

IQWiG-Berichte – Nr. 480

**Sonografiegesteuerte  
hochfokussierte  
Ultraschalltherapie bei der  
Endometriose des Uterus**

**Bewertung gemäß § 137h SGB V**

Auftrag: H16-02A  
Version: 1.0  
Stand: 30.01.2017

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei der Endometriose des Uterus

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

19.12.2016

**Interne Auftragsnummer:**

H16-02A

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Rainer Wiedemann, Medizinisches Versorgungszentrum für gynäkologische Endokrinologie, Sterilitätsbehandlung, Psychotherapie, Stuttgart

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur 137h-Bewertung. Für die Inhalte der 137h-Bewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Bewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Daniela Rüttgers
- Elke Hausner
- Julia Kreis
- Stefan Sauerland
- Christoph Schürmann

**Schlagwörter:** Hochintensiv fokussierte Ultraschallablation, Endometriose, Potenzialbewertung, Nutzenbewertung

**Keywords:** High-Intensity Focused Ultrasound Ablation, Endometriosis, Assessment of Potential, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Bewertung der übermittelten Unterlagen</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Fragestellung</b> .....	<b>3</b>
2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	3
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	5
<b>2.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>7</b>
2.2.1 Bibliografische Literaturrecherche .....	7
2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	7
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	7
2.2.2 Suche in Studienregistern .....	7
2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	7
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für Bewertung .....	8
2.2.3 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	8
<b>2.3 Studien zur angefragten Methode und Ergebnisse</b> .....	<b>8</b>
2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	8
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	9
<b>2.4 Andere aussagekräftige Unterlagen</b> .....	<b>15</b>
2.4.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	15
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	15
<b>2.5 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien</b> .....	<b>15</b>
2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen .....	15
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung .....	15
<b>2.6 Weitere übergreifende Kommentare</b> .....	<b>16</b>
<b>3 Bewertung gemäß § 137h SGB V</b> .....	<b>17</b>
<b>4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie</b> .....	<b>18</b>

<b>5</b>	<b>Erfolgsaussichten einer Erprobung .....</b>	<b>19</b>
<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>20</b>
<b>Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....</b>		<b>22</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
aK	anfragendes Krankenhaus
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HIFU	High-intensity focused Ultrasound (hochintensiver fokussierter Ultraschall)
ICD	International statistical Classification of Diseases and related health problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IUP	Intrauterinpeessar
MRgHIFU	magnetresonanztomografiegesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall
NPV	Non-perfused Volume
SGB	Sozialgesetzbuch
SSS	Symptom Severity Score
UFS-QOL	Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life
USgHIFU	ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall
VerfO	Verfahrensordnung

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) damit beauftragt, die sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei Endometriose des Uterus gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung zu bewerten. Die Bewertungsunterlagen wurden dem IQWiG am 19.12.2016 übermittelt.

Die vom aK als ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall bezeichnete Methode (USgHIFU) dient laut anfragendem Krankenhaus (aK) dazu, bei Patienten mit Endometriose des Uterus die Endometrioseherde zu zerstören.

Für die Bewertung standen 9 Fallserien sowie 1 nicht randomisierte vergleichende Studie zur Verfügung. Die vergleichende Studie umfasste jedoch einen für die Bewertung nicht relevanten Vergleich.

Der USgHIFU bietet im Vergleich zu einer Hysterektomie den Vorteil des Uteruserhalts. Zudem sind aufgrund des nicht invasiven Wirkprinzips positive Effekte des USgHIFU im Vergleich zur Hysterektomie grundsätzlich möglich. Die eingereichten Studien (primär Fallserien) ließen jedoch nicht erkennen, dass der USgHIFU hinsichtlich der Symptomschwere oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität im direkten oder indirekten Vergleich zu einer Placebo- oder Nichtbehandlung einen Vorteil aufweist oder im Vergleich zur operativen Vergleichsintervention eine hinreichend ähnliche Wirksamkeit besitzt.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Bewertungsunterlagen für die sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei der Endometriose des Uterus weder Nutzen noch ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten.

Aus diesem Grund werden für die Methode keine Eckpunkte einer Erprobungsstudie konkretisiert.

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei der Endometriose des Uterus beauftragt. Es handelt sich um eine Bewertung gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung zur Bewertung des Nutzens und Potenzials neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse. Die Bewertung erfolgte auf Basis der Unterlagen, die dem IQWiG am 19.12.2016 übermittelt wurden.

Das anfragende Krankenhaus (aK) verwendet in den übermittelten Unterlagen die Bezeichnung ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall (USgHIFU). Für die Bewertung wird diese Bezeichnung übernommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche bzw. mündliche Beantwortung von Fragen zum medizinischen Kontext, in dem die zu bewertende Untersuchungs- oder Behandlungsmethode eingesetzt werden soll, sowie gegebenenfalls zu weiteren spezifischen Aspekten.

### **1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse**

Die vorliegende Bewertung gemäß § 137h SGB V ist Teil des Gesamtverfahrens zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h SGB V.

137h-Bewertungen des Instituts stützen sich mindestens auf die gemäß 2. Kapitel § 33 und § 35 Verfo [1] übermittelten Informationen. Diese umfassen die Informationen, die vom aK im Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (im Folgenden: Übermittlungsformular) und dessen Anlagen übermittelt wurden, sowie gegebenenfalls Informationen, die vom Hersteller des maßgeblichen Medizinprodukts im dafür vorgesehenen Abschnitt IIIB des Übermittlungsformulars einschließlich Anlagen übermittelt wurden, und Informationen, die von anderen Krankenhäusern und betroffenen Medizinprodukteherstellern im Ergänzungsverfahren dem G-BA zur Verfügung gestellt wurden. Die Bewertungen erfolgen unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung des G-BA [1].

Weitere Erläuterungen zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V sowie die veröffentlichten Übermittlungsformulare finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### **1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments**

Die Bewertung gliedert sich in 6 Kapitel. Angelehnt an die Struktur des Übermittlungsformulars werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.5 jeweils zunächst die Angaben des aK sowie gegebenenfalls des Herstellers und anderer Krankenhäuser / Hersteller aus dem Ergänzungsverfahren zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Bewertung dargestellt. Kapitel 3 enthält die Schlussfolgerung zur Bewertung gemäß § 137h. Im Falle des Vorliegens eines Potenzials werden in Kapitel 4 die Eckpunkte einer Erprobungsstudie und in Kapitel 5 im Falle einer Erprobungskonzipierung die Erfolgsaussichten einer Erprobung adressiert.

Bei Verweisen, die sich auf das Übermittlungsformular beziehen, ist zusätzlich der betroffene Abschnitt (I bis VI) angegeben. Verweise ohne Angabe eines Abschnitts I bis VI beziehen sich auf die vorliegende Bewertung.

## 2 Bewertung der übermittelten Unterlagen

Die folgenden Unterlagen wurden dem IQWiG für die vorliegende Bewertung übermittelt:

- Übermittlungsformular des aK [2] einschließlich Anlagen sowie
- weitere (unveröffentlichte) medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers gemäß Abschnitt IIIB des Übermittlungsformulars [3] einschließlich Anlagen.

Im Rahmen des Informationsergänzungsverfahrens des G-BA wurden keine weiteren Unterlagen eingereicht und übermittelt. Daher stammen sämtliche Unterlagen entweder vom aK oder vom Hersteller.

### 2.1 Fragestellung

#### 2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben zur Fragestellung sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

#### **Indikation / Anwendungsgebiet**

Das aK benennt als Anwendungsgebiet des USgHIFU Patientinnen mit „Endometriose des Uterus“ (ICD-10-Code N80.0), welche auch als Adenomyose oder Adenomyosis uteri bezeichnet wird. Im Übermittlungsformular bezieht sich das aK bei seinen Angaben überwiegend auf die Adenomyose, beschreibt aber auch immer wieder die Endometriose als übergeordnetes Krankheitsbild. In Abschnitt II.4.2.b, S. 24, führt das aK den USgHIFU als Behandlungsoption „für die nicht medikamentös behandelbare Adenomyose“ auf. Im Weiteren benennt das aK in Abschnitt II.4.3.a, S. 27, sowohl die fokale als auch die diffuse Adenomyose. In Abschnitt IIIA.2.2, S. 31, nennt das aK den USgHIFU als „Medizinprodukt, das speziell für die nicht invasive Behandlung solider Tumoren mit hochintensiv fokussiertem Ultraschall (HIFU) vorgesehen ist“. In der Gebrauchsanweisung wird Endometriose beziehungsweise Adenomyose nicht explizit als Verwendungszweck aufgeführt [4].

Als Symptome der Adenomyose nennt das aK schmerzhafte, starke und azyklische Blutungen sowie Sterilität (Abschnitt II.1.1, S. 11). Die Diagnose werde dem aK zufolge durch eine vaginale Sonografie oder mittels Magnetresonanztomografie gestellt, wobei ein Nachweis oft erst histologisch nach einer Hysterektomie erfolge (Abschnitt II.1.3, S. 14).

#### **Intervention**

Das aK beschreibt die Methode des USgHIFU als „Kombination von Bildgebung per Ultraschall mit der HIFU-Therapie“ (Abschnitt II.3.1, S. 17). Während der Behandlung erfolge eine Bildgebung durch den diagnostischen Ultraschall, wobei diagnostischer und therapeutischer Ultraschall mittels desselben Schallkopfs erfolgten. Das aK beschreibt, dass auf diese Weise Organe, die atmungsbedingt in Bewegung sind oder retroperitoneal oder in der Nähe von peristaltischen Organen liegen, „sicherer und in real-time“ behandelt werden könnten (Abschnitt II.4.1.b, S. 20).

Bei der Anwendung dieser Methode würde laut aK der zu behandelnde Tumor zunächst mittels des diagnostischen Ultraschalls „aufgenommen und ein Bild in zwei Ebenen erzeugt“; anhand dieses Bildes würden die zu behandelnden Bereiche festgelegt (Abschnitt II.2.1.a, S. 16). Die Wellen des therapeutischen, hochintensiven Ultraschalls zerstörten im Zielgebiet das Gewebe mittels thermischer und mechanischer Effekte (Abschnitt II.2.1.a [S. 15f.], II.2.2 [S. 16f.] und II.4.2.b [S. 25]). Das aK beschreibt, dass das zerstörte Gewebe über das körpereigene Immunsystem abtransportiert würde. Laut aK sei die Dauer und Intensität des therapeutischen Ultraschalls abhängig von der Größe des Tumors und dem beabsichtigten Therapieziel (Abschnitt II.3.2.c, S. 18)

Laut aK würde die Methode in Asien bereits seit ca. 15 Jahren verwendet. Das aK führt weiter aus, dass die ultraschallgesteuerte HIFU in Deutschland seit ca. 2 Jahren zur Verfügung stünde (Abschnitt II.4.1.b, S. 19).

### **Vergleichsintervention / bisherige Versorgung**

Laut aK stehen als Therapie neben dem USgHIFU die „medikamentösen Behandlungen, die Hysterektomie und die minimal bzw. nicht invasiven Therapieoptionen, nämlich die Embolisation und HIFU, zur Verfügung“ (Abschnitt II.1.3, S. 14).

Als medikamentöse Therapie nennt das aK, das hier aus der S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Endometriose [5] zitiert, die Induktion einer therapeutischen Amenorrhö oder die Applikation eines gestagenfreisetzen Intrauterinpressars. Die Hysterektomie wird bei abgeschlossener Familienplanung und entsprechender Symptomatik empfohlen (Abschnitt II.4.2.a, S. 20). Der HIFU wird im Weiteren vom aK als magnetresonanztomografiegesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall (MRgHIFU) spezifiziert (Abschnitt II.4.2.b, S. 24). Der MRgHIFU solle jedoch, ebenso wie die Embolisation (Abschnitt II.1.3, S. 14), gemäß Leitlinie „zunächst nur in Studien erfolgen“ (Abschnitt II.4.2.a, S. 20).

Außerdem handelt es sich laut aK bei dem USgHIFU um ein Verfahren, das zur Behandlung der Adenomyose „die chirurgische Option ersetzen [kann], mit dem Vorteil der Nichtinvasivität“ (Abschnitt II.4.1.a, S. 19). Somit sieht das aK bei Patientinnen mit nicht medikamentös behandelbarer Adenomyose die Hysterektomie als angemessene Vergleichsintervention an.

### **Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen**

Als zentrale Behandlungsziele des USgHIFU sind aus den Angaben des aK die Verbesserung von Menorrhagien und Dysmenorrhöen abzuleiten (Abschnitt II.4.3.a, S. 27). Darüber hinaus nennt das aK in Abschnitt II.4.3 die Volumenreduktion der Adenomyoseläsionen als Endpunkt, weist jedoch im selben Abschnitt darauf hin, dass die Größe der Läsionen nicht mit den durch die Erkrankung bedingten Beschwerden korreliere (Abschnitt II.4.3.a, S. 27).

An verschiedenen Stellen des Formulars werden zudem Endpunkte, die sich auf die Nichtinvasivität der Methode beziehen (wie Behandlungszeit, Krankenhausverweildauer,

Rückkehr zu Alltagsaktivitäten) vom aK in den Fokus gerückt. Den Vorteil des USgHIFU im Vergleich zur ebenfalls nicht invasiven MRgHIFU sieht das aK in der hohen zeitlichen Auflösung, durch die „mit dem diagnostischen Ultraschall fast eine Echtzeitbildgebung („real time“) möglich [sei]“, welche zu „einer erhöhten Sicherheit und zu einer erniedrigten Komplikationsrate führen [könne]“.

Das aK weist darauf hin, dass es „in seltenen Fällen“ zu Hautverbrennungen kommen könne, die meistens 1. oder 2. Grades seien und in der Regel keine bzw. konservative Therapie benötigten. Hautverbrennungen 3. Grades seien äußerst selten. Das aK führt aus, dass sich eine Verletzung benachbarter Organe „durch eine adäquate Planung und Beobachtung der Therapie wesentlich vermeiden“ ließe (Abschnitt III.A.3, S. 33). Der Hersteller gibt an, dass „bisher keine Vorkommnisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgetreten“ seien (Abschnitt IIIB.3, S. 4).

### **2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

#### **Indikation / Anwendungsgebiet**

Die Angaben des aK zur Indikation bzw. zum Anwendungsgebiet bleiben in mehrfacher Hinsicht unklar. Das aK benennt als Anwendungsgebiet mit dem ICD-10-Code N80.0 die Endometriose des Uterus (Adenomyose), an verschiedenen Stellen bezieht es sich aber auf Endometriose im Allgemeinen. Zudem wurde vom aK eine Studie übermittelt, die sich auf eine andere Erscheinungsform der Endometriose, die Endometriose der Abdominalwand [6], bezieht. Für die vorliegende Bewertung wird jedoch den Angaben des aK zum Anwendungsgebiet gefolgt und allein die Endometriose des Uterus betrachtet.

Im Weiteren verweist das aK in Abschnitt II.4.2.b, S. 24, darauf, dass der USgHIFU „eine nicht invasive Therapieoption für die nicht medikamentös behandelbare Adenomyose“ darstelle. Das aK nennt keine Definition der verwendeten Bezeichnung „nicht medikamentös behandelbar“. Zudem äußert es sich nicht dazu, welche Form der medikamentösen Behandlung nicht angewendet werden kann. Die medikamentösen Behandlungsoptionen umfassen eine lokal oder systemisch wirkende hormonelle Therapie (IUPs, orale Kontrazeptiva oder Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analoga) sowie eine akute Schmerzmedikation. Auch die eingereichten Studien tragen nicht zur Klärung bei, da in keiner der Studien beschrieben wird, dass für die behandelten Frauen eine medikamentöse Therapie nicht infrage kam. Da bei keiner der übermittelten Studien ein für die Bewertung relevanter Vergleich vorlag, war auch hierüber kein Rückschluss auf das Anwendungsgebiet möglich. Für die vorliegende Bewertung wird jedoch den Angaben des aK gefolgt, dass sich die Indikation hier allein auf solche Patientinnen bezieht, die mit einer medikamentösen Behandlung (hormonell und/oder analgetisch) nicht oder nicht ausreichend behandelt werden können.

Im Rahmen der vorliegenden Bewertung konnte nicht abschließend geklärt werden, inwiefern die Behandlung der Adenomyose von der Zweckbestimmung umfasst ist.

### **Intervention**

Die Darstellung der Intervention durch das aK ist nachvollziehbar. Es ergeben sich keine Kommentare.

### **Vergleichsintervention / bisherige Versorgung**

Das aK benennt vage mehrere potenzielle Vergleichsinterventionen, welche es, soweit aus dem Kontext ersichtlich, nicht als relevant ansieht. So kommt die alleinige medikamentöse Therapie nicht als Vergleichsintervention infrage, weil die Indikation auf Patientinnen eingegrenzt ist, die mit hormonellen und/ oder analgetischen Substanzen nicht oder nicht ausreichend behandelt werden können. Die Embolisation und der MRgHIFU scheiden ebenfalls als Vergleichsinterventionen aus, weil – wie vom aK zutreffend dargestellt – diese Verfahren gemäß Leitlinie nicht als etablierter Standard gelten können. Für die vorliegende Bewertung wird somit den Angaben des aK gefolgt und die Hysterektomie als Vergleichsintervention bei nicht medikamentös behandelbarer Adenomyose betrachtet.

### **Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen**

Die vom aK aufgeführte Verbesserung von Menorrhagie und Dysmenorrhö ist als patientenrelevant zu werten.

Den Ausführungen des aK, dass die Beschwerden nicht mit der Größe der Endometrioseherde korrelieren, wird gefolgt. Die in Abschnitt II.4.3.a, S. 27, benannte Volumenreduktion der Adenomyoseläsionen ist somit nicht als etablierter Surrogatendpunkt anzusehen und wird daher nicht berücksichtigt.

Neben den vom aK genannten Komplikationen durch die USgHIFU-Behandlung werden unerwünschte Ereignisse unabhängig von der Ursache als patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt.

Weitere berücksichtigte Endpunkte sind die Anzahl an Lebendgeburten, die Rate an Reinterventionen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Bei dem USgHIFU handelt es sich im Gegensatz zur Hysterektomie um eine uteruserhaltende Behandlungsoption, sodass der Vorteil des Organerhaltes offenkundig und der Vorteil einer geringeren Invasivität als hinreichend plausibel anzusehen ist. Außerdem ist für diese Methode im Vergleich zu der hier betrachteten operativen Vergleichsintervention Hysterektomie ein endpunktbezogener Vorteil möglich, weil positive Effekte in den direkt therapieassoziierten Kurzzeit-Endpunkten grundsätzlich erwartbar sind (z. B. weniger postinterventionelle Schmerzen, kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer, schnellere Rückkehr zu normalen Aktivitäten). Für eine solche Beurteilung wären jedoch vergleichende Daten nötig. Insgesamt jedoch kann sich ein Potenzial oder ein Nutzen im Sinne des § 137h SGB V allein aufgrund des Organerhalts bzw. von Vorteilen durch eine geringere Invasivität nicht ergeben. Für ein Potenzial oder einen als hinreichend belegt anzusehenden Nutzen der Methode USgHIFU ist es notwendig, dass sie grundsätzlich wirksam hinsichtlich der

Symptomschwere oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist, das heißt im Vergleich zu einer Placebo- oder Nichtbehandlung. Alternativ wäre es möglich, dass im Vergleich zwischen USgHIFU und einer operativen Vergleichsintervention eine hinreichend ähnliche Wirksamkeit gezeigt wird.

## **2.2 Informationsbeschaffung**

Die Angaben des aK zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern (Abschnitte IV.1.1, IV.1.2, IV.2.1, IV.2.2 und IV.2.3, S. 35 ff.) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

### **2.2.1 Bibliografische Literaturrecherche**

#### **2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen**

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine bibliografische Recherche in MEDLINE gefordert. Diese wurde vom aK durchgeführt.

#### **2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

Die Recherche genügt nicht den Anforderungen des Übermittlungsformulars. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Das aK führt im Übermittlungsformular 3 Suchen in MEDLINE auf, die jeweils aus einer Suchzeile bestehen. Es fehlt eine ausreichende Variation von Suchbegriffen.

So werden durch die dokumentierten Suchen des aK in den übermittelten Unterlagen beigefügte Publikationen nicht gefunden, die für die Bewertung potenziell relevant sind (beispielsweise Zhang 2014a [7]).

Zudem listet das aK in Abschnitt IV, Tabelle 4, S. 49 ff., Referenzen auf, die laut aK nicht im Rahmen der Literatursuche identifiziert wurden, jedoch in MEDLINE enthalten sind. Auch dies ist ein Hinweis darauf, dass die Sensitivität der Recherche stark eingeschränkt ist.

Darüber hinaus genügt die Darstellung und Dokumentation der bibliografischen Recherche insgesamt nicht den Anforderungen des Übermittlungsformulars. So sind die Gesamttreffer der Suche nicht wie gefordert als Datei beigefügt. Zudem fehlt eine eindeutige Darstellung der Suchstrategien. Eine Prüfung der Informationsbeschaffung war deshalb nur eingeschränkt möglich.

### **2.2.2 Suche in Studienregistern**

#### **2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen**

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Suche im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform gefordert. Diese hat das aK nicht

dokumentiert. Ungeachtet dessen hat das aK in Abschnitt IV, Tabelle 3 eine als „in Studienregisterrecherchen ermittelte“ laufende deutsche Studie eingetragen [8].

### **2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für Bewertung**

Das aK hat keine Suche im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform durchgeführt.

### **2.2.3 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung**

Die Anforderungen des Übermittlungsformulars sind aufgrund der beschriebenen Mängel bei der bibliografischen Recherche und der fehlenden Suche in Studienregistern nicht erfüllt. Die Informationsbeschaffung des aK ist deshalb nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen (siehe Abschnitte 2.2.1.2 und 2.2.2.2).

Darüber hinaus wären für eine umfassende Informationsbeschaffung weitere Schritte notwendig gewesen, wie die Suche in weiteren bibliografischen Datenbanken, sowie eine transparente Darstellung des Such- und Selektionsprozesses.

## **2.3 Studien zur angefragten Methode und Ergebnisse**

### **2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen**

Die Angaben des aK zu den als relevant eingestuften Studien und den bisherigen Ergebnissen im einschlägigen Abschnitt IV.2 (Tabelle 2 bis Tabelle 6, S. 39 ff.) sowie die Angaben des Herstellers in Abschnitt IIIB sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

#### **Studienpool**

Die Einträge des aK in den für den Studienpool einschlägigen Tabellen 2 bis 4 (Abschnitt IV.2, S. 39 ff.) sind – im Gegensatz zu den sonstigen Darlegungen im Übermittlungsformular – nicht nach Indikation getrennt. Daher erfolgt an dieser Stelle nur eine cursorische Darstellung der Angaben des aK.

Das aK stellt 9 Publikationen in Tabelle 2 (Abschnitt IV.2.1, S. 39 ff.) dar. Das aK benennt darüber hinaus einen Studienregistereintrag zu 1 Studie, deren Ergebnisse noch nicht publiziert sind (siehe Tabelle 3, Abschnitt IV.2.2, S. 47 ff.) sowie 6 Publikationen, die nicht im Rahmen der Literaturrecherche gefunden wurden (siehe Tabelle 4, Abschnitt IV.2.3, S. 51 ff.).

#### **Studiencharakteristika und bisherige Ergebnisse der Studien**

Von den in den einschlägigen Tabellen (Tabelle 2 bis Tabelle 4, Abschnitt IV.2, S. 39 ff.) benannten 16 Studien charakterisiert das aK 1 Studie als „randomisiert“, 4 Studien als „prospektiv“ sowie 10 Studien als „retrospektiv“ und 1 laufende Studie als „retrospektiv registriert“. Die Studien wurden in China, Korea, Deutschland, Italien und Spanien durchgeführt und schlossen Patienten mit unterschiedlichen Indikationen ein. Die Darstellung

des aK zu Vergleichsinterventionen und Endpunkten reflektiert die jeweils unterschiedlichen Indikationen.

Eine Extraktion und Darstellung der Ergebnisse dieser Publikationen in den einschlägigen Tabellen (Tabelle 5 bis Tabelle 7) in Abschnitt IV.2.4, S. 56 ff., hat das aK nicht durchgeführt. Stattdessen werden in Abschnitt II.4.3, S. 27 ff., in narrativer Form Ergebnisse dargestellt.

### **2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

#### **Studienpool**

Wie unter Abschnitt 2.3.1 dargestellt, benennt das aK in den einschlägigen Tabellen (Tabelle 2 bis Tabelle 4, Abschnitt IV.2, S. 39 ff.) 16 Studien, ohne diese den angefragten Indikationen zuzuordnen.

Neben diesen Studien bzw. Publikationen benennt das aK an unterschiedlichen Stellen des Übermittlungsformulars weitere Publikationen explizit zu den verschiedenen angefragten Indikationen, eine Charakterisierung der Publikationen sowie eine Ergebnisdarstellung erfolgt aber jeweils nur in Auszügen (insbesondere Abschnitt II.4.3, S. 27 ff.).

Vom Hersteller werden im nicht öffentlich verfügbaren Abschnitt IIB.6 „Studien des Medizinprodukteherstellers“ 52 Publikationen aufgelistet, die nur teilweise den angefragten Indikationen zugeordnet werden. Für alle diese aufgelisteten Publikationen gibt der Hersteller an, dass er nicht Sponsor der Studie war. Nicht alle der dort aufgelisteten Publikationen wurden vom Hersteller elektronisch übermittelt (so fehlt in den übermittelten Volltexten die Publikation [9]).

Darüber hinaus fügte der Hersteller die Gebrauchsanweisung bei sowie ein Dokument mit der kritischen Evaluation der wissenschaftlichen Literatur im Rahmen der Konformitätsbewertung. Letzteres Dokument war als hochvertraulich gekennzeichnet und wurde daraufhin überprüft, ob die dort dargelegten Studienergebnisse im Widerspruch zu der vorliegenden Bewertung stehen. Dies war nicht der Fall.

Um trotz der beschriebenen Mängel eine Bewertung der angefragten Methode zu ermöglichen, wurden alle vorgelegten Dokumente, die im Übermittlungsformular aufgeführt oder als Volltexte übermittelt wurden, auf ihre Relevanz für die vorliegende Indikation geprüft. Dies führte zu folgendem Ergebnis:

Insgesamt wurden 13 Publikationen mit explizitem Bezug zur angefragten Indikation und Intervention identifiziert sowie 1 Publikation zu einer weiteren klinischen Erscheinungsform der Endometriose [6] ohne Relevanz für die vorliegende Bewertung. Bei 3 Publikationen handelt es sich um narrative Übersichtsarbeiten [10-12]. 10 Publikationen beschreiben die Ergebnisse von Primärstudien. Dabei handelt es sich um 9 Fallserien [6,13-20] und 1 nicht randomisierte, vergleichende Studie [7]. Diese Studie umfasst einen Vergleich zweier

USgHIFU-Varianten, der nicht geeignet ist, die vorliegende Fragestellung zu beantworten. Aus der vergleichenden Studie können daher die Ergebnisse nur eines Studienarmes herangezogen werden.

Diese Publikationen zu Primärstudien wurden für die Bewertung herangezogen und im Folgenden ausgewertet. Es handelt sich bei den Primärstudien mit einer Ausnahme um Fallserien (Evidenzstufe IV gemäß der Verfahrensordnung des G-BA [1]), sodass Aussagen auf deren Basis eine minimale Ergebnissicherheit aufweisen. Die Ergebnissicherheit der vergleichenden Studie ist aufgrund der Berücksichtigung nur eines Studienarmes analog zu den Fallserien als minimal einzustufen.

### **Studiencharakteristika und bisherige Ergebnisse der Studien**

Die Darstellung der Ergebnisse ausgewählter Studien in Abschnitt II.4.3, S. 27 ff., durch das aK wurde im Rahmen der vorliegenden Bewertung in der Weise berücksichtigt, als die dort zitierten Studien anhand der übermittelten Volltexte ausgewertet wurden.

In Chen 2015 [13] wurden 9988 Patientinnen mit Uterusmyom oder Adenomyose mit USgHIFU behandelt, die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen wurden jedoch nicht getrennt nach Indikation berichtet. Es werden keine Ergebnisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten berichtet. Die Ergebnisse in Yang 2009 [19] basieren auf 7 Patientinnen. Ursprünglich wurden 30 Patientinnen mit Uterusmyom mittels USgHIFU behandelt und im Anschluss daran eine Hysterektomie durchgeführt. Bei 7 der 30 Patientinnen lag eine fehlerhafte Diagnose vor und es wurde histologisch eine Adenomyose nachgewiesen. Die Studie berichtet keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.

In die retrospektive Fallserie Lee 2015 [14] wurden 618 Patientinnen eingeschlossen, davon 346 mit symptomatischer Adenomyose und 272 mit Uterusmyom. Patientinnen mit asymptomatischen sowie gestielten Uterusmyomen, asymptomatischer fokaler Adenomyose sowie bösartigen Erkrankungen wurden ausgeschlossen. Die Publikation umfasst Ergebnisse getrennt nach Indikation zur Symptomverbesserung, zur Anzahl der Reinterventionen, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Lebendgeburten.

Die retrospektive Fallserie Liu 2016 [15] berichtet Ergebnisse zu 230 Patientinnen mit Adenomyose. Eingeschlossen wurden Frauen mit symptomatischer Adenomyose, die prämenopausal waren und bei denen kein Kinderwunsch vorlag. Ausgeschlossen wurden u. a. Patientinnen mit ausgeprägten Narben im Abdominalbereich in der zu behandelnden Region sowie akut entzündlichen Erkrankungen des Beckens. Die Studie berichtet Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten Symptomschwere, Anzahl der Reinterventionen und UEs.

In die retrospektive Fallserie Shui 2015 [16] waren 350 Patientinnen mit Adenomyose eingeschlossen. Ein- und Ausschlusskriterien wurden nicht berichtet. Die Studie berichtet Ergebnisse zur Symptomschwere und UEs.

Die Phase-I-Studie Wang 2009 [17] umfasste 12 Patientinnen mit symptomatischer Adenomyose, die in den 3 Monaten vor Studieneinschluss nicht anderweitig therapiert wurde. Eingeschlossen wurden Patientinnen über 18 Jahre mit abgeschlossener Familienplanung. Patientinnen mit ausgeprägten Narben in der zu behandelnden Region, akut entzündlichen Erkrankungen des Beckens sowie einem Körpergewicht über 100 Kilogramm wurden ausgeschlossen. Jeweils 3 Patientinnen pro Gruppe wurden mit derselben Stärke des USgHIFU (290, 340, 380 und 420 Watt) behandelt. Die Studie betrachtet primär die unerwünschten Ereignisse der USgHIFU-Behandlung, berichtet aber auch Ergebnisse zur Symptomschwere.

Die retrospektive Studie Xiong 2015 [18] schloss 534 Patientinnen mit Adenomyose ein. Von diesen wiesen 118 Patientinnen Narben im Abdominalbereich auf. Ein- und Ausschlusskriterien werden in der Studie nicht dargestellt. Die Studie berichtet Ergebnisse zu UEs und stellt diese getrennt für Patientinnen mit und ohne abdominelle Narben dar.

In der vergleichenden, nicht randomisierten Studie von Zhang 2014a [7] mit 86 Patientinnen wurde der Einfluss einer Oxytocingabe bei einem USgHIFU bei Patientinnen mit Adenomyose im Vergleich zu einer Oxytocinunabhängigen USgHIFU-Ablation untersucht. Eingeschlossen wurden prämenopausale Frauen mit symptomatischer Adenomyose und einer uterinen junktionalen Zone von mehr als 3 Zentimetern. Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit Kontraindikationen zur MRT sowie bösartigen, gynäkologischen Erkrankungen. Obwohl es sich nicht um einen relevanten Vergleich in Bezug auf die vorliegende Fragestellung handelt, können die Ergebnisse von 43 Patientinnen aus der Kontrollgruppe ohne Oxytocingabe als relevant betrachtet werden. Es liegen Ergebnisse zu Dysmenorrhö, Menorrhagie und UEs vor.

In die retrospektive Fallserie Zhang 2014b [20] wurden 202 Patientinnen mit symptomatischer Adenomyose und einer uterinen junktionalen Zone über 3 Zentimetern bzw. einer fokalen Adenomyoseläsion mit einem Durchmesser von mehr als 3 Zentimetern eingeschlossen. Weitere Ein- oder Ausschlusskriterien werden nicht aufgeführt. Die Studie berichtet Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten Schwere der Dysmenorrhö und Menorrhagie, Verbesserung der Symptomatik und UEs.

In die prospektive Fallserie Zhou 2011 [21] wurden 78 Patientinnen mit symptomatischer Adenomyose mit einer Schichtdicke der uterinen junktionalen Zone über 3 Zentimetern eingeschlossen. Weiterhin wurden u. a. nur Patientinnen eingeschlossen, die 3 Monate vor Studieneinschluss nicht anderweitig therapiert wurden. Als Ausschlusskriterium wurde von den Studienautoren das Vorliegen weiterer Erkrankungen im Abdomen, wie pelvine Endometriose oder Tumore, aufgeführt sowie Schwangerschaften, ausgeprägten Narben in der zu behandelnden Region sowie Kontraindikationen für die MRT. Die Studie berichtet Ergebnisse zur Schwere der Dysmenorrhö, Menorrhagie, Anzahl der Reinterventionen, Lebendgeburten und UEs.

In allen Studien lag das mittlere Alter der Frauen – soweit angegeben – zwischen 38 und 43 Jahren. Alle Studien wurden in Asien (9 in China, 1 in Korea) durchgeführt.

### Endpunkt Symptomschwere

Die Erfassung der Veränderung der Symptomschwere erfolgte in den Studien sowohl einzeln als Veränderung von Dysmenorrhö und Menorrhagie, als auch als Veränderung aller Symptome.

Eine Veränderung der allgemeinen **Symptomatik** wurde in der Studie Lee 2015 [14] anhand des Symptom Severity Score (SSS) gemessen. Hier verringerte sich der im Median gemessene Skalenwert nach 12 Monaten Nachbeobachtungszeit von 63 auf 26 Skalenpunkte.

Ergebnisse zur **Menorrhagie** werden in 5 Studien (Shui 2015 [16], Wang 2009 [17], Zhang 2014a [7], Zhang 2014b [20] und Zhou 2011 [21]) dargestellt. In 3 Studien (Zhang 2014a [7], Zhang 2014b [20] und Zhou 2011 [21]) wurde die Verbesserung der Menorrhagie mittels einer 5-Punkte-Skala gemessen. Für die 5-Punkte-Skala wird beschrieben, dass diese auf dem SSS und Uterine Fibroid Symptoms Quality of Life (UFS-QOL) basiert, ohne dass vollständig klar wird, wie das Instrument eingesetzt wurde. Die gemessenen Skalenwerte zur Baseline lagen zwischen  $2,5 \pm 1,6$  und  $2,9 \pm 1,0$  Punkten (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) und verringerten sich zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt auf Werte zwischen  $1,2 \pm 0,4$  und  $1,3 \pm 0,7$  Skalenpunkten. In Zhang 2014b [20] wurde die Veränderung der Menorrhagie in den Kategorien „vollständige Verbesserung“ und „geringe, teilweise oder vollständige Verbesserung“ berichtet. Eine vollständige Verbesserung der Menorrhagie wurde in 60 % (eigene Berechnung) der Patientinnen nach 3 Monaten berichtet. Insgesamt verbesserten sich die Symptome nach 3 Monaten bei 81 % (eigene Berechnung) der Patientinnen.

In Shui 2015 [16] stellen die Autoren Ergebnisse zum Menstruationsvolumen dar, welches ebenfalls anhand einer 5-Punkte-Skala erfasst wurde. Der gemessene Menstruationsvolumenscore verringerte sich von  $2,9 \pm 0,8$  Skalenpunkten auf  $1,6 \pm 1,0$  Skalenpunkte nach 24 Monaten in der Subgruppe der 109 Patientinnen, bei denen eine Menorrhagie vorlag. Shui 2015 [16] stellt die Verbesserung des Menstruationsvolumens in den Kategorien vollständige Verbesserung (keine Symptome), deutliche Verbesserung (Verringerung um mehr als 2 Skalenpunkte), teilweise Verbesserung (Verringerung um 1 Skalenpunkt), keine Verbesserung und Verschlechterung (Anstieg des Skalenwerts) dar. Eine geringe, teilweise oder vollständige Verbesserung des Menstruationsvolumens nach 24 Monaten wurde bei Shui [16] für 79 % (eigene Berechnung) der Patientinnen berichtet. Eine Verschlechterung wurde nach 24 Monaten bei 5 % der Patientinnen gemessen.

In 1 Studie (Wang 2009 [17]) wird die Veränderung der Symptomschwere anhand eines Menstruationsscores berichtet. Dieser umfasste neben der Dysmenorrhö überwiegend Aspekte der Menorrhagie. Wang 2009 [17] berichtet eine Verringerung des Menstruationsscores von 7 auf 3 Skalenpunkten in der Gruppe mit 290 Watt bei einem mittleren abladerten Volumen von  $72 \text{ cm}^3$ , eine Verringerung von 8 auf 3 Skalenpunkten in der Gruppe mit 340 Watt und

einem mittleren abladierten Volumen von 75 cm<sup>3</sup>, eine Verringerung von 6 auf 2 Skalenpunkten in der Gruppe mit 380 Watt bei einem mittleren abladierten Volumen von 68 cm<sup>3</sup> und eine Verringerung von 7,5 auf 1,5 Skalenpunkten in der Gruppe mit der höchsten eingesetzten Wattzahl von 420 Watt bei einem mittleren abladierten Volumen von 124 cm<sup>3</sup>.

In 6 Studien (Shui 2015 [16], Liu 2016 [15], Zhang 2014a [7], Zhang 2014b [20], Wang 2009 [17]) werden Ergebnisse zur **Dysmenorrhö** berichtet. In den Studien Liu 2016 [15], Shui 2015 [16] und Zhang 2014a [7] wurde die Schwere der Dysmenorrhö anhand der visuellen Analogskala (VAS) erfasst. Der Skalenwert lag zur Baseline zwischen  $4,1 \pm 2,5$  und  $8,9 \pm 1,4$  Skalenpunkten (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) und verringerte sich auf Werte zwischen  $1,7 \pm 1,6$  und  $3,4 \pm 2,9$  Skalenpunkten zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt.

In den Studien Zhang 2014b [20] und Zhou 2011 [21] wurde die Schwere der Dysmenorrhö anhand einer 5-Punkte-Skala erhoben. Auch für diese 5-Punkte-Skala wird beschrieben, dass sie auf dem SSS UFS-QOL basiert. Der genaue Einsatz des Instruments bleibt ebenfalls unklar. In Zhang 2014b [20] und Zhou 2011 [21] verringerte sich der mittlere Skalenwert von  $3,0 \pm 0,7$  bzw.  $4,8 \pm 0,4$  auf  $1,6 \pm 0,7$  bzw.  $2,1 \pm 1,2$  Skalenpunkte nach 3 Monaten.

In 3 Studien (Shui 2015 [16], Zhang 2014b [20], Zhou 2011 [21]) wurde die Verbesserung der Dysmenorrhö in den Kategorien vollständige Verbesserung (keine Symptome), deutliche Verbesserung (Verringerung um 2 oder mehr Skalenpunkte [20,21] bzw. Verringerung um mehr als 2 Skalenpunkte [16]), teilweise Verbesserung (Verringerung um 1 Skalenpunkt), keine Verbesserung und Verschlechterung (Anstieg des Skalenwerts) erfasst. Liu 2016 [15] definierte die Kategorien als vollständige Verbesserung (VAS Skalenwertreduktion um mindestens 80 %), deutliche Verbesserung (VAS Skalenwertreduktion um 50 bis 80 %), teilweise Verbesserung (VAS Skalenwertreduktion um 20 bis 50 %) und keine Verbesserung (VAS Skalenwertreduktion unter 20 %). Eine geringe, teilweise oder vollständige Verbesserung der Symptomatik der Menorrhagie erfolgte in den Studien bei 80 bis 90 % der Patientinnen zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt. Ergebnisse zu Patientinnen, bei denen eine Verschlechterung auftrat, werden nur in Shui 2015 berichtet. Eine Verschlechterung wurde nach 24 Monaten bei 8 % der Patientinnen gemessen. In Wang 2009 [17] wird der prozentuale Rückgang der Schmerzintensität anhand einer 5-Punkte-Skala (0 = 0 % Schmerzreduktion, 4 = 100 % Schmerzreduktion) berichtet. Es wurde ein mittlerer Rückgang der Schmerzen um 25 % bei den 3 Patientinnen mit der geringsten Dosis von 280 Watt beobachtet sowie um 58, 67 und 83 % bei den 3 Patientinnen mit einer Dosis von 320, 380 und 420 Watt. Außerdem wurde die Intensität der Dysmenorrhö auf einer 4-Punkte-Skala (0 = keine Schmerzen, 1 = leichte Schmerzen, 2 = moderate Schmerzen, 3 = starke Schmerzen) erfasst. Obwohl die Skala in der Publikation beschrieben wird, werden hierzu keine Ergebnisse berichtet.

### **Endpunkt Reinterventionen**

In 3 Studien (Lee 2015 [14], Liu 2016 [15] und Zhou 2011 [21]) werden Ergebnisse zu notwendigen Reinterventionen aufgeführt. Die Anzahl an Reinterventionen lag in den Studien

zwischen 3,5 und 14,9 % (eigene Berechnung) und umfasste erneute USgHIFU-Behandlungen, Hysterektomien, IUPs, die Gabe von GnRH-Analoga sowie Schmerzmedikation.

### **Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Daten aus 1 Studie (Lee 2015 [14]) vor, welche mittels einer Subskala des Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Fragebogens (UFS-QOL) erhoben wurde. Der im Median mittels UFS-QOL gemessene Skalenwert stieg von 44 zur Baseline nach 12 Monaten auf 80 Skalenpunkte. Höhere Werte auf der UFS-QOL-Subskala bedeuten eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität.

### **Endpunkt Lebendgeburten**

Das Auftreten von Schwangerschaften wird in den Studien Lee 2015 [14] und Zhou 2011 [21] berichtet. Insgesamt werden in Lee 2015 3 bestehende Schwangerschaften, 1 Lebendgeburt und 2 spontane Aborte berichtet, in der Studie Zhou 2011 wird eine ungeplante Schwangerschaft mit Entbindung aufgeführt.

### **Endpunkt unerwünschte Ereignisse**

Zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse liegen Ergebnisse aus 7 Studien vor [7,15-18,20,21]. Als häufige unerwünschte Ereignisse wurden Schmerzen im Abdomen, Gesäß oder Bein, vaginaler Ausfluss sowie Hautverbrennungen berichtet. Hautverbrennungen traten häufiger bei Patientinnen mit abdominellen Narben auf als bei Patientinnen ohne Narbengewebe [18]. Keine Studie berichtet schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

### **Weitere patientenrelevante Endpunkte**

Neben unerwünschten Ereignissen werden zu keinem weiteren therapieassoziierten Endpunkt (wie der Krankenhausverweildauer oder der Dauer bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten) Ergebnisse berichtet.

### **Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse**

Im Vergleich zu einer Hysterektomie bietet der USgHIFU den Vorteil des Uteruserhalts. Der Uteruserhalt ist als so bedeutend anzusehen, dass sich ein Potenzial der Methode auch ergeben kann, wenn sie der Hysterektomie in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte unterlegen, die Methode jedoch grundsätzlich wirksam ist. Insgesamt zeigen die vorgelegten Fallserien im Vorher-nachher-Vergleich zumeist statistisch signifikante intraindividuelle Verbesserungen hinsichtlich der Symptomschwere von Menorrhagien und Dysmenorrhöen. Es ist anhand dieser Fallserien jedoch nicht beurteilbar, ob die in den Studien beobachteten Veränderungen auf die Therapie zurückgehen oder auf anderen Faktoren (Regression zur Mitte, natürlicher Verlauf, Placeboeffekt) beruhen. Auch ein Vergleich zwischen dem USgHIFU und der Hysterektomie ist nicht möglich, da hierzu keine Daten vorlagen, die einen direkten oder indirekten Vergleich ermöglicht hätten.

Zwar können grundsätzlich auch Studien zu Dosis-Wirkungs-Beziehungen Hinweise auf die Wirksamkeit einer Intervention liefern. Allerdings war die einzige vorgelegte Studie, in der der USgHIFU mit unterschiedlichen Wattzahlen in der gegenständlichen Indikation eingesetzt wurde und patientenrelevante Ergebnisse berichtet wurden, nicht geeignet, um auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zu schließen: In der Studie Wang 2009 zeigten sich in den Gruppen, in denen eine höhere Wattzahl des USgHIFU eingesetzt wurde, eine stärkere Verringerung des Menstruationsscores und des Schmerzes. Die Autoren schlussfolgern, dass eine Wattzahl von 420 Watt in der Lage sein könnte, höhere Nekrosevolumen zu erzeugen und eine bessere Schmerzlinderung. Gegen eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen eingesetzter Wattzahl und Symptomlinderung, die – so wie von den Autoren vermutet – über das Nekrosevolumen vermittelt würde, spricht allerdings, dass das Nekrosevolumen in den ersten 3 Gruppen vergleichbar war. Darüber kann aufgrund der geringen Fallzahl von 3 Patientinnen pro Gruppe nicht ausgeschlossen werden, dass diese Ergebnisse auf Zufall basieren, zumal keine statistischen Tests in der Publikation berichtet werden. Da bereits die Ausgangswerte der Gruppen variierten, sind auch die nach Behandlung gemessenen Werte schwer zu bewerten. Auch bleibt unklar, wieso die Intensität der Dysmenorrhö zwar erfasst, in der Publikation aber nicht berichtet wurde.

## **2.4 Andere aussagekräftige Unterlagen**

### **2.4.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen**

Das Übermittlungsformular enthält keine Angaben zu weiteren aussagekräftigen Unterlagen für die Bewertung jenseits der in Abschnitt 2.3 genannten Unterlagen.

### **2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

Es ergeben sich keine Kommentare.

## **2.5 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien**

### **2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen**

Das Übermittlungsformular enthält keine Angaben zum aktuellen Kenntnisstand der Methode und zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien (Abschnitt IV.4, S. 58).

### **2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung**

Zur Bewertung der Methode in der Indikation der nicht medikamentös behandelbaren Adenomyose lagen Ergebnisse aus nicht vergleichenden Studien vor. Außerdem lagen Ergebnisse aus einer vergleichenden Studie vor, bei der der betrachtete Vergleich als nicht relevant anzusehen war, sodass aus diesen Studien nur die Ergebnisse eines Studienarmes vorlagen. Die Ergebnissicherheit ist somit übergreifend für alle Studien als minimal einzustufen.

Da eine medikamentöse Behandlung in dieser Indikation nicht als Vergleichstherapie betrachtet werden kann, ist die Hysterektomie für die Bewertung als Vergleichsintervention heranzuziehen. Im Gegensatz zu dieser handelt es sich beim USgHIFU um eine uteruserhaltende Behandlungsoption, welche somit den Vorteil des Organerhalts bietet. Zudem lässt das nicht invasive Wirkprinzip des USgHIFU im Vergleich zur Hysterektomie einen Vorteil in Hinblick auf therapieassoziierte Endpunkte (wie postinterventionelle Schmerzen, Krankenhausverweildauer, Dauer bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten) grundsätzlich möglich erscheinen. Hierfür wurden keine vergleichenden Daten eingereicht. Im Weiteren ist für ein Potenzial des USgHIFU notwendig, dass dieser eine grundsätzliche Wirksamkeit aufweist.

In den eingereichten Studien zeigten sich hinsichtlich der Symptomschwere von Menorrhagien und Dysmenorrhöen bei einarmiger Betrachtung im Vorher-nachher-Vergleich statistisch signifikante intraindividuelle Veränderungen, aufgrund fehlender Daten im Antrag kann aber an dieser Stelle nicht beurteilt werden, inwieweit sich diese Veränderungen vom natürlichen Verlauf oder einer Placebobehandlung abgrenzen.

Zusammenfassend kann auf Basis der eingereichten Unterlagen kein Potenzial für die Methode USgHIFU bei Endometriose des Uterus abgeleitet werden.

## **2.6 Weitere übergreifende Kommentare**

Die vorliegende Bewertung beruht auf einer Informationsübermittlung, die 7 Indikationen umfasste. Für alle Indikationen wies die Informationsübermittlung Mängel auf, die jeweils in den vorangegangenen Abschnitten adressiert wurden. So war beispielsweise in den übermittelten Formularen nicht eindeutig kenntlich gemacht, welche Studien für welche Indikation zur Bewertung des Potenzials beziehungsweise Nutzens eingereicht wurden.

Trotz dieser Mängel wurden die Unterlagen für eine Bewertung herangezogen, da Krankenhäuser bisher noch keine Erfahrung mit Informationsübermittlungen gemäß § 137h sammeln konnten. Der Umgang hiermit in der vorliegenden Bewertung (z. B. eigene Zuordnung der eingereichten Unterlagen zu den zu bewertenden Indikationen) ist jedoch nicht als Vorfestlegung für den zukünftigen Umgang mit solchen oder vergleichbaren Mängeln in der Informationsübermittlung anzusehen.

### **3 Bewertung gemäß § 137h SGB V**

Die vorliegenden Bewertungsunterlagen beziehen sich auf eine Bewertung nach § 137h SGB V für die Methode sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei Patientinnen mit Endometriose des Uterus. Hierbei geht es allein um Patientinnen, die mit allein medikamentöser Therapie nicht oder nicht ausreichend behandelt werden können, sodass als Vergleichsintervention die Hysterektomie zu betrachten ist.

Der USgHIFU bietet im Vergleich zu einer Hysterektomie den Vorteil des Uteruserhalts. Zudem sind aufgrund des nicht invasiven Wirkprinzips positive Effekte des USgHIFU im Vergleich zur Hysterektomie grundsätzlich möglich. Die eingereichten Studien (primär Fallserien) ließen jedoch nicht erkennen, dass der USgHIFU hinsichtlich der Symptomschwere oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität im direkten oder indirekten Vergleich zu einer Placebo- oder Nichtbehandlung einen Vorteil aufweist oder im Vergleich zur operativen Vergleichsintervention eine hinreichend ähnliche Wirksamkeit besitzt.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Bewertungsunterlagen für die sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei der Endometriose des Uterus weder Nutzen noch ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten.

#### **4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie**

Die vorliegenden Unterlagen enthalten keinen Vorschlag für eine Erprobungsstudie. Da die vorliegenden Angaben zum aktuellen Erkenntnisstand der Methode jedoch kein Potenzial erkennen lassen, erübrigt sich im Rahmen der vorliegenden Bewertung die Auseinandersetzung mit der vorgeschlagenen Erprobungsstudie. Aus demselben Grund werden für die angefragte Methode keine Eckpunkte einer Erprobungsstudie konkretisiert.

## **5 Erfolgsaussichten einer Erprobung**

Wie in Kapitel 4 erläutert, werden aufgrund des Fehlens eines Potenzials keine Eckpunkte einer Erprobungsstudie konkretisiert. Eine Beurteilung der Erfolgsaussichten entfällt damit.

## 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Universitätsklinikum Frankfurt am Main. Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Behandlung von erkranktem Gewebe und Neubildungen mittels ultraschallgesteuertem Hoch-intensivem fokussierten Ultraschall (high-intensity focused ultrasound, HIFU) [online]. 15.11.2016 [Zugriff: 17.01.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/123-1367-63/Informationsuebermittlung\\_Uni-Frankfurt-Main\\_BVh-16-002.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/123-1367-63/Informationsuebermittlung_Uni-Frankfurt-Main_BVh-16-002.pdf).
3. Chongqing Haifu Medical Technology. Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V; Abschnitt III B: weitere medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers [unveröffentlicht].
4. Haifu. Model J-C: focused ultrasound tumor therapeutic system; operator manual [unveröffentlicht]. 2014.
5. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Endometriose [online]. 08.2013 [Zugriff: 06.12.2016]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-0451\\_S2k\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Endometriose\\_2013-10-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0451_S2k_Diagnostik_Therapie_Endometriose_2013-10-verlaengert.pdf).
6. Wang Y, Wang W, Wang L, Wang J, Tang J. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment for abdominal wall endometriosis: preliminary results. Eur J Radiol 2011; 79(1): 56-59.
7. Zhang X, Zou M, Zhang C, He J, Mao S, Wu Q et al. Effects of oxytocin on high intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of adenomyosis: a prospective study. Eur J Radiol 2014; 83(9): 1607-1611.
8. Universitätsklinik Bonn. Einsatz des hoch-fokussierten Ultraschalls (HIFU) zur lokal ablativen Therapie solider Tumoren [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 06.03.2015 [Zugriff: 27.12.2016]. URL: [https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL\\_ID=DRKS00007855](https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00007855).
9. Jiang F, He M, Liu YJ, Wang ZB, Zhang L, Bai J. High intensity focused ultrasound ablation of goat liver in vivo: pathologic changes of portal vein and the "heat-sink" effect. Ultrasonics 2013; 53(1): 77-83.
10. Rauch M, Marinova M, Strunk H. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU): Grundlagen und Einsatz zur nicht invasiven Tumorablation. Radiologie up2date 2015; 15(1): 15-34.

11. Dong X, Yang Z. High-intensity focused ultrasound ablation of uterine localized adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22(4): 326-330.
12. Zhang L, Zhang W, Orsi F, Chen W, Wang Z. Ultrasound-guided high intensity focused ultrasound for the treatment of gynaecological diseases: a review of safety and efficacy. *Int J Hyperthermia* 2015; 31(3): 280-284.
13. Chen J, Chen W, Zhang L, Li K, Peng S, He M et al. Safety of ultrasound-guided ultrasound ablation for uterine fibroids and adenomyosis: a review of 9988 cases. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 671-676.
14. Lee JS, Hong GY, Park BJ, Kim TE. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroid & adenomyosis: a single center experience from the Republic of Korea. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 682-687.
15. Liu X, Wang W, Wang Y, Wang Y, Li Q, Tang J. Clinical predictors of long-term success in ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation treatment for adenomyosis: a retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(3): e2443.
16. Shui L, Mao S, Wu Q, Huang G, Wang J, Zhang R et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for adenomyosis: two-year follow-up results. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 677-681.
17. Wang W, Wang Y, Tang J. Safety and efficacy of high intensity focused ultrasound ablation therapy for adenomyosis. *Acad Radiol* 2009; 16(11): 1416-1423.
18. Xiong Y, Yue Y, Shui L, Orsi F, He J, Zhang L. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound (USgHIFU) ablation for the treatment of patients with adenomyosis and prior abdominal surgical scars: a retrospective study. *Int J Hyperthermia* 2015; 31(7): 777-783.
19. Yang Z, Cao YD, Hu LN, Wang ZB. Feasibility of laparoscopic high-intensity focused ultrasound treatment for patients with uterine localized adenomyosis. *Fertil Steril* 2009; 91(6): 2338-2343.
20. Zhang X, Li K, Xie B, He M, He J, Zhang L. Effective ablation therapy of adenomyosis with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 124(3): 207-211.
21. Zhou M, Chen JY, Tang LD, Chen WZ, Wang ZB. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for adenomyosis: the clinical experience of a single center. *Fertil Steril* 2011; 95(3): 900-905.

### Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Diese Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2016. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wiedemann, Rainer	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 7 Fragen gestellt (Version 11/2016):

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?