

IQWiG-Berichte – Nr. 494

Magnetresonanztomografie- gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms

Potenzialbewertung

Auftrag: E14-05
Version: 1.0
Stand: 28.05.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Magnetresonanztomografie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

16.04.2014

Interne Auftragsnummer:

E14-05

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An der Potenzialbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Sebastian Grümer
- Thorsten Busan
- Charlotte Guddat
- Elke Hausner
- Julia Kreis
- Ulrike Lampert
- Stefan Sauerland
- Fülöp Scheibler
- Christoph Schürmann

Schlagwörter: Hochintensiv fokussierte Ultraschallablation, Magnetresonanztomographie, Uterustumoren, Leiomyom, Potenzialbewertung

Keywords: High-Intensity Focused Ultrasound Ablation, Magnetic Resonance Imaging, Uterine Neoplasms, Leiomyoma, Assessment of Potential

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Kurzfassung	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Bewertung der Antragsunterlagen	2
2.1 Fragestellung	2
2.1.1 Darlegung des Antragstellers	2
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	4
2.2 Bibliografische Literaturrecherche	7
2.2.1 Darlegung des Antragstellers	7
2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	7
2.3 Suche in Studienregistern	8
2.3.1 Darlegung des Antragstellers	8
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	8
2.4 Studienliste	8
2.4.1 Darlegung des Antragstellers	8
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	11
2.5 Bisherige Ergebnisse der Studien	18
2.5.1 Darlegung des Antragstellers	18
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	21
2.6 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials	24
2.6.1 Darlegung des Antragstellers	24
2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	25
2.7 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zum Potenzial der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien	25
2.7.1 Darlegung des Antragstellers	25
2.7.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	26
3 Potenzialbewertung	28
4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie	29
5 Erfolgsaussichten einer Erprobung	30

6 Literatur 31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die vom AS eingereichten Studien bzw. Publikationen	12
Tabelle 2: Übersicht über laufende einarmige Verlaufsbeobachtungen	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AS	Antragsteller
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HRQL	Health-related quality of life (Subskala des UFS-QoL)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRgFUS-TUF	Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound for Treatment of Uterine Fibroids (Magnetresonanztomografie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms)
MRT	Magnetresonanztomografie
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPV	nicht-perfundiertes Volumen
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SSS	Symptom Severity Score (Subskala des UFS-QoL)
UAE	Uterusarterienembolisation
UFS-QoL	Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire
VAS	visuelle Analogskala

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode Magnetresonanztomografie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (MRgFUS-TUF) gemäß § 137e SGB V beauftragt. Der Antrag wurde dem IQWiG am 16.04.2014 übermittelt.

Die MRgFUS-TUF dient laut Antragsteller (AS) dazu, bei Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen die Symptomatik zu lindern und die Lebensqualität zu erhöhen und damit aufwändigere und invasivere Behandlungsmethoden zu ersetzen. Der AS führte 50 Publikationen beziehungsweise Registerinträge auf, bei denen es sich allerdings nicht in allen Fällen um voneinander unabhängige Patientenkollektive handelte. Hiervon bezogen sich eine Publikation auf eine prospektive vergleichende Studie, die jedoch einen nicht angemessenen Komparator (Hysterektomie) untersuchte, 3 Publikationen auf 2 retrospektive vergleichende Studien, die einen angemessenen Komparator (Uterusarterienembolisation; UAE) untersuchten und 25 Publikationen auf einarmige Verlaufsbeobachtungen. Darüber hinaus verwies der AS auf weitere abgeschlossene (12), laufende (6), geplante (1) sowie abgebrochene (2) Studien. Für diese lagen dem AS jedoch keine Vollpublikationen vor, so dass sie nicht für die Potenzialbewertung herangezogen werden konnten. Das Potenzial der Methode wurde auf Basis der 2 retrospektiven vergleichenden Studien und ergänzender Betrachtung einarmiger Verlaufsbeobachtungen bewertet.

Die eingereichten Antragsunterlagen ließen mangels vergleichender Daten nicht erkennen, dass die MRgFUS-TUF aufgrund ihrer gegenüber den Vergleichsmethoden möglicherweise geringeren Invasivität patientenrelevante Vorteile im Sinne eines Potenzials hat. Dies betraf insbesondere die Endpunkte Krankenhausaufenthaltsdauer, Rückkehr zu normalen Aktivitäten, postinterventioneller Schmerz und unerwünschte Ereignisse. Weder aus vergleichenden Studien noch aus einarmigen Verlaufsbeobachtungen ergaben sich zum Vergleich zwischen MRgFUS-TUF und UAE berichtsrelevante Daten zu dieser Gruppe von Endpunkten. Für den Vergleich zur Myomektomie wurden keine Daten eingereicht.

Die eingereichten Unterlagen deuteten stattdessen darauf hin, dass die MRgFUS-TUF im Vergleich zur UAE möglicherweise geringere Effekte bezüglich Symptomschwere, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Notwendigkeit einer Reintervention erzielt. Für einen Vergleich zur Myomektomie wurden keine Daten eingereicht. Anhand der in den vergleichenden Studien und den einarmigen Verlaufsbeobachtungen berichteten Vorher-Nachher-Unterschiede blieb unklar, ob die MRgFUS-TUF in Abgrenzung zum natürlichen Verlauf oder zu einer Placebo-Behandlung eine Wirksamkeit aufweist. Ferner blieb unklar, ob die MRgFUS-TUF eine hinreichend relevante Symptomlinderung bei zumindest einem Teil der Patientinnen erreichen kann.

Für die MRgFUS-TUF lässt sich somit auf der Basis der eingereichten Unterlagen kein Potenzial ableiten. Aus diesem Grund werden für die beantragte 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 des Potenzials der Methode Magnetresonanztomografie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (MRgFUS-TUF) gemäß § 137e SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis des Antrags, der dem IQWiG am 16.04.2014 übermittelt wurde. Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die Potenzialbewertung erfolgte unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung des G-BA [1]. Weitere Informationen zur Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die Potenzialbewertung gliedert sich in 6 Kapitel. Angelehnt an die Struktur der Antragsunterlagen werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.7 jeweils zunächst die Angaben des Antragstellers (AS) zusammenfassend dargestellt, diese Angaben aus Sicht des Instituts kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Potenzialbewertung dargestellt. Kapitel 3 enthält die Schlussfolgerung des Instituts hinsichtlich des Vorliegens eines Potenzials. In Kapitel 4 werden die Eckpunkte einer Erprobungsstudie und in Kapitel 5 im Falle einer Erprobungskonzipierung die Erfolgsaussichten einer Erprobung adressiert.

Bei Verweisen, die sich auf den Antrag beziehen, ist zusätzlich der betroffene Abschnitt des Antrags (I bis V) angegeben. Verweise ohne Angabe eines Abschnitts I bis V beziehen sich auf die vorliegende Potenzialbewertung.

2 Bewertung der Antragsunterlagen

2.1 Fragestellung

2.1.1 Darlegung des Antragstellers

Die Angaben des AS zur Fragestellung sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Der Antrag bezieht sich auf die Behandlungsmethode der Magnetresonanztomografie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms. Die Methode dient laut AS bei Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen dazu, die Symptomatik zu lindern und die Lebensqualität zu erhöhen. Laut AS hat die MRgFUS-TUF das „Potenzial, aufwändigere und invasivere Behandlungsmethoden zu ersetzen“ (Abschnitt IV.1c).

Indikation / Anwendungsgebiet

Der AS benennt als Indikation beziehungsweise Anwendungsgebiet Patientinnen mit „symptomatischen Uterus myomatosus (ICD-10 D25)“ (Abschnitt IV.1.1a). Die Methode ist laut AS grundsätzlich geeignet für „Frauen im prä- oder peri-menopausalen Stadium mit hinreichend myombedingter Symptomatik“, welche den Wunsch „nach einer möglichst gering invasiven Behandlung“ haben (Abschnitt II.4). Der AS beschreibt in Abschnitt IV.1.1a die MRgFUS-TUF als absolut kontraindiziert bei Malignomen, Schwangerschaft, Vorliegen eines akut entzündlichen Prozesses sowie einer MRT-Kontraindikation. Der AS weist darauf hin, dass die individuelle anatomische Situation – insbesondere „Lage, Größe und Anzahl der Myome – die Zielpopulation entscheidend definiert und eingrenzt“ (Abschnitt II.4). In den Abschnitten II.1.4 und IV.1.1a beschreibt der AS in unterschiedlichem Detailgrad Kriterien, die zur Indikationsstellung herangezogen werden können. Am häufigsten verweist der AS auf die folgenden Aspekte, die gemäß eines deutschen Expertentreffens [2] „berücksichtigt und abgewogen“ werden sollen (vgl. Abschnitt II.1.4 und IV.1.1a): Als relativ kontraindiziert wird die Behandlung beschrieben bei mehr als 5 Myomen, Myomen mit einem Durchmesser größer als 10 cm, Myomen, zu denen kein ausreichendes Schallfenster aufgrund von Darmüberlagerung, großer Narben oder dorsaler Lage gegeben ist, subserös gestielten Myomen, Myomen in der Hinterwand und nahe des Kreuzbeins, allgemeinen Kontraindikationen gegenüber MR-Kontrastmitteln und relative MRT-Kontraindikationen (Abschnitte II.4 und IV.1.1a). Darüber hinaus listet der AS wesentlich detailliertere Kriterien auf, die bei der Indikationsstellung zu berücksichtigen seien, mit Verweis auf Funaki 2009 [3] (Abschnitte II.4 und IV.1.7). Die Indikationskriterien spiegeln auch die seit Zulassung der Methode durch die FDA im Jahre 2004 geänderten Behandlungsvorgaben wider (Abschnitt II.4). Als „primäre Zielgruppe“ für die Behandlungsmethode benennt der AS die Altersgruppe der 20- bis 50-Jährigen (Abschnitt II.5).

Intervention

Der AS benennt als Intervention die Methode MRgFUS-TUF, welche auf „zwei Systemkomponenten“ – der „Anwendung von hochfokussiertem Ultraschall (FUS)“ und der

„bildgebenden Steuerung durch die Magnetresonanztomografie (MRT)“ – beruhe. Bei dieser Methode wird laut AS mit hochfokussiertem Ultraschall die Temperatur innerhalb des Myoms so weit erhöht, dass eine Zerstörung beziehungsweise weitreichende Schädigung des Myomgewebes stattfindet: Durch die Bündelung der Ultraschallwellen auf ein kleines Zielvolumen werden lokal Temperaturen von 60 bis hin zu 70° Celsius erreicht, wodurch die Gewebezellen in dieser Region absterben. Dazu wird der Ultraschallfokus elektronisch über das jeweilige Zielvolumen bewegt. Außerhalb des Fokus ist laut AS die akustische Energie über ein so großes Volumen verteilt, dass Nachbargewebe oder die Haut nicht verletzt werden. Die MRT dient der Planung des zu abladierenden Zielvolumens und der Überwachung der Temperatur im Zielvolumen sowie in weiteren festgelegten kritischen anatomischen Bereichen, die nicht erwärmt werden dürfen. Die Temperaturinformationen werden laut AS verwendet, um die FUS-Parameter anzupassen. Großvolumige Myome erfordern mehrere separate Gewebeablationen im gewünschten Zielvolumen. Laut AS dauert die Ablation eines Zielvolumens von etwa 1 bis 5 ml weniger als 1 Minute und wird so oft wiederholt, bis das Myom ausreichend abladert ist (Abschnitte II.1 und II.3a).

Der AS weist darauf hin, dass für die Methode MRgFUS-TUF 2 Medizinprodukte, welche vom AS beziehungsweise einem Mitbewerber hergestellt werden, angeboten werden. Laut AS handelt es sich bei beiden Produkten um „vergleichbare Verfahren“, die sich lediglich in der „technischen Produktrealisierung“ unterscheiden (Abschnitt III.1f).

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Laut AS sind die „bedeutendsten, zur operativen oder interventionellen Behandlung von Uterusmyomen in der GKV erbrachten Leistungen“ die Hysterektomie, die Myomektomie und in geringerem Umfang die Uterusarterienembolisation (UAE) (Abschnitt II.1).

Als Vergleichsintervention kommen laut AS mit Verweis auf die Beratung durch den G-BA die UAE und / oder die Myomektomie als minimalinvasive Interventionen infrage (Abschnitt IV.1.1b). Die UAE wird vom AS „nicht als geeignete Vergleichsintervention“ beschrieben, weil sie „hinsichtlich verschiedener Kriterien der Myomektomie unterlegen“ sei, beispielsweise hinsichtlich der Rate von Schwangerschaften und Schwangerschaftskomplikationen, und deswegen „relativ selten“ zum Einsatz komme. Zudem liegt laut AS für die UAE „bisher keine EBM-Ziffer und keine Nutzenbewertung durch den G-BA“ vor. Als angemessene Vergleichsintervention komme somit „primär“ die Myomektomie in Betracht. Die Myomektomie ist laut AS das „geeignete Verfahren“ für Patientinnen, die „eine Familienplanung noch nicht abgeschlossen haben oder die sich wünschen, ihren Uterus und ihre Fertilität zu erhalten“. Der AS weist darauf hin, dass unter den verschiedenen Durchführungsmöglichkeiten der Myomektomie (offen chirurgisch, laparoskopisch oder hysteroskopisch) die laparoskopische Variante aufgrund einer niedrigeren Komplikationsrate und der schnelleren Genesung zu bevorzugen sei (Abschnitt IV.1.1b).

Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen

Laut AS handelt es sich bei der MRgFUS-TUF um ein „nicht-invasives, uterus- und fertilitätserhaltendes Verfahren“, welches das Potenzial hat, „aufwändigere und invasivere Behandlungsmethoden zu ersetzen“ (Abschnitt IV.1.1c).

Der AS sieht den zu erwartenden patientenrelevanten Nutzen der MRgFUS-TUF in einer gegenüber den Vergleichsmethoden kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauer, einer geringeren Rate schwerer unerwünschter Ereignisse und schnelleren „Rückkehr zu gewohnten Tagesaktivitäten“. Gleichzeitig habe die MRgFUS-TUF eine „anhaltende Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität der Patientinnen zur Folge“. Ferner ergebe sich auch ein ökonomischer Nutzen. Darüber hinaus sei laut AS davon auszugehen, dass bei der beantragten Methode im Vergleich zur Myomektomie „zumindest eine vergleichbare“ Rate an Schwangerschaften ermöglicht werde und dabei die Rate von gesunden Lebendgeburten, spontanen Aborten und Schwangerschaftsabbrüchen „vergleichbar“ seien (Abschnitt IV.1.1c).

Das nicht-perfundierte Volumen (NPV) beschreibt der AS als „Surrogatparameter“ beziehungsweise als „technischen Erfolgsfaktor der Behandlung“ (Abschnitte II.2 und IV.1.7).

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Indikation / Anwendungsgebiet

Der Darstellung des AS bezüglich der Indikation beziehungsweise des Anwendungsgebiets wird weitgehend gefolgt. Aus dem Antrag geht hervor, dass der AS das Anwendungsgebiet der MRgFUS-TUF bei solchen Patientinnen mit Uterusmyomen und hinreichender Symptomatik sieht, die sich eine uteruserhaltende Therapie wünschen.

An verschiedenen Stellen im Antrag werden die beantragte Methode beziehungsweise mögliche Vergleichsinterventionen in den Kontext einer nicht abgeschlossenen Familienplanung und dem Wunsch nach Erhalt der Fertilität gesetzt (z. B. Abschnitte II.1, II.2, IV.1.1b und IV.1.1c). Der AS grenzt die Zielpopulation aber nicht eindeutig auf solche Patientinnen ein, die noch einen Kinderwunsch haben. Insofern wird im Rahmen der Potenzialbewertung davon ausgegangen, dass der AS sowohl Patientinnen mit als auch Patientinnen ohne Kinderwunsch als Zielpopulation betrachtet. Es sei allerdings angemerkt, dass laut der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) die MRgFUS-TUF nur bei solchen Frauen angewendet werden sollte, die ihre Familienplanung bereits abgeschlossen haben [4].

Einige Ausführungen im Antrag könnten so interpretiert werden, dass der AS die MRgFUS-TUF auch als Behandlungsoption für solche Patientinnen ansieht, die derzeit eine medikamentöse Therapie erhalten: Insbesondere beschreibt der AS in Abschnitt II.4 und IV.1.1a als Indikation den „Therapiewunsch der Patientin nach einer möglichst gering invasiven Behandlung als Alternative zu UAE, medikamentösen und operativen Verfahren“.

An der einschlägigen Stelle des Antrags (Abschnitt IV.1b) führt der AS jedoch nur operative beziehungsweise minimalinvasive Verfahren als mögliche angemessene Vergleichsinterventionen an. Im Rahmen der Potenzialbewertung wird deshalb davon ausgegangen, dass es sich bei der Zielpopulation der beantragten Methode um Frauen handelt, die medikamentös nicht oder nicht mehr ausreichend behandelbar sind und für die bisher lediglich operative beziehungsweise minimalinvasive Verfahren zur Verfügung stehen.

Wie in Abschnitt 2.1.1 beschrieben werden vom AS unterschiedlich detaillierte Kriterien für die Indikationsstellung aufgeführt. In der Gesamtschau mit den Ausführungen in Abschnitt IV.1.7 lässt sich ableiten, dass der AS eine enge Indikationsstellung empfiehlt, um die Wahrscheinlichkeit von Behandlungsfehlschlägen und notwendigen Reinterventionen zu verringern. In der Literatur gibt es allerdings Hinweise darauf, dass an einigen Zentren Ausweitungen in der Indikationsstellung vorgenommen werden (z. B. [5]). Welchen Stellenwert die vom AS aufgeführten Indikationskriterien zur Auswahl der Patientinnen in der klinischen Praxis haben und wie viele der betroffenen Frauen, die bisher eine Myomektomie oder eine UAE erhalten hätten, für eine MRgFUS-TUF infrage kommen, ist auf Basis der Antragsunterlagen nicht abschließend zu beurteilen.

Intervention

Die Angaben des AS zur Intervention sind nachvollziehbar. Laut Antrag kombiniert die Methode der MRgFUS-TUF den Einsatz von hochfokussiertem Ultraschall mit dem bildgebenden Verfahren der Magnetresonanztomografie. Diese Elemente können als Kernmerkmale der Methode betrachtet werden.

In den im Antrag eingereichten Studien wurden verschiedene Medizinprodukte eingesetzt, die jedoch im Rahmen der Potenzialbewertung als zur selben Methode gehörig betrachtet werden.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Den Nutzen der MRgFUS-TUF postuliert der AS primär im Vergleich zur Myomektomie; die UAE stellt aus seiner Sicht keine geeignete Vergleichsintervention dar. Dazu ist Folgendes anzumerken:

Es ist nachvollziehbar, dass der AS die Hysterektomie nicht als angemessene Vergleichsintervention betrachtet, da es sich dabei im Unterschied zu den oben genannten Behandlungen nicht um eine uteruserhaltende Intervention handelt. Daraus ergibt sich, dass im Rahmen der Potenzialbewertung solche Studien, die die MRgFUS-TUF mit einer Hysterektomie vergleichen, keine zusätzlichen relevanten Erkenntnisse liefern können für die Frage, inwiefern die MRgFUS-TUF einen anderen Nutzen im Vergleich zu einer angemessenen Vergleichsintervention erwarten lässt.

Der Argumentation des AS, dass es sich bei der Myomektomie um eine angemessene Vergleichsintervention handle, wird gefolgt. Unter Myomektomie kann je nach

Myomlokalisierung beziehungsweise Kontraindikation eine offen chirurgische, laparoskopische oder hysteroskopische Vorgehensweise verstanden werden.

Hinsichtlich der UAE argumentiert der AS, dass sie der Myomektomie hinsichtlich verschiedener Kriterien unterlegen sei, z. B. hinsichtlich der Rate von Schwangerschaften und Schwangerschaftskomplikationen. Tatsächlich scheint die Rolle der UAE bei Frauen mit Kinderwunsch nicht ausreichend geklärt [6,7]; dessen ungeachtet handelt es sich hierbei um ein minimalinvasives und uteruserhaltendes Verfahren, das zur Behandlung von Uterusmyomen etabliert ist [8]. Der Hinweis des AS, dass für die UAE bisher keine EBM-Ziffer und keine Nutzenbewertung durch den G-BA vorliegt, spielt für die Frage nach der Angemessenheit keine Rolle, solange das Verfahren grundsätzlich in der Versorgung verfügbar ist – nämlich in diesem Fall als stationär erbringbare Leistung.

Vor diesem Hintergrund werden im Rahmen der Potenzialbewertung sowohl die Myomektomie als auch die UAE als angemessene Vergleichsinterventionen für MRgFUS-TUF betrachtet.

Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen

Den Ausführungen des AS wird weitgehend gefolgt. Patientenrelevante Endpunkte ergaben sich aus einer expliziten Nennung des AS sowie aus der Beschreibung der MRgFUS-TUF als „nicht-invasives, uterus- und fertilitätserhaltendes Verfahren“ (Abschnitt IV.1.1c).

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Symptomschwere
- Unerwünschte Ereignisse
- Krankenhausverweildauer
- Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten
- Lebendgeburten

Darüber hinaus werden im Rahmen der Potenzialbewertung folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Reinterventionen
- Schmerzen, insbesondere postinterventionell

Diese Endpunkte lassen sich folgendermaßen gliedern:

- Die Mehrzahl der Endpunkte bezieht sich auf die **Invasivität der Methode** und beschreibt sich daraus ergebende Konsequenzen. Die geringere Invasivität einer Methode sollte mit einer geringeren Krankenhausverweildauer, geringeren Zeit bis zur Rückkehr zu normalen

Aktivitäten, geringeren postinterventionellen Schmerzen sowie geringeren unerwünschten Ereignissen einhergehen.

- Dagegen erfassen die Endpunkte Symptomschwere, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Reintervention den Themenbereich der **Symptomatik und Lebensqualität**.
- Der Endpunkt Lebendgeburten wird unter **Weiteres** geführt.

Für ein Potenzial der Methode MRgFUS-TUF ist es notwendig, dass sie grundsätzlich wirksam ist hinsichtlich Symptomschwere oder gesundheitsbezogener Lebensqualität, das heißt im Vergleich zu einer Placebo- oder Nichtbehandlung. Wenn dies nicht gezeigt ist, kann sich ein Potenzial allein aufgrund von Vorteilen durch eine geringere Invasivität nicht ergeben.

Das vom AS darüber hinaus erwähnte NPV ist dagegen, wie auch vom AS selber herausgestellt, als „technischer Erfolgsfaktor“ und damit nicht als patientenrelevanter Endpunkt zu interpretieren. Die vom AS vorgeschlagene gesundheitsökonomische Bewertung wird ebenfalls nicht berücksichtigt, weil es sich hierbei nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt.

2.2 Bibliografische Literaturrecherche

2.2.1 Darlegung des Antragstellers

Zur Identifizierung von relevanten Studien war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert. Diese wurde vom AS durchgeführt. Zudem hat er zur Identifizierung von relevanten Studien eine zusätzliche Literaturrecherche zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen und Patienten, die mit der Behandlungsmethode MRgFUS-TUF behandelt wurden, durchgeführt.

2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Bibliografische Literaturrecherche zur Behandlungsmethode

Die bibliografische Literaturrecherche ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Es ergeben sich jedoch inhaltliche Kritikpunkte an der Studienselektion, die unter 2.4.2 erläutert werden.

Bibliografische Literaturrecherche zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die bibliografische Literaturrecherche zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patientinnen ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen, da sie nicht den Anforderungen genügt, die in der Antragsvorlage beschrieben sind. So hat der AS keine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken der Cochrane Library durchgeführt.

Weiterhin ist fraglich, ob die Suchstrategie in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Der AS hat mit seinem Suchblock zur Lebensqualität die Suche stark eingeschränkt, was zu einer verringerten Sensitivität geführt hat.

2.3 Suche in Studienregistern

2.3.1 Darlegung des Antragstellers

Zur Identifizierung von relevanten Studien war eine Recherche in Studienregistern gefordert. Diese wurde vom AS zur Behandlungsmethode durchgeführt.

2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Suche in Studienregistern

Die Suche in Studienregistern ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Es ergeben sich jedoch Kritikpunkte an der Dokumentation der Studienselektion, die unter 2.4.2 erläutert werden.

