr Dr. Henning,

vielen Dank für Ihre unten stehende Aufforderung zur Stellungnahme über eine Richtlinie auf Erprobung zur Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms. Gerne teilen wir Ihnen folgendes mit:

Der hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU) ist ein innovatives nicht invasives Tumorablationsverfahren.

Bei der HIFU-Therapie werden Schallwellen durch einen Transducer in einem scharf begrenzten Fokus appliziert, die Schallwellen werden im Ziel absorbiert und in Wärme umgewandelt, das Gewebe wird durch thermische (Hitze von bis zu 90°) und mechanische Effekte (Kavitation) zerstört, ohne das umliegende Gewebe zu schädigen.

Prinzipiell muss bei HIFU-Geräten zwischen mit MR-gesteuerter (MRgHIFU) und solchen mit ultraschallgesteuerter (USgHIFU) Bildgebung und Kontrolle des Ablationsergebnisses unterschieden werden (Tabelle 1). Während mit der MRT eine sehr gute anatomische Auflösung erreicht werden kann, ist die zeitliche Auflösung vergleichsweise gering. Im Gegensatz hierzu ist mit diagnostischem Ultraschall eine Echtzeitbildung („real time“) möglich.

Bei dem HIFU Gerät Model JC von der Firma Chongqing Haifu Medical Technology Co. Ltd. wird der hoch-energetische Ultraschall sonographisch gesteuert appliziert. Diagnostischer, wie therapeutischer Ultraschall erfolgen mittels desselben Transducers.

Der USgHIFU System, mit einer Arbeitsfrequenz von 0.8 -2.4MHz und einem flexiblen 20 cm Durchmesser Transducer ermöglicht eine Maximalleistung von 25.000 W/cm² im Fokus. Dies erlaubt weniger Reinterventionen sowie kürzere Therapiezeiten im Vergleich zu MRgHIFU Systemen. **(1)**

Grundvoraussetzung der hoch-fokussierten Ultraschall-Therapie ist eine genaue Zielführung sowohl bei MRg- oder USgHIFU Systemen. Die Zielführung besteht dabei nicht nur in der initialen Lokalisation des zu therapierenden Bezirks, sondern auch in der Kompensation von Atemexkursionen und Bewegungen während des Eingriffs. MRT-gesteuerte Geräte sind aufgrund der weitgehend fehlenden „real-time“ Bildgebung bisher nicht für den Einsatz im Bereich der parenchymatösen Oberbauchorgane geeignet. Hier liegt der Hauptvorteil von Ultraschall-gesteuerten Geräten mit denen eine Echtzeit- („real-time“-) Bildgebung und -Fokussierung möglich ist.

Da der hoch-fokussierte Ultraschall prinzipiell den gleichen Gesetzen unterliegt wie der diagnostische Ultraschall, ist mit diesem zudem eine zuverlässigere Zielführung als mittels MRT möglich: kann ein Ziel nicht mit dem diagnostischen Ultraschall dargestellt werden, ist es unwahrscheinlich, dass dieses mit der hoch-fokussierten Ultraschall-Technik erreicht werden kann.

Der USgHIFU System hat das größer zugelassene Behandlungsspektrum im Vergleich zu MRT-gesteuerten Geräten.

Noch ein Vorteil bei der USgHIFU System besteht bei der Lagerung der Patienten. Da die Transducer-Einheit sich nicht im Bereich von einer Gantry befindet, ermöglicht dies dem Arzt eine einfachere Lagerung der Patienten und für Patienten mit Klaustrophobie eine angenehmere und freundlichere Behandlung.

Tabelle 1 Unterschiede zwischen MR- und US-gesteuerten HIFU

	Systemen	
Parameter	USgHIFU	MRgHIFU
Bildgebung	hohe zeitliche Auflösung (Echtzeit)	gute anatomische Auflösung
Transducer	größer	kleiner
Schallintensität	höher	niedriger
Monitoring	Grauwertänderungen	Temperaturmapping
Bewegungsartefakte	weniger anfällig	anfällig
Lagerung	flexibler	Erschwert (durch die Enge der Gantry)
Kosten	niedriger	höher
Behandlungszeit	kürzer	länger

(2)

Indikationen

Solide Tumoren aller Arten von weichem Gewebe, wie etwa:

Lebertumor

Nierentumor

Brustkrebs

Knochentumor

Bauchspeicheldrüsentumor

Gynäkologische Erkrankungen wie:

Uterusmyomen und Adenomyose

Literatur

(1) Lian Zhang, Wenyi Zhang, Franco Orsi, Wenzhi Chen, & Zhibiao Wang. Ultrasound-guided high intensity focused ultrasound for the treatment of gynaecological diseases: A review of safety and efficacy. *Int J Hyperthermia*, 2015; 31(3): 280–284

(2) M. Rauch, M. Marinova, H. Strunk. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU): Grundlagen und Einsatz zur nicht invasiven Tumorablation. *Radiologie update* 1/2015

Bei Rückfragen steht Ihnen Herr Dipl.-Ing. Heinz Gerhards unter der Mobilnummer 0170-781 27 25 gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

ANJA GÖRKE

Assistentin der Geschäftsführung

MMS MEDICOR MEDICAL SUPPLIES GMBH

Heinrich-Hertz-Straße 6 · D-50170 Kerpen

T +49 2273 9808-11

E goerke@medicor.de

Geschäftsführer Dipl.-Ing. Winfried Backes, Dipl.-Ing. Heinz Gerhards, Guido Hilekes, MBA
HRB 42283 Köln · USt.-Id.-Nr. DE154812377

WWW.MEDICOR.DE

B-8.2 Mündliche Stellungnahme (Anhörung)

B-8.2.1 Wortprotokoll der Anhörung

Wortprotokoll



einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Erprobungs-Richtlinie: Magnetresonanztomographie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei Uterusmyomen

Vom 12. Mai 2016

Vorsitzender:	Herr Dr. Harald Deisler
Beginn:	11:00 Uhr
Ende:	12:15 Uhr
Ort:	Geschäftsstelle des G-BA Wegelystraße 8, 10623 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin:
Frau Dr. Julia Lange

Deutsche Röntgengesellschaft:
Herr PD Dr. Peter Hunold
Herr Prof. Dr. Markus Düx

IGES Institut (als Bevollmächtigter der InSightec Ltd.):
Herr Prof. Dr. Thomas Kersting
Herr Guido Schiffhorst

Philips GmbH (als Bevollmächtigter der Philips Medical Systems MR Finland):
Herr Dr. Martin Deppe
Herr Prof. Dr. David Maintz

MMS Medisor (als Bevollmächtigter der Chongqing Haifu Medical Technology Co. Ltd.):
Herr Dipl.-Ing. Ingo Möll
Frau Mahely Pascual-Sander

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Anhörung I

Vorsitzender Dr. Deisler:

Guten Morgen, ich darf Sie herzlich begrüßen, hier, zur Anhörung zur Magnetresonanztomographiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei Uterusmyomen. Ich darf erstmal die Vollständigkeit feststellen, weil, ich kenne Sie nicht, oder wir kennen Sie nicht. Insoweit würde ich ganz gerne einen Namensaufruf machen. Jeweils würde ich Sie bitten, sich dann zu melden, wenn ich es richtig getroffen habe. Ich darf Ihnen zu Anfang auch sagen, dass wir beim Unterausschuss Methodenbewertung uns bei den Anhörungen darauf geeinigt haben, die Titel wegzulassen. Es sei denn, einer von Ihnen widerspricht; dann würde ich selbstverständlich den Titel in aller Vollständigkeit erwähnen. Ich sehe aber keinen Widerspruch, sodass Sie zumindest für eine Stunde lang titelfrei sind. Ich habe als aller erstes Frau Lange hier, von der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin hier. Herzlich willkommen. Die Deutsche Röntgengesellschaft ist vertreten durch Herrn Hunold und Herrn Düx. Auch beide anwesend. Die Insightec Limited hat, das IGES-Institut bevollmächtigt, Herr Kersting und Herr Schiffhorst? Jawohl, auch beide dabei. Die Philips GmbH ist vertreten durch Herrn Deppe und Herrn Maintz. Auch da ist Vollständigkeit. Und als letzte Bevollmächtigte MMS Medicor, Medical Supplies, Herr Möll und Frau Pascual-Sander. Herzlich willkommen. Ich muss am Anfang immer so ein paar Präliminarien loswerden, weil das ganz einfach notwendig ist. Wir haben normalerweise eine Stenografin oder einen Stenografen da. Das ist heute aus terminlichen Gründen nicht möglich gewesen. Das heißt: Wir werden Ihre Wortbeiträge auf Band aufnehmen und damit dann für die Ewigkeit festhalten. Sind Sie insgesamt damit einverstanden? So, wunderbar. Dann darf ich Sie bitten, bei jeder Wortmeldung die Sie haben, noch mal Ihren Namen zu wiederholen, damit, wenn wir das protokollieren, das dann auch ganz genau der Person zugeordnet werden kann./ Auch muss ich Sie auf unsere Verfahrensordnung aufmerksam machen: , weil, das ist unsere Bibel quasi, nach der wir uns zu richten haben. Da achtet natürlich auch unsere Rechtsaufsicht ganz genau drauf und ich darf Sie noch mal auf die Vorgaben zur Durchführung der Anhörung insoweit hinweisen. Laut Verfahrensordnung, und jetzt lasse ich mal die Paragraphen weg, dient die mündliche Stellungnahme in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären, und - das ist dann Ihr Part - neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen. Ich darf Sie darauf aufmerksam machen, dass wir Ihre schriftlichen Stellungnahmen alle gründlichst gelesen haben. Wir kennen diese. Nun ist das nicht die erste Anhörung, die der Unterausschuss Methodenbewertung durchführt, und ich weiß, dass es die Damen und Herren immer dazu drängt, auch noch einmal quasi als Verstärkerfunktion ihre Highlights aus ihren schriftlichen Stellungnahmen noch mal vorzutragen. Davon will ich Sie ausdrücklich nicht abhalten. Aber ich darf Sie um eines bitten, nicht die gesamte schriftlichen Stellungnahmeverfahren noch einmal abzulesen und uns vorzutragen, sondern sich wirklich auf die Highlights - was Ihnen ganz besonders wichtig ist - zu konzentrieren. Ja, damit wäre mein Wortbeitrag fast zu Ende. Ich möchte nur - nachdem wir Sie kennengelernt haben - auch noch zumindest sagen, wer Ihnen gegenüber sitzt. Von mir rechts, von Ihnen links, ist die Patientenvertretung. Hier ist der GKV-Spitzenverband. Dort sind die Kassenärztliche Bundesvereinigung und die Deutsche Krankenhausgesellschaft. Die Kassenzahnärzte sind, glaube ich, heute nicht da. So, und Ihnen gegenüber, sitzt die Geschäftsstelle des G-BA, mein Name ist Harald Deisler. Ich bin der Vorsitzende des Unterausschusses Methodenbewertung. Und neben mir sitzt Frau Bert, als meine Stellvertreterin. So, damit darf ich Feuer freigegeben, zu dem, was Sie ganz gerne sagen wollen. Und ich gebe immer so 30 Sekunden Zeit, um sich untereinander

1

abzusprechen: Wer möchte der Erste sein? Das dauert immer so ein bisschen, erfahrungsgemäß, bis der Erste sich dann zögernd meldet. Jawohl darf ich Sie bitten?

Herr Dr. Martin Deppe (Philips GmbH):

Sie hatten sich erbeten, dass wir Ihnen neue Informationen vorstellen, ganz explizit. Ich habe hier einen Teil Informationen, der bisher noch nicht Teil der Anträge war, der bis vor kurzem innerhalb von Philips vertraulich war. Das heißt also auch, viele der Kollegen sind sich dessen vorher nicht bewusst gewesen. Ein Thema, das auch in den Stellungnahmen ausführlich diskutiert worden ist, die Frage des Studiendesigns. Natürlich mit gutem Recht. Und es ist die Frage der Randomisierung. Wir haben inzwischen, seit 2012, die SOFIA-Studie in den USA unternommen, die eine randomisierte Studie war, auch zur Erforschung des MR-HIFU oder des fokussierten Ultraschalls zur Myom-Behandlung. Ich habe hier einen Ausdruck von der Zeitlinie des Patienten-„Enrollment“ in diese Studie seit 2012; sie geht bis Oktober 2015. Wir hatten ein Ziel von 200 Patienten. Wir hatten zehn Studienzentren. Eines dieser Studienzentren war außerhalb der USA und behandelt zwei bis vier Patientinnen pro Woche. Wir haben es geschafft, innerhalb von drei Jahren, ungefähr 20 Patienten in diese Studie zu rekrutieren. Einer der Hauptgründe weswegen die Patienten diese Studie abgelehnt haben, war in der Tat die Randomisierung. Wenn wir zum Beispiel dieses Zentrum nehmen, das regelmäßig Patienten behandelt. Die Patienten hatten dort natürlich die Möglichkeit, auch die Behandlung ohne Randomisierung zu bekommen. Und dieses Zentrum hat es geschafft, vier Patienten in diese Studie zu bringen. Ich habe hier den Ausdruck. Ich kann den gerne herumreichen, wenn Sie möchten, sodass Sie sich die Zeitlinie angucken können. Unserer Meinung nach macht es das extrem schwierig, für so ein Verfahren eine randomisierte Studie durchzuführen. Natürlich verstehen wir, dass das Studiendesign die aktuelle Methodik korrekt darstellen muss, damit sie aussagekräftig ist. Aber wir wissen, dass die Patientenpräferenz eine extrem große Rolle für dieses Verfahren spielt, und dass wir daher denken, dass viele Patienten diese Studie einfach ablehnen werden, wenn sie dazu randomisiert werden müssen. Ist es okay, wenn ich den Ausdruck rumreiche?

Vorsitzender Dr. Deisler:

Können wir ihn kopieren? Ist das möglich?

Herr Dr. Martin Deppe (Philips GmbH):

Ich denke, das ist möglich. Das ist aus einer vertraulichen Präsentation von Philips, aber das ist inzwischen auch weiter bekannt. Also von daher ist das in Ordnung.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Dann machen wir das. Wir können es auch ganz schnell kopieren, das ist doch kein Problem. Ja, danke schön dafür. Ist damit Ihre Wortmeldung beendet? Oder war das nur ein Zwischenschritt?

Herr Dr. Martin Deppe (Philips GmbH):

Ja, ist beendet, danke

Vorsitzender Dr. Deisler:

Jetzt sind Sie ja zu zweit gekommen. Insoweit gibt es Ergänzungstatbestände, Herr Maintz?

Herr Prof. Dr. David Maintz (Philips GmbH):

Ich hatte selber mit der SOFIA-Studie, die in USA hauptsächlich angelegt war, nichts zu tun. Ich kann nur aus klinischer Sicht, als Radiologe und Kliniker, das noch einmal bestätigen, dass meine Erwartung ist, dass die Randomisierung ein Hinderungsgrund sein wird, dass Patientinnen sich für diese Studie entscheiden werden.

2

Vorsitzender Dr. Deisler:

Ja, danke schön. Wer möchte denn als Zweiter? Ja.

Frau Dr. Julia Lange (Deutsche Gesellschaft für Ultraschallmedizin in der Medizin)

Dann werde ich mich äußern, Julia Lange, in Vertretung für Professor Henrich und eigentlich, hier stellvertretend, glaube ich, als einzige Gynäkologin. Ich bin sehr mit Ultraschall vertraut, da ich in einer Ultraschall-Praxis arbeite, und habe mich, weil das so kurzfristig war, noch nicht sehr tief in das Studiendesign eingearbeitet. Ehrlich gesagt weiß ich davon nicht viel. Ich weiß aber natürlich von der Methode etwas. Und ich sitze hier, um vor allen Dingen noch mal zu betonen, wie wichtig wir als Gynäkologen es finden, dass nicht die Radiologen alleine die Bewertung, ob eine Indikation vorliegt oder nicht, vornehmen, sondern auch die Gynäkologen mit einbezogen werden, und zusätzlich zu dem MRT, was ja anscheinend Voraussetzung für die Indikationsstellung in der Studie ist, auch ein gynäkologischer Ultraschall durchgeführt wird. Vor allen Dingen auch im Verlauf, nach der Anwendung des fokussierten Ultraschalls, um einen Erfolg besser dokumentieren zu können. Und das mit einer Methode, die wesentlich weniger aufwendig ist, als das MRT. Die Gynäkologen möchten hier auch gerne einfach in die Indikationsstellung mit ihrer Bewertung einfließen, weil sie einfach vom Fachbereich her, sich besser dafür eignen, die Symptome und die Notwendigkeit eines solchen Eingriffs mit beurteilen zu können. Deswegen bin ich hier. Das war es dann.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Ja, herzlichen Dank. Als Nächstes gleich zwei. Herr Hunold hat sich gemeldet.

