



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abschlussbericht

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

**Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter
Ultraschall zur Behandlung von Leiomyomen 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	16
B-1	Einleitung des Verfahrens	16
B-2	Bekanntgemachte Informationen	16
B-3	Ergänzte Informationen	16
C	Beschlussunterlagen mit dissenten Positionen	17

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 von Leiomyomen des Uterus

Vom 16. März 2017

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

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

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

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Prof. Hecken".

Prof. Hecken

Tragende Gründe



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

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.....	14

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 von Leiomyomen 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 möglicherweise 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 Leiomyomen des Uterus angewendet werden. Aus den übermittelten Informationen geht zudem hervor, dass nur Patientinnen mit dem USg-HIFU behandelt werden sollen, die bei symptomatischen Leiomyomen des Uterus 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 dem USg-HIFU bei Leiomyomen 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 Leiomyomen 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.

Uterusmyome sind gutartige Tumorerkrankungen, die im Verlauf eine fortschreitende Entwicklung nehmen und symptomatische Beeinträchtigungen bei den betroffenen Patientinnen auslösen können. So können sie u. a. zu starken Regelblutungen, Schmerzen und Fertilitätsstörungen führen. Die Folge dauerhaft zu starker Regelblutungen kann eine behandlungsbedürftige Blutarmut (Anämie) sein. Größere Uterusmyome können verdrängend wirken und auf benachbarte Organe wie die Blase oder den Darm drücken.

Mit dem USg-HIFU wird Energie auf die Uterusmyome 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 der Myome zu einer Veränderung der Fertilität führt.

Zum anderen kann mit dem USg-HIFU aber auch einer Gefährdung weiterer Funktionen des Uterus entgegengewirkt werden, nämlich der myombedingten maßgeblichen 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 Leiomyome 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 Leiomyomen 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 von Leiomyomen 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 erforderliche Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Wirkprinzip im Vergleich zur USg-HIFU in der Behandlung der Leiomyome des Uterus werden nachfolgend aufgeführte Herangehensweisen herangezogen, die vom informationsübermittelnden Krankenhaus genannt werden, in einer Leitlinie der kanadischen Gesellschaft der Geburtshelfer und Gynäkologen (The management of uterine leiomyomas)² sowie einer Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen)³ adressiert werden oder denen OPS-Codes zugeordnet werden können: Hysterektomie (HE), Myomektomie, Embolisierung von Uterusarterien (UAE), Magnetresonanztomographie-gesteuerter fokussierter Ultraschall (MRgFUS).

Herangehensweise	OPS-Code
HE	5-683 Uterusexstirpation [Hysterektomie] Der Zugang ist in der 6. Stelle nach folgender Liste zu kodieren: 0 Offen chirurgisch (abdominal) 1 Vaginal 2 Vaginal, laparoskopisch assistiert 3 Endoskopisch (laparoskopisch) ⁴
Myomektomie	5-681.9 Entfernung eines oder mehrerer Myome mit ausgedehnter Naht des Myometriums .90 Offen chirurgisch (abdominal) .91 Vaginal, laparoskopisch assistiert .92 Endoskopisch (laparoskopisch) .93 Hysteroskopisch .94 Umsteigen endoskopisch - offen chirurgisch .95 Umsteigen vaginal - offen chirurgisch .96 Vaginal
UAE	8-836 Perkutan-transluminale Gefäßintervention .kh Selektive Embolisation mit Partikeln, andere Gefäße abdominal und pelvin, in Verbindung mit einem Zusatzcode aus 8-83b.1 ff. sowie ggf. Zusatzcode 8-83b.k

² entnommen aus der Leitlinie der kanadischen Gesellschaft der Geburtshelfer und Gynäkologen (2015): Vilos, G.A., Allaire, C., Laberge, P.Y., Leyland, N., Special, C., Vilos, A.G., Murji, A., and Chen, I. 2015. The management of uterine leiomyomas. J Obstet Gynaecol Can 37(2): 157-181.

³ Indication and technics of hysterectomy for benign diseases. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (AWMF Registry No. 015/077, March 2015. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-070.html>.

Herangehensweise	OPS-Code
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 von Leiomyomen 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 HE, weil bei letztgenannter der Uterus entfernt wird und bei dem USg-HIFU uteruserhaltend vorgegangen wird, indem auf eine Nekrotisierung von erkrankten Gewebebereichen in situ abgestellt wird.

Dieser Unterschied in den beschriebenen Prozessschritten führt dazu, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der HE 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 Myomektomie, weil bei letztgenannter die Myome chirurgisch entfernt werden, während bei dem USg-HIFU auf eine nicht-chirurgisch herbeigeführte Nekrotisierung von erkrankten Gewebebereichen in situ abgestellt wird. Die Myomektomie erfordert, in welcher Form auch immer, eine Verletzung von intakten Organoberflächen und ggf. auch tiefer liegenden Schichten. Auch wenn es bei dem USg-HIFU zu Verbrennungen der Haut kommen kann, so liegt doch schon im Ansatz beider Interventionen ein Unterschied vor.

Diese Unterschiede in den beschriebenen Prozessschritten führen dazu, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der Myomektomie offensichtlich nicht ausreicht, um den mit Einsatz des USg-HIFU bezweckten Effekt der Nekrotisierung des erkrankten Uterusgewebes in situ zu erklären. Sie sind deshalb wesentlich.

- c) Das Wirkprinzip des USg-HIFU unterscheidet sich von der UAE, weil hierfür ein perkutaner Zugang zum Gefäßsystem benötigt wird, während bei der HIFU Energie transkutan appliziert wird. 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 Myome, 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.

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

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

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

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.

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 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 vor⁴. 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 symptomatischen Leiomyomen des Uterus, die auf eine medikamentöse Therapie nicht oder nicht hinreichend ansprechen, andere uteruserhaltende chirurgische oder interventionelle Vorgehensweisen zur Myombehandlung zu ersetzen.