2.4 Studienliste

2.4.1 Darlegung des Antragstellers

Die Angaben des AS zur Studienliste sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Der AS führt in der Tabelle „Liste der gefundenen Studien“ in Abschnitt IV.1.4 41 Einträge zu abgeschlossenen Studien auf. Der AS weist darauf hin, dass Überlappungen der Patientenkollektive nicht ausgeschlossen werden können.

Da lediglich zu einem Teil der Tabelleneinträge zu „abgeschlossenen Studien“ Vollpublikationen (d. h. Publikationen, die Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen enthalten und eine Bewertung der Studie ermöglichen) mitgeliefert wurden, werden die Einträge im Folgenden danach unterteilt dargestellt.

„Abgeschlossene Studien“ mit Vollpublikation im Antrag

Insgesamt benennt der AS 29 Publikationen. 4 der 29 Publikationen beschreiben die Ergebnisse vergleichender Studien.

In der Publikation **Taran 2009** [9] wurden gemäß AS 109 Patientinnen mit symptomatischem Uterus myomatosus eingeschlossen und die Studienarme MRgFUS-TUF und Hysterektomie verglichen. Der AS benennt als erhobene Endpunkte unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Arbeitsausfall (Abschnitt IV.1.4). Der AS stuft die Publikation als nicht-randomisierte kontrollierte Studie der Evidenzstufe IIb ein (Abschnitt IV.1.4). Auf Basis des Studiendesigns bewertet er die Ergebnissicherheit als „sehr gering“, weist aber darauf hin, dass die Studie methodische Probleme aufweist, die das Verzerrungspotenzial weiter erhöhen (Abschnitt IV.1.7).

In der Publikation **Froeling 2013a** [10] wurden laut AS die Methoden MRgFUS-TUF und UAE anhand 80 Patientinnen mit symptomatischem Uterus myomatosus verglichen. Gemäß AS wurden im Rahmen dieser Studie die Endpunkte Symptomschwere, gesundheitsbezogene Lebensqualität, NPV, Schwangerschaften, Geburten sowie die Reinterventionsrate erhoben (Abschnitt IV.1.4). Der AS stuft die Publikation als retrospektiv vergleichende Studie der Evidenzstufe III ein. Auf Basis des Studiendesigns bewertet er die Ergebnissicherheit als „sehr gering“, weist aber darauf hin, dass die Studie methodische Probleme aufweist, die das Verzerrungspotenzial weiter erhöhen (Abschnitt IV.1.7; siehe auch Abschnitt 2.4.2).

Die Publikation **Froeling 2013b** [11] verglich laut AS die Methoden MRgFUS-TUF und UAE anhand 77 Patientinnen mit symptomatischem Uterus myomatosus. Als Endpunkte dieser Studie benennt der AS Symptomschwere, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Reinterventionsrate (Abschnitt IV.1.4). Der AS stuft die Publikation als retrospektiv vergleichende Studie der Evidenzstufe III ein. Auf Basis des Studiendesigns bewertet er die Ergebnissicherheit als „sehr gering“, weist aber darauf hin, dass die Studie methodische Probleme aufweist, die das Verzerrungspotenzial weiter erhöhen (Abschnitt IV.1.7; siehe auch Abschnitt 2.4.2).

Die Publikation **Fennesy 2011** [12] schloss laut Angaben des AS 197 Patientinnen mit symptomatischem Uterus myomatosus ein und verglich die Methoden MRgFUS-TUF, UAE und Hysterektomie. Laut AS wurden in dieser Studie gesundheitliche Nutzwerte anhand der TTO- (time trade-off) und WTO-(waiting trade-off) Methode als Endpunkte erhoben (Abschnitt IV.1.4). Der AS stuft die Publikation als retrospektiv vergleichende Studie der Evidenzstufe III, jedoch nicht deren Ergebnissicherheit ein (Abschnitte IV.1.4 und IV.1.7).

Neben den vergleichenden Studien führt der AS 25 Publikationen zu **einarmigen Studien** an.

Die Zahl der jeweils untersuchten Patientinnen lag laut AS zwischen 18 und 287. Als Zeitraum der Studiendurchführung gibt der AS als frühesten Beginn das Jahr 2003 und als spätestes Ende das Jahr 2012 an. Bei einigen Studien werden allerdings keine Angaben zum Zeitraum der Studiendurchführung gemacht. Die Durchführung erfolgte laut AS in Zentren in Indien, USA, Japan, Großbritannien, Deutschland, Israel, den Niederlanden, Frankreich, Korea, China und Australien. Die laut AS in diesen Publikationen berichteten Endpunkte umfassen Symptomschwere, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Patientenzufriedenheit, NPV, Myomvolumen, unerwünschte Ereignisse, Reinterventionsrate, Schmerzen, Schwangerschaft / Lebendgeburten, Ultraschallparameter, Anzahl der Sonifikationen, sowie Dauer des stationären Aufenthaltes, der Behandlung und des Verfahrens. Der AS ordnet die Studien der Evidenzstufe IV zu und schätzt ihre Ergebnissicherheit als „minimal“ ein (Abschnitte IV.1.4 und IV.1.7).

„Abgeschlossene Studien“ ohne Vollpublikation im Antrag

Darüber hinaus führt der AS als Ergebnis seiner Suche in Studienregistern 12 Registereinträge zu abgeschlossenen Studien an. Allerdings sind für diese Einträge keine Ergebnisse im Abschnitt IV.1.5 extrahiert.

„Laufende Studien“

Weiterhin gibt der AS 6 laufende Studien an. 2 dieser Studien sind RCTs:

Die **FIRSTT-Studie** (NCT00995878) ist laut AS eine multizentrische Studie zum Vergleich der Methoden MRgFUS-TUF und UAE. Gemäß AS werden im Rahmen dieser Studie die Endpunkte Symptomschwere, unerwünschte Ereignisse und biologische Prädiktoren (wie bspw. Blutwerte) erhoben. Die Studie wird laut AS der Evidenzstufe Ib zugeordnet (Abschnitt IV.1.4).

Die **SOFIA-Studie** (NCT01504308) vergleicht laut AS die Methode MRgFUS-TUF mit einer Placebo-Behandlung. Als Endpunkte dieser Studie benennt der AS Symptomschwere, Menstruationsblutverlust, Rückkehr zu täglichen Aktivitäten und alternative interventionelle Behandlungen. Der AS stuft die Studie als doppelt verblindeter RCT der Evidenzstufe Ib ein (Abschnitt IV.1.4).

Die restlichen 4 laufenden Studien sind laut AS **einarmige Studien** (NCT01588899, NCT01285960, JPRN-UMIN000007542 [Japan Primary Registries Network], NTR4189 [Netherlands Trial Registry]): Die laut AS in diesen Studien erfassten Endpunkte umfassen Symptomschwere, Myomvolumen, unerwünschte Ereignisse, Beinschmerzen und anhaltende Neuropathien sowie die „Durchführbarkeit der Behandlung mit dem ‚Direct Skin Cooling Device‘“ (Abschnitt IV.1.4). Gemäß AS sind die Studien der Evidenzstufe IV zuzuordnen (Abschnitt IV.1.4).

„Geplante Studien“

Der AS führt eine geplante Studie an, die nicht durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurde.

Die **Relief-Registerstudie** (REgistry for Leiomyoma: International Efficacy of Focused Ultrasound)² ist laut AS eine einarmige, prospektive Studie an 30 Studienzentren.

Als Endpunkte benennt der AS Symptomschwere, Notwendigkeit weiterer Behandlung, Patientenzufriedenheit, Rückkehr zu Arbeit und normalem Leben, Geburten sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der AS ordnet die Studie der Evidenzstufe IV zu (Abschnitt IV.1.4).

² Der AS verweist in Abschnitt III.1f auf die Website <http://www.fusfoundation.org/news/129-press-room/454-launch-of-multicenter-relief-registry-to-collect-data-on-mr-guided-focused-ultrasound-treatment-for-uterine-fibroids?highlight=WyJyZWxpZWYiXQ>.

„Abgebrochene Studien“

2 Studien werden vom AS als abgebrochene Studien identifiziert.

Die Studie **NCT00730886** ist eine multizentrische Studie zum Vergleich der Methoden MRgFUS-TUF und Myomektomie. Gemäß AS war im Rahmen dieser Studie eine Erhebung der Endpunkte Schwangerschaft, Lebendgeburten, Geburten zum Geburtstermin, Zeit bis Empfängnis, Fehlgeburten, Kaiserschnitttrate, Lebensqualität, depressive Symptome und Krankheitskosten geplant. Die Studie entspricht laut AS als RCT der Evidenzstufe Ib (Abschnitt IV.1.4).

Die Studie **NCT01328067** verglich laut AS die Methode MRgFUS-TUF mit der Methode Myomektomie. Als Endpunkte dieser Studie waren dem AS zufolge Lebensqualität, Sicherheit und Wirksamkeit der Methode, Schmerzen, Änderungen der Blutungen sowie Zeit bis zur Genesung geplant. Gemäß AS entspricht die Studie als RCT der Evidenzstufe Ib (Abschnitt IV.1.4).

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Studienpool

Die Informationsbeschaffung des AS ist nicht geeignet die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Diese Schlussfolgerung bezieht sich vornehmlich auf die inhaltlichen Kritikpunkte an der Studienelektion und deren Folgen:

In den Recherchen in bibliografischen Datenbanken zur Behandlungsmethode und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wendet der AS bei der Selektion der Treffer anscheinend unterschiedliche Selektionskriterien in beiden Recherchen an. Ansonsten hätten die 13 vom AS als relevant identifizierten Studien zur Lebensqualität schon bei der Studienelektion zur Behandlungsmethode vollständig identifiziert werden müssen. Das genaue Vorgehen bei der Studienelektion bleibt allerdings anhand der Angaben im Antrag unklar. Außerdem ist anhand der Angaben im Antrag nicht nachvollziehbar, warum der AS eine separate Recherche nur zur Lebensqualität durchführt, nicht jedoch zu anderen patientenrelevanten Endpunkten. Somit ist nicht auszuschließen, dass Studien zu anderen patientenrelevanten Endpunkten durch die Informationsbeschaffung systematisch nicht erfasst wurden. Dies stellt den Selektionsprozess insgesamt in Frage.

Aufgrund der unterschiedlichen Ausschlusskriterien in beiden Recherchen ist eine Bewertung der Studienelektion und deren Folgen für die Suche in Studienregistern nicht möglich. Unklar bleibt, welche Ausschlusskriterien für die Studienelektion der Suche in Studienregistern angewendet wurden.

Bei den Einträgen des AS in die Studienliste bestehen offensichtlich zum Teil deutliche Überlappungen der jeweiligen Patientenkollektive. So handelt es sich anscheinend bei den Zeileneinträgen Taran 2009 [9], Hindley 2004 [13] und Stewart 2006 [14] um dieselben mit MRgFUS-TUF behandelten Patientinnen.

Tabelle 1 liefert einen zusammenfassenden Überblick über die vom AS in Abschnitt IV.1.4 sowie IV.1.6 genannten Studien beziehungsweise Publikationen.

Tabelle 1: Übersicht über die vom AS eingereichten Studien bzw. Publikationen

Studie bzw. Publikation (Evidenzlevel)	Komparator	Kommentar
„Abgeschlossene Studien“ mit Vollpublikation		
1 nichtrandomisierte, prospektive Studie (IIb) Taran 2009 [9]	Hysterektomie	keine angemessene Vergleichsintervention
2 retrospektive vergleichende Studien (III) Froeling 2013 [10,11] Fennessy 2011 [12]	UAE UAE, Hysterektomie	
25 einarmige Verlaufsbeobachtungen (IV)	--	
„Abgeschlossene Studien“ ohne Vollpublikation		
1 RCT (Ib) NCT01377519, PROMISE-Studie	Placebo-Behandlung	keine Vollpublikation zu Ergebnissen eingereicht
11 einarmige Verlaufsbeobachtungen (IV)	--	
„Laufende Studien“		
2 RCTs (Ib) NCT00995878, FIRSTT-Studie NCT01504308, SOFIA-Studie	UAE Placebo-Behandlung	keine Vollpublikation zu Ergebnissen eingereicht
4 einarmige Verlaufsbeobachtungen (IV)	--	
„Geplante Studien“		
1 einarmige Verlaufsbeobachtung (IV)	--	keine Vollpublikation zu Ergebnissen eingereicht
„Abgebrochene Studien“		
2 RCTs (Ib) NCT00730886 NCT01328067	Myomektomie Myomektomie	keine Vollpublikation zu Ergebnissen eingereicht
„Weitere aussagekräftige Unterlagen“		
NICE: Interventional Procedure Guidance 413		
AS: Antragsteller; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UAE: Uterusarterienembolisation		

„Abgeschlossene Studien“ mit Vollpublikation im Antrag

Von 29 eingeschlossenen Publikationen berichten 4 Publikationen (zu 3 Studien) Vergleiche der MRgFUS-TUF mit anderen Behandlungsmethoden.

Die Publikation **Taran 2009** [9] berichtet Ergebnisse zum Vergleich von 109 Patientinnen, die mit MRgFUS-TUF behandelt wurden, mit 83 Patientinnen, die sich einer Hysterektomie unterzogen. Der Einschätzung des AS, dass es sich um eine nichtrandomisierte Studie der Evidenzstufe IIb handelt, wird gefolgt.

Diese Studie kann allerdings aufgrund des gewählten Vergleichs (Hysterektomie) keine Erkenntnisse zu der Frage liefern, inwiefern durch die Anwendung der MRgFUS-TUF ein anderer Nutzen zu erwarten ist im Vergleich zu einer angemessenen Vergleichsintervention. Aus diesem Grund wird sie im Rahmen der Potenzialbewertung als einarmige Verlaufsbeobachtung mit minimaler Ergebnissicherheit behandelt.

Die Publikationen **Froeling 2013a** [10] und **Froeling 2013b** [11] zur Studie **Froeling 2013** berichten Ergebnisse zum Vergleich der Methoden MRgFUS-TUF und UAE bei Patientinnen, die zwischen 2002 und 2009 am Studienzentrum (Charité, Berlin) behandelt wurden. Eingeschlossen in die Analyse wurden prämenopausale Patientinnen über 18 Jahren, die den Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire (UFS-QoL) vor der Behandlung und zur Nacherhebung ausgefüllt hatten und sich einer MRT vor der Therapie unterzogen hatten. Um für die Behandlung mittels MRgFUS-TUF oder UAE infrage zu kommen, mussten die Frauen allgemeinen Kriterien genügen (beispielsweise keine MRT-Kontraindikationen, kein Verdacht auf bösartige Erkrankungen, keine Schwangerschaft und keine Absicht, in der Zukunft Kinder zu gebären) sowie weiteren spezifischen Kriterien in Hinblick auf die Durchführung einer MRgFUS-TUF und einer UAE. Bis auf wenige Ausnahmen erfolgte die Behandlung mit der Limitierung, nur bis zu 50 % beziehungsweise 150 cm³ des gesamten Myomvolumens zu behandeln. Die Wiederholung einer MRgFUS-TUF innerhalb von 12 Wochen wurde nicht als zusätzliche Behandlung betrachtet; erfolgte eine MRgFUS-TUF später als 12 Wochen nach initialer Behandlung, wurde diese als Therapieversagen und damit als Reintervention gewertet. Primärer Endpunkt der Studie war die Rate an Reinterventionen in beiden Gruppen. Als sekundäre Endpunkte waren Unterschiede zwischen UAE und MRgFUS-TUF im Symptom Severity Score (SSS) und Total Health Related Quality of Life Score (HRQL-Gesamtscore) des UFS-QoL definiert. Darüber hinaus wurden Komplikationen während der Behandlungen und Schwangerschaften sowie Lebendgeburten berichtet.

Die in Froeling 2013a präsentierten Daten zu SSS und HRQL-Gesamtscore wurden im Median 13,3 Monate nach der Behandlung erhoben; die Spannweite reichte von 2,5 bis 24 Monate. Die entsprechenden Daten in Froeling 2013b wurden im Median nach 61,9 Monaten (nach UAE) beziehungsweise 60,7 Monaten (nach MRgFUS-TUF) erhoben.

366 Frauen füllten vor der Behandlung den UFS-QoL aus. 309 Frauen unterzogen sich einer UAE, 57 einer MRgFUS-TUF. 245 Patientinnen, die sich einer UAE unterzogen, wären für eine MRgFUS-TUF nicht infrage gekommen und wurden deswegen aus der Studie ausgeschlossen. Insgesamt entsprachen damit 121 Patientinnen den Kriterien für den Studieneinschluss. Allerdings gingen für die erste Nacherhebung 41 und für die Langzeitnacherhebung 44 Patientinnen verloren. Die Publikationen enthalten die folgenden Angaben dazu, aus welchen Gruppen wie viele Patientinnen der Studie verloren gingen: Froeling 2013a: MRgFUS-TUF-Gruppe: n = 7, UAE-Gruppe: n = 34; Froeling 2013b: MRgFUS-TUF-Gruppe: n = 21, UAE-Gruppe: n = 23. Für die Auswertung standen damit 80 (Froeling 2013a) beziehungsweise 77 (Froeling 2013b) Patientinnen zur Verfügung. Zu SSS

und HRQL-Gesamtscore wurden jedoch nur diejenigen Frauen ausgewertet, die nicht zwischenzeitlich eine Reintervention erhalten hatten (ausgewertete Patientinnen in Froeling 2013a: MRgFUS-TUF-Gruppe: n = 35 [SSS] bzw. 34 [HRQL], UAE-Gruppe: n = 26 [SSS] bzw. 28 [HRQL]; ausgewertete Patientinnen in Froeling 2013b: MRgFUS-TUF-Gruppe: n = 12 [SSS] bzw. 11 [HRQL], UAE-Gruppe: n = 36 [SSS] bzw. 35 [HRQL]).

Die Patientinnen unterschieden sich hinsichtlich der aufgeführten demografischen Charakteristika bereits zur Baseline teilweise deutlich zwischen den beiden Gruppen (u. a. Alter: MRgFUS-TUF-Gruppe: Median = 36,2 Jahre [Spannweite: 29,2–41,0], UAE-Gruppe: Median = 42,7 Jahre [Spannweite: 33,6–52,2]; Myomvolumen: MRgFUS-TUF-Gruppe: Median = 53,2 cm³ [25.–75. Perzentil: 27,1–144,6]; UAE-Gruppe: Median = 173,1 cm³ [25.–75. Perzentil: 47,5–263,7]). Die hier aufgeführten Angaben stammen aus der Publikation Froeling 2013b; ähnliche Angaben finden sich in Froeling 2013a.

Der Zuordnung des AS zur Evidenzstufe III wird gefolgt, ebenso wie der Einschätzung des AS, dass die Studie nach ausschließlicher Maßgabe des Studiendesigns eine „sehr geringe“ Ergebnissicherheit aufweist. Wie auch der AS in Abschnitt IV.1.7 herausstellt, ist darüber hinaus jedoch die deutliche Verschiedenheit der Gruppen problematisch; außerdem wurden hohe Anteile von Patientinnen in der Auswertung nicht berücksichtigt. Deswegen wird die Ergebnissicherheit dieser Studie im Rahmen der Potenzialbewertung als „minimal“ bewertet.

Die Publikation **Fennessy 2011** [12] berichtet die Ergebnisse einer retrospektiven Studie zum Vergleich von konsekutiv eingeschlossenen Patientinnen, die zwischen 2004 und 2006 am Studienzentrum (Brigham and Women's Hospital, Boston, USA) mit einer Hysterektomie, UAE oder MRgFUS-TUF behandelt wurden. Zur Rekrutierung wurden die Frauen angeschrieben; die Datenerhebung erfolgte anhand eines einzigen Telefoninterviews. Die Studie diente zur Erhebung gesundheitlicher Nutzwerte. Dazu wurde mittels einer an den Fragebogen EQ-5D angelehnten visuellen Analogskala (VAS) die gesundheitsbezogene Lebensqualität retrospektiv vor und nach der Behandlung erfasst. Die übrigen erhobenen Maße (Time-Trade-Off-[TTO]-Assessments, Waiting-Trade-Off-[WTO]-Assessments) werden im Rahmen dieser Potenzialbewertung nicht als patientenrelevante Endpunkte betrachtet. Sie dienen vielmehr dazu, gesundheitsökonomische Bewertungen zu ermöglichen. Darüber hinaus wurde die VAS in dieser Studie explizit auch dazu eingesetzt, um die Validität der mittels der TTO-Methode erhobenen Präferenzen zu bestätigen.

Von insgesamt 397 angeschriebenen Frauen (Hysterektomie: 159, UAE: 141, MRgFUS-TUF: 97) absolvierten 197 Frauen (Hysterektomie: 62, UAE: 74, MRgFUS-TUF: 61) die Befragung. Zum Zeitpunkt der Befragung lag die Prozedur bei MRgFUS-TUF bereits im Durchschnitt 3,82 Jahre (SD: 0,69), bei UAE 1,77 Jahre (SD: 1,53) und bei Hysterektomie 1,95 Jahre (SD: 1,17) zurück. Diese Zeitspanne zwischen Behandlung und Befragung war für die Patientinnen der MRgFUS-TUF-Gruppe statistisch signifikant länger als für Patientinnen der UAE- oder Hysterektomie-Gruppe ($p < 0,005$).

Der Vergleich der MRgFUS-TUF mit der Hysterektomie ist für die Potenzialbewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.2.2).

Der Zuordnung des AS zur Evidenzstufe III wird gefolgt. Nach ausschließlicher Maßgabe des Studiendesigns ist die Ergebnissicherheit als „sehr gering“ zu bewerten. Allerdings schränkt darüber hinaus insbesondere der ungleiche zeitliche Abstand zwischen Behandlung und Befragung die Ergebnissicherheit weiter ein. Deswegen wird die Ergebnissicherheit dieser Studie im Rahmen der Potenzialbewertung als „minimal“ bewertet.

In **25 Publikationen** [3,13-36] werden Ergebnisse einarmiger Verlaufsbeobachtungen berichtet.

Zwischen den Publikationen bestehen Unterschiede in der Behandlung der Uterusmyome: Bei zahlreichen (zumeist US-amerikanischen) Studien erfolgte die Behandlung entsprechend den jeweils gültigen Vorschriften der FDA zur Methode MRgFUS-TUF: Diese sahen unter anderem vor, in einer Therapiesitzung von maximal 3 Stunden Dauer bis zu 50 % beziehungsweise 150 cm³ des gesamten Myomvolumens zu behandeln. Andere Studien unterlagen diesen Einschränkungen nicht und konnten dementsprechend einen höheren Volumenanteil der Uterusmyome abladieren.

Der Einschätzung des AS, dass es sich bei den einarmigen Verlaufsbeobachtungen um Studien der Evidenzstufe IV handelt, wird gefolgt, ebenso wie der Einschätzung, dass Aussagen auf der Basis solcher einarmigen Verlaufsbeobachtungen eine minimale Ergebnissicherheit aufweisen. Da darüber hinaus Ergebnisse zu Vorher-Nachher-Veränderungen aus einarmigen Verlaufsbeobachtungen nur durch den Vergleich mit Daten zum natürlichen Verlauf beziehungsweise einer Placebo-Behandlung oder zu entsprechenden Veränderungen unter einer Vergleichsintervention Aussagen zum Potenzial der Methode erlauben, werden diese Verlaufsbeobachtungen im Folgenden nur ergänzend herangezogen.

„Abgeschlossene Studien“ ohne Vollpublikation im Antrag

Von den 12 Registereinträgen, die der AS angibt als abgeschlossene Studien, ohne jedoch Vollpublikationen beizulegen oder Ergebnisse in Abschnitt IV.1.5 darzustellen, handelt es sich bei einer Studie um einen RCT, bei 11 um einarmige Verlaufsbeobachtungen.

Die **PROMISe-Studie (NCT01377519 [37])** untersucht in einem randomisierten, doppelt verblindeten Studiendesign den Vergleich von MRgFUS-TUF mit einer Placebo-Behandlung. In die Studie sollten 20 prämenopausale Frauen mit symptomatischen Uterusmyomen, die keinen Wunsch nach zukünftiger Fertilität haben, eingeschlossen und in einem 2:1-Verhältnis auf die aktive Behandlung und die Placebo-Behandlung zugeteilt werden. Nach 3 Monaten sollte die Verblindung aufgehoben und den Frauen in der Placebo-Gruppe eine MRgFUS-TUF-Behandlung angeboten werden. Als Endpunkte sollten Änderung von Baseline zu 1 und 3 Monate nach Behandlung in Myom-Symptomatik, Lebensqualität, Myomgröße gemessen anhand MRT und Hämatokrit-Werte erfasst werden. Laut Änderungshistorie auf

ClinicalTrials.gov wurde am 15.01.2014 der Status von „active, not recruiting“ auf „completed“ geändert. Sponsor der Studie war die University of California, San Francisco.

Der Einschätzung des AS, dass es sich bei dem RCT um eine Studie der Evidenzstufe Ib handelt und dass die einarmigen Verlaufsbeobachtungen der Evidenzstufe IV zuzuordnen sind, wird gefolgt. Die Ergebnissicherheit auf Studien- beziehungsweise Endpunktebene lässt sich ohne Vollpublikationen nicht abschließend beurteilen.

Da dem Antrag weder zu dieser randomisierten Studie noch zu den **einarmigen Verlaufsbeobachtungen** Vollpublikationen beigelegt waren, konnten diese für die Bewertung des Potenzials keine Erkenntnisse liefern.

„Laufende Studien“

Von den 6 Registereinträgen zu laufenden Studien, die der AS angibt, handelt es sich bei 2 Studien um RCTs und bei 4 um einarmige Verlaufsbeobachtungen.

Die randomisierte **FIRSTT-Studie (NCT00995878 [38])** vergleicht in einem offenen Studiendesign die MRgFUS-TUF mit einer UAE bei prämenopausalen Frauen, die nicht aktiv versuchen, schwanger zu werden. Es sollen 180 Frauen in verschiedenen Zentren in den USA rekrutiert und 36 Monate lang nachbeobachtet werden in Hinblick auf Symptomatik, unerwünschte Ereignisse und biologische Faktoren, die die Ergebnisse vorhersagen können. Als geplanter Studienabschluss ist Dezember 2015 angegeben. Derzeit läuft noch die Rekrutierung von Patientinnen (letzte Verifizierung dieses Status erfolgte im April 2014). Sponsor der Studie ist die Mayo Clinic, USA.

Die randomisierte **SOFIA-Studie (NCT01504308 [39])** vergleicht in einem doppelt verblindeten Studiendesign die MRgFUS-TUF mit einer Placebo-Behandlung bei prä- oder perimenopausalen Frauen. Das Ziel der Studie ist es festzustellen, ob die MRgFUS-TUF wirksam ist in der Behandlung von Uterusmyomen. Es sollen 224 Frauen in verschiedenen Zentren in den USA, Kanada und Korea rekrutiert und 12 Monate lang nachbeobachtet werden. Endpunkte sind alternative interventionelle Behandlung³, Menstruationsblutverlust, Rückkehr zu normalen Aktivitäten und Symptomschwere. Über die Einschlusskriterien hinaus, die der AS in der Tabelle in Abschnitt IV.1.4 angibt, werden in die Studie laut Registereintrag solche Patientinnen ausgeschlossen, die einen Wunsch nach einer zukünftigen Schwangerschaft haben („Desire for future pregnancy“). Als letzter Datenerhebungszeitpunkt ist April 2014 angegeben (geplanter Studienabschluss: April 2016). Derzeit läuft noch die Rekrutierung von Patientinnen (letzte Verifizierung dieses Status erfolgte im Februar 2014). Sponsor der Studie ist der Medizinproduktehersteller Philips Healthcare; sie soll die Grundlage für die Zulassung durch die FDA in den USA darstellen [40].

³ Als alternative interventionelle Behandlung gilt Hysterektomie, Myomektomie, UAE, endometriale Ablation und Resektion oder (mit bestimmten Ausnahmen) eine weitere MRgFUS-TUF-Behandlung.

Der Einschätzung des AS, dass es sich bei den beiden laufenden RCTs um Studien der Evidenzstufe Ib handelt, wird gefolgt. Die Ergebnissicherheit auf Studien- beziehungsweise Endpunktebene lässt sich abschließend erst anhand der Vollpublikationen dieser Studien beurteilen.

Angaben zu den 4 einarmigen Verlaufsbeobachtungen werden in Tabelle 2 näher dargestellt.

Tabelle 2: Übersicht über laufende einarmige Verlaufsbeobachtungen

Registereintrag	Studienzentrum	Angestrebte Patientenzahl	Geplanter Studienabschluss	Sponsor
NCT01588899 [41]	China	100	Juni 2014	Philips Healthcare
NCT01285960 [42]	USA	106	Dezember 2014	InSightec
JPRN-UMIN000007542 [43]	Japan	120	Keine Angaben	University of Tokushima
NTR4189 [44]	Niederlande	8	September 2014	University Medical Center Utrecht und Philips Medical Systems MR Finland

Der Einschätzung des AS, dass es sich bei den diesen einarmigen Verlaufsbeobachtungen um Studien der Evidenzstufe IV handelt, wird gefolgt. Die Ergebnissicherheit auf Studien- beziehungsweise Endpunktebene lässt sich abschließend erst anhand der Vollpublikationen dieser Studien beurteilen.

Da für diese Studien keine Ergebnisse vorliegen, konnten sie für die Bewertung des Potenzials keine Erkenntnisse liefern.

„Geplante Studien“

Der AS führt als geplante Studie, die nicht durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurde, die „Relief-Registerstudie“. Es bleibt unklar, warum sie als geplante und nicht als laufende Studie beschrieben wird: In Abschnitt III.1f beschreibt der AS, dass die Studie Ende 2013 gestartet sei. Über einen Zeitraum von 3 Jahren sollen Daten von 1000 Patientinnen aus 30 internationalen Studienzentren (einschließlich Deutschland) zu den primären Endpunkten Veränderung der Symptomschwere, Notwendigkeit alternativer Interventionen, Sicherheit (unerwünschte Ereignisse), den sekundären Endpunkten Behandlungszufriedenheit sowie Rückkehr zur Arbeit / normalen Aktivitäten und den explorativen Endpunkten „Medical resources utilization“, Endpunkte zu Schwangerschaft und allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben werden [45].

Der Einschätzung des AS, dass es sich bei dieser Registerstudie um eine einarmige Verlaufsbeobachtung der Evidenzstufe IV handelt, wird gefolgt. Die Ergebnissicherheit auf Studien- beziehungsweise Endpunktebene lässt sich abschließend erst anhand der Vollpublikationen dieser Studie beurteilen.

Da für diese Studie keine Ergebnisse vorliegen, konnte sie für die Bewertung des Potenzials keine Erkenntnisse liefern.

„Abgebrochene Studien“

Die 2 vom AS als abgebrochen identifizierten Studien untersuchten in einem randomisierten Design den Vergleich der Methoden MRgFUS-TUF und Myomektomie.

Die Studie **NCT00730886** [46] zielte explizit auf Frauen ab, die an unerklärter Infertilität litten und eine Schwangerschaft anstrebten. Primärer Endpunkt waren Lebendgeburten; als sekundäre Endpunkte sollten diverse weitere Endpunkte zu Schwangerschaftsergebnissen sowie Lebensqualität etc. erhoben werden. Die Studie wurde allerdings bei einem Rekrutierungsstand von 2 Frauen abgebrochen. Sponsor der Studie war der Medizinproduktehersteller InSightec.

In der Studie **NCT01328067** [47] war der Wunsch nach zukünftiger Schwangerschaft zumindest kein Ausschlusskriterium. Hier sollten Frauen über 36 Monate nachbeobachtet werden in Hinblick auf unerwünschte Ereignisse, alternative Behandlungen für die Myomsymptomatik, Lebensqualität, Schmerzen, Blutungen und Genesungszeit. Aus dem Registereintrag geht nicht hervor, ob oder wie viele Patientinnen rekrutiert wurden. Laut Änderungshistorie wurde der Status der Studie im April 2012 von „Not yet recruiting“ auf „Terminated“ geändert.

Der Einschätzung des AS, dass es sich bei den beiden abgebrochenen RCTs um Studien der Evidenzstufe Ib handelt, wird gefolgt. Eine Einschätzung der Ergebnissicherheit erübrigt sich, da die Studien ohne Ergebnisse vorzeitig abgebrochen wurden.

Da für diese Studien keine Ergebnisse vorliegen, konnten sie für die Bewertung des Potenzials keine Erkenntnisse liefern.

2.5 Bisherige Ergebnisse der Studien

2.5.1 Darlegung des Antragstellers

Der AS stellt in Abschnitt IV.1.5 des Antrags Ergebnisse zu den Endpunkten gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptomschwere, gesundheitliche Nutzwerte, Schmerzen, NPV und Ablationsvolumen dar. Für die Potenzialbewertung werden im Folgenden von den vom AS dargestellten Ergebnissen nur die Endpunkte berücksichtigt, die als patientenrelevante Endpunkte betrachtet werden (siehe Abschnitt 2.1.2), nicht jedoch die vom AS berichteten Ergebnisse zu NPV und Ablationsvolumen als „technische Erfolgsfaktoren“ wie auch gesundheitliche Nutzwerte. Die Ergebnisdarstellung folgt der in Abschnitt 2.1.2 angeführten thematischen Gliederung.

Im Folgenden werden zur Darstellung bevorzugt Ergebnisse vergleichender Studien herangezogen, auch wenn diese Studien des Evidenzlevels III im vorliegenden Fall ebenso

wie die vorhandenen Studien des Evidenzlevels IV (einarmige Verlaufsbeobachtungen) eine nur minimale Ergebnissicherheit bieten.

Von den 3 vergleichenden abgeschlossenen Studien mit Vollpublikation (Fennessy 2011 [12], Froeling 2013 mit den zugehörigen Publikationen Froeling 2013a [10] und Froeling 2013b [11] sowie Taran 2009 [9]) kann die Studie Taran 2009 aufgrund des gewählten Komparators (Hysterektomie) keine Erkenntnisse in Hinblick auf die Frage liefern, inwiefern durch die Anwendung der MRgFUS-TUF ein anderer Nutzen zu erwarten sei im Vergleich zu einer angemessenen Vergleichsintervention (vgl. Abschnitt 2.4.2). Deswegen werden im Folgenden die vom AS berichteten Ergebnisse bevorzugt aus den Studien Froeling 2013 und Fennessy 2011 dargestellt. Aus der Studie Taran 2009 werden die Ergebnisse zur MRgFUS-TUF gemeinsam mit den einarmigen Verlaufsbeobachtungen betrachtet.

Endpunkte zur Invasivität der Methode

Zu den Endpunkten Krankenhausverweildauer, Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten und unerwünschte Ereignisse stellt der AS keine Daten in der maßgeblichen Tabelle (Abschnitt IV.1.5) dar. Zum Endpunkt Schmerzen (insbesondere postinterventionell) werden Ergebnisse aus der Studie Voogt 2012 dargestellt (siehe hierzu aber Abschnitt 2.5.2).

Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

„Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Den Angaben des AS zufolge wird der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in 2 vergleichenden Studien mit relevanter Vergleichsintervention erhoben (Froeling 2013a, Froeling 2013b: HRQL-Gesamtscore des UFS-QoL; Fennessy 2011: VAS).

Bei diesen Studien zeigte sich gemäß AS eine statistisch signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über die Zeit: Bei Froeling 2013a berichteten Patientinnen mit einer MRgFUS-TUF Behandlung einen Anstieg des HRQL-Gesamtscores um 12,9 Skalenpunkte (Median) nach 13 Monaten ($p < 0,001$), bei Froeling 2013b einen Anstieg um 26,7 Skalenpunkte (Median) nach 61 Monaten ($p = 0,006$).⁴ Mittels der visuellen Analogskala ermittelte Fennessy 2011 eine statistisch signifikante Veränderung von 0,103 Skalenpunkten (arithmetisches Mittel) nach 3,8 Jahren ($p < 0,001$).⁵

Des Weiteren zeigte sich in den Studien Froeling 2013a und Froeling 2013b nach Angaben des AS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen MRgFUS-TUF und UAE zu Ungunsten von MRgFUS-TUF: Patientinnen der Methode UAE berichteten nach der Behandlung über einen höheren HRQL-Gesamtscore (Median) als Patientinnen der Methode

⁴ Wertebereich des HRQL-Gesamtscores der UFS-QoL liegt zwischen 0 und 100; höhere Werte indizieren eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität.