Herr PD Dr. Peter Hunold (Deutsche Röntgengesellschaft):

Ich möchte vielleicht kurz darauf antworten oder Stellung nehmen. Es gibt eine inzwischen zweifach aufgelegte Konsensus-Konferenz, die Ihnen möglicherweise bekannt ist oder auch nicht. Sie hat sich aus deutschen oder deutschsprachigen – sprich: Deutschland, Österreich, Schweiz - Gynäkologen und Radiologen und interventionellen Radiologen zusammengesetzt, um folgende Fragen zu beantworten. Erstens: Was sind die Kriterien für HIFU? Zweitens: Wie hat man die HIFU durchzuführen? Und drittens - und das ist das Wichtige in diesem Zusammenhang: Was muss zur Indikationsstellung für ein HIFU oder MRgFUS vorher zwingend notwendig sein? Und völlig klar ist, dass die Gynäkologie in die Indikationsstellung nicht nur mit eingebunden ist, sondern der Gate-Keeper dafür ist, dass über eine MRgFUS des Uterus-Myoms entschieden wird. Das war Punkt eins. Ergänzend möchte ich zu dem, was die Kollegen vorher gesagt haben, noch mal kurz schildern, wie der klinische Ablauf üblicherweise in solchen Zentren ist, die mit MRgFUS schon arbeiten. Und da komme ich dann automatisch auf die Randomisierung zu sprechen. Ich unterstreiche uneingeschränkt das, was Herr Deppe und Herr Maintz gesagt haben. Üblicherweise kommen die Damen sehr gezielt in ein Zentrum, das MRgFUS anbietet, weil sie eben von vorneherein eine Operation ablehnen oder zumindest einer Operation sehr skeptisch gegenüberstehen. Und weil sie als mündige und sehr gut informierte Patientinnen heutzutage ziemlich genau wissen, worauf sie sich einlassen bei der Operation, und vermeintlich wie viel weniger aufwendig es ist, sich auf eine MRgFUS einzulassen. Diese Patientinnen kommen sehr gezielt auf eines der wenigen MRgFUS-Zentren zu, und lehnen oft, wenn man sagt, dass sie leider nicht für eine MRgFUS-Behandlung geeignet sind, die Operation hinterher ab. Insofern ist der typische Rekrutierungsweg im klinischen Alltag, einer, der uns zeigt, mit der jahrelangen Erfahrung, die wir inzwischen gesammelt haben, dass ein Einschließen in eine Studie, die eine Fifty-fifty-Chance birgt, hinterher operiert zu werden, tatsächlich ein ganz, ganz großes Hindernis sein wird, um die Patientinnen zu rekrutieren. Und wir glauben, dass es einen großen Studienbias dadurch geben wird, dass, wenn die Patientinnen sich tatsächlich für die Studienteilnahme entscheiden, und im OP-Arm landen, möglicherweise, oder höchst wahrscheinlich, zu einem großen Teil aus der Studie herausgehen werden, und die weitere Studienteilnahme ablehnen werden. Insofern sind wir

uns einig von der Deutschen Röntgengesellschaft - mit der Firma Philips und auch den anderen hier sitzenden Vertretern -, dass eine Randomisierung höchst wahrscheinlich nicht zielführend sein wird, und die Studie nicht zum Abschluss bringen wird. Wohlgedenkt sei darauf hingewiesen, dass wir als interventionelle Radiologen den Vergleich - erstens, was Krankenhausaufenthaltsdauer, schonende Therapieverfahren und zweitens aber auch, was das Outcome nach einem halben Jahr oder Jahr angeht - nicht scheuen. Es geht uns darum, zu verhindern, dass wir eine Studie auflegen, die auf diese Weise mit größter Wahrscheinlichkeit nicht zu Ende geführt werden wird.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Ja, herzlichen Dank Herr Hunold. Herr Düx möchten Sie ergänzen?

Herr Prof. Dr. Markus Düx (Deutsche Röntgengesellschaft):

Ich möchte auch gerne diesen Aspekt ergänzen, dass wir in einem Team diese Entscheidung treffen müssen. Wir betreiben in Frankfurt ein MRgFUS-Zentrum, mit den Gynäkologen in Kooperation, und besprechen alle Fälle in einer sogenannten interdisziplinären Myom-Konferenz, wie in einer Tumor-Konferenz im Vorfeld, um Entscheidungen für die Patienten zu treffen. Und die Entscheidungen, die dort getroffen werden, die auch die Patientinnen dann technisch einschließen lassen - weil, da gibt es Kontraindikationen, wonach das nicht geht, die sind maßgeblich für die Patientinnen - werden den Patientinnen dann auch kommuniziert. Und so kann ein Einschluss dann auch stattfinden. Also es kann nicht nebeneinander herlaufen - das ist auch mein Credo - sondern es muss in Kooperation unter Führung der Gynäkologie stattfinden. Und da spielt natürlich auch der der Ultraschall eine wesentliche Rolle. Ich möchte auch noch mal diesen Aspekt betonen: die Patientinnen, die wir in Frankfurt sehen, die kommen zu einem großen Teil aus Eigenantrieb, zum Teil weltweit, um sich so behandeln zu lassen. Weil diese Methode - nicht operiert zu werden, vollkommen schonend, nicht invasiv, ohne Schnitt oder Ähnliches mit einer hohen Effizienz - mittlerweile in den Medien verbreitet und auch nachweisbar ist. Und deswegen wird eine Randomisierung aus meiner Sicht, sehr, sehr schwierig sein. Das auch noch mal als mein Standpunkt.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Ja, herzlichen Dank. So, jetzt habe ich noch die zwei Bevollmächtigten, jawohl, auf der Liste, Herr Möll?

Herr Dipl.-Ing. Ingo Möll (MMS Medicor):

Ja, in Bezug auf die Randomisierung schließen wir uns dem Gesagten in vollem Umfang an. Die Patientinnen kommen tatsächlich aus eigenem Antrieb. Warum wir jetzt hier sind: es geht ja eigentlich hier um MR-gesteuerten, fokussierten Ultraschall. Bei uns ist es eben nicht MR-gesteuert, sondern Ultraschallgesteuert. Das heißt, die Bildgebung geschieht über Ultraschall, wo wir eben entsprechend den Vorteil sehen, einmal in Bezug auf Kosten, aber auch, was die Ultraschalleistung, die Therapieleistung angeht. Dass eben dort ein schnelleres Arbeiten möglich ist. In Bezug auf Studien würde ich an meine Kollegin übergeben, an Frau Pascual-Sander.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Wunderbar. Gnädige Frau Sie haben das Wort.

Frau Mahely Pascual-Sander (MMS Medicor):

Ja wir sind auch interessiert an der Studie teilzunehmen, obwohl wir, sozusagen, das einzige ultraschallgesteuerte HIFU-System haben. Wir haben klinische Studien, die zeigen, dass das mit unserem System möglich ist, und dass das Verfahren schneller ist und mehrere Indikationen, als mit anderen HIFU-Systemen untersucht und behandelt werden können.

Deswegen auch unsere Frage: Der Titel der Studie heißt MR-HIFU. Warum nicht HIFU? Es geht doch um eine Therapie, und nicht darum, wie man die Technologie steuert. Das war von unserer Seite die Frage, die wir von Anfang an hatten. Die Schwierigkeiten mit der Randomisierung der Studie sehen wir auch so wie die Kollegen. Wir als einziger Anbieter des ultraschallgesteuerten HIFU-System, bekommen zudem die meisten Patienten von außerhalb Deutschlands. Die nachzuverfolgen, wäre zusätzlich auch schwierig.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Okay, wunderbar. Dann habe ich das IGES Institut als letzte.

Herr Prof. Dr. Thomas Kersting (IGES Institut):

Wir haben zunächst einmal einen Erkenntnisbedarf. Weil: Der Antrag der gestellt wurde und der zur Behandlung für die Richtlinie auch aufgerufen ist, ist ja ausdrücklicher ein MRT-gestützter hochfokussierter Ultraschall. Insofern ist mir nicht ganz nachvollziehbar inwieweit es überhaupt in diesem Rahmen zulässig oder auch geboten ist, die nicht MRT-gestützte hochfokussierte Ultraschallbehandlung mit einzubeziehen. Wir wissen ja, dass es andere Verfahren beim G-BA gibt, in denen fokussierter Ultraschall auch schon bewertet wurde. Das ist aber eben ultraschallgestützer oder anderweitig gestützter Ultraschall. Hier geht es aber um MRT-gestützte Ultraschalluntersuchungen, die eine ganz andere technische Voraussetzung mit sich bringen und die vor allen Dingen auch in der Exaktheit der Anwendung sich deutlich unterscheidet. Dies vielleicht nur als Eingangsbemerkung. Wir haben das Problem, oder wir sehen das Problem, dass die Methode für die hier die Richtlinie beraten wird schon seit vielen Jahren in Deutschland eingeführt ist. Und im Rahmen von integrierten Versorgungsverträgen insbesondere der Ersatzkassen in zwei Zentren in Deutschland in sehr großem Umfang angewandt wird. Das führt dazu, dass gewisse Erkenntnisse, wie eine solche Methode von den Patientinnen angenommen wird, deutlich sind und vorliegen. Das, was hier von meinen Vorrednern schon angesprochen wurde, kann nur bestätigt werden. Die Patientinnen kommen explizit wegen der Nicht-Invasivität der Methode in diese Zentren und verlangen dort die Behandlung mit dieser Methode. Wir haben einen Nachweis von einer nicht unerheblichen Anzahl von Kassenwechslern, die wegen der Nichtgewährung der Kostenübernahme von ihrer Kasse die Kasse wechseln, um in den Genuss der von der anderen Kassen angebotenen Versorgung im Rahmen der IV-Verträge zu kommen. Das vielleicht als Eingangsbemerkung. Das macht die Situation eben schwierig, weil wir hier zwei Dinge miteinander vergleichen. Nämlich einerseits eine operative Methode, die invasiv ist und die immerhin von einer Letalitätsziffer von etwa 0,1 % gekennzeichnet ist. Wohingegen die nicht-invasive Methode damit nicht belastet ist. Und eben auch nicht mit dem Nachteil der Operation, dem Risiko der Vollnarkose oder der Epiduralanästhesie. Das sind also sehr wichtige Entscheidungskriterien für die Patientinnen. Das macht die Situation für eine randomisierte kontrollierte Studie schwierig und wir haben daher - nachdem am Anfang des gesamten Verfahrens eine Beratung der Firma Philips zu diesem Thema stand - uns bereits im Antrag dazu geäußert, dass wir der Meinung sind, dass eine randomisierte kontrollierte Studie nicht durchgeführt werden kann. Stattdessen haben wir vorgeschlagen, eine kontrollierte Studie durchzuführen. Wir haben im Übrigen dann auch die Stellungnahmen insbesondere der DKG und der Patientenvertretung dahingehend interpretiert, dass dieses aufgenommen worden ist aus unserem Antrag. Gleichwohl haben wir es aber in den weiteren Papieren die uns zugegangen sind dann nicht wieder, weder als Problem noch mit einem anderen Lösungsvorschlägen versehen, aufgenommen erfahren. Ich möchte Ihnen hier eine neuere Studie vorstellen, die akzeptiert wurde am 4. April 2016 zur Publikation im American Journal of Obstetrics and Gynecology. Autor ist Herr Doktor Abdelmagied aus Amerika, Ko-Autorin ist Frau Elisabeth Stewart, die Ihnen aus vielen der Literaturstellen die wir bereits vorgetragen haben, bekannt ist. Und ich erlaube mir aus dieser Studie zu zitieren. Wir haben in dieser Studie 723 Frauen angetroffen die „eligible“ waren, die also eigentlich dieser Therapie zugeführt werden konnten. Von diesen wurden gleich, und das ist ja schon von Herrn Düx so geschildert worden, 568 ausgeschlossen. Weil sie nach dem Pre-Screening eben nicht mehr aus bestimmten Gründen für die Methode selber

infrage kamen. Die Methode ist ja mit einer sehr strengen Indikationsstellung versehen. Was die Größe der Myome anbelangt, die Lokalisation der Myome etc. Das erschließt sich alles aus den Anträgen. Von diesen restlichen 155 Patienten die ihr Einverständnis gegeben haben, an der Studie teilzunehmen sind am Ende noch 57 der Randomisierung zugeführt worden. Ich will der Vollständigkeit halber sagen, dass hier die beiden Methoden Uterusarterienembolisation (UAE), die jetzt hier nicht zur Diskussion steht, und MRG-FUS im Vergleich betrachtet wurden. Und von diesen 57 Patientinnen sind 29 in die UAE-Gruppe gekommen und 28 in die im MRgFUS-Gruppe. Am Ende sind 22 mit UAE behandelt und 27 mit MRgFUS. Das ist also eine sehr niedrige Prozentrage von Patientinnen, die hier überhaupt erreicht werden konnte. Die Lösung die die Autoren dafür angegeben haben, um diesem Problem der Nicht-Einwilligung in die Randomisierung für ein invasiveres gegen ein nicht-invasives Verfahren zu begegnen will ich Ihnen auch noch schildern. Die Lösung dafür war, dass die Autoren die die Studien durchführen dann die Gruppe der nicht randomisierungswilligen Frauen in einen Extra-Arm überführt haben, der dann im weiteren Verlauf einer separaten Studie zugeführt wurde und deren Daten dann auch ausgewertet werden konnten. Dieses kann so ein Beispiel dafür sein, dass auch in Studien andernorts, wo versucht wurde, diese Methoden gegeneinander in randomisierten Designs abzuklären, dies nicht mit vernünftigen Fallzahlen - wie wir uns das für klinische Studien eigentlich vorstellen - möglich war und deswegen zu anderen Lösungen gegriffen werden musste. Ich weiß nicht, ob wir dann zu anderen Punkten separat noch eine Runde machen?

Vorsitzender Dr. Deisler:

Machen sie's insgesamt bitte.

Herr Prof. Dr. Thomas Kersting (IGES Institut):

Der zweite Aspekt, zu dem wir noch einmal explizit Stellung nehmen wollen, weil er sich uns auch nicht erschlossen hat, weder von der Begründung her noch von den Konsequenzen her, ist die, in der letzten Stellungnahme des G-BA, durchgeführte Einführung des sogenannten koprimären Endpunkts. Wir haben im ersten Aufruf zur Stellungnahme erfahren, dass es einen primären Endpunkt geben soll. Nämlich die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten. Dass das gemessen werden soll, das haben wir sehr begrüßt, weil das auch ein wesentliches Merkmal der Methode ist: nämlich dass sie sehr nebenwirkungsarm ist, dass sie einfach durchgeführt werden kann, aber dass sie für die Patientinnen eben kein Risiko bedeutet und es deswegen in dieser Form möglich ist. Die weiteren Endpunkte die in der ersten Stellungnahme des G-BA hier benannt wurden, die untersucht werden sollten, sind deutlich als sekundäre Endpunkte gekennzeichnet worden. Das hat sich dann auch in den Kalkulationen der Fallzahlen, die wir gemacht haben, niedergeschlagen. Wir haben gesagt, wir wollen eine Überlegenheitsstudie für den primären Endpunkt durchführen. D.h. wir sind fest der Meinung, mit unserer Hypothese, dass die MRgFUS-Behandlung ein deutlich überlegenes, also statistisch signifikant überlegenes, Verhältnis zu der anderen Behandlung, Myomektomie, mit Bezug auf den primären Endpunkt zeigen wird. Die sekundären Endpunkte, und ich hoffe, dass ich da auch gleich noch einmal Unterstützung erfahre, sollten per definitionem in einem Nicht-Unterlegenheitsdesign abgebildet werden (so sind sie zumindest von uns kalkuliert worden). Koprimäre Endpunkte kennen wir weder aus dem aktuellen Methodenpapier des IQWiG, noch aus anderen G-BA Entscheidung, die wir versuchten haben, nachzuvollziehen. Wir können uns auch nicht vorstellen wie eine Hierarchisierung solcher Endpunkte aussehen sollte. Und wir können uns vor allen Dingen auch nicht vorstellen, wie eine statistische Bewertung solcher Endpunkte dann tatsächlich in einem bisher nicht bekannten hierarchischen Verfahren stattfinden sollte. Insofern widersprechen wir deutlich der Idee, die ohne weitere tiefergehende Begründung eingeführt wurde, koprimäre Endpunkte in das Studiendesign aufzunehmen. Der letzte Punkt den ich ansprechen möchte ist der SSS-Score und die Abweichung. Auch hierzu haben wir von Anfang an vorgetragen, dass eine Abweichung in der Dimension von 25 Punkten im SSS nicht möglich ist - weder in der Messbarkeit noch in der Aussagefähigkeit - wenn schon bei normalen Patientinnen ein „Base Score“ von 22,5 Punkten auf der Skala angegeben wird.

Wir halten das für nicht möglich. Wir möchten deswegen ausdrücklich noch einmal betonen, dass wir die 10-Punkte-Abweichung - die auch international in der Literatur anerkannt ist und die von uns mehrfach vorgetragen wurde, sowohl im Antrag als auch in den folgenden Erweiterungen des Antrages - für unabdingbar halten. Dieses Ausmaß der Abweichung des SSS-Score sollte als Messgrundlage und dann auch für die statistische Auswertung eingeführt werden.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Sie haben um Unterstützung gebeten von dem zweiten Herrn von IGES.

Herr Guido Schiffhorst (IGES Institut):

Ich bin Statistiker und ich hätte eigentlich nur folgenden Wunsch für diese Studie. Dass randomisiert werden kann oder nicht ist jetzt nicht ein Todesurteil um Erkenntnis zu gewinnen. Es bräuchte aber eine Auswahl von Endpunkten die Konsistenz haben. Es gibt immer einen Wirksamkeitsendpunkt. Das wäre hier: die Frauen kommen möglichst schnell nach der Intervention wieder in ihr tägliches Leben. Und es gibt einen nachgelagerten Endpunkt, nämlich wie sieht es mit Nebenwirkungen, „Adverse Events“ etc. aus. Und wir haben das in unserer Stellungnahme versucht zu formulieren. Dass wir sagen, wir machen bezogen auf den primären Endpunkt „Rückkehr ins tägliche Leben“, eine Prüfung auf Überlegenheit. Wir kommen auch auf eine vergleichsweise gut handhabbare Fallzahl von 192 Patientinnen unter den gegebenen Annahmen. Und wir würden, wenn wir uns jetzt die Frage stellen sollten, ob die Symptomveränderung nach einem Jahr gegebenenfalls auch so etwas wie ein primärer Endpunkt werden sollte, dann unter den gegebenen Annahmen 144 Probanden brauchen. Also schlussfolgernd: wenn wir um die 200 Patienten rekrutieren können, sind wir auf diesen beiden Ebenen aussagefähig. Welcher primärer Endpunkt es aus ihrer Sicht wird und welche sekundären Endpunkte festgelegt werden, ist aber eine inhaltliche Entscheidung. Von statistischer Sicht aus können wir mit beiden arbeiten. Das ist, was ich noch beitragen könnte.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Herzlichen Dank, dann darf ich mich bei allen ganz herzlich für ihre Wortbeiträge bedanken und gebe jetzt Feuer frei, weil wir haben sowohl Gynäkologen als auch Radiologen hier. Ich selber bin nur Jurist insoweit als aller erstes hat sich die Patientenvertretung gemeldet.

Patientenvertretung:

Erst einmal herzlichen Dank für die Informationen. Die haben natürlich ins Herz getroffen. Sie haben mir noch einmal das Problem aufgezeigt, das mit der Randomisierung. Und ich fände es natürlich schon ganz gut, wenn randomisiert werden könnte: Stichwort Goldstandard RCT. Wir sehen aber auch, dass es durchaus Probleme geben kann. Jetzt war noch einmal die Frage aus unserer Sicht: sie haben ja gerade von dem Wirksamkeitsendpunkt „Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ gesprochen. Nehmen wir einmal an die Studie würde jetzt nicht randomisiert werden können. Wie würden Sie denn die Endpunkte setzen? Weil, dann passte der primäre Endpunkt, wie sie das eigentlich messen wollen ehrlich gesagt nicht, oder? Außerdem kenne ich dazu keine validierten Instrumente, die das messen. Und die Frage ist, die wir uns auch noch einmal stellen: warum man den UFS-QoL eigentlich nicht nehmen kann? Der hat die Symptomschwere, der hat die Lebensqualität, der hat die Symptomminderung. Das ist ja eigentlich ein super Instrument, das dafür auch validiert ist. Vielleicht können Sie das noch einmal für uns erläutern.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Patientenvertretung, wer ist sie? Frage an alle oder an das IGES?

Herr Dr. Martin Deppe (Phillips):

Ich glaube, ich würde das gerne beantworten. Die erste Frage war zu der Frage wie messen Sie den Endpunkt oder wie definieren Sie den Endpunkt wenn die Studie nicht randomisiert ist. Das würde ich gerne mal klarstellen: wir wären durchaus mit einer kontrollierten Studie einverstanden, also mit zwei Studienarmen. Was wir als für nicht durchführbar halten, ist die Patientinnen auf die zwei Arme zu randomisieren. Das heißt, man kann den Endpunkt immer noch so definieren, dass man die zwei Arme vergleicht aber wir würden es nicht dem Zufall überlassen, in welchem Arm welcher Patient landet. Einfach weil das extrem stark von der Patientenpräferenz abhängt. Das war glaube ich die eine Frage. Die andere Frage war zum UFS-QoL. Der Endpunkt auf den wir uns hier bezogen haben, der SSS, das ist ja eine Unterskala des UFS-QoL. Da gibt es zwei Unterskalen, es gibt den SSS und es gibt den HRQL. Also SSS ist die Symptomschwere. HRQL ist „Health-related Quality of Life“. Praktisch zwei verschiedene Achsen. Wir haben durchaus nichts dagegen, ganz im Gegenteil, die Lebensqualität natürlich auch als sekundären Endpunkt zu messen. Aber die Symptomschwere ist wahrscheinlich der relevantere Punkt würde ich denken.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Weitere, die sich angesprochen fühlen durch die Frage der Patientenvertretung? Das ist nicht der Fall. Weitere Fragen? Die Patientenvertretung.

Patientenvertretung:

Also ich bin ja froh, dass sie auf jeden Fall eine kontrollierte Studie machen wollen. Da haben wir aber natürlich ein hohes Verzerrungspotenzial. Und der UFS-QoL setzt sich ja aus diesen verschiedenen Sachen zusammen. Und da wäre ja die Frage: dann könnte man ja die Symptomschwere als primären Endpunkt nehmen. Da könnte man ja vieles mit abbilden. Wir haben uns ein bisschen über den Endpunkt eigentlich gewundert, wo der herkommt. Wo ich mich frage: wie haben Sie das eigentlich messen wollen? Krankenhausstage? AU-Tage? Oder die Rückkehr zum alltäglichen Leben? Wie würden sie das messen?

Herr Prof. Dr. Thomas Kersting (IGES Institut):

Also hierzu ist zu sagen, dass der Endpunkt „Rückkehr zu normalen Aktivitäten des täglichen Lebens“ als primärer Endpunkt durch den G-BA mit seinem Fragebogen zur Einholung erster Einschätzungen festgelegt wurde. Und zwar durch offensichtlich interne Diskussionen, die entweder bei Ihnen im Hause oder durch das IQWiG geführt worden sind. Wir haben das aufgenommen und finden das einen sehr wichtigen Aspekt. Weil in der Tat - und das ist ja auch in ihren Hinweisen beschrieben worden - die Frauen nach wenigen Tagen wieder normal am Leben teilnehmen können. Ob es nun eine Arbeitsfähigkeit ist oder eine Rückkehr zu sonstigen Aktivitäten des täglichen Lebens ist. Wohingegen bei der Operation, der Myomektomie, wo also laparoskopisch die Operation durchgeführt wird, eine deutlich längerer Zeitraum bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten erforderlich ist. Das hat sich dann ja auch niedergeschlagen in den entsprechenden statistischen Vorgaben. Und wo wir gesagt haben, hier ist unsere Hypothese die, dass wir mit unseren Verfahren überlegen sind und deswegen ist es eine Überlegenheitsstudie. Der SSS ist schon seit Anbeginn des Antragsverfahrens in der Diskussion. Weil er in den gängigen Studien die auch im Antrag von uns zitiert worden sind immer wieder der zentrale Punkt der Messung der Methoden gegeneinander war. Den haben wir uns nicht selber ausgesucht, sondern das ergibt sich eigentlich aus dem Bild was die allgemeine Literatur dazu zeichnet. Insofern haben wir diesen Punkt aufgenommen, weil es hierfür internationale Standards gibt, die wir nachvollziehen können und an denen wir uns auch mit unserer Studie messen können. Die Frage, ob die Veränderung des SSS ein primärer Endpunkt ist oder nicht ein primärer Endpunkt ist, ist zunächst einmal nicht von uns entschieden worden, sondern ist vom G-BA uns so vorgeschlagen worden. Und wir haben in der Stellungnahme darauf reagiert und haben dieses akzeptiert.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Die Patientenvertretung fragt.

Patientenvertretung:

Ich glaube, mir ist nur noch nicht ganz klar, wie Sie es messen wollen. Ich habe einfach die Frage, weil, ich denke mir: Ursprünglich war das ja aus dem Antrag, wo Sie geschrieben haben „eine Rückkehr zur gewohnten Tagesaktivität ist ein Vorteil der Methode.“ Wir wollen einfach nur noch mal wissen: wie wollen Sie diesen Endpunkt messen?

Vorsitzender Dr. Deisler:

Herr Düx hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Markus Düx (Deutsche Röntgengesellschaft):

Vielleicht aus der Sicht des Therapeuten, der tagtäglich diese Patientinnen erlebt. Wir versuchen ja, diese Therapien ambulant durchzuführen, sofern wir eine entsprechende Zusage bekommen. Die Patientinnen gehen aus unseren Räumen raus, und sind weitestgehend beschwerdefrei. Das heißt, die Patientinnen gehen zurück in ihr ambulantes Setting und sind zum Teil am nächsten Tag wieder arbeitsfähig und sind auch belastbar, im Sinne, dass sie Sport machen können und ähnliche Dinge. Das wird auch von den Patientinnen hinterfragt und wahrgenommen. Das, glaube ich, kann eine operierte Patientin, selbst, wenn es über eine Laparoskopie erfolgt, nicht so einfach erreichen. Das können wir messen. Da bin ich sicher, dass wir das messen können.

Herr Dr. Martin Deppe (Phillips):

Ich kann mal als Beispiel nennen, wie wir das in anderen Studien gemacht haben. In anderen Studien zum Beispiel auch in der SOFIA-Studie, haben wir sowohl „Length of stay“, also Dauer des Krankenhausaufenthaltes, als auch „Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ gemessen. „Length of stay“ wird vom Krankenhaus ausgefüllt, also vom Studienpersonal und „Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ wird von den Patientinnen erfragt. Also da gibt es dann Follow-up-Kontakte per Telefon, wo dann gefragt wird: „Sind Sie der Meinung, dass Sie wieder ins normale Leben zurückgekehrt sind?“. Und die Patientin antwortet dann mit „ja“ oder „nein“.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Ja, bitteschön.

Herr Prof. Dr. Thomas Kersting (IGES Institut):

Ich möchte nur das noch einmal betonen, was auch von Herr Schiffhorst vorgetragen wurde. Es geht nicht um eine einarmige Beobachtungsstudie, sondern es geht um einen Vergleich von zwei Armen, wo Myomektomie auf der einen Seite, also die Operation, auf der einen Seite durchgeführt wird, und auf der anderen Seite MRgFUS als Therapie durchgeführt wird. Das, was wir in Frage stellen, ist, dass am Anfang sozusagen eine zufällige Zuteilung der Patientinnen zu dem einen oder anderen Arm erfolgt. Weil die Frauen einfach präjudizieren, dass sie die weniger - also ich benutze ausdrücklich dieses Wort, obwohl mir das semantisch nicht gefällt - die weniger invasive Methode, nämlich die nicht-invasive Methode, haben wollen, als Therapie der Wahl. Und das ist das Problem, dass es dann nicht zu einer Randomisierung kommt. Das heißt, die Frauen lassen sich nicht in das Studienprotokoll einschreiben, und können deswegen nicht untersucht werden. Wir würden den Hinweisen aus der Patientenvertretung und DKG folgen, so, wie wir das entnommen haben, in der Tabelle, die sie uns geliefert haben. Wir würden eben vorschlagen, dass streng darauf geachtet wird, dass tatsächlich auch nachher nicht Äpfel mit Birnen verglichen werden,

sondern, dass vergleichbare Klientele miteinander verglichen werden, in den beiden Armen. Auch, wenn die Zuteilung zu den Studienarmen nicht randomisiert ist.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Ich habe als nächste Fragesteller die DKG.

Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG):

Sie haben ja berichtet aus diesen auch aktuelleren Erkenntnissen, auch von den noch teilweise unpublizierten Studien. Sind dort auch Diskussionen geführt worden, von den dortigen Wissenschaftlern, wie sie vorgehen würden, wenn sie jetzt eine Studie noch mal planen würden? Also speziell jetzt auch mit Blick auf die Rekrutierung, weil, wir haben Sie jetzt so verstanden, dass der RCT eben Rekrutierungsschwierigkeiten mit sich bringt, die kontrollierte Studie aber das Ziel sein sollte. Wurden da Ideen geäußert oder geht man davon aus, dass, wie Sie das eben auch so sagten, geguckt wird, was die Patientin möchte? Und dann werden die eben nach dem Wunsch der Patientin behandelt. Und dann guckt man hinterher, ob das zusammenpasst? Dies würde uns interessieren.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Wer möchte antworten? Herr Kersting.

Herr Prof. Dr. Thomas Kersting (IGES Institut):

Ich versuche, das zu beantworten, weil ich auch diese Studie vorgelegt habe. Ich habe übrigens auch das im Ausdruck mit. Also, es ist auch möglich, dass wir sozusagen den Kern der Studie durchaus auch noch mal zur Verfügung stellen. Wir haben ja im Prinzip in einer normalen Studie betroffene Patientinnen. Diese werden gescreent auf die Frage, ob sie eingeschlossen werden können, und dann werden diejenigen, für die sich nach dem Screening ergibt, dass sie für die Methode überhaupt infrage kommen. Wenn das also erfüllt ist, dann wird den Frauen vorgetragen: „Sie können an der Studie teilnehmen. Sind Sie bereit, sich in die Studie einzuschreiben?“ Wenn ja, dann erfolgt die zufällige Zuteilung in die eine oder in die andere Gruppe. Wenn jetzt dieses nicht möglich ist, dann ist im Rahmen dieser vorgetragenen Studie Folgendes gemacht worden: Die Frauen, die sozusagen einen „drop-out“ darstellen, weil sie sich nicht randomisieren lassen wollen, werden in einen separaten Studienarm überführt. Sie sind ja schon vorgescreeent, für die Frage, dass sie grundsätzlich für die Intervention oder die Operation, infrage kommen. Und für die wird sozusagen eine Kohorten-Studie durchgeführt, wo dann auch wieder einige eine Myomektomie als Operation bekommen würden, und andere ein MRgFUS bekommen würden. Und diese Ergebnisse, die dort rauskommen, können ausgewertet werden. Und dann können die beiden Patientenklientele in den beiden Armen auch miteinander verglichen werden. Und das ist in diesem Studiendesign gemacht worden und vorgeschlagen worden. Also, das ist sozusagen ein Vorgehen, dass man wählen kann, um nicht zu gefährden, dass man die Studie gar nicht durchführen kann oder – wie von Herrn Deppe beschrieben - die Studie abbrechen muss, weil sich niemand einschreiben lässt.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Ja, danke schön. Die KBV ist dran.

Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV):

Ja, Sie haben eben alle im Grunde genommen auf die patientenbestimmten Entscheidungen abgehoben, wenn Sie die Schwierigkeiten der Randomisierung geschildert haben. Wäre es nicht auch wichtig, auf die Präferenzen der behandelnden Ärzte abzuheben? Hier sehe ich eine mindestens genauso große Schwierigkeit, und könnte mir doch vorstellen, dass bei entsprechend neutraler Einstellung der behandelnden Ärzte - neutral im Hinblick auf die zu wählende Methode - dass es da doch möglich sein müsste, auch eine randomisierte Studie

hinzukriegen. Dass alle Patienten zu Ihnen kommen und schon genau wissen, was sie haben und was sie wollen, das wage ich, zu bezweifeln. Außer, Sie sind ein hochspezialisiertes Zentrum. Dann kriegen Sie die zugewiesen. Aber so in der normalen gynäkologischen oder radiologischen Praxis könnte ich mir vorstellen, dass, wenn da die Erstdiagnosen gestellt, und die ersten Gespräche geführt werden, es entscheidend von dem Untersucher und Behandler abhängt, und nicht so sehr von der Patientenpräferenz.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Das war jetzt fast keine Frage, sondern nur ein Statement. Trotzdem Herr Düx hat sich gemeldet.

Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV):

Nein, es war die Frage, ob außer dieser Patientenpräferenz, die hier als den der Randomisierung entgegenstehend geschildert wurde, ob es da auch noch andere Gesichtspunkte gibt?

Vorsitzender Dr. Deisler:

Herr Düx

Herr Prof. Dr. Düx (Deutsche Röntgengesellschaft):

Ich möchte vielleicht kurz aus der Sicht des Behandlers Stellung beziehen. Bei uns kommen die Patientinnen über zwei Wege, entweder über die Gynäkologie des Hauses oder über die Radiologie. Alle Patientinnen werden primär gynäkologisch gesehen. Das heißt, auch Patientinnen, die sich bei mir primär vorstellen, gehen zu einem Gynäkologen, werden dort geschallt, und dort werden Therapieoptionen angesprochen. Wenn nach dem Ultraschall, die Möglichkeit besteht, dass die Patientin eine hochfokussierte Ultraschalltherapie bekommt, dann wird diese Patientin einem Screening-Verfahren unterzogen - und das ist das MRT. Danach können wir entscheiden, ob eine Patientin überhaupt geeignet ist, für so eine Therapie. Wenn das der Fall ist, bekommt die Patientin die Möglichkeit, sich gynäkologisch beraten zu lassen, über die eine oder die andere Behandlungsmethode. Und die Patientinnen entscheiden das häufig dann, wenn sie geeignet sind für den Ultraschall, in Richtung Ultraschall. Das ist bei uns die Realität. Das heißt, die Gynäkologen sind bei uns mit an Bord und sind natürlich auch bei dieser freien Entscheidung, die wir der Patientin natürlich lassen, mit eingebunden.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Herr Hunold hat sich noch gemeldet.

Herr PD Dr. Peter Hunold (Deutsche Röntgengesellschaft):

Ich möchte ins gleiche Horn stoßen, weil unsere klinische Erfahrung oder tagtägliche Erfahrung genau dieselbe ist. Es gibt diese zwei Wege, entweder die Zuweisung kommt aus der eigenen Gynäkologie, mit denen wir auch ein Myom-Zentrum betreiben, und die eben eine Gynäkologie ist, die sich mit allen zur Verfügung stehenden Verfahren auseinandersetzt, und eben auch um die Qualitäten von MRgFUS weiß. Oder der andere Weg, und das ist der weit überwiegende, ist tatsächlich das, was Herr Düx sagte: Die Selbstrekrutierung der Patientinnen, die aus sehr großem Einzugsgebiet die verschiedenen Zentren anschreiben. Was ein ganz verschwindend geringer Anteil ist, und darauf reagiere ich jetzt auf Ihre Frage oder Ihre Stellungnahme, sind die Patientinnen, die von außerhalb, egal ob regionalen Gynäkologie-Praxen oder außerhalb tätigen gynäkologischen Kliniken zu uns kommen. Das ist ein ganz, ganz verschwindend geringer Anteil, praktisch null. Es gibt genau die zwei Wege, die ich geschildert habe. Und der weit größere Teil ist der über die Patientinnen-Selbstrekrutierung. Insofern ist es, glaube ich, selbst schwierig, wenn wir Nicht-

MRgFUS-Zentren als gynäkologische Partner in die Studie einschließen wollen. Weil die Erfahrung zeigt, dass es wirklich schwierig ist, von Gynäkologen, die außerhalb solcher Zentren arbeiten, Patientinnen zugeschrieben zu bekommen.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Frau Pascual-Sander.

Frau Pascual-Sander (MMS Medicor):

Genauso etwas kann ich sagen über die Uniklinik Bonn. Sie bekommen natürlich die Patientinnen überwiesen von ihrem Krankenhaus selber, sowie von anderen Krankenhäusern in Deutschland. Also, die Patientinnen sind von anderen gynäkologischen Ärzten an das Klinikum überwiesen worden. Es ist nicht so, dass die Patientinnen direkt zu den HIFU-Zentren kommen. Sie sind vorher von anderen gynäkologischen Ärzten beraten worden. In dem Fall, wenn die Patientinnen außerhalb von Deutschland zu uns kommen, sind diese sowohl vom Hausarzt als auch vom gynäkologischen Ärzten gesehen worden. Es ist nicht so, dass die Patientin selber sich die Therapie allein aussucht. Sie hat genug Beratung von einem gynäkologischen Arzt erhalten.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Die Patientenvertretung hat sich gemeldet.

Patientenvertretung:

Ich kann den Vorbehalt der KBV sehr gut verstehen, nämlich, ob eine Patientin überhaupt von der Möglichkeit erfährt. Das ist natürlich von der Information durch den Arzt abhängig. Auch die „Selbstrekrutierung“ fällt nicht vom Himmel. Sondern, entweder haben die Patientinnen was gelesen oder sie haben einen Gynäkologen, der der Methode offen gegenüber steht, und ihr das sagt. Und Gynäkologen, die der Methode nicht offen gegenüber stehen, werden ihr das nicht sagen, weil das auch leitliniengerecht nicht erfolgen muss. Von daher ist dieser Bias immer gegeben. Aber ich denke, der ist noch schwerer zu kontrollieren, als die Präferenz der Patientinnen. Wir haben da bei der Auswertung der Stellungnahmen auch darauf hingewiesen, dass wir das Problem sehen. Aber dafür müsste man wirklich noch mal getrennt erheben: „Wie wurden Sie informiert? War die Information sachlich ausgewogen, neutral?“, und so weiter. Das, denke ich, ist noch viel schwieriger. Meine Frage richtet sich an Herrn Kersting. Ich habe das noch nicht verstanden: in dem Design aus den USA, was Sie vorgestellt haben: Wenn die Patientinnen sich gegen die Randomisierung ausgesprochen haben, kommen sie in eine gesonderte Kohorte? Warum haben sich dann noch Frauen dafür entschieden, doch die invasive, also die Myomektomie zu wählen? Beziehungsweise in Ihrem Fall war es ja gar nicht die Myomektomie, das ist auch das Problem, sondern eine Uterusarterienembolisation. Warum? Wie kann man sich das erklären?

Vorsitzender Dr. Deisler:

Direkte Frage an eine direkte Antwort, Herr Kersting.

Herr Prof. Dr. Thomas Kersting (IGES Institut):

Das kann ich Ihnen so direkt nicht beantworten, weil ich die Studie selber nur gelesen habe, und nicht weiß, wie dort gehandelt worden ist. Sie haben ein Argument selber schon gesagt. Es handelt es sich um die UAE, die natürlich auch invasiv ist, aber auch nicht mit Schnitt- und Bauch-OP einhergeht, sondern die eben eine radiologische Intervention ist, und die sicherlich anders erleben wird, als eine Operation selber. Ich weiß aber aus der Praxis heraus, auch zum Beispiel von Zentren in Berlin, dass es durchaus Frauen gibt, die sich für die Operation entscheiden. Weil sie sagen: „Das erscheint mir irgendwie übersichtlich. Das kenne ich. Da weiß ich, was das ist. Das dauert auch nicht drei oder vier Stunden, die ich da

liegen muss, sondern, ich mache einfach die Operation." Das ist so. Patienten entscheiden sich für Therapien, nach dem, was sie wissen, und was ihnen natürlich auch gesagt wird, an der Stelle.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Herr Hunold.

Herr PD Dr. Peter Hunold (Deutsche Röntgengesellschaft):

Vielleicht darf ich dazu noch ergänzen. Es ist in der Tat so, dass es auch Patientinnen gibt, die sich trotz Eignung für MRgFUS dann für die OP entscheiden, weil wir ihnen vorher sagen müssen „Sie müssen sich darauf einstellen, dass wir mit MRgFUS Ihr Myom nicht wegbekommen, sondern Symptome lindern und Myome kleiner bekommen. Das ist unser primäres Therapieziel.“ Und da sagen viele Patientinnen oder einige Patientinnen „das Risiko möchte ich nicht eingehen. Dann lasse ich doch lieber das vorhandene Myom hinausschälen.“ Also wenn wir da fair miteinander umgehen, wir mit den Patientinnen und auch mit unseren gynäkologischen Partnern, dann sagen wir - müssen wir natürlich sagen - dass das Myom durch die MRgFUS nicht weg ist, und das entsprechend das, was vielleicht übrigbleibt, auch weiter wachsen kann.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Wenn die KBV damit einverstanden ist? Ja

Patientenvertretung:

Zweite Frage noch mal an Herrn Professor Kersting. Sie hatten ja gesagt, dass erst bei dieser amerikanischen Studie sehr viele Patienten „eligible“ waren, also infrage kamen, aber dann doch sehr viele nicht die Kriterien erfüllten. Können Sie näher was dazu sagen, obwohl die Studien ja nicht wirklich vergleichbar sind, weil es um eine andere Vergleichsintervention geht.

Herr Prof. Dr. Thomas Kersting (IGES Institut):

Grundsätzlich ist es ja erst einmal so, wie Professor Düx es schon geschildert hat, dass die Frauen bestimmte Symptome haben, deswegen zum Arzt kommen, und festgestellt wird: Es ist ein Myom. Und es muss behandelt werden. Oftmals werden medikamentöse Vorbehandlungen oder ähnliche Dinge gemacht. Und dann kommt es irgendwann zu dem Punkt, dass das alles nicht mehr ausreichend ist, sodass eine weitergehende Therapie erforderlich ist. In diesem Falle und zu diesem Zeitpunkt ist zwingende Voraussetzung, dass ein MRT durchgeführt wird (mit Kontrastmitteln), um festzustellen, wie die Myome sich im Uterus tatsächlich darstellen: wie groß sie sind, wie viele es sind, und ob durch die Behandlung mit dem MRT-gesteuerten fokussierten - Ultraschall eine entsprechende Reduktion des Volumens der Myome erreicht werden kann. Also das sogenannte „non-perfused-volume“ (NPV), das Ausmaß des NPV, wird vorher abgeschätzt und vorbestimmt. Und nur die Frauen, wo wir sagen: nicht über 400 ml Gesamtvolumen von der Größe her etc., die kommen dafür in Frage. Deswegen fallen dann schon ganze Viele aus, die von der Größe und der Verteilung der Myome her, nicht der Therapie zugeführt werden. Genauso ist es mit den Myomen, die nach innen in den Uterus gehen. Auch die können nicht entsprechend behandelt werden. Das kann man aber dann erst feststellen, wenn man diese Diagnostik gemacht hat. Das geht auch nicht per Ultraschall, sondern per MRT.

Patientenvertretung:

Das hatte ich schon als Eingangsvoraussetzung so verstanden, dann ist es jetzt klarer geworden.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Herr Maintz hat sich noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. David Maintz (Philips GmbH):

Kurz noch darauf eingehend, als Radiologe. Ich würde das noch mal bestätigen. Es kommen eben für die HIFU-Therapie unter 30 Prozent der Patientinnen überhaupt nur infrage. Aufgrund dieser strengen Indikationsstellung, mit den Kriterien, die zum Teil schon genannt worden sind. Vielleicht auch noch als eine Erklärung, zu dieser von Herrn Kersting angeführten Studie aus den USA, zu der Uterusarterienembolisation. Das ist eben eine dritte Methode, die hier gar nicht zur Diskussion steht, die aber minimal invasiv ist, die also auch in der Invasivität mit einer offenen Operation nicht vergleichbar ist.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Ich habe jetzt die KBV.

Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV):

Ich habe nur eine kurze Frage an Herrn Kersting, und zwar: Bei der Kritik der Verbundenheit der beiden Endpunkte - gehen Sie da von einem Überlegenheits- oder von einem Nichtunterlegenheitsdesign aus?

Herr Guido Schiffhorst (IGES Institut):

Ich antworte mal. Wir würden bezogen auf die Wirksamkeit von einer Überlegenheit sprechen und bezogen auf „Nachwehen“, also sprich Symptomschwere nach zwölf Monaten würden wir auf eine Nichtunterlegenheit abzielen. Also das heißt: Dieses Verfahren ist überlegen in der Wirksamkeit. Die Frau kann schneller wieder in ihr tägliches Leben. Bezogen auf Komplikationen, abgebildet über den SSS ist das Verfahren nicht schlechter in der Nachbeobachtung.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Darf die KBV noch eine Nachfrage stellen? KBV.

Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV):

Das kann ich nicht ganz nachvollziehen. Und deswegen die Frage ja auch: Ist es nicht so, dass ich wissen müsste, wenn jemand schneller wieder zur Arbeit geht, wie es um seine Symptome bestellt ist? Also das ist der Hintergrund der Frage, und auch der Grund für die Verbundenheit der beiden Endpunkte, wenn ich das richtig verstehe.

Herr Guido Schiffhorst (IGES Institut):

So etwas würde dann aber im Rahmen der Studienplanung also, im Studienprotokoll konkretisiert werden. Und dann würden entsprechend Nacherhebungszeitpunkte definiert werden. Und entsprechende Instrumenten zur Erhebung der Symptomschwere festgelegt werden. Als geplanten Follow-up-Zeitpunkt, wie ich es verstanden habe, auch durch die Literatur begründet, gibt es dieses Ein-Jahres-Follow-up, sprich: wie ist die Symptomschwere nach zwölf Monaten? Und dort, wie gesagt, würden wir auf Nichtunterlegenheit setzen, also das Verfahren ist nicht schlechter. Es ist aber auch nicht zwangsläufig überlegen.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Danke schön. Ach so, Entschuldigung. Herr Kersting noch.

Herr Prof. Dr. Thomas Kersting (IGES Institut):

Es gibt verschiedene Studien, die wir auch eingereicht haben, wo noch mal dargestellt wurde, wie das Verfahren MRgFUS im Verhältnis zu anderen eigentlich in der langfristigen Wirksamkeit ist. Ich glaube, der SSS ist als Score deswegen so wichtig, weil er im Prinzip nach einem Jahr sehr aussagekräftige Vergleiche ermöglicht, da schon aus der Literatur darüber gute Zahlen bekannt sind. Das hindert nicht daran, den Score auch als Eingangsscore, bevor man die Behandlung beginnt, zu verwenden. Und eventuell auch, sofern angemessen, zwischenzeitlich entsprechende Untersuchungen durchzuführen und den Score zu erheben, auch mit kürzeren Abständen. Aber es ging ja auch darum, zu sehen, wie die Effektivität sich langfristig darstellt. Wir wissen ja, dass keine Methode, außer der vollständigen Entfernung des Uterus, die Myome sicher zum Verschwinden bringt. Keine der Methoden tut das. Und insofern ist es auch sachgerecht, unserer Meinung nach, mit dem sekundären Endpunkt, die Nichtunterlegenheit überhaupt nachzuweisen. Es kann an der Stelle nur ganz schwierig sein, dass man eine neue Methode entwickelt, die so sicher nicht wieder zu einem Myom führt, wie die komplette Entfernung des Uterus. Das kann keine der Methoden gewährleisten.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Die Patientenvertretung.

Patientenvertretung:

Wir hätten noch mal eine Frage bezüglich der Ausführungen zur Nachbeobachtungsdauer. Ist denn in diesem Fall ein Jahr ausreichend, gerade auch, wenn man sich zum Beispiel Re-Intervention anschaut? Und das Ergebnis ist für die Frau ja entscheidend. Also wir haben jetzt hier einige Verzerrungsprobleme, die sich ergeben könnten in den Studien. Natürlich wird die Nachbeobachtungsdauer auch im Studienprotokoll spezifiziert. Aber vielleicht können Sie dazu noch mal sagen, ob man diese vielleicht nicht doch länger festlegen müsste oder gar kürzer?

Herr Prof. Dr. Düx (Deutsche Röntgengesellschaft):

Ein Jahr ist ausreichend, um den mittel- bis langfristigen Effekt, bezogen auf die Myombehandlung, auf das behandelte Myom, festzustellen. Das schließt natürlich ein Rezidiv, vielleicht auch in Form eines neu entstehenden Myoms, nicht aus. Man muss sich auch nicht vorstellen, dass bei den Patientinnen nach der Behandlung die Symptome sofort vollkommen verschwunden sind. Die Symptomkontrolle findet innerhalb der ersten zwei bis drei Monate statt, in denen diese Myome abgebaut und die Nekrosen vom Körper verstoffwechselt werden. Dann ist entsprechend einschätzbar, ob die Patientin von der Behandlung profitiert. Innerhalb von einem Jahr wissen wir das.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Ja, Herr Hunold.

Herr PD Dr. Peter Hunold (Deutsche Röntgengesellschaft):

Vielleicht darf ich dazu noch ergänzen. Es gibt belastbare, mittelfristige Daten mit dreijähriger Nachverfolgungsperiode. Und da hat sich gezeigt, dass praktisch zwischen sechs Monaten und drei Jahren sich in der Symptomkontrolle nichts ändert. Insofern glaube ich, sind wir mit einem Jahr gut beraten, was die Symptomkontrolle angeht. Das bedeutet aber auch, dass wir auf Endpunkte, wie Schwangerschaft und Schwangerschaftserfolg, sicher nicht eingehen sollten. Die können auch in drei Jahren wahrscheinlich nicht vernünftig erfassen werden.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Ja danke schön. Ich gucke jetzt noch mal links und rechts. Weitere Fragesteller? Doch, die Patientenvertretung.

Patientenvertretung:

Nur, weil ich neugierig bin. Wenn es schon eine dreijährige Nachbeobachtungszeit gibt, wissen Sie was über die Rate der Hysterektomien, die dann doch im Anschluss vorgenommen wurden?

Herr PD Dr. Peter Hunold (Deutsche Röntgengesellschaft):

In dieser Studie ist das nicht erfasst. Und danach ist meines Wissens bisher nichts erschienen.

Vorsitzender Dr. Deisler:

Ja. Neugier befriedigt? Wunderbar. Ich gucke noch mal nach links und nach rechts. Weitere Fragen? Das ist nicht der Fall. Dann darf ich mich bei Ihnen ausdrücklich bedanken. Ich habe jetzt ja mitbekommen, dass Sie aus fast allen Teilen der Bundesrepublik Deutschland hierhergekommen sind, um uns Rede und Antwort zu stehen. Noch einmal herzlichen Dank dafür. Ich wünsche Ihnen einen guten Nachhauseweg. Und wir werden natürlich Ihre Worte im Herzen bewegen und weiter beraten. Herzlichen Dank noch mal.

Schluss der Anhörung: 12:15 Uhr