In die Bewertung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte einbezogen: Symptom-schwere, Krankenhausverweildauer, Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten, unerwünschte Ereignisse, Lebendgeburten, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Reinterven-

⁴ IQWiG-Berichte – Nr. 481, Stand 17.03.2017, unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nicht-medikamentose-verfahren/h16-02b-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-beim-leiomyom-des-uterus-bewertungen-gemass-137h-sgb-v-7716.html> (abgerufen am 17.03.2017)

tionen. Die in den übermittelten Informationen erwähnten Endpunkte Myomvolumenreduktionen und kürzere Behandlungszeit werden als Surrogatendpunkte für Symptomschwere und unerwünschte Ereignisse angesehen und bei der Bewertung nicht berücksichtigt, da die Bewertung bereits aufgrund der vorgenannten patientenrelevanten Endpunkte möglich ist.

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 21 Referenzen mit explizitem Bezug zur angefragten Indikation und Intervention übermittelt.

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

Acht Referenzen beschreiben die Ergebnisse vergleichender Studien, jedoch nur 3 Referenzen mit einer angemessenen Vergleichsintervention (Wang 2013a⁵, Wang 2013b⁶, Wang 2014⁷). Die fünf weiteren vergleichenden Studien vergleichen entweder die Anwendung des USg-HIFU mit bzw. ohne Kontrastmittel oder sie vergleichen unterschiedliche Vorgehensweisen bei der Evaluation des Behandlungsergebnisses. Sie werden aufgrund des unangemessenen Vergleichs als Fallserien betrachtet.

Acht weitere Referenzen beschreiben Ergebnisse aus Fallserien.

Für die Bewertung des Nutzens und des Potenzials der angefragten Methode wurden die vergleichenden Studien Wang 2013 und Wang 2014 betrachtet. Da auf dieser Basis bereits eine hinreichende Bewertung des USg-HIFU möglich war, wurde auf die Einbeziehung der Studien niedrigerer Evidenzstufe zur Bewertung der Methode verzichtet.

Die Publikationen Wang 2013a und Wang 2013b zur Studie Wang 2013 berichten Ergebnisse eines RCT zum Vergleich der Methoden USg-HIFU und einer offen-chirurgischen Myomektomie bei 120 Patientinnen. Eingeschlossen in die Studie wurden prämenopausale Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen, die keine Absicht hatten, in der Zukunft Kinder zu gebären. Patientenrelevante Endpunkte mit Ergebnissen in den Publikationen sind die Rate an unerwünschten Ereignissen, die Krankenhausverweildauer und die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten. Die Studie wird der Evidenzstufe Ib zugeordnet. Die Ergebnissicherheit der Studie wird durch die nicht sicher verdeckte Gruppenzuteilung, die unverblindete Erhebung der Endpunkte, unterschiedliche Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen und randomisierten Patientinnen in den beiden Publikationen sowie die Tatsache, dass die Studie ohne Angabe von Gründen vor Erreichen der geplanten Fallzahl von 220 Patientinnen abgebrochen und ausgewertet wurde, eingeschränkt.

Die Publikation Wang 2014 berichtet die Ergebnisse eines Non-RCT zum Vergleich der Methoden USg-HIFU und laparoskopischer Myomektomie bei 130 Patientinnen (USg-HIFU: 89 Patientinnen; Myomektomie: 41 Patientinnen). Eingeschlossen in die Studie wurden Patientinnen ab 18 Jahren mit höchstens 3 symptomatischen Uterusmyomen, deren größtes Myom im Durchmesser kleiner als 10 cm war. Die Zuordnung der Patientinnen zu den beiden Behandlungsgruppen erfolgte – nach ausführlicher Beratung durch Gynäkologen – nach Präfe-

⁵ Wang X, Qin J, Wang L, Chen J, Chen W, Tang L. Effect of high-intensity focused ultrasound on sexual function in the treatment of uterine fibroids: comparison to conventional myomectomy. Arch Gynecol Obstet 2013; 288(4): 851-858.

⁶ Wang X, Qin J, Chen J, Wang L, Chen W, Tang L. The effect of high-intensity focused ultrasound treatment on immune function in patients with uterine fibroids. Int J Hyperthermia 2013; 29(3): 225-233.

⁷ Wang F, Tang L, Wang L, Wang X, Chen J, Liu X et al. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound vs laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas. J Minim Invasive Gynecol 2014; 21(2): 279-284.

renz der Patientinnen. Primärer Endpunkt der Studie war gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem Short-Form General Health Survey (SF-36). Daneben wurden als weitere Endpunkte u. a. Symptomschwere, unerwünschte Ereignisse, Krankenhausverweildauer und Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten erfasst. Die Studie wird der Evidenzstufe II zugeordnet.

2.4.3.3 Studienergebnisse

Wang 2013

Die Studie Wang 2013 zeigt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen USg-HIFU und offen-chirurgischer Myomektomie zugunsten der Methode USg-HIFU hinsichtlich der Endpunkte Krankenhausverweildauer ($p < 0,001$) und Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten ($p < 0,001$):

Die angegebene Krankenhausverweildauer beträgt 1 Tag für Patientinnen des USg-HIFU-Studienarms und 4 Tage für Patientinnen des Myomektomie-Studienarms. Es bleibt unklar, ob die Studienangaben eine mittlere oder mediane Krankenhausverweildauer darstellen. Die Publikationen berichten eine mittlere Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten von 7 Tagen im Studienarm USg-HIFU sowie von 15 Tagen im Studienarm Myomektomie. Die Studienarme unterscheiden sich signifikant hinsichtlich des Profils einzelner unerwünschter Ereignisse, insgesamt zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Patientinnen, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat. Schwerwiegende Komplikationen traten in der Studie Wang 2013 nicht auf.

Zu den Endpunkten Symptomschwere, Lebendgeburten, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Reinterventionen liegen keine Daten vor.

Wang 2014

Die Studie Wang 2014 zeigt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen USg-HIFU und laparoskopischer Myomektomie zugunsten der Methode USg-HIFU hinsichtlich der Endpunkte Krankenhausverweildauer (USg-HIFU: 2,9 Tage mittlere Krankenhausverweildauer, Myomektomie: 6,2 Tage mittlere Krankenhausverweildauer, $p < 0,001$) und Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten (USg-HIFU: 4,5 Tage mittlere Zeit, Myomektomie: 10,9 Tage mittlere Zeit, $p < 0,001$).

Es finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Endpunkts Symptomschwere, erhoben mit einer 11-Punkte-Skala von -5 („markedly worse“) bis +5 („markedly better“). Dies gilt sowohl für 1 Monat (Skalenmittelwert USg-HIFU: 3,3; Skalenmittelwert Myomektomie: 3,1) wie auch für 12 Monate (Skalenmittelwert USg-HIFU: 4,0; Skalenmittelwert Myomektomie: 4,3) nach der Behandlung.

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in Wang 2014 mittels des SF-36 erhoben. Zwar wurde zum Auswertungszeitpunkt nach 1 Monat in 2 der 8 Subskalen („psychisches Wohlbefinden“ und „emotionale Rollenfunktion“) im Studienarm des USg-HIFU ein signifikant niedriger Wert als im Studienarm der laparoskopischen Myomektomie ermittelt. Da hinsichtlich der weiteren 6 Subskalen zum Auswertungszeitpunkt nach 1 Monat kein signifikanter Unterschied bestand und zum Auswertungszeitpunkt nach 12 Monaten in keinen der Subskalen ein signifikanter Unterschied festgestellt wurde, sind die Ergebnisse in der Gesamtschau nicht als Nachweis eines Unterschieds zwischen den Studienarmen zu bewerten.

Auch bei dieser Studie unterschied sich das Profil der Komplikationen zwischen den Studienarmen, in der Gesamtschau ist aber kein bedeutsamer Vor- oder Nachteil des USg-HIFU gegenüber einer Myomektomie zu erkennen.

Zu den Endpunkten Reinterventionen und Lebendgeburten liegen keine Daten vor.

2.4.3.4 Bewertung des Nutzens und des Potenzials

Der Nutzen des USg-HIFU ist auf Grundlage der übermittelten Informationen als noch nicht hinreichend belegt anzusehen. Ein Grund dafür ist, dass für den Vergleich zur offen-chirurgischen Myomektomie keine Studienergebnisse zur Beurteilung der Symptomschwere oder Lebensqualität aus RCTs, also Studien der Evidenzstufe I, vorlagen und dass für den Vergleich zur laparoskopischen Myomektomie für keinen Endpunkt Ergebnisse aus RCTs vorlagen. Solche Studien mit hoher Ergebnissicherheit, die zeigen, dass der USg-HIFU gegenüber der Myomektomie nicht relevant hinsichtlich Symptomreduktion oder Verbesserung der Lebensqualität unterlegen ist, wären aber eine Voraussetzung für die Feststellung des Nutzens gewesen. Die im einzigen vorgelegten RCT beobachteten Ergebnisse zur Krankenhausverweildauer, Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten und unerwünschten Ereignissen reichen für eine Nutzenfeststellung nicht aus. Denn die für diese Endpunkte beobachteten patientenrelevanten Vorteile könnten nur dann den Nutzen des USg-HIFU belegen, wenn zugleich auf höchster Evidenzstufe nachgewiesen werden könnte, dass die mit dem USg-HIFU erzielte Symptomlinderung oder Verbesserung der Lebensqualität nicht relevant geringer ist als bei Durchführung einer Myomektomie.

Unter Berücksichtigung der übermittelten Informationen bietet der USg-HIFU bei Patientinnen mit Leiomyomen des Uterus das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative. Denn die vorliegenden Erkenntnisse sind mit der Erwartung verbunden, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere Methoden, nämlich die laparoskopische oder offen-chirurgische Myomektomie, durch den USg-HIFU ersetzt werden können, ohne dass eine relevant geringere Wirksamkeit besteht.

Die Erwartung einer geringeren Invasivität ergibt sich aus Ergebnissen des RCT Wang 2013 und des Non-RCT Wang 2014. Diese Studien zeigen eine kürzere Krankenhausverweildauer und eine kürzere Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten nach Behandlung mit USg-HIFU im Vergleich zur laparoskopischen oder offen-chirurgischen Myomektomie auf.

Die vergleichbare Wirksamkeit lässt sich aus dem Non-RCT Wang 2014 ableiten. Die Studienergebnisse weisen darauf hin, dass der USg-HIFU im Vergleich zur laparoskopischen Myomektomie hinsichtlich der Reduktion der Symptomschwere und Verbesserung der Lebensqualität nicht relevant unterlegen sein könnte, auch wenn ein Nichtunterlegenheitsnachweis nicht geführt wurde. Diese Ergebnisse lassen sich auch auf den Vergleich zur offen-chirurgischen Myomektomie übertragen: Die Endpunkte wurden in der Studie 1 Monat und 12 Monate nach Durchführung der Myomektomie erhoben. Zu diesen Zeitpunkten sind keine Unterschiede mit Blick auf die Symptomlinderung oder Lebensqualität aufgrund des unterschiedlichen chirurgischen Zugangsweges erwartbar.

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

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand / Verfahrensschritt
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 Leiomyomen des Uterus hat der G-BA eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführt, da die entsprechenden Voraussetzungen vorlagen.

Der Nutzen dieser Methode ist zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen, sie bietet aber 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. November 2016 das Verfahren zur Ergänzung von Informationen für die gegenständliche Methode eingeleitet. Das Verfahren endete am 18. Dezember 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/123-1367-79/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. März 2017 zur Entscheidung vorgelegt.

Beschlussentwurf



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

Vom 16. März 2017

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

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de 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 von Leiomyomen 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).....	15
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 von Leiomyomen 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 möglicherweise 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 Leiomyomen des Uterus angewendet werden. Aus den übermittelten Informationen geht zudem hervor, dass nur Patientinnen mit dem USg-HIFU behandelt werden sollen, die bei symptomatischen Leiomyomen des Uterus 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 dem USg-HIFU bei Leiomyomen 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 Leiomyomen 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.

Uterusmyome sind gutartige Tumorerkrankungen, die im Verlauf eine fortschreitende Entwicklung nehmen und symptomatische Beeinträchtigungen bei den betroffenen Patientinnen auslösen können. So können sie u. a. zu starken Regelblutungen, Schmerzen und Fertilitätsstörungen führen. Die Folge dauerhaft zu starker Regelblutungen kann eine behandlungsbedürftige Blutarmut (Anämie) sein. Größere Uterusmyome können verdrängend wirken und auf benachbarte Organe wie die Blase oder den Darm drücken.

Mit dem USg-HIFU wird Energie auf die Uterusmyome 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 der Myome zu einer Veränderung der Fertilität führt.

Zum anderen kann mit dem USg-HIFU aber auch einer Gefährdung weiterer Funktionen des Uterus entgegengewirkt werden, nämlich der myombedingten maßgeblichen 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 Leiomyome 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 Leiomyomen 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 von Leiomyomen 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 erforderliche Prüfung auf wesentliche Unterschiede im Wirkprinzip im Vergleich zur USg-HIFU in der Behandlung der Leiomyome des Uterus werden nachfolgend aufgeführte Herangehensweisen herangezogen, die vom informationsübermittelnden Krankenhaus genannt werden, in einer Leitlinie der kanadischen Gesellschaft der Geburtshelfer und Gynäkologen (The management of uterine leiomyomas)² sowie einer Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen)³ adressiert werden oder denen OPS-Codes zugeordnet werden können: Hysterektomie (HE), Myomektomie, Embolisierung von Uterusarterien (UAE), Magnetresonananz-gesteuerter fokussierter Ultraschall (MRgFUS).

Herangehensweise	OPS-Code
HE	5-683 Uterusexstirpation [Hysterektomie] Der Zugang ist in der 6. Stelle nach folgender Liste zu kodieren: 0 Offen chirurgisch (abdominal) 1 Vaginal 2 Vaginal, laparoskopisch assistiert 3 Endoskopisch (laparoskopisch) ⁴
Myomektomie	5-681.9 Entfernung eines oder mehrerer Myome mit ausgedehnter Naht des Myometriums .90 Offen chirurgisch (abdominal) .91 Vaginal, laparoskopisch assistiert .92 Endoskopisch (laparoskopisch) .93 Hysteroskopisch .94 Umsteigen endoskopisch - offen chirurgisch .95 Umsteigen vaginal - offen chirurgisch .96 Vaginal
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

² entnommen aus der Leitlinie der kanadischen Gesellschaft der Geburtshelfer und Gynäkologen (2015): Vilos, G.A., Allaire, C., Laberge, P.Y., Leyland, N., Special, C., Vilos, A.G., Murji, A., and Chen, I. 2015. The management of uterine leiomyomas. J Obstet Gynaecol Can 37(2): 157-181.

³ Indication and technics of hysterectomy for benigne diseases. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (AWMF Registry No. 015/077, March 2015. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-070.html>.

Herangehensweise	OPS-Code
	.65 Magnetresonanz-gesteuerte fokussierte Ultraschallkoagulation [MRgFUS]

Aus Sicht des G-BA gibt es keinen Anhaltspunkt dafür, dass weitere Herangehensweisen zur Behandlung von Leiomyomen 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 HE, weil bei letztgenannter der Uterus entfernt wird und bei dem USg-HIFU uteruserhaltend vorgegangen wird, indem auf eine Nekrotisierung von erkrankten Gewebebereichen in situ abgestellt wird.

Dieser Unterschied in den beschriebenen Prozessschritten führt dazu, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der HE 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 Myomektomie, weil bei letztgenannter die Myome chirurgisch entfernt werden, während bei dem USg-HIFU auf eine nicht-chirurgisch herbeigeführte Nekrotisierung von erkrankten Gewebebereichen in situ abgestellt wird. Die Myomektomie erfordert, in welcher Form auch immer, eine Verletzung von intakten Organoberflächen und ggf. auch tiefer liegenden Schichten. Auch wenn es bei dem USg-HIFU zu Verbrennungen der Haut kommen kann, so liegt doch schon im Ansatz beider Interventionen ein Unterschied vor.

Diese Unterschiede in den beschriebenen Prozessschritten führen dazu, dass der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der Myomektomie offensichtlich nicht ausreicht, um den mit Einsatz des USg-HIFU bezweckten Effekt der Nekrotisierung des erkrankten Uterusgewebes in situ zu erklären. Sie sind deshalb wesentlich.

- c) Das Wirkprinzip des USg-HIFU unterscheidet sich von der UAE, weil hierfür ein perkutaner Zugang zum Gefäßsystem benötigt wird, während bei der HIFU Energie transkutan appliziert wird. 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 Myome, 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.

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

Parameter	USg-HIFU	MRg-FUS
Zeitliche Übereinstimmung von bildlicher Darstellung und Intervention	nahezu Echtzeit	größerer zeitlicher Abstand
Bildgebung Auflösung	weniger gute Auflösung	gute Auflösung

Parameter	USg-HIFU	MRg-FUS
Schallintensität	höher	niedriger
Bewegungsartefakte	weniger anfällig	anfälliger
Artefakte	vorhanden	weniger
Lagerung der Patientinnen	flexibler	erschwert (durch die Enge der Gantry)
Behandlungszeit	kürzer	länger
Patientinnen mit Metallimplantaten	keine Kontraindikation	Kontraindikation

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

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.

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 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.

Position 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 wörtlich übernommen.

2.4.3 Bewertungsergebnis des G-BA (Position DKG)

2.4.3.1 Anwendungsgebiet und eingeführte systematische Herangehensweisen

Als Anwendungsgebiet der USg-HIFU lässt sich aus den übermittelten Informationen das medikamentös nicht oder nicht ausreichend behandelbare symptomatische Leiomyom des Uterus ableiten.

Als eingeführte systematische Herangehensweise gegenüber der der Stellenwert der USg-HIFU in der nachfolgenden Bewertung insbesondere zu bestimmen ist, sieht der G-BA die Myomektomie an.

⁴ IQWiG-Berichte – Nr. 481, Stand 30.01.2017, unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nicht-medikamentose-verfahren/h16-02b-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-beim-leiomyom-des-uterus-bewertungen-gemass-137h-sgb-v-7716.html> (abgerufen am 06.02.2017)

Position DKG

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 21 Referenzen mit explizitem Bezug zur angefragten Indikation und Intervention übermittelt.

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

Acht Referenzen beschreiben die Ergebnisse vergleichender Studien, jedoch nur drei Referenzen mit der Vergleichsintervention Myomektomie (Wang 2013a⁵, Wang 2013b⁶, Wang 2014⁷). Die fünf weiteren vergleichenden Studien vergleichen entweder die Anwendung des USg-HIFU mit bzw. ohne Kontrastmittel oder sie vergleichen unterschiedliche Vorgehensweisen bei der Evaluation des Behandlungsergebnisses. Sie werden aufgrund des ungeeigneten Vergleichs als Fallserien betrachtet.

Acht weitere Referenzen beschreiben Ergebnisse aus Fallserien.

Für die Bewertung des Nutzens und des Potenzials der angefragten Methode wurden die vergleichenden Studien Wang 2013 und Wang 2014 betrachtet. Da auf dieser Basis bereits eine hinreichende Bewertung des USg-HIFU möglich war, wurde auf die Einbeziehung der Studien niedrigerer Evidenzstufe zur Bewertung der Methode verzichtet.

Die Publikationen Wang 2013a und Wang 2013b zur Studie Wang 2013 berichten Ergebnisse eines RCT zum Vergleich der Methoden USg-HIFU und einer offen-chirurgischen Myomektomie bei 120 Patientinnen. Eingeschlossen in die Studie wurden prämenopausale Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen, die keine Absicht hatten, in der Zukunft Kinder zu gebären. Patientenrelevante Endpunkte mit Ergebnissen in den Publikationen sind die Rate an unerwünschten Ereignissen, die Krankenhausverweildauer und die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten. Die Studie wird der Evidenzstufe Ib zugeordnet. Die Ergebnissicherheit der Studie wird durch die nicht sicher verdeckte Gruppenzuteilung, die unverblindete Erhebung der Endpunkte, unterschiedliche Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen und randomisierten Patientinnen in den beiden Publikationen sowie die Tatsache, dass die Studie ohne Angabe von Gründen vor Erreichen der geplanten Fallzahl von 220 Patientinnen abgebrochen und ausgewertet wurde, eingeschränkt.

Die Publikation Wang 2014 berichtet die Ergebnisse eines Non-RCT zum Vergleich der Methoden USg-HIFU und laparoskopischer Myomektomie bei 130 Patientinnen (USg-HIFU: 89 Patientinnen; Myomektomie: 41 Patientinnen). Eingeschlossen in die Studie wurden Patientinnen ab 18 Jahren mit höchstens drei symptomatischen Uterusmyomen, deren größtes Myom im Durchmesser kleiner als 10 cm war. Die Zuordnung der Patientinnen zu den beiden Behandlungsgruppen erfolgte – nach ausführlicher Beratung durch Gynäkologen – nach Präferenz der Patientinnen. Primärer Endpunkt der Studie war gesundheitsbezogene

⁵ Wang X, Qin J, Wang L, Chen J, Chen W, Tang L. Effect of high-intensity focused ultrasound on sexual function in the treatment of uterine fibroids: comparison to conventional myomectomy. Arch Gynecol Obstet 2013; 288(4): 851-858.

⁶ Wang X, Qin J, Chen J, Wang L, Chen W, Tang L. The effect of high-intensity focused ultrasound treatment on immune function in patients with uterine fibroids. Int J Hyperthermia 2013; 29(3): 225-233.

⁷ Wang F, Tang L, Wang L, Wang X, Chen J, Liu X et al. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound vs laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas. J Minim Invasive Gynecol 2014; 21(2): 279-284.

Position DKG

Lebensqualität, gemessen mit dem Short-Form General Health Survey (SF-36). Daneben wurden als weitere Endpunkte u. a. Symptomschwere, unerwünschte Ereignisse, Krankenhausverweildauer und Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten erfasst. Die Studie wird der Evidenzstufe II zugeordnet.

2.4.3.3 StudienergebnisseWang 2013

Die Studie Wang 2013 zeigt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen USg-HIFU und offen-chirurgischer Myomektomie zugunsten der Methode USg-HIFU hinsichtlich der Endpunkte Krankenhausverweildauer ($p < 0,001$) und Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten ($p < 0,001$):

Die angegebene Krankenhausverweildauer beträgt einen Tag für Patientinnen des USg-HIFU-Studienarms und vier Tage für Patientinnen des Myomektomie-Studienarms. Es bleibt unklar, ob die Studienangaben eine mittlere oder mediane Krankenhausverweildauer darstellen. Die Publikationen berichten eine mittlere Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten von sieben Tagen im Studienarm USg-HIFU sowie von 15 Tagen im Studienarm Myomektomie. Die Studienarme unterscheiden sich signifikant hinsichtlich des Profils einzelner unerwünschter Ereignisse, insgesamt zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Patientinnen, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat. Schwerwiegende Komplikationen traten in der Studie Wang 2013 nicht auf.

Zu den Endpunkten Symptomschwere, Lebendgeburten, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Reinterventionen liegen keine Daten vor.

Wang 2014

Die Studie Wang 2014 zeigt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen USg-HIFU und laparoskopischer Myomektomie zugunsten der Methode USg-HIFU hinsichtlich der Endpunkte Krankenhausverweildauer (USg-HIFU: 2,9 Tage mittlere Krankenhausverweildauer, Myomektomie: 6,2 Tage mittlere Krankenhausverweildauer, $p < 0,001$) und Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten (USg-HIFU: 4,5 Tage mittlere Zeit, Myomektomie: 10,9 Tage mittlere Zeit, $p < 0,001$).

Es finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Endpunkts Symptomschwere, erhoben mit einer 11-Punkte-Skala von -5 („markedly worse“) bis +5 („markedly better“). Dies gilt sowohl für einen Monat (Skalenmittelwert USg-HIFU: 3,3; Skalenmittelwert Myomektomie: 3,1) wie auch für zwölf Monate (Skalenmittelwert USg-HIFU: 4,0; Skalenmittelwert Myomektomie: 4,3) nach der Behandlung.

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in Wang 2014 mittels des SF-36 erhoben. Zwar wurde zum Auswertungszeitpunkt nach einem Monat in zwei der acht Subskalen („psychisches Wohlbefinden“ und „emotionale Rollenfunktion“ im Studienarm des USg-HIFU ein signifikant niedriger Wert als im Studienarm der laparoskopischen Myomektomie ermittelt. Da hinsichtlich der weiteren sechs Subskalen zum Auswertungszeitpunkt nach einem Monat kein signifikanter Unterschied bestand und zum Auswertungszeitpunkt nach zwölf Monaten in keinen der Subskalen ein signifikanter Unterschied festgestellt wurde, sind die Ergebnisse in der Gesamtschau nicht als Nachweis eines Unterschieds zwischen den Studienarmen zu bewerten.

Auch bei dieser Studie unterschied sich das Profil der Komplikationen zwischen den Studienarmen, in der Gesamtschau ist aber kein bedeutsamer Vor- oder Nachteil des USg-HIFU gegenüber einer Myomektomie zu erkennen.

Zu den Endpunkten Reinterventionen und Lebendgeburten liegen keine Daten vor.

Position DKG

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

Der Nutzen des USg-HIFU ist auf Grundlage der übermittelten Informationen als noch nicht hinreichend belegt anzusehen.

Maßgeblich für diese Bewertung ist der Umstand, dass bislang noch keine Ergebnisse mit ausreichender Ergebnissicherheit zu den Endpunkten Symptomschwere oder Lebensqualität vorliegen. Solche Studien (RCT) mit hoher Ergebnissicherheit, die zeigen, dass der USg-HIFU gegenüber der Myomektomie nicht relevant hinsichtlich Symptomreduktion oder Verbesserung der Lebensqualität unterlegen ist, wären im konkreten Setting jedoch eine Voraussetzung für die Feststellung des Nutzens gewesen. Die im einzigen vorgelegten RCT beobachteten Ergebnisse zur Krankenhausverweildauer, Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten und unerwünschten Ereignissen reichen für eine abschließende Nutzenfeststellung nicht aus.

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

2.4.3.4.2. 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 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.

Neben dem zugrundeliegenden theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz der Methode ergibt sich die Erwartung einer geringeren Invasivität auch aus den Ergebnissen der im Rahmen der Bewertung näher ausgewerteten Studien Wang 2013 RCT) und Wang 2014 (Non-RCT). Diese Studien zeigen eine kürzere Krankenhausverweildauer und eine kürzere Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten nach Behandlung mit USg-HIFU im Vergleich zur laparoskopischen oder offen-chirurgischen Myomektomie auf.

Daneben gibt es Hinweise auf eine vergleichbare Wirksamkeit aus dem Non-RCT Wang 2014. Die Studienergebnisse weisen darauf hin, dass der USg-HIFU im Vergleich zur laparoskopischen Myomektomie hinsichtlich der Reduktion der Symptomschwere und Verbesserung der Lebensqualität nicht relevant unterlegen ist. Diese Ergebnisse lassen sich auch auf den Vergleich zur offen-chirurgischen Myomektomie übertragen: Die Endpunkte wurden in der Studie einen Monat und zwölf Monate nach Durchführung der Myomektomie erhoben. Zu diesen Zeitpunkten sind keine Unterschiede mit Blick auf die Symptomlinderung oder Lebensqualität aufgrund des unterschiedlichen chirurgischen Zugangsweges erwartbar.

Unter Berücksichtigung der übermittelten Informationen bietet der USg-HIFU bei Patientinnen mit Leiomyomen des Uterus das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.

Position DKG

Die vorliegenden Erkenntnisse sind mit der Erwartung verbunden, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere Methoden, nämlich die laparoskopische oder offen-chirurgische Myomektomie, durch den USg-HIFU ersetzt werden können, ohne dass eine relevant geringere Wirksamkeit besteht.

Auch der IQWiG-Bericht kam im Ergebnis zu der Feststellung, dass die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative besitzt.

Position 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 vor⁸. Der IQWiG-Bericht liegt der im Folgenden dargestellten Bewertung des G-BA zugrunde.

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 symptomatischen Leiomyomen des Uterus, die auf eine medikamentöse Therapie nicht oder nicht hinreichend ansprechen, andere uteruserhaltende chirurgische oder interventionelle Vorgehensweisen zur Myombehandlung zu ersetzen.

In die Bewertung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte einbezogen: Symptom schwere, Krankenhausverweildauer, Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten, unerwünschte Ereignisse, Lebendgeburten, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Reinterventionen. Die in den übermittelten Informationen erwähnten Endpunkte Myomvolumenreduktionen und kürzere Behandlungszeit werden als Surrogatendpunkte für Symptom schwere und unerwünschte Ereignisse angesehen und bei der Bewertung nicht berücksichtigt, da die Bewertung bereits aufgrund der vorgenannten patientenrelevanten Endpunkte möglich ist.

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 21 Referenzen mit explizitem Bezug zur angefragten Indikation und Intervention übermittelt.

⁸ IQWiG-Berichte – Nr. 481, Stand 30.01.2017, unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nicht-medikamentose-verfahren/h16-02b-sonografiegesteuerte-hochfokussierte-ultraschalltherapie-beim-leiomyom-des-uterus-bewertungen-gemass-137h-sgb-v-7716.html> (abgerufen am 06.02.2017)

Position GKV-SV

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

Acht Referenzen beschreiben die Ergebnisse vergleichender Studien, jedoch nur 3 Referenzen mit einer angemessenen Vergleichsintervention (Wang 2013a⁹, Wang 2013b¹⁰, Wang 2014¹¹). Die fünf weiteren vergleichenden Studien vergleichen entweder die Anwendung des USg-HIFU mit bzw. ohne Kontrastmittel oder sie vergleichen unterschiedliche Vorgehensweisen bei der Evaluation des Behandlungsergebnisses. Sie werden aufgrund des unangemessenen Vergleichs als Fallserien betrachtet.

Acht weitere Referenzen beschreiben Ergebnisse aus Fallserien.

Für die Bewertung des Nutzens und des Potenzials der angefragten Methode wurden die vergleichenden Studien Wang 2013 und Wang 2014 betrachtet. Da auf dieser Basis bereits eine hinreichende Bewertung des USg-HIFU möglich war, wurde auf die Einbeziehung der Studien niedrigerer Evidenzstufe zur Bewertung der Methode verzichtet.

Die Publikationen Wang 2013a und Wang 2013b zur Studie Wang 2013 berichten Ergebnisse eines RCT zum Vergleich der Methoden USg-HIFU und einer offen-chirurgischen Myomektomie bei 120 Patientinnen. Eingeschlossen in die Studie wurden prämenopausale Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen, die keine Absicht hatten, in der Zukunft Kinder zu gebären. Patientenrelevante Endpunkte mit Ergebnissen in den Publikationen sind die Rate an unerwünschten Ereignissen, die Krankenhausverweildauer und die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten. Die Studie wird der Evidenzstufe Ib zugeordnet. Die Ergebnissicherheit der Studie wird durch die nicht sicher verdeckte Gruppenzuteilung, die unverblindete Erhebung der Endpunkte, unterschiedliche Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen und randomisierten Patientinnen in den beiden Publikationen sowie die Tatsache, dass die Studie ohne Angabe von Gründen vor Erreichen der geplanten Fallzahl von 220 Patientinnen abgebrochen und ausgewertet wurde, eingeschränkt.

Die Publikation Wang 2014 berichtet die Ergebnisse eines Non-RCT zum Vergleich der Methoden USg-HIFU und laparoskopischer Myomektomie bei 130 Patientinnen (USg-HIFU: 89 Patientinnen; Myomektomie: 41 Patientinnen). Eingeschlossen in die Studie wurden Patientinnen ab 18 Jahren mit höchstens 3 symptomatischen Uterusmyomen, deren größtes Myom im Durchmesser kleiner als 10 cm war. Die Zuordnung der Patientinnen zu den beiden Behandlungsgruppen erfolgte – nach ausführlicher Beratung durch Gynäkologen – nach Präferenz der Patientinnen. Primärer Endpunkt der Studie war gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem Short-Form General Health Survey (SF-36). Daneben wurden als weitere Endpunkte u. a. Symptomschwere, unerwünschte Ereignisse, Krankenhausverweildauer und Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten erfasst. Die Studie wird der Evidenzstufe II zugeordnet.

2.4.5.3 Studienergebnisse**Wang 2013**

Die Studie Wang 2013 zeigt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen USg-HIFU und offen-chirurgischer Myomektomie zugunsten der Methode USg-HIFU

⁹ Wang X, Qin J, Wang L, Chen J, Chen W, Tang L. Effect of high-intensity focused ultrasound on sexual function in the treatment of uterine fibroids: comparison to conventional myomectomy. Arch Gynecol Obstet 2013; 288(4): 851-858.

¹⁰ Wang X, Qin J, Chen J, Wang L, Chen W, Tang L. The effect of high-intensity focused ultrasound treatment on immune function in patients with uterine fibroids. Int J Hyperthermia 2013; 29(3): 225-233.

¹¹ Wang F, Tang L, Wang L, Wang X, Chen J, Liu X et al. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound vs laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas. J Minim Invasive Gynecol 2014; 21(2): 279-284.

Position GKV-SV

hinsichtlich der Endpunkte Krankenhausverweildauer ($p < 0,001$) und Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten ($p < 0,001$):

Die angegebene Krankenhausverweildauer beträgt 1 Tag für Patientinnen des USg-HIFU-Studienarms und 4 Tage für Patientinnen des Myomektomie-Studienarms. Es bleibt unklar, ob die Studienangaben eine mittlere oder mediane Krankenhausverweildauer darstellen. Die Publikationen berichten eine mittlere Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten von 7 Tagen im Studienarm USg-HIFU sowie von 15 Tagen im Studienarm Myomektomie. Die Studienarme unterscheiden sich signifikant hinsichtlich des Profils einzelner unerwünschter Ereignisse, insgesamt zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Patientinnen, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat. Schwerwiegende Komplikationen traten in der Studie Wang 2013 nicht auf.

Zu den Endpunkten Symptomschwere, Lebendgeburten, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Reinterventionen liegen keine Daten vor.

Wang 2014

Die Studie Wang 2014 zeigt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen USg-HIFU und laparoskopischer Myomektomie zugunsten der Methode USg-HIFU hinsichtlich der Endpunkte Krankenhausverweildauer (USg-HIFU: 2,9 Tage mittlere Krankenhausverweildauer, Myomektomie: 6,2 Tage mittlere Krankenhausverweildauer, $p < 0,001$) und Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten (USg-HIFU: 4,5 Tage mittlere Zeit, Myomektomie: 10,9 Tage mittlere Zeit, $p < 0,001$).

Es finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Endpunkts Symptomschwere, erhoben mit einer 11-Punkte-Skala von -5 („markedly worse“) bis +5 („markedly better“). Dies gilt sowohl für 1 Monat (Skalenmittelwert USg-HIFU: 3,3; Skalenmittelwert Myomektomie: 3,1) wie auch für 12 Monate (Skalenmittelwert USg-HIFU: 4,0; Skalenmittelwert Myomektomie: 4,3) nach der Behandlung.

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in Wang 2014 mittels des SF-36 erhoben. Zwar wurde zum Auswertungszeitpunkt nach 1 Monat in 2 der 8 Subskalen („psychisches Wohlbefinden“ und „emotionale Rollenfunktion“) im Studienarm des USg-HIFU ein signifikant niedriger Wert als im Studienarm der laparoskopischen Myomektomie ermittelt. Da hinsichtlich der weiteren 6 Subskalen zum Auswertungszeitpunkt nach 1 Monat kein signifikanter Unterschied bestand und zum Auswertungszeitpunkt nach 12 Monaten in keinen der Subskalen ein signifikanter Unterschied festgestellt wurde, sind die Ergebnisse in der Gesamtschau nicht als Nachweis eines Unterschieds zwischen den Studienarmen zu bewerten.

Auch bei dieser Studie unterschied sich das Profil der Komplikationen zwischen den Studienarmen, in der Gesamtschau ist aber kein bedeutsamer Vor- oder Nachteil des USg-HIFU gegenüber einer Myomektomie zu erkennen.

Zu den Endpunkten Reinterventionen und Lebendgeburten liegen keine Daten vor.

2.4.5.4 Bewertung des Nutzens und des Potenzials

Der Nutzen des USg-HIFU ist auf Grundlage der übermittelten Informationen als noch nicht hinreichend belegt anzusehen. Ein Grund dafür ist, dass für den Vergleich zur offen-chirurgischen Myomektomie keine Studienergebnisse zur Beurteilung der Symptomschwere oder Lebensqualität aus RCTs, also Studien der Evidenzstufe I, vorlagen und dass für den Vergleich zur laparoskopischen Myomektomie für keinen Endpunkt Ergebnisse aus RCTs vorlagen. Solche Studien mit hoher Ergebnissicherheit, die zeigen, dass der USg-HIFU gegenüber der Myomektomie nicht relevant hinsichtlich Symptomreduktion oder Verbesserung der

Position GKV-SV
<p>Lebensqualität unterlegen ist, wären aber eine Voraussetzung für die Feststellung des Nutzens gewesen. Die im einzigen vorgelegten RCT beobachteten Ergebnisse zur Krankenhausverweildauer, Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten und unerwünschten Ereignissen reichen für eine Nutzenfeststellung nicht aus. Denn die für diese Endpunkte beobachteten patientenrelevanten Vorteile könnten nur dann den Nutzen des USg-HIFU belegen, wenn zugleich auf höchster Evidenzstufe nachgewiesen werden könnte, dass die mit dem USg-HIFU erzielte Symptomlinderung oder Verbesserung der Lebensqualität nicht relevant geringer ist als bei Durchführung einer Myomektomie.</p> <p>Unter Berücksichtigung der übermittelten Informationen bietet der USg-HIFU bei Patientinnen mit Leiomyomen des Uterus das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative. Denn die vorliegenden Erkenntnisse sind mit der Erwartung verbunden, dass andere aufwändigere, für den Patienten invasivere Methoden, nämlich die laparoskopische oder offen-chirurgische Myomektomie, durch den USg-HIFU ersetzt werden können, ohne dass eine relevant geringere Wirksamkeit besteht.</p> <p>Die Erwartung einer geringeren Invasivität ergibt sich aus Ergebnissen des RCT Wang 2013 und des Non-RCT Wang 2014. Diese Studien zeigen eine kürzere Krankenhausverweildauer und eine kürzere Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten nach Behandlung mit USg-HIFU im Vergleich zur laparoskopischen oder offen-chirurgischen Myomektomie auf.</p> <p>Die vergleichbare Wirksamkeit lässt sich aus dem Non-RCT Wang 2014 ableiten. Die Studienergebnisse weisen darauf hin, dass der USg-HIFU im Vergleich zur laparoskopischen Myomektomie hinsichtlich der Reduktion der Symptomschwere und Verbesserung der Lebensqualität nicht relevant unterlegen sein könnte, auch wenn ein Nichtunterlegenheitsnachweis nicht geführt wurde. Diese Ergebnisse lassen sich auch auf den Vergleich zur offen-chirurgischen Myomektomie übertragen: Die Endpunkte wurden in der Studie 1 Monat und 12 Monate nach Durchführung der Myomektomie erhoben. Zu diesen Zeitpunkten sind keine Unterschiede mit Blick auf die Symptomlinderung oder Lebensqualität aufgrund des unterschiedlichen chirurgischen Zugangsweges erwartbar.</p>

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

Für den USg-HIFU in der Behandlung von Patientinnen mit Leiomyomen des Uterus hat der G-BA eine Bewertung gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V durchgeführt, da die entsprechenden Voraussetzungen vorlagen.

Der Nutzen dieser Methode ist zwar noch nicht als hinreichend belegt anzusehen, sie bietet aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative.

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken