



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abschlussbericht

**Bewertung einer neuen Behandlungsmethode mit
einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse nach
§ 137h SGB V:**

**Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter
Ultraschall zur Behandlung der Endometriose des
Uterus**

Stand: 16. 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	Beschluss und Tragende Gründe	1
B	Verfahren zur Ergänzung von Informationen	15
B-1	Einleitung des Verfahrens	15
B-2	Bekanntgemachte Informationen	15
B-3	Ergänzte Informationen	15
C	Beschlussunterlagen mit dissenten Positionen	16

A Beschluss und Tragende Gründe

Beschluss



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

Vom 16. März 2017

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

- I. Die Methode „Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall bei Patientinnen mit Endometriose des Uterus“ bietet kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.
- II. Es werden Beratungen gemäß § 137c SGB V zu der unter Nummer I genannten Methode eingeleitet.
- III. Der Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) wird mit der Durchführung der Beratungen gemäß Nummer II und mit der Ankündigung des Beratungsverfahrens beauftragt.
- IV. Der UA MB kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V mit der Durchführung der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes der unter Nummer I genannten Methode beauftragen.

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

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung der Endometriose des Uterus

Vom 16. März 2017

Inhalt

1	Rechtsgrundlage.....	2
2	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Anlass, Gegenstand und Grundlage der Bewertung.....	2
2.2	Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode.....	3
2.2.1	Wirkprinzip.....	3
2.2.2	Anwendungsgebiet.....	3
2.3	Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V.....	3
2.3.1	Erstmaligkeit der Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes.....	4
2.3.2	Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse.....	4
2.3.3	Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept.....	5
2.3.4	Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V.....	9
2.4	Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V.....	9
2.4.1	Vorgaben in der Verfahrensordnung.....	9
2.4.2	Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.....	10
2.4.3	Bewertungsergebnis des G-BA.....	10
3	Verfahrensablauf.....	13
4	Fazit.....	13

1 Rechtsgrundlage

Wird hinsichtlich einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinproduktes mit hoher Risikoklasse beruht, erstmalig eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes gestellt, hat das anfragende Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zugleich Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu dieser Methode sowie zu der Anwendung des Medizinproduktes zu übermitteln.

Werden dem G-BA die nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V erforderlichen Informationen von einem Krankenhaus übermittelt, prüft er nach Maßgabe der Regelungen seiner Verfahrensordnung (VerfO) zunächst, ob eine Bewertung dieser Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchzuführen ist. Näheres zu dem Verfahren und den Voraussetzungen einer Prüfung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V ist im 2. Kapitel § 33 Absatz 2 VerfO geregelt. Liegen diese Voraussetzungen der Prüfung einer Bewertung vor, nimmt der G-BA gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V auf Grundlage der übermittelten Informationen eine Bewertung vor, ob

1. der Nutzen der Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als hinreichend belegt anzusehen ist,
2. der Nutzen zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, aber die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, oder
3. die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts kein Potenzial für eine erforderliche Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie als schädlich oder unwirksam anzusehen ist.

2 Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Anlass, Gegenstand und Grundlage der Bewertung

Mit Einreichung von Unterlagen nach Anlage V des 2. Kapitels VerfO hat ein Krankenhaus dem G-BA Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie zu der Anwendung eines Medizinproduktes gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelt. Das Krankenhaus hat gegenüber dem G-BA bestätigt, dass die Übermittlung der Informationen im Benehmen mit dem Hersteller des Medizinproduktes hoher Risikoklasse, auf dessen Einsatz die technische Anwendung der Methode maßgeblich beruht und das in diesem Krankenhaus bei der Methode zur Anwendung kommen soll, erfolgte. Gegenstand der vorliegenden Informationsübermittlung ist die ultraschallgesteuerte hoch-intensive fokussierte Ultraschallbehandlung bei Endometriose des Uterus.

Die Prüfung der Voraussetzungen einer Bewertung dieser Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V sowie die Bewertung selber erfolgte im vorliegenden Fall auf der Grundlage der vom Krankenhaus nach Anlage V des 2. Kapitels VerfO übermittelten Informationen. Bis zum Ende der Frist des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen nach 2. Kapitel § 35 VerfO sind keine weiteren Informationen zu dieser Methode eingegangen.

Der G-BA hat gemäß 2. Kapitel § 34 Absatz 4 Satz 2 VerfO im Rahmen der Prüfung nach § 137h SGB V keine Amtsermittlungspflicht und übernimmt keine Haftung für etwaige, aus den übermittelten Informationen übernommene unzutreffende Angaben oder verkürzende Darstellungen. Unbeschadet der fehlenden Amtsermittlungspflicht kann der Gemeinsame Bundesausschuss weitere Informationen einholen und Recherchen durchführen.

2.2 Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 3 VerfO ist ein theoretisch-wissenschaftliches Konzept einer Methode die Beschreibung einer systematischen Anwendung bestimmter auf eine Patientin oder einen Patienten einwirkender Prozessschritte (Wirkprinzip), die das Erreichen eines diagnostischen oder therapeutischen Ziels in einer spezifischen Indikation (Anwendungsgebiet) wissenschaftlich nachvollziehbar erklären kann. Nachfolgend werden Wirkprinzip (Kapitel 2.2.1) und Anwendungsgebiet (Kapitel 2.2.2) der Methode beschrieben, auf die sich dieser Beschluss bezieht.

2.2.1 Wirkprinzip

Das Wirkprinzip besteht in der ultraschallgesteuerten (USg) fokussierten Applikation hoch-intensiven Ultraschalls (im Folgenden: therapeutischer Ultraschall) auf das zu behandelnde Gewebe (high-intensity focused ultrasound, HIFU).

Die Zielführung des therapeutischen Ultraschalls durch die Ärztin oder den Arzt erfolgt auf der Grundlage einer Bildgebung mittels Sonographie. Diese Steuerung soll nicht nur die initiale Lokalisation des zu therapierenden Bezirks, sondern auch die Kompensation von Atemexkursionen und Bewegungen während des Eingriffs ermöglichen. Der therapeutische Ultraschall ist im Gegensatz zum diagnostischen hochenergetisch (hoch-intensiv) und kann, anders als der diagnostische, zu Verbrennungen der Haut führen. Der diagnostische wie auch der therapeutische Ultraschall werden indes über denselben Schallkopf abgegeben. Das zum Einsatz kommende Ultraschallgerät soll nahezu zeitgleich die sonographische Bildgebung und die Applikation des hoch-intensiven fokussierten (gebündelten) therapeutischen Ultraschalls ermöglichen.

Die Dauer und Intensität des Energieeintrages erfolgt abhängig von der Größe des zu behandelnden Gewebeareals und von dem beabsichtigten Therapieziel. Die zu behandelnden Gewebestrukturen werden dabei ganz oder teilweise abladiert. In nicht im Fokus liegende und damit nicht zu behandelnde Areale soll kein Energieeintrag erfolgen.

Folgende dem Wirkprinzip des USg-HIFU zugrundeliegenden Wirkungsmechanismen werden in der Literatur beschrieben: Wärmeentwicklung, Kavitation, Entstehung von Scherkräften und verschiedene immunologische Mechanismen.¹ Der USg-HIFU führt zur Wärmeentwicklung in dem mit therapeutischem Ultraschall beschallten Organ, wobei im Fokus Temperaturen von über 80°C entstehen können. Ziel ist es, eine Koagulationsnekrose des Gewebes hervorzurufen.

2.2.2 Anwendungsgebiet

Der USg-HIFU soll bei Patientinnen mit Endometriose des Uterus angewendet werden. Aus den übermittelten Informationen geht zudem hervor, dass nur Patientinnen mit dem USg-HIFU behandelt werden sollen, die mit einer medikamentösen Therapie nicht oder nicht ausreichend behandelt werden können.

2.3 Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V

Eine Feststellung dazu, ob für eine Methode eine Bewertung nach § 137h SGB V durchzuführen ist, trifft der G-BA nach Maßgabe der Regelungen des 2. Kapitel §§ 36, 33 Absatz 2 VerfO in Form eines Beschlusses. Hierfür prüft der G-BA, ob

¹ Rauch M, Marinova M, Strunk H. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU): Grundlagen und Einsatz zur nicht-invasiven Tumorablation. Radiologie up2date 2015; 15(01): 15-34 DOI: 10.1055/s-0034-1391326

- zu der gegenständlichen Methode eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage) gestellt wurde, welche erstmalig im Sinne von 2. Kapitel § 32 Absatz 1 VerFO ist (Kapitel 2.3.1),
- ihre technische Anwendung maßgeblich auf einem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 VerFO beruht (Kapitel 2.3.2),
- sie ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept gemäß 2. Kapitel § 31 VerFO aufweist (Kapitel 2.3.3) und
- sie bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V vom Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten umfasst wäre (Kapitel 2.3.4).

Im Ergebnis kommt der G-BA vorliegend zu dem Schluss, dass für die gegenständliche Methode die vier vorgenannten Kriterien für eine Bewertung gemäß § 137h SGB V erfüllt sind. Daher führt der G-BA eine Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durch.

2.3.1 Erstmaligkeit der Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes

Der G-BA geht gemäß 2. Kapitel §§ 32 Absatz 1, 34 Absatz 6 Sätze 2-4 VerFO davon aus, dass das Krankenhaus zu der USg-HIFU bei Endometriose des Uterus eine NUB-Anfrage gestellt hat, welche erstmalig ist.

Gemäß 2. Kapitel § 32 VerFO gilt eine NUB-Anfrage als erstmalig, welche eine Methode betrifft,

- die bis zum 31. Dezember 2015 in keiner Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes geführt wurde und
- die noch nicht nach § 137h SGB V geprüft wurde oder wird.

Mit der Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur vorgenannten Methode hat das Krankenhaus dem G-BA bestätigt, zu der gegenständlichen Methode zugleich eine NUB-Anfrage gestellt zu haben. Dem G-BA liegen keine Anhaltspunkte vor, wonach die vorgenannte Methode bis zum 31. Dezember 2015 in einer NUB-Anfrage aufgeführt war.

Der G-BA hat außerdem bislang kein Bewertungsverfahren nach § 137h SGB zu der Methode durchgeführt oder begonnen.

2.3.2 Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

2.3.2.1 Maßgeblichkeit des Medizinprodukts

Die technische Anwendung der gegenständlichen Methode beruht maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinproduktes. Ohne die Einbeziehung (technische Anwendung) des USg-HIFU würde die Methode ihr sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes theoretisch-wissenschaftliches Konzept (vgl. Kapitel 2.2) verlieren (vgl. 2. Kapitel § 32 Absatz 3 VerFO). Der Einsatz des USg-HIFU stellt nämlich offensichtlich ein Kernmerkmal der gegenständlichen Methode dar.

2.3.2.2 Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

Das maßgebliche Medizinprodukt ist gemäß CE Zertifikat eines der Klasse IIb gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG. Ein solches Medizinprodukt ist gemäß 2. Kapitel § 30 VerFO dann als Medizinprodukt hoher Risikoklasse einzustufen, wenn es mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder

Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirkt.