⁵ Wertebereich der VAS liegt zwischen 0 und 1; höhere Werte indizieren eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität.

MRgFUS-TUF (Froeling 2013a: UAE = 93,1 vs. MRgFUS-TUF = 82,8 [p = 0,032]; Froeling 2013b: UAE = 100 vs. MRgFUS-TUF = 87,9 [p = 0,049]).

Ferner stellt der AS in Abschnitt IV.1.5 Daten aus einarmigen Verlaufsbeobachtungen zu Vorher-Nachher-Vergleichen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar. Aus der einschlägigen Tabelle in Abschnitt IV.1.5 gehen hierbei Veränderungen im HRQL-Gesamtscore des UFS-QoL nach 1 bis 36 Monaten zwischen 4,2 und 39,8 Skalenpunkten hervor (Kamp 2013, Kim, 2011, Harding 2008, Stewart 2006 & Ikin 2013; eigene Berechnungen). Veränderungen der Subskala psychisches Wohlbefinden des SF-36 Gesundheitsfragebogens reichten nach 1 bis 6 Monaten von 8,8 bis 13,3 Skalenpunkten⁶ (Taran 2009, Harding 2008 & Stewart 2006; eigene Berechnungen).

„Symptomschwere“

Der Endpunkt Symptomschwere wird laut AS in 2 Publikationen zum Vergleich MRgFUS-TUF versus UAE mittels SSS des UFS-QoL erfasst (Froeling 2013a, Froeling 2013b).

In beiden Publikationen zeigte sich nach Angaben des AS eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptomschwere nach Behandlung mit der Methode MRgFUS-TUF: Bei Froeling 2013a lag 13 Monate (Median) nach der Behandlung der Median des SSS um 9,4 Skalenpunkte niedriger als vor der Behandlung (p = 0,002).⁷ Bei Froeling 2013b und einem Beobachtungszeitraum von 61 Monaten (Median) lag der Median um 15,6 Skalenpunkte niedriger als vor der Behandlung (p = 0,008).

Zusätzlich führt der AS noch den statistischen Vergleich zwischen den Methoden MRgFUS-TUF und UAE an: Für Froeling 2013a berichtet er keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen nach den Behandlungen (p = 0,061; der numerische Unterschied lag bei 10,9 Skalenpunkten zu Ungunsten der MRgFUS-TUF). Bei Froeling 2013b zeigte sich indes gemäß Datenextraktion des AS nach den Behandlungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zu Ungunsten von MRgFUS-TUF: Patientinnen der Methode UAE berichteten über geringere Symptomschwere als Patientinnen der Methode MRgFUS-TUF (Median UAE = 6,3 vs. Median MRgFUS-TUF = 26,6 [p = 0,019]).

Des Weiteren berichtet der AS in der Tabelle des Abschnitts IV.1.5 Daten aus einarmigen Verlaufsbeobachtungen zu Vorher-Nachher-Vergleichen des Endpunkts Symptomschwere. Die mittleren Veränderungen der Symptomschwere gemessen mit dem SSS des UFS-QoL in einem Zeitraum von 1 bis zu 36 Monate betragen zwischen 6,1 und 47,8 Skalenpunkten (Kamp 2013, Kim 2011, Yoon 2013, Dobrotwir 2012, Harding 2008, Fennessy 2007, Desai

⁶ Wertebereich der Skala „psychisches Wohlbefinden“ des SF-36 Gesundheitsfragebogens liegt zwischen 0 und 100; höhere Werte indizieren ein höheres psychisches Wohlbefinden.

⁷ Wertebereich der SSS der UFS-QoL liegt zwischen 0 und 100; höhere Werte indizieren eine höhere Symptomschwere.

2012, Funaki 2009, Kim 2012, Trumm 2013, Stewart 2006, Ikink 2013, Park 2014, Ruhnke 2013 & Hindley 2004; eigene Berechnungen).

2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Endpunkte in Zusammenhang zur Invasivität

Zwar erklärt der AS in Abschnitt II.2, dass die MRgFUS-TUF in der Regel ohne stationären Aufenthalt erfolgen könne und eine Rückkehr zu normalen Aktivitäten „innerhalb von 1-2 Tagen“ erlaube, während die Myomektomie im Mittel eine Krankenhausverweildauer von 3,8 Tagen nach sich ziehe. Jedoch präsentiert der AS zu keinem der Endpunkte, die mit der Invasivität der Methode in Zusammenhang stehen (postinterventionelle Schmerzen, Krankenhausverweildauer, Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten und unerwünschte Ereignisse), Daten im Antrag, die einen Vergleich mit Myomektomie oder UAE ermöglichen.

Zwar weisen unerwünschte Ereignisse eine inhaltliche Überschneidung mit Behandlungskomplikationen auf, welche in den Publikationen Froeling 2013a und Froeling 2013b berichtet werden (jeweils 0 Ereignisse in beiden Gruppen). Allerdings fehlt diesen Publikationen eine Beschreibung, was unter Behandlungskomplikationen verstanden wird und wie dieser Endpunkt operationalisiert wird.

Laut Angaben des AS in Abschnitt IV.1.4 enthalten zwar die eingereichten einarmigen Verlaufsbeobachtungen beziehungsweise die vergleichende Studie Taran 2009 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen und zumindest vereinzelte Ergebnisse zu postinterventionellen Schmerzen, Krankenhausverweildauer und Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten. So gibt beispielsweise Taran 2009 an, dass 8 % der Patientinnen des MRgFUS-TUF Studienarms schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach einer Behandlung berichten. Aufgrund des gewählten Komparators Hysterektomie bieten aber die Studie Taran 2009 wie auch die weiteren aufgeführten einarmigen Verlaufsbeobachtungen keine Erkenntnisse in Hinblick auf die Frage, inwiefern MRgFUS-TUF weniger invasiv ist im Vergleich zu einer angemessenen Vergleichsintervention. Für einen solchen Vergleich wurden keine Daten – auch nicht aus anderen einarmigen Verlaufsbeobachtungen – vorgelegt. Der allgemeine Verweis des AS auf die InEK-Daten (siehe Abschnitt II.2) ist in diesem Zusammenhang ebenfalls unzureichend.

Auch wenn es grundsätzlich vorstellbar ist, dass allein das nichtinvasive Wirkprinzip einer neuen Behandlungsmethode (in Kombination mit Daten zur Wirksamkeit, d. h. im Vergleich zu Placebo- oder Nichtbehandlung) ein Potenzial gemäß § 137e SGB V begründen kann, erscheint hier der Unterschied zwischen der beantragten Methode und den Vergleichsmethoden hinsichtlich ihrer Invasivität weder hinreichend deutlich noch hinreichend plausibel (z. B. in Bezug auf Anästhesie- und Analgesiemaßnahmen, die Katheterisierung der Harnblase und die grundsätzliche Möglichkeit bestimmter unerwünschter Ereignisse). Somit kann allein aufgrund des Wirkprinzips kein Potenzial gegenüber den bisherigen Vergleichsinterventionen abgeleitet werden.

Endpunkte in Zusammenhang zur Symptomatik und Lebensqualität

„Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

Wie im Antrag dargestellt, zeigt die Studie Froeling 2013 eine geringere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach MRgFUS-TUF im Vergleich zur UAE. Bei der Interpretation der von Froeling 2013 präsentierten Daten ist aber neben der Verschiedenheit der Gruppen zu Baseline problematisch, dass aus den Auswertungen zum Nacherhebungszeitpunkt die Patientinnen ausgeschlossen wurden, die zwischenzeitlich eine Reintervention benötigten (vgl. Abschnitt 2.4.2). Außerdem suggerieren Beschreibungen und Tabellenbeschriftungen beider Froeling-Publikationen, dass intraindividuelle Veränderungen bezüglich gesundheitsbezogener Lebensqualität zwischen den Methoden MRgFUS-TUF und UAE verglichen wurde. Stattdessen legen die dargestellten Werte in den Tabellen nahe, dass lediglich die Beobachtungen zum Studienende verglichen wurden.

Auch bei der Studie Fennessy 2011 bestehen Einschränkungen in der Aussagekraft der Ergebnisse, insbesondere durch die Unterschiede zwischen den Studienarmen MRgFUS-TUF und UAE bezüglich des Zeitraums zwischen Behandlung und Erhebung (vgl. Abschnitt 2.4.2). Die in der Studie angegebenen VAS-Werte (prä- und postinterventionell) erlauben über die Angaben des AS hinausgehende Berechnungen von Lebensqualitätsveränderungen. Hierbei liegt die Veränderung nach MRgFUS-TUF im Mittel bei +0,103 und numerisch unter der mittels UAE erzielten Veränderung von +0,242. Dieses Ergebnis steht somit nicht im Widerspruch zu Froeling 2013.

Für den direkten Vergleich mit der angemessenen Vergleichsintervention Myomektomie wurden keine Studien eingereicht.

Wie der AS im Abschnitt IV.1.5 berichtet, zeigen Vergleiche von Studienbeginn und -ende der vergleichenden Studien Froeling 2013 (mit den Publikationen Froeling 2013a und Froeling 2013b), Fennessy 2011, Taran 2009 (mit dem ungeeigneten Komparator Hysterektomie) sowie mehrerer einarmiger Verlaufsbeobachtungen (Kamp 2013, Kim, 2011, Harding 2008, Stewart 2006 & Ikin 2013) statistisch signifikante Steigerungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen mit Uterusmyomen nach einer MRgFUS-TUF-Behandlung. Da der AS allerdings keine Daten einreichte, die einen Vergleich zum natürlichen Verlauf ermöglichen würden – auch nicht aus anderen einarmigen Verlaufsbeobachtungen –, kann nicht beurteilt werden, wie die im Antrag berichteten Ergebnisse zu intraindividuellen Veränderungen im Vergleich zum natürlichen Verlauf oder einer Placebo-Behandlung einzuordnen sind. Außerdem bleibt unklar, ob und gegebenenfalls für welchen Patientinnenanteil die berichteten Veränderungen klinisch relevant sind.

„Symptomschwere“

Aus der vergleichenden Studie Froeling 2013 lassen sich gemäß AS eine geringere Verbesserung der Symptomschwere nach MRgFUS-TUF im Vergleich zur UAE entnehmen. Zu Studienende wiesen die Patientinnen in der UAE-Gruppe in der Langzeitnacherhebung,

jedoch nicht in der Nacherhebung nach 13 Monaten, einen statistisch signifikant niedrigeren Wert hinsichtlich der Symptomschwere auf als die Patientinnen der MRgFUS-TUF-Gruppe. Die oben beschriebenen Einschränkungen der Aussagekraft der Ergebnisse der Studie gelten auch hier.

Für den direkten Vergleich mit der angemessenen Vergleichsintervention Myomektomie wurden keine Studien eingereicht.

Der AS berichtet in Abschnitt IV.1.5 statistisch signifikante intraindividuelle Verbesserungen der Symptomschwere nach MRgFUS-TUF aus der vergleichenden Studie Froeling 2013 (mit den Publikationen Froeling 2013a und Froeling 2013b) sowie mehrerer einarmiger Verlaufsbeobachtungen (Kamp 2013, Kim 2011, Yoon 2013, Dobrotwir 2012, Harding 2008, Fennessy 2007, Desai 2012, Funaki 2009, Kim 2012, Trumm 2013, Stewart 2006, Ikink 2013, Park 2014, Ruhnke 2013 & Hindley 2004). Ohne Angaben zum natürlichen Verlauf der Symptomschwere, die dem Antrag nicht beigefügt sind, können aber aus Vergleichen von Studienbeginn und -ende für die Bewertung eines Potenzials keine Erkenntnisse hinsichtlich dieses Endpunktes abgeleitet werden. Zusätzlich ist sicherzustellen, dass die Veränderung gegenüber dem natürlichen Verlauf die klinische Relevanzgrenze bei zumindest einem Teil der Patientinnen überschreitet; die Grenze von 10 Punkten, die im Antrag vorgeschlagen wird, scheint zweifelhaft, da klinische Studien an MRgFUS-TUF-Patientinnen fanden, dass Verbesserungen im SSS-Gesamtscore von im Mittel 17 Punkten nicht als relevante Verbesserung empfunden wurden (Harding 2008 [22]), so dass eine Relevanzgrenze von 20 Punkten oder mehr erwogen wurde [48].

„Reinterventionen“

Gemäß AS berichten die Publikationen Froeling 2013a und Froeling 2013b über den Endpunkt Reinterventionen. Allerdings präsentiert der AS keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt in den einschlägigen Tabellen in Abschnitt IV.1.5. Die Ergebnisse beider Publikationen zu diesem Endpunkt sind daher im Folgenden zusammengefasst.

In der Publikation Froeling 2013a wird berichtet, dass 15 von 50 Patientinnen (30 %) des Behandlungsarms MRgFUS-TUF eine erneute Behandlung aufgrund persistierender oder wiederkehrender Myomsymptomatik benötigten. In dem Behandlungsarm UAE benötigten 2 von 30 Patientinnen (6,7 %) eine erneute Behandlung. Damit war die Reinterventionsrate in der MRgFUS-TUF-Gruppe statistisch signifikant höher als in der UAE-Gruppe ($p = 0,002$).

Laut Publikation Froeling 2013b waren 24 von 36 Patientinnen (66,7 %) der Methode MRgFUS-TUF auf eine erneute Behandlung angewiesen. In dem Studienarm UAE bedurften 5 von 41 Patientinnen (12,2 %) einer erneuten Behandlung. Damit war auch hier die Reinterventionsrate in der MRgFUS-TUF-Gruppe statistisch signifikant höher als in der UAE-Gruppe ($p < 0,001$).

Zum direkten Vergleich der MRgFUS-TUF mit der Myomektomie lagen keine Daten vor.

Da zudem im Antrag keine Daten zu der Rate an Reinterventionen nach einer Myomektomie und UAE präsentiert werden, können auch aus den Angaben der einarmigen Verlaufsbeobachtungen zur Reintervention nach MRgFUS-TUF für die Bewertung eines Potenzials keine Erkenntnisse hinsichtlich dieses Endpunktes abgeleitet werden.

Weitere Endpunkte

„Lebendgeburten“

Laut Angaben des AS in der Tabelle in Abschnitt IV.1.4 wird der Endpunkt Lebendgeburten in der Publikation Froeling 2013a – nicht aber in Froeling 2013b – sowie den einarmigen Verlaufsbeobachtungen Morita 2008 und Kamp 2013 erfasst. Allerdings sind in Abschnitt IV.1.5 keine Daten aus den Studien zu diesem Endpunkt extrahiert. Außerdem wird auch in Froeling 2013b dieser Endpunkt thematisiert, ohne dass im Antrag hierzu Ergebnisse extrahiert sind.

Unabhängig davon stellen die bei Froeling 2013a und Froeling 2013b präsentierten Ergebnisse aufgrund der Einschlusskriterien der Studienpopulation keine belastbaren Daten zu der Frage dar, ob MRgFUS-TUF mit einer höheren Fertilität als die Vergleichsintervention einhergeht: In beiden Studien waren keine Patientinnen zugelassen, welche die Absicht hatten, in der Zukunft Kinder zu gebären (siehe Abschnitt 2.4.2).

Aus dem Antrag geht zudem nicht hervor, wie hoch die Rate an Lebendgeburten nach einer Myomektomie und UAE ist. Somit können auch aus den Angaben der einarmigen Verlaufsbeobachtungen zu Lebendgeburten nach MRgFUS-TUF für die Bewertung eines Potenzials keine Erkenntnisse hinsichtlich dieses Endpunktes abgeleitet werden.

Damit lagen für die Bewertung der MRgFUS-TUF in Hinblick auf den Endpunkt Lebendgeburten keine geeigneten Daten vor, auch nicht im Vergleich zu den angemessenen Vergleichsinterventionen UAE oder Myomektomie.

2.6 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials

2.6.1 Darlegung des Antragstellers

Die Angaben des AS zu weiteren aussagekräftigen Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials in Abschnitt IV.1.6 sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Der AS verweist in diesem Abschnitt auf die Interventional Procedure Guidance 413 (IPG 413) [49] des „National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)“⁸ vom November 2011. Der AS weist darauf hin, dass diese Leitlinie „die Eignung“ der Methode MRgFUS-TUF als Behandlungsmaßnahme für Patientinnen mit Uterusmyomen „bestätigt“. Laut AS wird in der Leitlinie „eine intensive Aufklärung der Patientinnen“ nahegelegt, eine „Patientinnenselektion durch ein interdisziplinäres Team“ empfohlen und auf „erhöhte Anforderungen an das Behandlungsteam“ verwiesen. Auch wird in der Leitlinie gemäß AS

⁸ seit 2013: „National Institute for Health and Care Excellence“

die „Durchführung weiterer langfristiger Studien empfohlen, die die Notwendigkeit von Folgebehandlungen ermitteln“ (Abschnitt IV.1.6).

2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Zusätzlich zu den vom AS zitierten Aussagen enthält die NICE-Leitlinie auch Ausführungen, welche die in Abschnitt 2.5.2 festgestellten Unsicherheiten bezüglich der Wirksamkeit und der Fertilität widerspiegeln. So wird dort festgestellt, dass die derzeit verfügbare Evidenz zur kurzfristigen Effektivität adäquat sei, obwohl weitere Behandlungen möglicherweise notwendig und die Auswirkungen auf nachfolgende Schwangerschaften unklar seien. Es gebe zwar anerkannte Komplikationen, jedoch sei die Evidenz zur Sicherheit ausreichend, um die Durchführung der Methode zu unterstützen. Laut der Leitlinie sollen im Rahmen der Aufklärung die Patientinnen darauf hingewiesen werden, dass ihre Symptome möglicherweise nicht gebessert werden beziehungsweise dass sie möglicherweise wiederkehren und dass deswegen möglicherweise weitere Behandlungen erforderlich werden. Außerdem sollen die Patientinnen über das Risiko von Hautverbrennungen informiert werden. Patientinnen, die eine Schwangerschaft in Erwägung ziehen, sollen darüber informiert werden, dass der Effekt von MRgFUS-TUF auf Fertilität und spätere Schwangerschaften unklar sei. Im Rahmen weiterer Forschung seien – neben Daten zur langfristigen Wirksamkeit und der Notwendigkeit von Reinterventionen – Daten zur Inzidenz und zum Ausgang von Schwangerschaften bei Patientinnen, die diese Behandlungsmethode wählen, weil sie ihre Fertilität erhalten oder verbessern wollen, besonders relevant.

Aus der Leitlinie ergaben sich keine zusätzlichen Informationen, die Auswirkungen auf die Einschätzung des Potenzials haben. Die unterschiedliche Abwägung hinsichtlich der möglichen Vor- und Nachteile der MRgFUS-TUF zwischen der NICE-Leitlinie und der vorliegenden Potenzialbewertung können auf Unterschiede in den berücksichtigten Studien zurückzuführen sein (so lagen beispielsweise zum Zeitpunkt der Erstellung der NICE-Leitlinie die Daten zur Studie Froeling 2013 noch nicht vor) sowie darauf, dass die Potenzialbewertung lediglich auf den Angaben beziehungsweise Unterlagen beruht, die vom AS zur Verfügung gestellt wurden.

2.7 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zum Potenzial der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien

2.7.1 Darlegung des Antragstellers

Nach Einschätzung des AS ist „das Potenzial der Methode MRgFUS-TUF anhand mehrerer – zumeist einarmiger Studien“ unter Betrachtung der „Endpunkte Symptomminderung, Lebensqualität, Nebenwirkungsprofil und nicht-perfundiertes Volumen (NPV, als technischer Erfolgsfaktor der Behandlung) belegt“ (Abschnitt IV.1.7). Die Ergebnissicherheit der Studien gibt der AS mit minimal bis sehr gering an. Dem AS zufolge weisen die vergleichenden Studien ein zusätzliches Verzerrungspotenzial auf, welches die Ergebnissicherheit dieser Studien weiter verringern kann.

Die eingereichten Studien zeigen nach Auffassung des AS, dass die Behandlung von Uterusmyomen mit MRgFUS-TUF bei den Patientinnen zu einer „signifikanten Verbesserung“ der Symptomatik und der Lebensqualität führt. Die größten gemessenen Veränderungen zeigen sich laut AS in den ersten 3 Monaten nach dem Eingriff, was für einen schnellen Behandlungseffekt spreche. Auch im weiteren Verlauf bleiben die Symptom- und Lebensqualitäts-Verbesserung stabil oder verbessern sich mit längerer Nachbetrachtung weiter. Weiterhin beschreibt der AS, dass in der Regel NPV erzielt werden, die mehr als 50 % des Myomvolumens ausmachen.

Dem AS folgend treten schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse selten auf. Unerwünschte Ereignisse werden vom AS als transient und von geringer oder mäßiggradiger Ausprägung beschrieben.

Auch Schwangerschaften und Lebendgeburten seien nach einer Behandlung mit MRgFUS-TUF möglich.

Der AS weist darauf hin, dass die Arbeiten von Funaki et al. dazu beigetragen haben, eine „bessere Auswahl“ der für die MRgFUS-TUF-Behandlung geeigneten Myomtypen in der klinischen Praxis zu etablieren.

Zusammenfassend zeigen die Studienergebnisse gemäß AS „trotz der Einschränkungen hinsichtlich der Evidenzstufe und der Ergebnissicherheit das Potenzial der MRgFUS-TUF als nicht-invasiver Methode mit günstigem Nutzen-Risiko-Profil, die die Behandlungsoptionen von Patientinnen mit Uterusmyomen erweitern und, bei entsprechender Patientenauswahl, verbessern kann“ (Abschnitt IV.1.7).

2.7.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Der Einschätzung des AS, dass das Potenzial der MRgFUS-TUF bei Patientinnen in Hinblick auf die Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungsprofil und NPV „belegt“ sei, kann auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen nicht gefolgt werden.

Auch wenn aufgrund der möglicherweise geringeren Invasivität der Methode ein günstiges Nebenwirkungsprofil erwartbar scheint, fehlt im Antrag eine numerische Darstellung der unerwünschten Ereignisse, die im Rahmen der Behandlung mit MRgFUS-TUF auftreten – insbesondere im Vergleich zu den Vergleichsinterventionen. Dies trifft auch auf die weiteren Endpunkte im Zusammenhang zur Invasivität der Methode zu, für die der AS einen patientenrelevanten Vorteil gegenüber den Vergleichsinterventionen postuliert (Krankenhausverweildauer und Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten; außerdem: postinterventionelle Schmerzen). Auch an dieser Stelle enthält der Antrag keine Daten, die einen entsprechenden direkten oder indirekten Vergleich der Methode MRgFUS-TUF gegenüber der Myomektomie und UAE und damit die Bewertung des Potenzials ermöglichen würden.

Mit Blick auf die Endpunkte zur Symptomatik und Lebensqualität (Symptomschwere, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Reinterventionen) deuten die vergleichenden Studien vielmehr darauf hin, dass bei der MRgFUS-TUF möglicherweise geringere Verbesserungen hinsichtlich dieser Endpunkte zu erwarten sind als bei der UAE. Zwar zeigen sich in den eingereichten Studien hinsichtlich Symptomschwere und gesundheitsbezogener Lebensqualität 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 Placebo-Behandlung abgrenzen. Daher ist auf Basis des Antrags die Wirksamkeit der MRgFUS-TUF unklar.

Diese Einschätzung wird unterstützt dadurch, dass derzeit eine Studie läuft zu der Frage, inwiefern die MRgFUS-TUF gegenüber Placebo wirksam ist (SOFIA-Studie [39]; siehe auch Abschnitt 2.4.2).

Der Aussage des AS, Schwangerschaften und Lebendgeburten seien nach einer Behandlung mit MRgFUS-TUF möglich, kann zwar insofern gefolgt werden, als in der vergleichenden Studie Lebendgeburten nach einer MRgFUS-TUF auftraten und diese damit offensichtlich nach einer MRgFUS-TUF nicht grundsätzlich ausgeschlossen sind. Da allerdings aus dem Antrag nicht hervorgeht, wie hoch die Rate an Lebendgeburten nach einer Myomektomie und UAE ist, kann nicht beurteilt werden, inwiefern die MRgFUS-TUF die Fertilität der behandelten Frauen beeinflusst und ob die MRgFUS-TUF in dieser Hinsicht einen Vorteil gegenüber den vorhandenen Vergleichsinterventionen bietet.

Damit kann auf Basis der im Antrag präsentierten Daten kein Potenzial für die Methode MRgFUS-TUF abgeleitet werden.

3 Potenzialbewertung

Der vorliegende Antrag bezieht sich auf eine Potenzialbewertung nach § 137e SGB V für die Methode Magnetresonanztomografie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen (MRgFUS-TUF).

Die eingereichten Antragsunterlagen ließen mangels vergleichender Daten nicht erkennen, dass die MRgFUS-TUF aufgrund ihrer gegenüber den Vergleichsmethoden möglicherweise geringeren Invasivität patientenrelevante Vorteile im Sinne eines Potenzials hat. Dies betraf insbesondere die Endpunkte Krankenhausaufenthaltsdauer, Rückkehr zu normalen Aktivitäten, postinterventioneller Schmerz und unerwünschte Ereignisse. Weder aus vergleichenden Studien noch aus einarmigen Verlaufsbeobachtungen ergaben sich zum Vergleich zwischen MRgFUS-TUF und UAE berichtsrelevante Daten zu dieser Gruppe von Endpunkten. Für den Vergleich zur Myomektomie wurden keine Daten eingereicht.

Die eingereichten Unterlagen deuteten stattdessen darauf hin, dass die MRgFUS-TUF im Vergleich zur UAE möglicherweise geringere Effekte bezüglich Symptomschwere, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Notwendigkeit einer Reintervention erzielt. Für einen Vergleich zur Myomektomie wurden keine Daten eingereicht. Anhand der in den vergleichenden Studien und den einarmigen Verlaufsbeobachtungen berichteten Vorher-Nachher-Unterschiede blieb unklar, ob die MRgFUS-TUF in Abgrenzung zum natürlichen Verlauf oder zu einer Placebo-Behandlung eine Wirksamkeit aufweist. Ferner blieb unklar, ob die MRgFUS-TUF eine hinreichend relevante Symptomlinderung bei zumindest einem Teil der Patientinnen erreichen kann.

Für die MRgFUS-TUF lässt sich somit auf der Basis der eingereichten Unterlagen kein Potenzial ableiten.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

Der AS hat eine Erprobungsstudie vorgeschlagen. Da die vorliegenden Angaben zum aktuellen Erkenntnisstand der Methode jedoch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative erkennen lassen, erübrigt sich im Rahmen der vorliegenden Potenzialbewertung die Auseinandersetzung mit der vom AS vorgeschlagenen Erprobungsstudie. Aus demselben Grund werden für die beantragte Methode keine Eckpunkte einer Erprobungsstudie konkretisiert.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Wie in Kapitel 4 erläutert, lassen sich anhand der vorgelegten Daten keine Eckpunkte für eine Erprobungsstudie konkretisieren und somit auch keine Erfolgsaussichten beurteilen.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 08.05.2014 [Zugriff: 12.05.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO_2014-03-20.pdf.
2. Beck A, David M, Kröncke T. Magnetresonanz-geführter fokussierter Ultraschall zur Myombehandlung: Ergebnisse des ersten radiologisch-gynäkologischen Expertentreffens. *Rofo* 2013; 185(5): 464–466.
3. Funaki K, Fukunishi H, Sawada K. Clinical outcomes of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: 24-month follow-up. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34(5): 584-589.
4. Food and Drug Administration. EXABLATE 2100 System [online]. In: Premarket Approval (PMA). 28.04.2014 [Zugriff: 02.05.2014]. URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=520>.
5. Zaher S, Gedroyc WM, Regan L. Patient suitability for magnetic resonance guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 143(2): 98-102.
6. Kröncke T, David M. Uterusarterienembolisation (UAE) zur Myombehandlung: Ergebnisse des 4. radiologisch-gynäkologischen Expertentreffens. *Rofo* 2013; 185(5): 461-463.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Uterine artery embolisation for fibroids. London: NICE; 2010. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11025/51706/51706.pdf>.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 96: alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol* 2008; 112(2 Pt 1): 387-400.
9. Taran FA, Tempny CM, Regan L, Inbar Y, Revel A, Stewart EA et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) compared with abdominal hysterectomy for treatment of uterine leiomyomas. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34(5): 572-578.
10. Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Kamp J, Maurer MH et al. Midterm results after uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine fibroids. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36(6): 1508-1513.
11. Froeling V, Meckelburg K, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Kamp J, Maurer MH et al. Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: long-term results. *Eur J Radiol* 2013; 82(12): 2265-2269.
12. Fennessy FM, Kong CY, Tempny CM, Swan JS. Quality-of-life assessment of fibroid treatment options and outcomes. *Radiology* 2011; 259(3): 785-792.

13. Hindley J, Gedroyc WM, Regan L, Stewart E, Tempany C, Hynyen K et al. MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183(6): 1713-1719.
14. Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CM, Inbar Y, Regan L, Gostout B et al. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2006; 85(1): 22-29.
15. Desai SB, Patil AA, Nikam R, Desai AS, Bachhav V. Magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment for uterine fibroids: first study in Indian women. *J Clin Imaging Sci* 2012; 2: 74.
16. Dobrotwir A, Pun E. Clinical 24 month experience of the first MRgFUS unit for treatment of uterine fibroids in Australia. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2012; 56(4): 409-416.
17. Fennessy FM, Tempany CM, McDannold NJ, So MJ, Hesley G, Gostout B et al. Uterine leiomyomas: MR imaging-guided focused ultrasound surgery; results of different treatment protocols. *Radiology* 2007; 243(3): 885-893.
18. Funaki K, Fukunishi H, Funaki T, Kawakami C. Mid-term outcome of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: from six to twelve months after volume reduction. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14(5): 616-621.
19. Funaki K, Fukunishi H, Funaki T, Sawada K, Kaji Y, Maruo T. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids: relationship between the therapeutic effects and signal intensity of preexisting T2-weighted magnetic resonance images. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(2): 184.e1-6.
20. Funaki K, Sawada K, Maeda F, Nagai S. Subjective effect of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids. *J Obstet Gynaecol Res* 2007; 33(6): 834-839.
21. Gorny KR, Woodrum DA, Brown DL, Henrichsen TL, Weaver AL, Amrami KK et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound of uterine leiomyomas: review of a 12-month outcome of 130 clinical patients. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22(6): 857-864.
22. Harding G, Coyne KS, Thompson CL, Spies JB. The responsiveness of the uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire (UFS-QOL). *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6: 99.
23. Ikink ME, Voogt MJ, Verkooijen HM, Lohle PNM, Schweitzer KJ, Franx A et al. Mid-term clinical efficacy of a volumetric magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound technique for treatment of symptomatic uterine fibroids. *Eur Radiol* 2013; 23(11): 3054-3061.
24. Voogt MJ, Van Stralen M, Ikink ME, Deckers R, Vincken KL, Bartels LW et al. Targeted vessel ablation for more efficient magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35(5): 1205-1210.

25. Kamp JEK, David M, Scheurig-Muenkler C, Hengst S, Beck A. Klinische Ergebnisse der Behandlung symptomatischer Uterusmyome mittels MRgFUS (Magnetresonanztomografie-gesteuerter fokussierter Ultraschall). *Rofo* 2013; 185(2): 136-143.
26. Mikami K, Murakami T, Okada A, Osuga K, Tomoda K, Nakamura H. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound ablation of uterine fibroids: early clinical experience. *Radiat Med* 2008; 26(4): 198-205.
27. Kim HS, Baik JH, Pham LD, Jacobs MA. MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine leiomyomata: long-term outcomes. *Acad Radiol* 2011; 18(8): 970-976.
28. Kim YS, Kim JH, Rhim H, Lim HK, Keserci B, Bae DS et al. Volumetric MR-guided high-intensity focused ultrasound ablation with a one-layer strategy to treat large uterine fibroids: initial clinical outcomes. *Radiology* 2012; 263(2): 600-609.
29. Morita Y, Ito N, Hikida H, Takeuchi S, Nakamura K, Ohashi H. Non-invasive magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound treatment for uterine fibroids: early experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 139(2): 199-203.
30. Okada A, Morita Y, Fukunishi H, Takeichi K, Murakami T. Non-invasive magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of uterine fibroids in a large Japanese population: impact of the learning curve on patient outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34(5): 579-583.
31. Park MJ, Kim YS, Keserci B, Rhim H, Lim HK. Volumetric MR-guided high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids: treatment speed and factors influencing speed. *Eur Radiol* 2013; 23(4): 943-950.
32. Park MJ, Kim YS, Rhim H, Lim HK. Safety and therapeutic efficacy of complete or near-complete ablation of symptomatic uterine fibroid tumors by MR imaging-guided high-intensity focused US therapy. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25(2): 231-239.
33. Ruhnke H, Eckey T, Bohlmann MK, Beldoch MP, Neumann A, Agic A et al. MR-guided HIFU treatment of symptomatic uterine fibroids using novel feedback-regulated volumetric ablation: effectiveness and clinical practice. *Rofo* 2013; 185(10): 983-991.
34. Trumm CG, Stahl R, Clevert DA, Herzog P, Mindjuk I, Kornprobst S et al. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound treatment of symptomatic uterine fibroids: impact of technology advancement on ablation volumes in 115 patients. *Invest Radiol* 2013; 48(6): 359-365.
35. Yoon SW, Cha SH, Ji YG, Kim HC, Lee MH, Cho JH. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery for symptomatic uterine fibroids: estimation of treatment efficacy using thermal dose calculations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 169(2): 304-308.

36. Zhang L, Chen WZ, Liu YJ, Hu X, Zhou K, Chen L et al. Feasibility of magnetic resonance imaging-guided high intensity focused ultrasound therapy for ablating uterine fibroids in patients with bowel lies anterior to uterus. *Eur J Radiol* 2010; 73(2): 396-403.
37. University of California. Magnetic resonance guided focused ultrasound for uterine fibroids (PROMISE): full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 15.01.2014 [Zugriff: 09.05.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01377519>.
38. Mayo Clinic. The FIRSTT: comparing MRgFUS(MR-guided focused ultrasound) versus UAE (Uterine Artery Embolization) for uterine fibroids; full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 22.04.2014 [Zugriff: 09.05.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00995878>.
39. Philips Healthcare. Sonalleve fibroid ablation pivotal clinical trial for MR-HIFU of uterine fibroids (SOFIA): full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 28.02.2014 [Zugriff: 09.05.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01504308>.
40. Philips. Sonalleve MR-HIFU Newsletter Vol. 3: April 2013 [online]. 04.2013 [Zugriff: 09.05.2014]. URL: <http://www.healthcare.philips.com/main/products/mri/therapy/hifu/archive.html>.
41. Philips Healthcare. China clinical trial for therapeutic MR-HIFU ablation of uterine fibroids: full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 08.05.2014 [Zugriff: 09.05.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01588899>.
42. InSightec. ExAblate UF V2 system for the treatment of symptomatic uterine fibroids: full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 07.02.2014 [Zugriff: 09.05.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01285960>.
43. University of Tokushima. Treatment for uterine myoma by MRgFUS [online]. In: *UMIN Clinical Trials Registry*. 19.03.2012 [Zugriff: 09.05.2014]. URL: <https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000008892&type=summary&language=E>.
44. University Medical Center Utrecht, Philips Medical Systems MR Finland. Sonalleve with direct skin cooling: proof of concept [online]. In: *Netherlands Trial Register*. 27.09.2013 [Zugriff: 09.05.2014]. URL: <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4189>.
45. Focused Ultrasound Foundation. Introducing the RELIEF Registry [online]. [Zugriff: 12.05.2014]. URL: <http://www.fibroidrelief.org/resources-2/resources-for-professionals/introducing-the-relief-registry/>
46. InSightec. ExAblate treatment of uterine fibroids for fertility enhancement: full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 13.09.2012 [Zugriff: 09.05.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00730886>.

47. InSightec. Study to evaluate the safety and effectiveness of MRgFUS compared with myomectomy for the treatment of uterine fibroids: full text view [online]. In:

Clinicaltrials.gov. 26.04.2012 [Zugriff: 09.05.2014].

URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01328067>.

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

49. National Institute for Health and Clinical Excellence. Magnetic resonance image-guided transcuteaneous focused ultrasound for uterine fibroids [online]. 11.2011 [Zugriff:

14.05.2014]. (NICE Interventional Procedure Guidances; Band 413).

URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11349/57237/57237.pdf>.