Für die Bestimmung der gezielten Einwirkung des Medizinprodukts ist seine der Zweckbestimmung entsprechende Anwendung zugrunde zu legen; dabei sind auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten (vgl. 2. Kapitel § 30 Absatz 4a i.V.m. Absatz 3a Satz 2 VerfO).

Die vorstehend aufgeführten Kriterien sind für die Anwendung des USg-HIFU bei Endometriose des Uterus erfüllt, so dass es als Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse einzustufen ist.

Mit dem für die Anwendung des USg-HIFU benötigten Medizinprodukt kann, wie in Kapitel 2.2.1 ausgeführt, Energie abgegeben werden, indem Ultraschall ausgesandt wird.

Die Energie wirkt auch gezielt auf wesentliche Funktionen des Uterus ein. Dies gilt allerdings nur für den therapeutischen Ultraschall. Soweit der Ultraschall zur Bildgebung eingesetzt wird, liegt zwar ein gezieltes Einwirken auf die betroffenen Organe vor; von einer Wirkung, die die Organe in ihrer Funktion betrifft, ist jedoch wegen der im Rahmen der Bildgebung zum Einsatz kommenden geringen Energiedichte nicht auszugehen.

Die Endometriose des Uterus ist eine Erkrankung, bei der Endometriumschleimhaut in die Muskulatur des Uterus versprengt ist und dort als Schwellung imponiert (Adenomyosis uteri). Sie kann im Verlauf eine fortschreitende Entwicklung nehmen und symptomatische Beeinträchtigungen bei den betroffenen Patientinnen auslösen. So kann sie u. a. zu starken Regelblutungen, Schmerzen und Fertilitätsstörungen führen. Die Folge dauerhaft zu starker Regelblutungen kann eine behandlungsbedürftige Blutarmut (Anämie) sein.

Mit dem USg-HIFU wird Energie auf die Endometrioseherde im Uterus abgegeben, mit dem Ziel diese teilweise oder auch vollständig zu abladieren. Dadurch sollen die vorgenannten Symptome verringert oder gar Symptomfreiheit erzielt werden.

Zum einen kann damit auf die Reproduktionsfunktion des Uterus eingewirkt werden, wenn die Ablation des erkrankten Gewebes zu einer Veränderung der Fertilität führt.

Zum anderen kann mit dem USg-HIFU aber auch eine Gefährdung weiterer Funktionen des Uterus entgegengewirkt werden, nämlich die krankheitsbedingte maßgebliche Beeinträchtigung der gesundheitlichen Situation der Patientin durch Schmerzen oder übermäßige Blutungen, oder gar die Störung anderer Organe oder Organsysteme (wie z. B. die Blase oder das Blutssystem). Der USg-HIFU wirkt durch die mit seiner Anwendung intendierte Symptomlinderung auch auf diese Funktion des Uterus ein.

Zusammenfassend kann insofern abgeleitet werden, dass mit dem USg-HIFU eine gezielte Einwirkung auf wesentliche Organfunktionen des Uterus erfolgt.

2.3.3 Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept

2.3.3.1 Vorgaben in der Verfahrensordnung des G-BA

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 1 VerfO weist eine Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliche Konzept auf, wenn sich ihr Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet von anderen, in der stationären Versorgung bereits eingeführten systematischen Herangehensweisen wesentlich unterscheidet.

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 2 VerfO gilt als eine bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise jede Methode, deren Nutzen einschließlich etwaiger Risiken im Wesentlichen bekannt ist. Wird eine Methode in jeweils einschlägigen methodisch hochwertigen Leitlinien oder anderen systematisch recherchierten Evidenzsynthesen als zweckmäßiges Vorgehen empfohlen, kann die Beurteilung insbesondere hierauf gestützt wer-

den. Als eine bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise gilt gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 2 Satz 3 VerfO auch eine Methode, die maßgeblich auf Operationen oder sonstigen Prozeduren beruht, die spezifisch in dem vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit gemäß § 301 Absatz 2 Satz 2 SGB V herausgegebenen Prozedurenschlüssel (OPS) in der am 23. Juli 2015 geltenden Fassung aufgeführt sind.

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

- dazu führt, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der eingeführten systematischen Herangehensweise nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz der zu untersuchenden Methode bezweckten diagnostischen oder therapeutischen Effekt zu erklären und ihre systematische Anwendung zu rechtfertigen

oder

- zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten führt, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise auf die zu untersuchende Methode medizinisch wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 5 VerfO unterscheidet sich das Anwendungsgebiet einer Methode wesentlich von einer bereits eingeführten systematischen Herangehensweise mit gleichem Wirkprinzip, wenn

- der Unterschied in der spezifischen Indikation dazu führt, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der eingeführten systematischen Herangehensweise nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz in der zu untersuchenden spezifischen Indikation bezweckten diagnostischen oder therapeutischen Effekt zu erklären und die systematische Anwendung in dieser Indikation zu rechtfertigen

oder

- bei der zu untersuchenden spezifischen Indikation im Unterschied zu der spezifischen Indikation der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise eine derart abweichende Auswirkung zu erwarten ist oder bezweckt wird, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise auf die zu untersuchende spezifische Indikation medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

Stellt der G-BA fest, dass sich eine Methode schon in einem der beiden vorgenannten Kriterien (Wirkprinzip oder Anwendungsgebiet) wesentlich von einer bereits eingeführten systematischen Herangehensweise unterscheidet, ist eine Überprüfung des jeweils anderen Kriteriums nicht erforderlich.

2.3.3.2 Vorgehen bei der Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Wirkprinzip

Bei der Prüfung, ob sich das Wirkprinzip des USg-HIFU bei der Behandlung der Endometriose des Uterus von den Wirkprinzipien der jeweils in die stationäre Versorgung eingeführten systematischen Herangehensweisen derart unterscheidet, dass die veränderte Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits in die stationäre Versorgung eingeführten systematischen Herangehensweisen auf die zu untersuchende Methode medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist, geht der G-BA wie folgt vor:

Die in Frage kommenden Herangehensweisen zum Einsatz bei Endometriose des Uterus werden zunächst in der Weise identifiziert, dass alle diesbezüglich vom informationsübermitteln-

den Krankenhaus genannten Herangehensweisen, Erwähnungen in darüber hinaus identifizierten Leitlinien und in Frage kommende im OPS abgebildete Herangehensweisen ermittelt werden. Diese werden dann daraufhin geprüft, ob sich die jeweiligen Wirkprinzipien wesentlich von dem des USg-HIFU unterscheiden.

Wird dies bejaht, kann dahingestellt bleiben, ob es sich dabei um systematische Herangehensweisen handelt, die als bereits in die stationäre Versorgung eingeführt gewertet werden können. Eine solche Prüfung wird erst dann vorgenommen, wenn sich eine Herangehensweise im Wirkprinzip nicht wesentlich von dem des USg-HIFU unterscheidet.

Die letztgenannte Prüfung ist hier in keinem Fall erforderlich, da sich das Wirkprinzip des USg-HIFU bei der Behandlung der Endometriose des Uterus wesentlich von denen der jeweils geprüften Herangehensweisen unterscheidet (s. Kapitel 2.3.3.4).

Da der USg-HIFU schon vom Wirkprinzip her als neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept anzusehen ist, ist eine Prüfung des Anwendungsgebiets (gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 5 VerFO) entbehrlich.

2.3.3.3 Für die Prüfung herangezogene Herangehensweisen

Für die vorliegend erforderlich Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Wirkprinzip im Vergleich zum USg-HIFU in der Behandlung der Endometriose des Uterus werden die nachfolgend aufgeführten Herangehensweisen herangezogen, die vom informationsübermittelnden Krankenhaus genannt werden, in der Interdisziplinären S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Endometriose der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe² adressiert werden oder denen auch OPS-Codes zugeordnet werden können: Hysterektomie, Embolisierung von Uterusarterien (UAE), Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall (MRgFUS).

Herangehensweise	OPS-Code
Hysterektomie (vaginal, laparoskopisch, abdominal)	5-683 Uterusexstirpation [Hysterektomie] 0 Offen chirurgisch (abdominal) 1 Vaginal 2 Vaginal, laparoskopisch assistiert 3 Endoskopisch (laparoskopisch) ⁴
UAE	8-836 Perkutan-transluminale Gefäßintervention K9 Selektive Embolisation mit Partikeln, andere Gefäße abdominal und pelvin
MRgFUS	5-681 Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Uterus .65 Magnetresonanz-gesteuerte fokussierte Ultraschallkoagulation [MRgFUS]

Aus Sicht des G-BA gibt es keinen Anhaltspunkt dafür, dass weitere Herangehensweisen zur Behandlung der Endometriose des Uterus bestehen, die für einen Vergleich mit der gegenständlichen Methode relevant und hier nicht erfasst sind.

2.3.3.4 Wesentlichkeit des Unterschieds im Wirkprinzip

- a) Das Wirkprinzip des USg-HIFU unterscheidet sich von dem der Hysterektomie, weil bei letztgenannter der Uterus entfernt wird und bei dem USg-HIFU uteruserhaltend vorgegangen wird, indem auf eine Nekrotisierung von erkrankten Gewebereichen in situ abgestellt wird.

² Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Endometriose: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-045l_S2k_Diagnostik_Therapie_Endometriose_2013-10-verlaengert.pdf

Dieser Unterschied in den beschriebenen Prozessschritten führt dazu, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der Hysterektomie offensichtlich nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz des USg-HIFU bezweckten Effekt der Nekrotisierung des erkrankten Uterusgewebes in situ zu erklären. Er ist deshalb wesentlich.

- b) Das Wirkprinzip des USg-HIFU unterscheidet sich von dem der UAE, weil hierfür ein perkutaner Zugang zum Gefäßsystem benötigt wird, während bei der HIFU Energie transkutan appliziert wird. Auch wenn es bei dem USg-HIFU zu Verbrennungen der Haut kommen kann, so liegt doch schon im Ansatz beider Interventionen ein Unterschied vor. Darüber hinaus führen beide Verfahren zwar zum Zelltod. Dieses Ziel wird allerdings durch sich unterscheidende Mechanismen erreicht: Bei der UAE durch Unterbrechung der Blutversorgung der Endometrioseherde, bei dem USg-HIFU durch die in Kapitel 2.2.1 beschriebenen.

Diese Unterschiede in den beschriebenen Prozessschritten führen dazu, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der UAE, also die Nekrotisierung durch Unterbindung der Gefäßversorgung, offensichtlich nicht ausreicht, um den mit Einsatz des USg-HIFU bezweckten Effekt der Nekrotisierung durch Hitzeentwicklung zu erklären. Zudem führen die Prozessschritte, insbesondere die Zugangswege (perkutaner Gefäßzugang und transkutane Applikation) zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientinnen, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen und Risiko der UAE auf den USg-HIFU medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist. Sie sind deshalb wesentlich.

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

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

Diese Unterschiede sind auch wesentlich: Diese Feststellung ist insbesondere auf die unterschiedliche bildgebende Steuerung zurückzuführen. Denn dadurch, dass bei der bildgebenden Steuerung mittels Ultraschall im Vergleich zur MRT-Steuerung eine schlechtere Bildauflösung aber auch ein geringerer zeitlicher Abstand zwischen Bildgebung und Intervention besteht, sind eine unterschiedliche Effektivität bei der Zerstörung des Gewebes aber auch unterschiedliche Anwendungsrisiken, beispielsweise aufgrund der Schädigung umgebender Organstrukturen, nicht auszuschließen. Daher führen die Unterschiede in den Prozessschritten insgesamt zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientinnen, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen und Risiko der MRg-FUS auf den USg-HIFU medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

2.3.4 Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V

Dem G-BA sind keine Informationen bekannt, die bei Erfüllung der Kriterien nach § 137c SGB V einer Leistungserbringung der gegenständlichen Methode zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen entgegenstehen würden.

Insbesondere erfüllt das Medizinprodukt, auf dem die technische Anwendung der Methode maßgeblich beruht, ausweislich der vorliegenden Produktinformationen im Umfang des genannten Anwendungsgebietes die Voraussetzungen für das Inverkehrbringen gemäß § 6 des Medizinproduktegesetzes. Der Einsatz des Medizinprodukts im Rahmen der gegenständlichen Methode ist vom medizintechnikrechtlich zulässigen Anwendungsbereich umfasst.³

2.4 Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V

2.4.1 Vorgaben in der Verfahrensordnung

Gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 1 Satz 1 nimmt der G-BA auf Grundlage der nach 2. Kapitel § 33 und § 35 VerFO übermittelten Informationen eine Bewertung vor, ob

1. der Nutzen der Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als hinreichend belegt anzusehen ist,
2. der Nutzen zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, aber die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, oder
3. die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts kein Potenzial für eine erforderliche Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie als schädlich oder unwirksam anzusehen ist.

Gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 2 VerFO kann sich das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative etwa ergeben, wenn sie aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für die Patientin oder den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patientinnen oder Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann. Bei Bewertungen nach § 137h SGB V ergibt sich das fehlende Potenzial insbesondere dann, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss auf Grundlage der vorliegenden Evidenz positiv feststellt, dass sie schädlich oder unwirksam ist.

Gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerFO ist der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. Bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen kann es unmöglich oder unangemessen sein, Studien dieser Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen. Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch - auch unter Berücksichtigung der jeweiligen medizinischen Notwendigkeit - zum Schutz der Patientinnen und Patienten umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen

³ Es wird noch geprüft, ob der nachfolgende Satz am Ende dieses Absatzes (s.o.) noch benötigt wird. „Doch auch losgelöst von der gegenständlichen Entscheidung des G-BA zum USg-HIFU muss die Verkehrsfähigkeit des Medizinprodukts nach Medizinprodukte-Betreiberverordnung und Medizinproduktegesetz in der Versorgung gewährleistet sein.“

wird. Dafür ist der potentielle Nutzen einer Methode, insbesondere gegen die Risiken der Anwendung bei Patientinnen oder Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen.

2.4.2 Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Am 19. Dezember 2016 wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Prüfung der Informationen beauftragt. Das IQWiG legte dem G-BA am 30. Januar 2017 das Prüfungsergebnis vor.⁴ Der IQWiG-Bericht liegt der im Folgenden dargestellten Bewertung des G-BA zugrunde.

2.4.3 Bewertungsergebnis des G-BA

2.4.3.1 Konkretisierung der Fragestellung

Als relevante Fragestellung lässt sich aus den übermittelten Informationen entnehmen, ob der USg-HIFU geeignet ist, bei Patientinnen mit Endometriose des Uterus, die auf eine medikamentöse Therapie nicht oder nicht hinreichend ansprechen, die Hysterektomie als Behandlungsoption zu ersetzen.

Den Ausführungen in den übermittelten Informationen folgend, werden die UAE und die MRg-FUS für die Bewertung nicht als angemessene Vergleichsintervention angesehen, da sie nach einer in den Informationen erwähnten Leitlinie nicht als Standardtherapie gelten und ihre Anwendung nur innerhalb klinischer Studien empfohlen wird. Zu diesen Vergleichsinterventionen wurden auch keine Studienergebnisse übermittelt.

In die Bewertung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte einbezogen: Symptom schwere, Krankenhausverweildauer, unerwünschte Ereignisse, Lebendgeburten, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Reinterventionen. Der in den übermittelten Informationen erwähnte Endpunkt „Volumenreduktion der Endometrioseherde“ wird nicht als ein etablierter Surrogatendpunkt angesehen, da - wie auch in den Informationen ausgeführt - die Beschwerdesymptomatik nicht mit der Größe der Endometrioseherde korreliert. Folglich wird dieser Endpunkt bei der Bewertung nicht berücksichtigt.

2.4.3.2 Darstellung und Bewertung des Studienpools

Im Rahmen der Informationsübermittlung, die neben dem hier gegenständlichen Anwendungsgebiet 6 weitere Anwendungsgebiete des USg-HIFU umfasste, wurde eine Vielzahl von Publikationen benannt. Eine Zuordnung der einzelnen Publikationen zu den jeweiligen Anwendungsgebieten war in der Mehrheit der Fälle nicht erfolgt.

Insgesamt wurden 13 Publikationen mit explizitem Bezug zur angefragten Indikation und Intervention identifiziert.

Drei Publikationen sind narrative Übersichtsarbeiten, die als solche keine eigenen Ergebnisse berichten, die für die Bewertung herangezogen werden können.

⁴ IQWiG-Berichte – Nr. 481, Stand 17.03.2017, unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nicht-medikamentose-verfahren/h16-02a-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-bei-der-endometriose-des-uterus-bewertungen-gemass-137h-sqb-v-7715.html> (abgerufen am 17.03.2017)

Zehn Publikationen beschreiben die Ergebnisse von Primärstudien. Neun dieser Publikationen berichten Ergebnisse aus Fallserien (Chen 2015⁵, Yang 2009⁶, Lee 2015⁷, Liu 2016⁸, Shui 2015⁹, Wang 2009¹⁰, Xiong 2015¹¹, Zhang 2014b¹², Zhou 2011¹³). In einer vergleichenden, nicht randomisierten Studie werden unterschiedliche Varianten des USg-HIFU miteinander verglichen (Zhang 2014a¹⁴). Da dies kein angemessener Vergleich zur Beantwortung der unter 2.4.3.1 konkretisierten Fragestellung ist, werden die Studienergebnisse im Rahmen der Bewertung im Sinne eines Vorher-Nachher-Vergleichs (also im Sinne einer Fallserie) mitberücksichtigt.

Die 10 Publikationen, die die Ergebnisse von Primärstudien zum USg-HIFU bei Endometriose des Uterus berichten, sind als Fallserien oder als vergleichende Studie mit unangemessener Vergleichsintervention der Evidenzstufe IV der VerFO zuzuordnen. Das mittlere Alter der untersuchten Patientinnen lag zwischen 38 und 43 Jahren. Teilweise wurden sowohl Frauen mit Leiomyomen oder Endometriose des Uterus in die Studien einbezogen. Bis auf die Studie Yang 2009 berichteten alle Studien Ergebnisse zu mindestens einem der unter 2.4.3.1 genannten patientenrelevanten Endpunkte.

2.4.3.3 Studienergebnisse

Nachstehend werden die Studienergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zusammenfassend berichtet.

Studienergebnisse zur Symptomschwere

In den Studien Lee 2015, Shui 2015, Wang 2009, Zhang 2014a, Zhang 2014b, Zhou 2011, Wang 2009 und Liu 2016 wurden Ergebnisse zur Symptomschwere im Vorher-Nachher-Vergleich des USg-HIFU bei Patientinnen mit Endometriose des Uterus berichtet.

Die Ergebnisse beziehen sich sowohl auf Veränderungen von Dysmenorrhö oder Menorrhagien als auch auf die Veränderung aller Symptome. Insgesamt zeigten die Fallserien zumeist statistisch signifikante intraindividuelle Verbesserungen hinsichtlich der Symptomschwere.

In der Studie Shui 2015 wurden nur zu 64% der Patientinnen Ergebnisse berichtet, daher kann hier ein Selektionsbias vorliegen.

In der Studie Wang 2009 wurde außerdem der USg-HIFU in 4 Gruppen mit unterschiedlichen Wattzahlen untersucht (290, 340, 380 und 420 Watt). Je Gruppe wurden 3 Patientinnen be-

⁵ Chen J, Chen W, Zhang L, Li K, Peng S, He M et al. Safety of ultrasound-guided ultrasound ablation for uterine fibroids and adenomyosis: a review of 9988 cases. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 671-676.

⁶ Yang Z, Cao YD, Hu LN, Wang ZB. Feasibility of laparoscopic high-intensity focused ultrasound treatment for patients with uterine localized adenomyosis. *Fertil Steril* 2009; 91(6): 2338-2343.

⁷ Lee JS, Hong GY, Park BJ, Kim TE. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroid & adenomyosis: a single center experience from the Republic of Korea. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 682-687.

⁸ Liu X, Wang W, Wang Y, Wang Y, Li Q, Tang J. Clinical predictors of long-term success in ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation treatment for adenomyosis: a retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(3): e2443.

⁹ Shui L, Mao S, Wu Q, Huang G, Wang J, Zhang R et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for adenomyosis: two-year follow-up results. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 677-681.

¹⁰ Wang W, Wang Y, Tang J. Safety and efficacy of high intensity focused ultrasound ablation therapy for adenomyosis. *Acad Radiol* 2009; 16(11): 1416-1423.

¹¹ Xiong Y, Yue Y, Shui L, Orsi F, He J, Zhang L. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound (USgHIFU) ablation for the treatment of patients with adenomyosis and prior abdominal surgical scars: a retrospective study. *Int J Hyperthermia* 2015; 31(7): 777-783.

¹² Zhang X, Li K, Xie B, He M, He J, Zhang L. Effective ablation therapy of adenomyosis with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 124(3): 207-211.

¹³ Zhou M, Chen JY, Tang LD, Chen WZ, Wang ZB. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for adenomyosis: the clinical experience of a single center. *Fertil Steril* 2011; 95(3): 900-905.

¹⁴ Zhang X, Zou M, Zhang C, He J, Mao S, Wu Q et al. Effects of oxytocin on high intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of adenomyosis: a prospective study. *Eur J Radiol* 2014; 83(9): 1607-1611.

handelt. In den Gruppen mit einer höheren Wattzahl wurde eine Verbesserung der Symptomschwere, gemessen anhand eines Menstruations- und Schmerzscores, beobachtet. Es wurden keine statistischen Tests berichtet.

Studienergebnisse zu Reinterventionen

In den Studien Lee 2015, Liu 2016 und Zhou 2011 lag die Rate der Reinterventionen nach USg-HIFU nach eigenen Berechnungen des IQWiG zwischen 3,5 und 14,9 %.

Studienergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In Lee 2015 wurde eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit einer Subskala des *Uterin Fibroid Symptom and Quality of Life* Fragebogens nach USg-HIFU festgestellt.

Studienergebnisse zu Lebendgeburten

Lee 2015 berichtete 3 bestehende Schwangerschaften, 1 Lebendgeburt und 2 spontane Aborte. Zhou 2011 berichtet eine ungeplante Schwangerschaft mit Entbindung.

Studienergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Aus Zhang 2014a, Liu 2016, Shui 2015, Wang 2009, Xiang 2015, Zhang 2014b und Zhou 2011 liegen Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen vor. Als häufige unerwünschte Ereignisse wurden Schmerzen im Abdomen, Gesäß oder Bein, vaginaler Ausfluss sowie Hautverbrennungen berichtet. Keine Studie berichtete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

2.4.3.4 Bewertung des Nutzens und des Potenzials

Die eingereichten Unterlagen sind nicht geeignet, den Nutzen des USg-HIFU bei Patientinnen mit Endometriose des Uterus zu begründen.

Aus den übermittelten Informationen lässt sich für den USg-HIFU bei Patientinnen mit Endometriose des Uterus auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten. Im Vergleich zu einer Hysterektomie bietet der USgHIFU den Vorteil des Uteruserhalts. Der Uteruserhalt ist als so bedeutend anzusehen, dass sich ein Potenzial der Methode sogar ergeben kann, wenn sie der Hysterektomie in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte unterlegen, die Methode jedoch grundsätzlich wirksam ist.

Die vorgelegten 10 Primärstudien zum USg-HIFU bei Endometriose des Uterus und die darin berichteten Verbesserungen zur Symptomschwere und gesundheitsbezogenen Lebensqualität reichen jedoch nicht aus, um zu belegen, dass die USg-HIFU im Vergleich zu einer Placebo- oder Scheinbehandlung wirksam ist, oder dass sie im Vergleich zur Hysterektomie eine hinreichend ähnliche Wirksamkeit aufweist. Aus den Studien geht ferner nicht hervor, ob die eingeschlossenen Patientinnen tatsächlich medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbar waren und damit dem vom antragstellenden Krankenhaus angegebenen Indikationsgebiet für die USg-HIFU entsprachen.

Ohne einen direkten oder indirekten Vergleich kann nicht beurteilt werden, ob die in den Studien beobachteten Veränderungen tatsächlich auf die Therapie oder auf andere Effekte, so z. B. den Placeboeffekt oder den natürlichen Verlauf, zurückgehen. Dazu hätten zumindest Daten zum natürlichen Verlauf vorliegen müssen, die einen indirekten Vergleich mit dem in den genannten Studien dargestellten Effekten ermöglicht und damit Aussagen über die Wirksamkeit der Methode erlaubt hätten.

Die Wirksamkeit hätte grundsätzlich auch anhand von Studiendaten zur Dosis-Wirkungs-Beziehung festgestellt werden können. Die einzige Studie, die hierzu Ergebnisse liefert, ist Wang 2009. Aufgrund der geringen Fallzahl (nur 3 Patientinnen je Gruppe) und der nicht berichteten statistischen Tests ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass die Ergebnisse auf Zufall basieren. Wang 2009 ist daher auch nicht geeignet die Wirksamkeit des USg-HIFU zu belegen.

Nur wenn die Wirksamkeit wie zuvor dargestellt hätte nachgewiesen werden können, wäre es möglich gewesen festzustellen, dass der USg-HIFU das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Das Potenzial hätte sich dann daraus ergeben, dass die Anwendung des USg-HIFU im Vergleich zur Hysterektomie mit der Erwartung verbunden ist, als uteruserhaltende Intervention eine aufwändigere, für die Patientin invasivere Methode zu ersetzen.

3 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
15.11.2016		Eingang Informationsübermittlung
18.11.2016		Einleitung des Informationsergänzungsverfahrens
18.12.2016		Ende des Informationsergänzungsverfahrens
19.12.2016		IQWiG-Beauftragung
12.01.2017	UA MB	Abschließende Beratung des Beschlussentwurfs und der Tragenden Gründe zur Durchführung des Bewertungsverfahrens
19.01.2017	Plenum	Beschluss zur Durchführung des Bewertungsverfahrens
09.03.2017	UA MB	Beratung des Beschlussentwurfs und der Tragenden Gründe zum Ergebnis des Bewertungsverfahrens
16.03.2017	Plenum	Beschluss über das Bewertungsergebnis

4 Fazit

Für den USg-HIFU in der Behandlung von Patientinnen mit Endometriose des Uterus, die mit einer medikamentösen Therapie nicht oder nicht ausreichend behandelt werden können, hat der G-BA eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführt, da die entsprechenden Voraussetzungen vorlagen.

Diese Methode bietet nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

B Verfahren zur Ergänzung von Informationen

B-1 Einleitung des Verfahrens

Mit der Bekanntmachung der von dem Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelten Informationen hat der G-BA am 18.11.2016 das Verfahren zur Ergänzung von Informationen für die gegenständliche Methode eingeleitet. Das Verfahren endete am 18.12.2016.

B-2 Bekanntgemachte Informationen

Die vom Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelten Informationen sind unter folgendem Link auf der Internetseite des G-BA einsehbar:

https://www.g-ba.de/downloads/123-1367-77/Informationsuebermittlung_Uni-Frankfurt-Main_BVh-16-002.pdf

B-3 Ergänzte Informationen

Bis zum Ende des Ergänzungsverfahrens sind keine weiteren Informationen eingegangen.

C Beschlussunterlagen mit dissenten Positionen

Folgende Beschlussunterlagen mit dissenten Positionen wurden dem Plenum am 16.03.2017 zur Entscheidung vorgelegt.

Beschlussentwurf



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 16. März 2017

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

	Position DKG	Position GKV-SV
I.	Der Nutzen der Methode „Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall bei Patientinnen mit medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbarer Endometriose des Uterus“ ist noch nicht als hinreichend belegt anzusehen, sie bietet aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.	Die Methode „Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall bei Patientinnen mit Endometriose des Uterus“ bietet kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.
II.	Es werden Beratungen über eine Richtlinie zur Erprobung der unter Nummer I genannten Methode gemäß § 137e Absatz 1 SGB V eingeleitet.	Es werden Beratungen gemäß § 137c SGB V zu der unter Nummer I genannten Methode eingeleitet.
III.	Der Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) wird mit der Durchführung der Beratungen gemäß Nummer II und mit der Ankündigung des Beratungsverfahrens beauftragt.	
IV.		Der UA MB kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V mit der Durchführung der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes der unter Nummer I genannten Methode beauftragen.

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

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung der Endometriose des Uterus

Vom 16. März 2017

Inhalt

1	Rechtsgrundlage.....	3
2	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Anlass, Gegenstand und Grundlage der Bewertung.....	3
2.2	Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode.....	4
2.2.1	Wirkprinzip.....	4
2.2.2	Anwendungsgebiet.....	4
2.3	Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V.....	4
2.3.1	Erstmaligkeit der Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes.....	5
2.3.2	Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse.....	5
2.3.3	Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept.....	6
2.3.4	Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V.....	10
2.4	Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V.....	10
2.4.1	Vorgaben in der Verfahrensordnung.....	10
2.4.2	Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Position DKG).....	11
2.4.3	Bewertungsergebnis des G-BA (Position DKG).....	11
2.4.4	Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Position GKV-SV).....	14
2.4.5	Bewertungsergebnis des G-BA (Position GKV-SV).....	15

3	Verfahrensablauf.....	18
4	Fazit.....	18

1 Rechtsgrundlage

Wird hinsichtlich einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinproduktes mit hoher Risikoklasse beruht, erstmalig eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes gestellt, hat das anfragende Krankenhaus gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zugleich Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu dieser Methode sowie zu der Anwendung des Medizinproduktes zu übermitteln.

Werden dem G-BA die nach § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V erforderlichen Informationen von einem Krankenhaus übermittelt, prüft er nach Maßgabe der Regelungen seiner Verfahrensordnung (VerfO) zunächst, ob eine Bewertung dieser Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchzuführen ist. Näheres zu dem Verfahren und den Voraussetzungen einer Prüfung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V ist im 2. Kapitel § 33 Absatz 2 VerfO geregelt. Liegen diese Voraussetzungen der Prüfung einer Bewertung vor, nimmt der G-BA gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V auf Grundlage der übermittelten Informationen eine Bewertung vor, ob

1. der Nutzen der Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als hinreichend belegt anzusehen ist,
2. der Nutzen zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, aber die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, oder
3. die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts kein Potenzial für eine erforderliche Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie als schädlich oder unwirksam anzusehen ist.

2 Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Anlass, Gegenstand und Grundlage der Bewertung

Mit Einreichung von Unterlagen nach Anlage V des 2. Kapitels VerfO hat ein Krankenhaus dem G-BA Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse sowie zu der Anwendung eines Medizinproduktes gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V übermittelt. Das Krankenhaus hat gegenüber dem G-BA bestätigt, dass die Übermittlung der Informationen im Benehmen mit dem Hersteller des Medizinproduktes hoher Risikoklasse, auf dessen Einsatz die technische Anwendung der Methode maßgeblich beruht und das in diesem Krankenhaus bei der Methode zur Anwendung kommen soll, erfolgte. Gegenstand der vorliegenden Informationsübermittlung ist die ultraschallgesteuerte hoch-intensive fokussierte Ultraschallbehandlung bei Endometriose des Uterus.

Die Prüfung der Voraussetzungen einer Bewertung dieser Methode nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V sowie die Bewertung selber erfolgte im vorliegenden Fall auf der Grundlage der vom Krankenhaus nach Anlage V des 2. Kapitels VerfO übermittelten Informationen. Bis zum Ende der Frist des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen nach 2. Kapitel § 35 VerfO sind keine weiteren Informationen zu dieser Methode eingegangen.

Der G-BA hat gemäß 2. Kapitel § 34 Absatz 4 Satz 2 VerfO im Rahmen der Prüfung nach § 137h SGB V keine Amtsermittlungspflicht und übernimmt keine Haftung für etwaige, aus den übermittelten Informationen übernommene unzutreffende Angaben oder verkürzende Darstellungen. Unbeschadet der fehlenden Amtsermittlungspflicht kann der Gemeinsame Bundesausschuss weitere Informationen einholen und Recherchen durchführen.

2.2 Beschreibung des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der gegenständlichen Methode

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 3 VerfO ist ein theoretisch-wissenschaftliches Konzept einer Methode die Beschreibung einer systematischen Anwendung bestimmter auf eine Patientin oder einen Patienten einwirkender Prozessschritte (Wirkprinzip), die das Erreichen eines diagnostischen oder therapeutischen Ziels in einer spezifischen Indikation (Anwendungsgebiet) wissenschaftlich nachvollziehbar erklären kann. Nachfolgend werden Wirkprinzip (Kapitel 2.2.1) und Anwendungsgebiet (Kapitel 2.2.2) der Methode beschrieben, auf die sich dieser Beschluss bezieht.

2.2.1 Wirkprinzip

Das Wirkprinzip besteht in der ultraschallgesteuerten (USg) fokussierten Applikation hoch-intensiven Ultraschalls (im Folgenden: therapeutischer Ultraschall) auf das zu behandelnde Gewebe (high-intensity focused ultrasound, HIFU).

Die Zielführung des therapeutischen Ultraschalls durch die Ärztin oder den Arzt erfolgt auf der Grundlage einer Bildgebung mittels Sonographie. Diese Steuerung soll nicht nur die initiale Lokalisation des zu therapierenden Bezirks, sondern auch die Kompensation von Atemexkursionen und Bewegungen während des Eingriffs ermöglichen. Der therapeutische Ultraschall ist im Gegensatz zum diagnostischen hochenergetisch (hoch-intensiv) und kann, anders als der diagnostische, zu Verbrennungen der Haut führen. Der diagnostische wie auch der therapeutische Ultraschall werden indes über denselben Schallkopf abgegeben. Das zum Einsatz kommende Ultraschallgerät soll nahezu zeitgleich die sonographische Bildgebung und die Applikation des hoch-intensiven fokussierten (gebündelten) therapeutischen Ultraschalls ermöglichen.

Die Dauer und Intensität des Energieeintrages erfolgt abhängig von der Größe des zu behandelnden Gewebeareals und von dem beabsichtigten Therapieziel. Die zu behandelnden Gewebestrukturen werden dabei ganz oder teilweise abladiert. In nicht im Fokus liegende und damit nicht zu behandelnde Areale soll kein Energieeintrag erfolgen.

Folgende dem Wirkprinzip des USg-HIFU zugrundeliegenden Wirkungsmechanismen werden in der Literatur beschrieben: Wärmeentwicklung, Kavitation, Entstehung von Scherkräften und verschiedene immunologische Mechanismen.¹ Der USg-HIFU führt zur Wärmeentwicklung in dem mit therapeutischem Ultraschall beschallten Organ, wobei im Fokus Temperaturen von über 80°C entstehen können. Ziel ist es, eine Koagulationsnekrose des Gewebes hervorzurufen.

2.2.2 Anwendungsgebiet

Der USg-HIFU soll bei Patientinnen mit Endometriose des Uterus angewendet werden. Aus den übermittelten Informationen geht zudem hervor, dass nur Patientinnen mit dem USg-HIFU behandelt werden sollen, die mit einer medikamentösen Therapie nicht oder nicht ausreichend behandelt werden können.

2.3 Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V

Eine Feststellung dazu, ob für eine Methode eine Bewertung nach § 137h SGB V durchzuführen ist, trifft der G-BA nach Maßgabe der Regelungen des 2. Kapitel §§ 36, 33 Absatz 2 VerfO in Form eines Beschlusses. Hierfür prüft der G-BA, ob

¹ Rauch M, Marinova M, Strunk H. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU): Grundlagen und Einsatz zur nicht-invasiven Tumorablation. Radiologie up2date 2015; 15(01): 15-34 DOI: 10.1055/s-0034-1391326

- zu der gegenständlichen Methode eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage) gestellt wurde, welche erstmalig im Sinne von 2. Kapitel § 32 Absatz 1 VerFO ist (Kapitel 2.3.1),
- ihre technische Anwendung maßgeblich auf einem Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse im Sinne von 2. Kapitel § 30 VerFO beruht (Kapitel 2.3.2),
- sie ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept gemäß 2. Kapitel § 31 VerFO aufweist (Kapitel 2.3.3) und
- sie bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V vom Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten umfasst wäre (Kapitel 2.3.4).

Im Ergebnis kommt der G-BA vorliegend zu dem Schluss, dass für die gegenständliche Methode die vier vorgenannten Kriterien für eine Bewertung gemäß § 137h SGB V erfüllt sind. Daher führt der G-BA eine Bewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durch.

2.3.1 Erstmaligkeit der Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes

Der G-BA geht gemäß 2. Kapitel §§ 32 Absatz 1, 34 Absatz 6 Sätze 2-4 VerFO davon aus, dass das Krankenhaus zu der USg-HIFU bei Endometriose des Uterus eine NUB-Anfrage gestellt hat, welche erstmalig ist.

Gemäß 2. Kapitel § 32 VerFO gilt eine NUB-Anfrage als erstmalig, welche eine Methode betrifft,

- die bis zum 31. Dezember 2015 in keiner Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes geführt wurde und
- die noch nicht nach § 137h SGB V geprüft wurde oder wird.

Mit der Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zur vorgenannten Methode hat das Krankenhaus dem G-BA bestätigt, zu der gegenständlichen Methode zugleich eine NUB-Anfrage gestellt zu haben. Dem G-BA liegen keine Anhaltspunkte vor, wonach die vorgenannte Methode bis zum 31. Dezember 2015 in einer NUB-Anfrage aufgeführt war.

Der G-BA hat außerdem bislang kein Bewertungsverfahren nach § 137h SGB zu der Methode durchgeführt oder begonnen.

2.3.2 Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

2.3.2.1 Maßgeblichkeit des Medizinprodukts

Die technische Anwendung der gegenständlichen Methode beruht maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinproduktes. Ohne die Einbeziehung (technische Anwendung) des USg-HIFU würde die Methode ihr sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes theoretisch-wissenschaftliches Konzept (vgl. Kapitel 2.2) verlieren (vgl. 2. Kapitel § 32 Absatz 3 VerFO). Der Einsatz des USg-HIFU stellt nämlich offensichtlich ein Kernmerkmal der gegenständlichen Methode dar.

2.3.2.2 Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

Das maßgebliche Medizinprodukt ist gemäß CE Zertifikat eines der Klasse IIb gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG. Ein solches Medizinprodukt ist gemäß 2. Kapitel § 30 VerFO dann als Medizinprodukt hoher Risikoklasse einzustufen, wenn es mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder

Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirkt.

Für die Bestimmung der gezielten Einwirkung des Medizinprodukts ist seine der Zweckbestimmung entsprechende Anwendung zugrunde zu legen; dabei sind auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten (vgl. 2. Kapitel § 30 Absatz 4a i.V.m. Absatz 3a Satz 2 VerfO).

Die vorstehend aufgeführten Kriterien sind für die Anwendung des USg-HIFU bei Endometriose des Uterus erfüllt, so dass es als Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse einzustufen ist.

Mit dem für die Anwendung des USg-HIFU benötigten Medizinprodukt kann, wie in Kapitel 2.2.1 ausgeführt, Energie abgegeben werden, indem Ultraschall ausgesandt wird.

Die Energie wirkt auch gezielt auf wesentliche Funktionen des Uterus ein. Dies gilt allerdings nur für den therapeutischen Ultraschall. Soweit der Ultraschall zur Bildgebung eingesetzt wird, liegt zwar ein gezieltes Einwirken auf die betroffenen Organe vor; von einer Wirkung, die die Organe in ihrer Funktion betrifft, ist jedoch wegen der im Rahmen der Bildgebung zum Einsatz kommenden geringen Energiedichte nicht auszugehen.

Die Endometriose des Uterus ist eine Erkrankung, bei der Endometriumschleimhaut in die Muskulatur des Uterus versprengt ist und dort als Schwellung imponiert (Adenomyosis uteri). Sie kann im Verlauf eine fortschreitende Entwicklung nehmen und symptomatische Beeinträchtigungen bei den betroffenen Patientinnen auslösen. So kann sie u. a. zu starken Regelblutungen, Schmerzen und Fertilitätsstörungen führen. Die Folge dauerhaft zu starker Regelblutungen kann eine behandlungsbedürftige Blutarmut (Anämie) sein.

Mit dem USg-HIFU wird Energie auf die Endometrioseherde im Uterus abgegeben, mit dem Ziel diese teilweise oder auch vollständig zu abladieren. Dadurch sollen die vorgenannten Symptome verringert oder gar Symptomfreiheit erzielt werden.

Zum einen kann damit auf die Reproduktionsfunktion des Uterus eingewirkt werden, wenn die Ablation des erkrankten Gewebes zu einer Veränderung der Fertilität führt.

Zum anderen kann mit dem USg-HIFU aber auch eine Gefährdung weiterer Funktionen des Uterus entgegengewirkt werden, nämlich die krankheitsbedingte maßgebliche Beeinträchtigung der gesundheitlichen Situation der Patientin durch Schmerzen oder übermäßige Blutungen, oder gar die Störung anderer Organe oder Organsysteme (wie z. B. die Blase oder das Blutssystem). Der USg-HIFU wirkt durch die mit seiner Anwendung intendierte Symptomlinderung auch auf diese Funktion des Uterus ein.

Zusammenfassend kann insofern abgeleitet werden, dass mit dem USg-HIFU eine gezielte Einwirkung auf wesentliche Organfunktionen des Uterus erfolgt.

2.3.3 Neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept

2.3.3.1 Vorgaben in der Verfahrensordnung des G-BA

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 1 VerfO weist eine Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliche Konzept auf, wenn sich ihr Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet von anderen, in der stationären Versorgung bereits eingeführten systematischen Herangehensweisen wesentlich unterscheidet.

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 2 VerfO gilt als eine bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise jede Methode, deren Nutzen einschließlich etwaiger Risiken im Wesentlichen bekannt ist. Wird eine Methode in jeweils einschlägigen methodisch hochwertigen Leitlinien oder anderen systematisch recherchierten Evidenzsynthesen als zweckmäßiges Vorgehen empfohlen, kann die Beurteilung insbesondere hierauf gestützt wer-

den. Als eine bereits in die stationäre Versorgung eingeführte systematische Herangehensweise gilt gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 2 Satz 3 VerfO auch eine Methode, die maßgeblich auf Operationen oder sonstigen Prozeduren beruht, die spezifisch in dem vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit gemäß § 301 Absatz 2 Satz 2 SGB V herausgegebenen Prozedurenschlüssel (OPS) in der am 23. Juli 2015 geltenden Fassung aufgeführt sind.

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

- dazu führt, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der eingeführten systematischen Herangehensweise nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz der zu untersuchenden Methode bezweckten diagnostischen oder therapeutischen Effekt zu erklären und ihre systematische Anwendung zu rechtfertigen

oder

- zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten führt, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise auf die zu untersuchende Methode medizinisch wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 5 VerfO unterscheidet sich das Anwendungsgebiet einer Methode wesentlich von einer bereits eingeführten systematischen Herangehensweise mit gleichem Wirkprinzip, wenn

- der Unterschied in der spezifischen Indikation dazu führt, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der eingeführten systematischen Herangehensweise nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz in der zu untersuchenden spezifischen Indikation bezweckten diagnostischen oder therapeutischen Effekt zu erklären und die systematische Anwendung in dieser Indikation zu rechtfertigen

oder

- bei der zu untersuchenden spezifischen Indikation im Unterschied zu der spezifischen Indikation der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise eine derart abweichende Auswirkung zu erwarten ist oder bezweckt wird, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits eingeführten systematischen Herangehensweise auf die zu untersuchende spezifische Indikation medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

Stellt der G-BA fest, dass sich eine Methode schon in einem der beiden vorgenannten Kriterien (Wirkprinzip oder Anwendungsgebiet) wesentlich von einer bereits eingeführten systematischen Herangehensweise unterscheidet, ist eine Überprüfung des jeweils anderen Kriteriums nicht erforderlich.

2.3.3.2 Vorgehen bei der Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Wirkprinzip

Bei der Prüfung, ob sich das Wirkprinzip des USg-HIFU bei der Behandlung der Endometriose des Uterus von den Wirkprinzipien der jeweils in die stationäre Versorgung eingeführten systematischen Herangehensweisen derart unterscheidet, dass die veränderte Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen einschließlich etwaiger Risiken der bereits in die stationäre Versorgung eingeführten systematischen Herangehensweisen auf die zu untersuchende Methode medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist, geht der G-BA wie folgt vor:

Die in Frage kommenden Herangehensweisen zum Einsatz bei Endometriose des Uterus werden zunächst in der Weise identifiziert, dass alle diesbezüglich vom informationsübermitteln-

den Krankenhaus genannten Herangehensweisen, Erwähnungen in darüber hinaus identifizierten Leitlinien und in Frage kommende im OPS abgebildete Herangehensweisen ermittelt werden. Diese werden dann daraufhin geprüft, ob sich die jeweiligen Wirkprinzipien wesentlich von dem des USg-HIFU unterscheiden.

Wird dies bejaht, kann dahingestellt bleiben, ob es sich dabei um systematische Herangehensweisen handelt, die als bereits in die stationäre Versorgung eingeführt gewertet werden können. Eine solche Prüfung wird erst dann vorgenommen, wenn sich eine Herangehensweise im Wirkprinzip nicht wesentlich von dem des USg-HIFU unterscheidet.

Die letztgenannte Prüfung ist hier in keinem Fall erforderlich, da sich das Wirkprinzip des USg-HIFU bei der Behandlung der Endometriose des Uterus wesentlich von denen der jeweils geprüften Herangehensweisen unterscheidet (s. Kapitel 2.3.3.4).

Da der USg-HIFU schon vom Wirkprinzip her als neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept anzusehen ist, ist eine Prüfung des Anwendungsgebiets (gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 5 VerFO) entbehrlich.

2.3.3.3 Für die Prüfung herangezogene Herangehensweisen

Für die vorliegend erforderlich Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Wirkprinzip im Vergleich zum USg-HIFU in der Behandlung der Endometriose des Uterus werden die nachfolgend aufgeführten Herangehensweisen herangezogen, die vom informationsübermittelnden Krankenhaus genannt werden, in der Interdisziplinären S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Endometriose der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe² adressiert werden oder denen auch OPS-Codes zugeordnet werden können: Hysterektomie, Embolisierung von Uterusarterien (UAE), Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall (MRgFUS).

Herangehensweise	OPS-Code
Hysterektomie (vaginal, laparoskopisch, abdominal)	5-683 Uterusexstirpation [Hysterektomie] 0 Offen chirurgisch (abdominal) 1 Vaginal 2 Vaginal, laparoskopisch assistiert 3 Endoskopisch (laparoskopisch) ⁴
UAE	8-836 Perkutan-transluminale Gefäßintervention K9 Selektive Embolisation mit Partikeln, andere Gefäße abdominal und pelvin
MRgFUS	5-681 Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Uterus .65 Magnetresonanz-gesteuerte fokussierte Ultraschallkoagulation [MRgFUS]

Aus Sicht des G-BA gibt es keinen Anhaltspunkt dafür, dass weitere Herangehensweisen zur Behandlung der Endometriose des Uterus bestehen, die für einen Vergleich mit der gegenständlichen Methode relevant und hier nicht erfasst sind.

2.3.3.4 Wesentlichkeit des Unterschieds im Wirkprinzip

- a) Das Wirkprinzip des USg-HIFU unterscheidet sich von dem der Hysterektomie, weil bei letztgenannter der Uterus entfernt wird und bei dem USg-HIFU uteruserhaltend vorgegangen wird, indem auf eine Nekrotisierung von erkrankten Gewebereichen in situ abgestellt wird.

² Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Endometriose: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-045l_S2k_Diagnostik_Therapie_Endometriose_2013-10-verlaengert.pdf

Dieser Unterschied in den beschriebenen Prozessschritten führt dazu, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der Hysterektomie offensichtlich nicht ausreicht, um den mit dem Einsatz des USg-HIFU bezweckten Effekt der Nekrotisierung des erkrankten Uterusgewebes in situ zu erklären. Er ist deshalb wesentlich.

- b) Das Wirkprinzip des USg-HIFU unterscheidet sich von dem der UAE, weil hierfür ein perkutaner Zugang zum Gefäßsystem benötigt wird, während bei der HIFU Energie transkutan appliziert wird. Auch wenn es bei dem USg-HIFU zu Verbrennungen der Haut kommen kann, so liegt doch schon im Ansatz beider Interventionen ein Unterschied vor. Darüber hinaus führen beide Verfahren zwar zum Zelltod. Dieses Ziel wird allerdings durch sich unterscheidende Mechanismen erreicht: Bei der UAE durch Unterbrechung der Blutversorgung der Endometrioseherde, bei dem USg-HIFU durch die in Kapitel 2.2.1 beschriebenen.

Diese Unterschiede in den beschriebenen Prozessschritten führen dazu, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der UAE, also die Nekrotisierung durch Unterbindung der Gefäßversorgung, offensichtlich nicht ausreicht, um den mit Einsatz des USg-HIFU bezweckten Effekt der Nekrotisierung durch Hitzeentwicklung zu erklären. Zudem führen die Prozessschritte, insbesondere die Zugangswege (perkutaner Gefäßzugang und transkutane Applikation) zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientinnen, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen und Risiko der UAE auf den USg-HIFU medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist. Sie sind deshalb wesentlich.

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

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

Diese Unterschiede sind auch wesentlich: Diese Feststellung ist insbesondere auf die unterschiedliche bildgebende Steuerung zurückzuführen. Denn dadurch, dass bei der bildgebenden Steuerung mittels Ultraschall im Vergleich zur MRT-Steuerung eine schlechtere Bildauflösung aber auch ein geringerer zeitlicher Abstand zwischen Bildgebung und Intervention besteht, sind eine unterschiedliche Effektivität bei der Zerstörung des Gewebes aber auch unterschiedliche Anwendungsrisiken, beispielsweise aufgrund der Schädigung umgebender Organstrukturen, nicht auszuschließen. Daher führen die Unterschiede in den Prozessschritten insgesamt zu einer derart veränderten Form der Einwirkung auf die Patientinnen, dass eine Übertragung der vorliegenden Erkenntnisse zum Nutzen und Risiko der MRg-FUS auf den USg-HIFU medizinisch-wissenschaftlich nicht zu rechtfertigen ist.

2.3.4 Leistungsanspruch des gesetzlich Krankenversicherten bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 137c SGB V

Dem G-BA sind keine Informationen bekannt, die bei Erfüllung der Kriterien nach § 137c SGB V einer Leistungserbringung der gegenständlichen Methode zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen entgegenstehen würden.

Insbesondere erfüllt das Medizinprodukt, auf dem die technische Anwendung der Methode maßgeblich beruht, ausweislich der vorliegenden Produktinformationen im Umfang des genannten Anwendungsgebietes die Voraussetzungen für das Inverkehrbringen gemäß § 6 des Medizinproduktegesetzes. Der Einsatz des Medizinprodukts im Rahmen der gegenständlichen Methode ist vom medizinerproduktrechtlich zulässigen Anwendungsbereich umfasst.³

2.4 Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V

2.4.1 Vorgaben in der Verfahrensordnung

Gemäß 2. Kapitel § 37 Absatz 1 Satz 1 nimmt der G-BA auf Grundlage der nach 2. Kapitel § 33 und § 35 VerfO übermittelten Informationen eine Bewertung vor, ob

1. der Nutzen der Methode unter Anwendung des Medizinprodukts als hinreichend belegt anzusehen ist,
2. der Nutzen zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, aber die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, oder
3. die Methode unter Anwendung des Medizinprodukts kein Potenzial für eine erforderliche Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie als schädlich oder unwirksam anzusehen ist.

Gemäß 2. Kapitel § 32 Absatz 2 VerfO kann sich das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative etwa ergeben, wenn sie aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für die Patientin oder den Patienten invasivere oder bei bestimmten Patientinnen oder Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann. Bei Bewertungen nach § 137h SGB V ergibt sich das fehlende Potenzial insbesondere dann, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss auf Grundlage der vorliegenden Evidenz positiv feststellt, dass sie schädlich oder unwirksam ist.

Gemäß 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerfO ist der Nutzen einer Methode durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. Bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen kann es unmöglich oder unangemessen sein, Studien dieser Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen. Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch - auch unter Berücksichtigung der jeweiligen medizinischen Notwendigkeit - zum Schutz der Patientinnen und Patienten umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen

³ Es wird noch geprüft, ob der nachfolgende Satz am Ende dieses Absatzes (s.o.) noch benötigt wird. „Doch auch losgelöst von der gegenständlichen Entscheidung des G-BA zum USg-HIFU muss die Verkehrsfähigkeit des Medizinprodukts nach Medizinprodukte-Betreiberverordnung und Medizinproduktegesetz in der Versorgung gewährleistet sein.“

wird. Dafür ist der potentielle Nutzen einer Methode, insbesondere gegen die Risiken der Anwendung bei Patientinnen oder Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen.

DKG

2.4.2 Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Position DKG)

Am 19. Dezember 2016 wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Prüfung der Informationen beauftragt. Das IQWiG legte dem G-BA am 30. Januar 2017 das Prüfungsergebnis vor.⁴ Der IQWiG-Bericht wird als eine Grundlage für die gegenständliche Bewertung herangezogen. Im folgenden Kapitel 2.4.3 (Bewertungsergebnis des G-BA) wurden bestimmte Darstellungen und Aussagen dieses Berichtes demzufolge inhaltlich, teilweise auch wortgleich übernommen.

2.4.3 Bewertungsergebnis des G-BA (Position DKG)

2.4.3.1 Anwendungsgebiet und systematisch eingeführte Herangehensweise

Als Anwendungsgebiet des USg-HIFU lässt sich aus den übermittelten Informationen die medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbare Endometriose des Uterus (Adenomyose) ableiten.

Als maßgebliche derzeit zur Therapie zur Verfügung stehende Option wird in diesen Fällen die Hysterektomie angesehen. Diese stellt insofern diejenige eingeführte systematische Herangehensweise dar, an der sich die vorliegende Bewertung der USg-HIFU orientiert.

2.4.3.2 Darstellung und Bewertung des Studienpools

Im Rahmen der Informationsübermittlung, die neben dem hier gegenständlichen Anwendungsgebiet sechs weitere Anwendungsgebiete des USg-HIFU umfasste, wurde eine Vielzahl von Publikationen benannt. Eine Zuordnung der einzelnen Publikationen zu den jeweiligen Anwendungsgebieten war in der Mehrheit der Fälle nicht erfolgt.

Insgesamt wurden 13 Publikationen mit explizitem Bezug zur angefragten Indikation und Intervention identifiziert.

Drei Publikationen sind narrative Übersichtsarbeiten, die als solche keine eigenen Ergebnisse berichten, die für die Bewertung herangezogen werden können.

⁴ IQWiG-Berichte – Nr. 481, Stand 30.01.2017, unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nicht-medikamentose-verfahren/h16-02a-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-bei-der-endometriose-des-uterus-bewertungen-gemass-137h-sqb-v-7715.html> (abgerufen am 06.02.2017)

DKG

Zehn Publikationen beschreiben die Ergebnisse von Primärstudien. Neun dieser Publikationen berichten Ergebnisse aus Fallserien (Chen 2015⁵, Yang 2009⁶, Lee 2015⁷, Liu 2016⁸, Shui 2015⁹, Wang 2009¹⁰, Xiong 2015¹¹, Zhang 2014b¹², Zhou 2011¹³). In einer vergleichenden, nicht randomisierten Studie werden unterschiedliche Varianten des USg-HIFU miteinander verglichen (Zhang 2014a¹⁴). Aus dieser vergleichenden Studie werden daher die Ergebnisse nur eines Studienarmes herangezogen (im Sinne einer Fallserie).

Die zehn Publikationen, die die Ergebnisse von Primärstudien zum USg-HIFU bei Endometriose des Uterus berichten, sind als Fallserien oder als vergleichende Studie mit ungeeigneter Vergleichsintervention der Evidenzstufe IV der VerFO zuzuordnen. Das mittlere Alter der untersuchten Patientinnen lag zwischen 38 und 43 Jahren. Teilweise wurden sowohl Frauen mit Leiomyomen oder Endometriose des Uterus in die Studien einbezogen. Bis auf die Studie Yang 2009 berichteten alle Studien Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt.

2.4.3.3 Studienergebnisse

Nachstehend werden die Studienergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zusammenfassend berichtet.

Studienergebnisse zur Symptomschwere

In den Studien Lee 2015, Shui 2015, Wang 2009, Zhang 2014a, Zhang 2014b, Zhou 2011, Wang 2009 und Liu 2016 wurden Ergebnisse zur Symptomschwere im Vorher-Nachher-Vergleich des USg-HIFU bei Patientinnen mit Endometriose des Uterus berichtet.

Die Ergebnisse beziehen sich sowohl auf Veränderungen von Dysmenorrhö oder Menorrhagien als auch auf die Veränderung aller Symptome. Insgesamt zeigten die Fallserien zu meist statistisch signifikante intraindividuelle Verbesserungen hinsichtlich der Symptomschwere.

In der Studie Wang 2009 wurde außerdem der USg-HIFU in vier Gruppen mit unterschiedlichen Wattzahlen untersucht (290, 340, 380 und 420 Watt). Je Gruppe wurden drei Patientinnen behandelt. In den Gruppen mit einer höheren Wattzahl wurde eine Verbesserung der

⁵ Chen J, Chen W, Zhang L, Li K, Peng S, He M et al. Safety of ultrasound-guided ultrasound ablation for uterine fibroids and adenomyosis: a review of 9988 cases. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 671-676.

⁶ Yang Z, Cao YD, Hu LN, Wang ZB. Feasibility of laparoscopic high-intensity focused ultrasound treatment for patients with uterine localized adenomyosis. *Fertil Steril* 2009; 91(6): 2338-2343.

⁷ Lee JS, Hong GY, Park BJ, Kim TE. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroid & adenomyosis: a single center experience from the Republic of Korea. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 682-687.

⁸ Liu X, Wang W, Wang Y, Wang Y, Li Q, Tang J. Clinical predictors of long-term success in ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation treatment for adenomyosis: a retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(3): e2443.

⁹ Shui L, Mao S, Wu Q, Huang G, Wang J, Zhang R et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for adenomyosis: two-year follow-up results. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 677-681.

¹⁰ Wang W, Wang Y, Tang J. Safety and efficacy of high intensity focused ultrasound ablation therapy for adenomyosis. *Acad Radiol* 2009; 16(11): 1416-1423.

¹¹ Xiong Y, Yue Y, Shui L, Orsi F, He J, Zhang L. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound (USgHIFU) ablation for the treatment of patients with adenomyosis and prior abdominal surgical scars: a retrospective study. *Int J Hyperthermia* 2015; 31(7): 777-783.

¹² Zhang X, Li K, Xie B, He M, He J, Zhang L. Effective ablation therapy of adenomyosis with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 124(3): 207-211.

¹³ Zhou M, Chen JY, Tang LD, Chen WZ, Wang ZB. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for adenomyosis: the clinical experience of a single center. *Fertil Steril* 2011; 95(3): 900-905.

¹⁴ Zhang X, Zou M, Zhang C, He J, Mao S, Wu Q et al. Effects of oxytocin on high intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of adenomyosis: a prospective study. *Eur J Radiol* 2014; 83(9): 1607-1611.

DKG

Symptomschwere, gemessen anhand eines Menstruations- und Schmerzscores, beobachtet. Es wurden keine statistischen Tests berichtet.

Studienergebnisse zu Reinterventionen

In den Studien Lee 2015, Liu 2016 und Zhou 2011 lag die Rate der Reinterventionen nach USg-HIFU nach eigenen Berechnungen des IQWiG zwischen 3,5 und 14,9 %.

Studienergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In Lee 2015 wurde eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit einer Subskala des *Uterin Fibroid Symptom and Quality of Life* Fragebogens nach USg-HIFU festgestellt.

Studienergebnisse zu Lebendgeburten

Lee 2015 berichtete drei bestehende Schwangerschaften, eine Lebendgeburt und zwei spontane Aborte. Zhou 2011 berichtet eine ungeplante Schwangerschaft mit Entbindung.

Studienergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Aus Zhang 2014a, Liu 2016, Shui 2015, Wang 2009, Xiang 2015, Zhang 2014b und Zhou 2011 liegen Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen vor. Als häufige unerwünschte Ereignisse wurden Schmerzen im Abdomen, Gesäß oder Bein, vaginaler Ausfluss sowie Hautverbrennungen berichtet. Keine Studie berichtete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

2.4.3.4 Bewertung des Nutzens und des Potenzials**2.4.3.4.1 Medizinischer Hintergrund**

Die Bewertung des Nutzens und des Potenzials erfolgt für Patientinnen mit medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbarer Adenomyose. Als Adenomyose bezeichnet man den Endometriosebefall des Myometriums. Im Vordergrund stehen schmerzhafte, starke und azyklische Blutungen sowie Sterilität. Auf dem Boden einer Endometriose kann sich in sehr seltenen Fällen ein Malignom – meistens ein Ovarialkarzinom – entwickeln.

2.4.3.4.2 Bewertung des Nutzens

Der Nutzen des USg-HIFU bei Patientinnen mit medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbarer Adenomyose unter Berücksichtigung der übermittelten Informationen ist als noch nicht hinreichend belegt anzusehen. Dazu fehlt es an geeigneten Studien mit entsprechenden Ergebnissen. Die bislang vorliegenden und unter Kapitel 2.4.3.2 dargestellten Studien sind aufgrund ihres Studiendesigns und ihrer methodischen Schwächen jedenfalls nicht geeignet, bereits eine abschließende Bewertung des Nutzens vorzunehmen.

Auch der IQWiG-Bericht kam im Ergebnis zu der Feststellung, dass der Nutzen als noch nicht hinreichend belegt anzusehen ist.

2.4.3.4.3. Bewertung des Potenzials

Ist der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt, kann sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bieten, was demnach im vorliegenden Fall im nächsten Schritt zu prüfen ist.

Das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative kann sich etwa ergeben, wenn sie aufgrund ihres Wirkprinzips und der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden ist, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere oder bei bestimmten

DKG

Patienten nicht erfolgreich einsetzbare Methoden ersetzt werden können, die Methode weniger Nebenwirkungen hat, sie eine Optimierung der Behandlung bedeutet oder die Methode in sonstiger Weise eine effektivere Behandlung ermöglichen kann (2. Kapitel § 32 Abs. 2 Satz 1 VerfO).

Das Potenzial der USg-HIFU baut im konkreten Fall auf dem Wirkprinzip der Methode auf, welches mit der Erwartung verbunden ist, dass damit für die Patientinnen invasivere Methoden ersetzt werden können.

Die Methode ist ein nichtinvasives Verfahren, insofern unterscheidet es sich von der Hysterektomie, die ein operatives Verfahren darstellt.

Bei der USgHIFU handelt es sich im Gegensatz zur Hysterektomie um eine uteruserhaltende Behandlungsoption, sodass der Vorteil des Organerhaltes offenkundig und der mögliche Vorteil einer geringeren Invasivität als hinreichend plausibel anzusehen ist.

Daneben werden die nachfolgend aufgeführten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus den oben genannten Studien zur Potenzialbewertung herangezogen.

Als patientenrelevante Endpunkte wurden in den Fallserien die Verbesserung von Menorrhagie und Dysmenorrhö berichtet.

Die berücksichtigten Studien lassen positive Effekte mit zumeist statistisch signifikanten intraindividuellen Verbesserungen hinsichtlich der Symptomschwere von Menorrhagien und Dysmenorrhöen bei den Patientinnen erkennen.

In allen Studien zeigte sich ein gleichgerichtet positiver Effekt der oben genannten patientenrelevanten Endpunkte nach Behandlung einer Adenomyose mit USg-HIFU.

Im Rahmen der Bewertung der Methode ist auch zu prüfen, inwieweit konkrete Erkenntnisse zu einer möglichen Unwirksamkeit oder zu möglichen Schäden vorliegen. Hierzu liegen keine Erkenntnisse vor, die eine ausreichende Grundlage für die positive Feststellung bieten, dass die Methode unwirksam oder schädlich sei. Auch im Bericht des IQWiG wird eine solche Feststellung nicht getroffen.

In der Gesamtbewertung kommt der G-BA daher zu dem Ergebnis, dass die Methode USg-HIFU bei Patientinnen mit medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbarer Adenomyose das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzt.

In diesem Punkt unterscheidet sich die Bewertung des G-BA von den Schlussfolgerungen im IQWiG-Bericht, wonach die Methode kein solches Potenzial habe.

GKV-SV

2.4.4 Wissenschaftliche Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Position GKV-SV)

Am 19. Dezember 2016 wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Prüfung der Informationen beauftragt. Das IQWiG legte dem G-BA am 30. Januar 2017 das Prüfungsergebnis vor.¹⁵ Der IQWiG-Bericht liegt der im Folgenden dargestellten Bewertung des G-BA zugrunde.

¹⁵ IQWiG-Berichte – Nr. 481, Stand 30.01.2017, unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nicht-medikamentose-verfahren/h16-02a-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-bei-der-endometriose-des-uterus-bewertungen-gemass-137h-sqb-v-7715.html> (abgerufen am 06.02.2017)

GKV-SV

2.4.5 Bewertungsergebnis des G-BA (Position GKV-SV)**2.4.5.1 Konkretisierung der Fragestellung**

Als relevante Fragestellung lässt sich aus den übermittelten Informationen entnehmen, ob der USg-HIFU geeignet ist, bei Patientinnen mit Endometriose des Uterus, die auf eine medikamentöse Therapie nicht oder nicht hinreichend ansprechen, die Hysterektomie als Behandlungsoption zu ersetzen.

Den Ausführungen in den übermittelten Informationen folgend, werden die UAE und die MRgFUS für die Bewertung nicht als angemessene Vergleichsintervention angesehen, da sie nach einer in den Informationen erwähnten Leitlinie nicht als Standardtherapie gelten und ihre Anwendung nur innerhalb klinischer Studien empfohlen wird. Zu diesen Vergleichsinterventionen wurden auch keine Studienergebnisse übermittelt.

In die Bewertung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte einbezogen: Symptom-schwere, Krankenhausverweildauer, unerwünschte Ereignisse, Lebendgeburten, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Reinterventionen. Der in den übermittelten Informationen erwähnte Endpunkt „Volumenreduktion der Endometrioseherde“ wird nicht als ein etablierter Surrogatendpunkt angesehen, da - wie auch in den Informationen ausgeführt - die Beschwerdesymptomatik nicht mit der Größe der Endometrioseherde korreliert. Folglich wird dieser Endpunkt bei der Bewertung nicht berücksichtigt.

2.4.5.2 Darstellung und Bewertung des Studienpools

Im Rahmen der Informationsübermittlung, die neben dem hier gegenständlichen Anwendungsgebiet 6 weitere Anwendungsgebiete des USg-HIFU umfasste, wurde eine Vielzahl von Publikationen benannt. Eine Zuordnung der einzelnen Publikationen zu den jeweiligen Anwendungsgebieten war in der Mehrheit der Fälle nicht erfolgt.

Insgesamt wurden 13 Publikationen mit explizitem Bezug zur angefragten Indikation und Intervention identifiziert.

Drei Publikationen sind narrative Übersichtsarbeiten, die als solche keine eigenen Ergebnisse berichten, die für die Bewertung herangezogen werden können.

Zehn Publikationen beschreiben die Ergebnisse von Primärstudien. Neun dieser Publikationen berichten Ergebnisse aus Fallserien (Chen 2015¹⁶, Yang 2009¹⁷, Lee 2015¹⁸, Liu

¹⁶ Chen J, Chen W, Zhang L, Li K, Peng S, He M et al. Safety of ultrasound-guided ultrasound ablation for uterine fibroids and adenomyosis: a review of 9988 cases. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 671-676.

¹⁷ Yang Z, Cao YD, Hu LN, Wang ZB. Feasibility of laparoscopic high-intensity focused ultrasound treatment for patients with uterine localized adenomyosis. *Fertil Steril* 2009; 91(6): 2338-2343.

¹⁸ Lee JS, Hong GY, Park BJ, Kim TE. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroid & adenomyosis: a single center experience from the Republic of Korea. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 682-687.

GKV-SV

2016¹⁹, Shui 2015²⁰, Wang 2009²¹, Xiong 2015²², Zhang 2014b²³, Zhou 2011²⁴). In einer vergleichenden, nicht randomisierten Studie werden unterschiedliche Varianten des USg-HIFU miteinander verglichen (Zhang 2014a²⁵). Da dies kein angemessener Vergleich zur Beantwortung der unter 2.4.3.1 konkretisierten Fragestellung ist, werden die Studienergebnisse im Rahmen der Bewertung im Sinne eines Vorher-Nachher-Vergleichs (also im Sinne einer Fallserie) mitberücksichtigt.

Die 10 Publikationen, die die Ergebnisse von Primärstudien zum USg-HIFU bei Endometriose des Uterus berichten, sind als Fallserien oder als vergleichende Studie mit unangemessener Vergleichsintervention der Evidenzstufe IV der VerFO zuzuordnen. Das mittlere Alter der untersuchten Patientinnen lag zwischen 38 und 43 Jahren. Teilweise wurden sowohl Frauen mit Leiomyomen oder Endometriose des Uterus in die Studien einbezogen. Bis auf die Studie Yang 2009 berichteten alle Studien Ergebnisse zu mindestens einem der unter 2.4.2.1 genannten patientenrelevanten Endpunkte.

2.4.5.3 Studienergebnisse

Nachstehend werden die Studienergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zusammenfassend berichtet.

Studienergebnisse zur Symptomschwere

In den Studien Lee 2015, Shui 2015, Wang 2009, Zhang 2014a, Zhang 2014b, Zhou 2011, Wang 2009 und Liu 2016 wurden Ergebnisse zur Symptomschwere im Vorher-Nachher-Vergleich des USg-HIFU bei Patientinnen mit Endometriose des Uterus berichtet.

Die Ergebnisse beziehen sich sowohl auf Veränderungen von Dysmenorrhö oder Menorrhagien als auch auf die Veränderung aller Symptome. Insgesamt zeigten die Fallserien zu meist statistisch signifikante intraindividuelle Verbesserungen hinsichtlich der Symptomschwere.

In der Studie Shui 2015 wurden nur zu 64% der Patientinnen Ergebnisse berichtet, daher kann hier ein Selektionsbias vorliegen.

In der Studie Wang 2009 wurde außerdem der USg-HIFU in 4 Gruppen mit unterschiedlichen Wattzahlen untersucht (290, 340, 380 und 420 Watt). Je Gruppe wurden 3 Patientinnen behandelt. In den Gruppen mit einer höheren Wattzahl wurde eine Verbesserung der Symptomschwere, gemessen anhand eines Menstruations- und Schmerzscore, beobachtet. Es wurden keine statistischen Tests berichtet.

¹⁹ Liu X, Wang W, Wang Y, Wang Y, Li Q, Tang J. Clinical predictors of long-term success in ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation treatment for adenomyosis: a retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(3): e2443.

²⁰ Shui L, Mao S, Wu Q, Huang G, Wang J, Zhang R et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for adenomyosis: two-year follow-up results. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 677-681.

²¹ Wang W, Wang Y, Tang J. Safety and efficacy of high intensity focused ultrasound ablation therapy for adenomyosis. *Acad Radiol* 2009; 16(11): 1416-1423.

²² Xiong Y, Yue Y, Shui L, Orsi F, He J, Zhang L. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound (USgHIFU) ablation for the treatment of patients with adenomyosis and prior abdominal surgical scars: a retrospective study. *Int J Hyperthermia* 2015; 31(7): 777-783.

²³ Zhang X, Li K, Xie B, He M, He J, Zhang L. Effective ablation therapy of adenomyosis with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 124(3): 207-211.

²⁴ Zhou M, Chen JY, Tang LD, Chen WZ, Wang ZB. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for adenomyosis: the clinical experience of a single center. *Fertil Steril* 2011; 95(3): 900-905.

²⁵ Zhang X, Zou M, Zhang C, He J, Mao S, Wu Q et al. Effects of oxytocin on high intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of adenomyosis: a prospective study. *Eur J Radiol* 2014; 83(9): 1607-1611.

Studienergebnisse zu Reinterventionen

In den Studien Lee 2015, Liu 2016 und Zhou 2011 lag die Rate der Reinterventionen nach USg-HIFU nach eigenen Berechnungen des IQWiG zwischen 3,5 und 14,9 %.

Studienergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In Lee 2015 wurde eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit einer Subskala des *Uterin Fibroid Symptom and Quality of Life* Fragebogens nach USg-HIFU festgestellt.

Studienergebnisse zu Lebendgeburten

Lee 2015 berichtete 3 bestehende Schwangerschaften, 1 Lebendgeburt und 2 spontane Aborte. Zhou 2011 berichtet eine ungeplante Schwangerschaft mit Entbindung.

Studienergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Aus Zhang 2014a, Liu 2016, Shui 2015, Wang 2009, Xiang 2015, Zhang 2014b und Zhou 2011 liegen Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen vor. Als häufige unerwünschte Ereignisse wurden Schmerzen im Abdomen, Gesäß oder Bein, vaginaler Ausfluss sowie Hautverbrennungen berichtet. Keine Studie berichtete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

2.4.5.4 Bewertung des Nutzens und des Potenzials

Die eingereichten Unterlagen sind nicht geeignet, den Nutzen des USg-HIFU bei Patientinnen mit Endometriose des Uterus zu begründen.

Aus den übermittelten Informationen lässt sich für den USg-HIFU bei Patientinnen mit Endometriose des Uterus auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten. Im Vergleich zu einer Hysterektomie bietet der USgHIFU den Vorteil des Uteruserhalts. Der Uteruserhalt ist als so bedeutend anzusehen, dass sich ein Potenzial der Methode sogar ergeben kann, wenn sie der Hysterektomie in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte unterlegen, die Methode jedoch grundsätzlich wirksam ist.

Die vorgelegten 10 Primärstudien zum USg-HIFU bei Endometriose des Uterus und die darin berichteten Verbesserungen zur Symptomschwere und gesundheitsbezogenen Lebensqualität reichen jedoch nicht aus, um zu belegen, dass die USg-HIFU im Vergleich zu einer Placebo- oder Scheinbehandlung wirksam ist, oder dass sie im Vergleich zur Hysterektomie eine hinreichend ähnliche Wirksamkeit aufweist. Aus den Studien geht ferner nicht hervor, ob die eingeschlossenen Patientinnen tatsächlich medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbar waren und damit dem vom antragstellenden Krankenhaus angegebenen Indikationsgebiet für die USg-HIFU entsprachen.

Ohne einen direkten oder indirekten Vergleich kann nicht beurteilt werden, ob die in den Studien beobachteten Veränderungen tatsächlich auf die Therapie oder auf andere Effekte, so z. B. den Placeboeffekt oder den natürlichen Verlauf, zurückgehen. Dazu hätten zumindest Daten zum natürlichen Verlauf vorliegen müssen, die einen indirekten Vergleich mit dem in den genannten Studien dargestellten Effekten ermöglicht und damit Aussagen über die Wirksamkeit der Methode erlaubt hätten.

Die Wirksamkeit hätte grundsätzlich auch anhand von Studiendaten zur Dosis-Wirkungs-Beziehung festgestellt werden können. Die einzige Studie, die hierzu Ergebnisse liefert, ist Wang 2009. Aufgrund der geringen Fallzahl (nur 3 Patientinnen je Gruppe) und der nicht berichteten statistischen Tests ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass die Ergebnisse auf Zufall basieren. Wang 2009 ist daher auch nicht geeignet die Wirksamkeit des USg-HIFU zu belegen.

GKV-SV
Nur wenn die Wirksamkeit wie zuvor dargestellt hätte nachgewiesen werden können, wäre es möglich gewesen festzustellen, dass der USg-HIFU das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet. Das Potenzial hätte sich dann daraus ergeben, dass die Anwendung des USg-HIFU im Vergleich zur Hysterektomie mit der Erwartung verbunden ist, als uteruserhaltende Intervention eine aufwändigere, für die Patientin invasivere Methode zu ersetzen.

3 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
TT.MM.JJJJ		Eingang der Informationsübermittlung
TT.MM.JJJJ	Wählen Sie ein Gremium aus.	
TT.MM.JJJJ	Wählen Sie ein Gremium aus.	
TT.MM.JJJJ	Wählen Sie ein Gremium aus.	

4 Fazit

DKG	GKV-SV
<p>Für den USg-HIFU in der Behandlung von Patientinnen mit medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbarer Endometriose des Uterus (Adenomyose), hat der G-BA eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführt, da die entsprechenden Voraussetzungen vorlagen.</p> <p>Der Nutzen dieser Methode ist zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen, sie bietet aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.</p>	<p>Für den USg-HIFU in der Behandlung von Patientinnen mit Endometriose des Uterus, die mit einer medikamentösen Therapie nicht oder nicht ausreichend behandelt werden können, hat der G-BA eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführt, da die entsprechenden Voraussetzungen vorlagen.</p> <p>Diese Methode bietet nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.</p>

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken