

Hochfrequenzablation des Endometriums mittels Netzelektrode bei Menorrhagie

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 small squares in various shades of blue and grey. The word 'POTENZIALBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue segment of the bar.

POTENZIALBEWERTUNG

Projekt: E20-09

Version: 1.0

Stand: 02.09.2020

IQWiG-Berichte – Nr. 2087

DOI: 10.60584/E20-09

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Hochfrequenzablation des Endometriums mittels Netzelektrode bei Menorrhagie

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

23.07.2020

Interne Projektnummer

E20-09

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/E20-09>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Hochfrequenzablation des Endometriums mittels Netzelektrode bei Menorrhagie; Potenzialbewertung [online]. 2020 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/E20-09>.

Schlagwörter: Radiofrequenz-Ablation, Menorrhagie, Potenzialbewertung

Keywords: Radiofrequency Ablation, Menorrhagia, Assessment of Potential

An der Potenzialbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Konstanze Angelescu
- Tatjana Hermanns
- Julia Kreis
- Martina Lietz
- Matthias Maiworm

Inhaltsverzeichnis

	Seite
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.....	5
2.2 Informationsbeschaffung.....	8
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken	8
2.2.1.1 Darlegung des Antragstellers.....	8
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung	8
2.2.2 Suche in Studienregistern.....	8
2.2.2.1 Darlegung des Antragstellers.....	8
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung	8
2.2.3 Studienselektion	8
2.2.3.1 Darlegung des Antragstellers.....	8
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung	9
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	9
2.3 Studienliste.....	9
2.3.1 Darlegung des Antragstellers	9
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	11
2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien	17
2.4.1 Darlegung des Antragstellers	17
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	19
2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials.....	23
2.5.1 Darlegung des Antragstellers	23
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	23
2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zum Potenzial der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien.....	24
2.6.1 Darlegung des Antragstellers	24
2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung.....	25

3	Potenzialbewertung	28
4	Eckpunkte einer Erprobungsstudie	29
4.1	Darlegung des Antragstellers	29
4.2	Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie	29
5	Erfolgsaussichten einer Erprobung	31
6	Literatur	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AS	Antragsteller
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HF	Hochfrequenz
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LNG-IUS	Levonorgestrel-releasing intrauterine System (Levonorgestrel-freisetzendes intrauterines System)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Netzwerkmetaanalyse
PBAC	Pictorial Bloodloss Assessment Chart
PMS	prämenstruelles Syndrom
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOGC	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
S / R	Schlingenresektion / Rollerballablation
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Potenzials der Methode der Hochfrequenzablation des Endometriums mittels Goldnetzelektrode bei Menorrhagien gemäß § 137e Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Der Antrag wurde dem IQWiG am 23.07.2020 übermittelt.

Die Methode dient laut Antragsteller (AS) dazu, bei prämenopausalen Frauen eine zu starke Menstruationsblutung zu reduzieren oder die Blutung ganz zu verhindern (Amenorrhö).

Für die Bewertung standen 63 abgeschlossene Studien zur Verfügung, davon 12 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), von denen sich 10 RCTs auf Vergleiche mit anderen Ablationsverfahren bezogen, davon 9 RCTs mit Vollpublikationen.

Herangezogen wurden primär 3 RCTs zum Vergleich der antragsgegenständlichen Methode mit der Schlingenresektion in Kombination mit Rollerballablation (S / R). Aus diesen RCTs lagen Ergebnisse vor zu den patientenrelevanten Endpunkten Blutungsstärke, Reinterventionen einschließlich Hysterektomien, Symptome eines prämenstruellen Syndroms, Schmerzen bzw. Dysmenorrhö, gesundheitsbezogene Lebensqualität, (intra- und postoperative) unerwünschte Ereignisse und Rückkehr zu normaler Aktivität.

In der Gesamtschau deuten die 3 Studien auf positive Effekte der Methode bezüglich einer geringeren Häufigkeit von Dysmenorrhö und von unerwünschten Ereignissen hin, während die Ergebnisse zu den übrigen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zur Blutungsstärke, mindestens eine Gleichwertigkeit mit S / R erwarten lassen.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen für die impedanzgesteuerte Hochfrequenzablation bei Patientinnen mit Menorrhagie ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten, das insbesondere auf den vorhandenen Erkenntnissen zu Dysmenorrhö und zu unerwünschten Ereignissen beruht.

Ergebnisse aus weiteren 6 RCTs zu Vergleichen der antragsgegenständlichen Methode mit anderen Ablationsverfahren stützen diese Einschätzung zum Potenzial.

Die bislang insgesamt vorliegenden Studienergebnisse lassen den Schluss zu, dass eine Nutzenbewertung der Methode sinnvoll möglich wäre. Aus diesem Grund wurden für die beantragte Methode die vorgelegten Eckpunkte einer Erprobungsstudie nicht kommentiert.

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 der Hochfrequenzablation des Endometriums mittels Goldnetzelektrode bei Menorrhagien gemäß § 137e Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis des Antrags, der dem IQWiG am 23.07.2020 übermittelt wurde.

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

Die Potenzialbewertung erfolgte unter Berücksichtigung der Verfahrensordnung (VerfO) 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 2.6 jeweils zunächst die Angaben des Antragstellers (AS) zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Potenzialbewertung dargestellt. In Kapitel 3 wird die Schlussfolgerung hinsichtlich des Vorliegens eines Potenzials dargelegt / gezogen. Im Falle einer Erprobungskonzipierung werden in Kapitel 4 die Eckpunkte einer Erprobungsstudie und in Kapitel 5 die Erfolgsaussichten einer Erprobung adressiert.

Bei Verweisen, die sich auf den Antrag beziehen, ist 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.

Indikation / Anwendungsgebiet

Laut AS ist die Hochfrequenzablation des Endometriums (Gebärmutter Schleimhaut) mittels „Goldnetz“ eine organerhaltende operative Therapie „bei zu starker oder zu häufiger Regelblutung“. Der AS benennt als Indikation beziehungsweise Anwendungsgebiet Menorrhagie bzw. Hypermenorrhö, die als „zu störend“ empfunden wird oder zu Eisenmangel führt (Abschnitt II.4, S. 12). Zielpopulation der antragsgegenständlichen Methode seien „Frauen in der Prä-Menopause mit Menorrhagie (sehr starke Monatsblutung / zu starke als auch zu lange Regelblutung) aufgrund gutartiger Ursachen (...), die keinen weiteren Kinderwunsch mehr haben“ und bei denen eine „medikamentöse Therapie (...) die Blutungen nicht effektiv verringern“ kann oder die eine medikamentöse Therapie nicht akzeptieren (Abschnitt II.4, S. 12).

Das eingereichte CE-Zertifikat bezieht sich auf die Anwendung des Medizinprodukts zur Endometriumablation [2].

Als kontraindiziert nennt der AS unter Verweis auf das Benutzerhandbuch die Anwendung des Verfahrens bei schwangeren Frauen oder Frauen, die „noch schwanger werden wollen“, „Patientinnen mit einem bekannten oder vermuteten Endometrium-Karzinom“, „Vorstadien bösartiger Erkrankungen des Endometriums, wie beispielsweise ungelöste adenomatöse Hyperplasie“, „Patientinnen mit anatomischen Zuständen (wie z. B. ein vertikaler Kaiserschnitt oder eine transmurale Myomektomie in der Vorgeschichte) oder pathologischen Zuständen (wie z. B. eine lang anhaltende medizinische Behandlung), die zu einer Schwächung des Myometriums führen könnten“, „Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Behandlung unter einer aktiven Genital- oder Harnwegsinfektion leiden“, „Patientinnen mit einem eingesetzten Intrauterinpessar“, „Patientinnen, deren Uterushöhle weniger als 4 cm lang“ und „weniger als 2,5 cm breit ist“ sowie „Patientinnen mit einer akuten Beckenentzündung“ (Abschnitt II.4, S. 12f). Im Zusammenhang mit den Einschlusskriterien einer vorgeschlagenen Erprobungsstudie führt der AS aus, dass die Ablation nur dann erfolgen dürfe, „wenn keine Myome der FIGO-Klassifikation 0–5 oder 8 vorliegen“. Eine „vorangestellte Entfernung von vorhandenen Myomen auch innerhalb desselben Operationsprozesses“ sei jedoch kein Ausschlussgrund (Abschnitt V.2, S. 863).

Intervention

Der AS benennt als Intervention die impedanzgesteuerte Hochfrequenzablation des Endometriums „mittels Goldnetz“, mit der eine „organerhaltende operative Therapie“ möglich sei (Abschnitt II.1, S. 6). Das Ablationssystem bestehe aus „einem Einmalinstrument mit

Verbindungskabel, einem Hochfrequenz-Controller, einer CO₂-Patrone“ sowie weiteren Komponenten (Abschnitt II.3a, S. 11; siehe auch Abschnitt III.1e, S. 14). Das Instrument wird laut AS unter „Lokalanästhesie oder Vollnarkose (...) transzervikal in die Gebärmutter eingeführt und die Goldnetzelektrode dort entfaltet“ (Abschnitt II.3a, S. 11). Vor Beginn der Ablation erfolge ein „Perforationsdetektortest“, um zu prüfen, ob die Gebärmutterhöhle intakt ist (Abschnitt II.1, S. 6). Gemäß Beschreibung des AS erfasst der Applikator der Netzelektrode die Maße des Uterus, und entsprechend wird die Leistungsabgabe des hochfrequenten Stromes berechnet (Abschnitt II.1, S. 6). Die Ablation erfolge unter Erzeugung eines Unterdrucks, um zu gewährleisten, dass das Endometrium während der Behandlung an der Netzelektrode anliegt (Abschnitt II.1, S. 6). Die Einwirkung des für die Ablation genutzten Energieeintrags erfolge einmalig und flächig auf das gesamte Endometrium (Abschnitt II.1, S. 8). Mithilfe einer permanenten Widerstandsmessung werde die Behandlung nach Erreichen der optimalen Tiefe der Gewebeerstörung automatisch beendet, spätestens jedoch nach 120 Sekunden (Abschnitt II.1, S. 6). Eine Sichtkontrolle sei nicht erforderlich, weder hysteroskopisch noch sonografisch (Abschnitt II.1, S. 8). Die Intervention könne laut AS ohne hormonelle Vorbehandlung und jederzeit im Verlauf des Zyklus erfolgen (Abschnitt II.1, S. 6).

Aus den Antragsunterlagen geht hervor, dass der AS zur antragsgegenständlichen Intervention neben dem von ihm vertriebenen Medizinprodukt mindestens 2 weitere Medizinprodukte zählt, deren Produktnamen er als Suchbegriffe verwendet (Abschnitt IV.1.3, S. 26). Eines davon („Vesta-System“) stehe nicht mehr „zur Verfügung“ und werde „auch nicht angewendet“ (Abschnitt II.1, S. 7). Zur Verfügbarkeit und Verbreitung des dritten Medizinprodukts („Cardea“) enthält der Antrag keine Informationen. In der Studienliste (Abschnitt IV.1.4) nennt der AS darüber hinaus Studien mit weiteren Medizinprodukten zur Radiofrequenzablation („Compton XVC-III“, S. 121 und „Hochfrequenzgenerator M-3004“, S. 193).

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Der AS führt aus, dass in der bisherigen Versorgung von Frauen mit starker Menstruationsblutung „zunächst eine Hormontherapie in Frage“ komme, einschließlich einer Hormonspirale; bei nicht ausreichender Linderung der Blutungen oder wenn die Hormontherapie nicht akzeptiert werde, kämen operative Eingriffe infrage (Abschnitt II.4, S. 12).

Der AS benennt als „angemessene Vergleichsintervention“ die Ablation mittels Rollerball und / oder die Schlingenresektion sowie die Laserablation (Abschnitt IV.1.1b, S. 19), wobei letztere in der „Versorgungspraxis“ nicht mehr angewendet werde (Abschnitt II.1, S. 6). Diese Verfahren können laut AS in der vertragsärztlichen Versorgung erbracht werden (Abschnitt II.1, S. 6f).

Darüber hinaus stehen im stationären Sektor gemäß Darstellung des AS zusätzliche Verfahren für die Endometriumablation zur Verfügung. Der AS nennt in diesem Zusammenhang insbesondere die Ablation durch Heißwasserballon (Abschnitt II.1, S. 7). Ferner nennt der AS im Antrag an verschiedenen Stellen die Mikrowellenablation (Abschnitt II.2, S. 11), die

Hydrothermablation (Abschnitt IV.1.4, S. 89) sowie das Produkt Minerva (Abschnitt IV.1.4, S. 200).

Neben ablativen Verfahren benennt der AS an verschiedenen Stellen im Antrag auch die Hysterektomie als Therapieoption (z. B. Abschnitt II.2, S. 9). Jedoch seien die Komplikationsraten bei Hysterektomien „im Vergleich zu anderen Verfahren hoch“ (Abschnitt II.2, S. 9). Der AS zitiert in diesem Zusammenhang den G-BA, der demnach vermute, „dass in vielen Fällen andere organerhaltende Verfahren mit weniger Komplikationspotential und Kosten möglich sind“ (Abschnitt II.2, S. 9).

Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen

Der AS benennt als zu erwartenden patientenrelevanten Nutzen (Abschnitt IV.1.1c, S. 19f)

- einen „schonendere[n] und schnellere[n] Eingriff“
- „weniger intraoperative und postoperative Komplikationen“ vor allem bezüglich Rissen und Perforationen der Gebärmutter bzw. an anderer Stelle vergleichbare Komplikationsraten bezüglich anderer intraoperativer Komplikationen sowie anderer postoperativer Komplikationen
- die „Vermeidung unnötiger Hysterektomien“
- eine „Eliminierung der Blutungen oder eine Reduzierung auf eine leichte oder normale Regelblutung (Amenorrhö-Rate)“ bzw. „Blutungsreduktion (PBAC [Pictorial Blood Loss Assessment Chart] < 75)“, die mit anderen Ablationsverfahren gleichwertig sei
- eine „geringere physische und psychologische Belastung“ und „Verbesserung der Lebensqualität“
- eine „kürzere Dauer des Krankenhausaufenthalts und der Erholungszeit“ im Vergleich zur Hysterektomie
- „Weniger Wiederholungen der Endometriumablation oder Hysterektomien als Zweiteingriff“
- eine „Zufriedenheit (...) mit der Therapie“, die gleich sei mit der eines anderen Verfahrens
- eine kürzere Anästhesiezeit und häufigere Anwendung „unter Lokalanästhesie“.

Darüber hinaus nennt der AS verschiedene „Vorteile aus Anwendersicht“, darunter eine leichtere Erlernbarkeit sowie Zeit- und Kostenersparnis (Abschnitt IV.1.1c, S.20).

In Abschnitt IV.1.2 merkt der AS im Zusammenhang mit der Selektion der im Antrag dargestellten Ergebnisse an, dass er die Endpunkte „Behandlungszeit“ und „Hospitalisierungszeit“ als relevant betrachte, jedoch keine „sonstigen Prozessdaten“ berichte (S. 22).

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Indikation / Anwendungsgebiet

Den Ausführungen des AS zur Indikation wird gefolgt.

Im Antrag werden unterschiedliche Begriffe für das Beschwerdebild einer starken Regelblutung verwendet (siehe Abschnitt 2.1.1). Menorrhagie ist als verlängerte (> 7 bis 10 Tage) und verstärkte Menstruation definiert, während die Hypermenorrhö eine übermäßig starke Menstruation bei normaler Dauer bezeichnet [3]. In der Literatur werden die Begrifflichkeiten nicht immer einheitlich verwendet, und oft werden starke Menstruationsblutungen nicht nach ihrer Dauer (normal oder verlängert) unterschieden. Die Indikation Menorrhagie wird daher im Folgenden als (jegliche) starke Menstruationsblutung verstanden. Dies entspricht auch der Definition des Begriffs „heavy menstrual bleeding“ des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [4]. Bei dieser Definition stehen zur Beurteilung der Schwere der Menstruationsblutung die Auswirkungen auf die Lebensqualität der Person im Fokus. Diese Definition wird auch im Antrag aufgegriffen (Abschnitt V.4, S. 868).

Die Angaben des AS hinsichtlich Myomen können so interpretiert werden, dass diese keine generelle Kontraindikation darstellen, sondern nur bestimmte Arten von Myomen (z. B. bezüglich Größe und Lage) die Therapie unmöglich machen und die Myome ggf. zunächst entfernt werden sollten. Ein solches Vorgehen findet sich im Grundsatz auch in den Empfehlungen des NICE [4] wieder.

Die Zielpopulation bilden damit Frauen in der Prä-Menopause mit Menorrhagie aufgrund gutartiger Ursachen ohne (weiteren) Kinderwunsch, bei denen eine medikamentöse Therapie nicht oder nicht mehr infrage kommt, weil diese keine ausreichende Symptomlinderung erreichte, die Patientin eine medikamentöse Therapie ablehnt oder sie Kontraindikationen aufweist.

Intervention

Den Ausführungen des AS zur Intervention wird weitgehend gefolgt.

Unter Berücksichtigung der Angaben des AS kommen folgende Elemente als Kernmerkmale der Methode infrage:

- die Hochfrequenzablation (HF-Ablation) mittels Netzelektrode
- der Perforationsdetektortest vor Beginn der Ablation
- die an die Maße des Uterus angepasste Leistungsabgabe des hochfrequenten Stroms
- die einmalige, flächige Applikation des Hochfrequenzstromes
- die permanente Impedanzmessung während der Ablation zur automatischen Beendigung der Ablation
- die Anwendung ohne Sichtkontrolle.

Zum zweiten Produkt („Vesta“), das der AS der Methode zuordnet, liegen in den Antragsunterlagen Angaben aus 2 Publikationen vor [5,6]. Bei diesem Verfahren wird ebenfalls eine flächige Applikation beschrieben, die jedoch offenbar mithilfe eines aufblasbaren Silikon-Elektrodenträgers erreicht wird statt mithilfe eines Unterdrucks. Gemäß Angaben in den Publikationen erfolgt auch eine permanente Impedanzmessung und automatische Abschaltung. Im Unterschied zum Medizinprodukt des AS scheint die automatische Abschaltung jedoch nur bei fehlendem Kontakt einer Elektrode oder bei Perforation zu greifen; eine impedanzgesteuerte Beendigung nach ausreichender Gewebeablation wird in den vorgelegten Quellen nicht beschrieben. Die Zuordnung dieses Produkts zu derselben Methode erscheint trotz dieser Unterschiede dennoch plausibel.

Zum dritten Medizinprodukt „Cardea“, das der AS zu derselben Methode zählt, liegen ausschließlich Abstracts [7-9] vor, sodass auf Basis der Antragsunterlagen nicht beurteilbar ist, inwiefern die Verfahren vergleichbar sind.

In der Studienliste finden sich Studien mit weiteren Produkten zur HF-Ablation. Inwiefern der AS diese der antragsgegenständlichen Intervention zurechnet, ist unklar (siehe dazu auch Abschnitt 2.2.3.2 zur Studienselektion). So wurde in der Studie Yin 2013 [10] ein Produkt eingesetzt, mit dem laut Angaben in der Publikation keine flächige Applikation erfolgte. Außerdem war bei diesem Gerät die Leistungsabgabe festgelegt und die Anwendung erfolgte zudem unter sonografischer bzw. hysteroskopischer Sichtkontrolle. Mindestens 3 der als wesentlich betrachteten Merkmale der antragsgegenständlichen Intervention sind somit nicht erfüllt. Die Ablation mithilfe dieses Geräts wird daher nicht als zu derselben Methode gehörig betrachtet. Inwiefern das in der Studie Huser 2018 [11] verwendete Gerät der antragsgegenständlichen Intervention entspricht, lässt sich nicht ohne Weiteres überprüfen, da die Publikation auf Tschechisch verfasst ist und das englischsprachige Abstract zu wenige Informationen bietet.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Den Ausführungen des AS zur Vergleichsintervention und zur bisherigen Versorgung wird weitgehend gefolgt. Die Therapiekaskade mit zunächst medikamentöser Therapie (einschließlich Hormonspirale, auch als levonorgestrel-releasing intrauterine system [LNG-IUS] bezeichnet), bei nicht ausreichendem Erfolg eine Endometriumablation (mit Erhalt der Gebärmutter) und als letztmögliche Option die Hysterektomie entspricht vorliegenden Leitlinienempfehlungen [4,12]. Neben der vom AS adressierten hormonellen Therapie werden darin als weitere medikamentöse Therapien nicht-steroidale Antirheumatika sowie Blutungshemmer (Tranexamsäure) genannt, wobei Letztere nicht zur Langzeitanwendung empfohlen werden.

Aus der 3-stufigen Therapiekaskade ergeben sich als angemessene Vergleichsinterventionen allein andere ablativ Verfahren. Neben den vom AS als angemessene Vergleichsintervention genannten Verfahren (Schlingenresektion und/oder Rollerballablation [S/R] sowie Laserablation) kommen die weiteren vom AS angeführten Verfahren wie die Ablation mit

Heißwasserballon, Mikrowellenablation und Hydrothermablation infrage. Unter diesen 3 ablativen Verfahren weist nur jene mittels Heißwasserballon einen spezifischen OPS-Code auf, sodass vermutet werden kann, dass dieses Verfahren in Deutschland eine größere Rolle spielt als die Mikrowellen- und die Hydrothermablation. Im Folgenden wird jedenfalls die Heißwasserballon-Ablation als angemessene Vergleichsintervention betrachtet. Welchen Stellenwert die Mikrowellenablation und die Hydrothermablation haben, bleibt allerdings anhand der Antragsunterlagen offen.

Das Medizinprodukt „Minerva“, das ebenfalls ein Verfahren der HF-Ablation darstellt und das in der Studienliste des Antrags als Vergleichsintervention in Erscheinung tritt, unterscheidet sich in mindestens einem Aspekt von der antragsgegenständlichen Methode. Die Ablation erfolgt nicht allein über eine flächige Applikation des Hochfrequenzstroms, sondern es wird darüber hinaus die Flüssigkeit, die sich in der Uterushöhle befindet, erhitzt [13]. Neben der flächigen Applikation des Hochfrequenzstroms ist also eine zusätzliche Komponente vorhanden, die eine therapeutische Wirkung erzielen könnte. Die Betrachtung als Vergleichsintervention (und nicht als zur antragsgegenständlichen Methode gehörig) erscheint vor diesem Hintergrund plausibel.

Endpunkte / zu erwartender patientenrelevanter Nutzen

Den Ausführungen des AS zu relevanten Endpunkten wird weitgehend gefolgt.

Primäres Effektivitätskriterium der Behandlung ist die Reduktion der Menstruationsblutung bis hin zum Ausbleiben der Menstruation (Amenorrhö). Das vom AS in diesem Zusammenhang genannte Instrument PBAC erscheint grundsätzlich geeignet, die Blutungsstärke zu erfassen. Welche Grenzwerte dabei angemessen sind und ob alle auf dem PBAC basierenden Operationalisierungen gleichermaßen geeignet sind, um eine relevante Veränderung der Blutungsstärke abzubilden, kann im Rahmen der Potenzialbewertung offenbleiben.

Über die vom AS genannten hinaus werden im Rahmen der Potenzialbewertung folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Symptome eines prämenstruellen Syndroms (PMS, im Folgenden auch als PMS-Symptomatik bezeichnet)
- Schmerzen bzw. Dysmenorrhö.

Die Charakterisierung des Eingriffs als „schonender“, also eine geringere Invasivität der Methode, sollte primär mit einer geringeren Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten, geringeren postinterventionellen Schmerzen und / oder weniger unerwünschten Ereignissen (UEs) einhergehen. Nachrangig können prozedurbezogene Endpunkte wie die Eingriffsdauer sowie Art und Dauer der Anästhesie für diese Potenzialbewertung als Surrogate für UEs herangezogen werden, sofern sich auf Basis allein der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten noch kein Potenzial ergibt.

Die vom AS aufgeführte Zufriedenheit mit der Therapie wird in gleicher Weise behandelt.

2.2 Informationsbeschaffung

Die Angaben zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie zur Studienselektion (Abschnitte IV.1.2, IV.1.3, IV.4.1 und IV.4.2) sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt und kommentiert.

2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken

2.2.1.1 Darlegung des Antragstellers

Zur Identifizierung von relevanten Studien war eine Suche in bibliografischen Datenbanken gefordert. Diese wurde vom AS durchgeführt.

2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie in MEDLINE in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Der AS hat die Suche in MEDLINE in der Suchzeile #11 mit dem Schlagwort „Humans“ stark eingeschränkt. Aktuelle und noch nicht verschlagwortete Publikationen können dadurch nicht identifiziert werden [14].

Darüber hinaus ergaben sich bei der Beschreibung der Ergebnisse der bibliografischen Recherche Inkonsistenzen bei der Anzahl relevanter Studien und Publikationen. Im Flussdiagramm (Abschnitt IV.1.2, S. 23) werden durch den AS 72 Publikationen eingeschlossen. In der Studienliste (Abschnitt IV.1.4, S. 29ff) finden sich jedoch 74 Publikationen (ein doppelt vorliegender Eintrag zur Studie Prior 1991 wurde dabei nicht mitgezählt).

Durch die beiden genannten Punkte ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden bzw. aufgeführt wurden, die von potenzieller Relevanz für die Potenzialbewertung sind.

2.2.2 Suche in Studienregistern

2.2.2.1 Darlegung des Antragstellers

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

2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Die Suche ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

2.2.3 Studienselektion

2.2.3.1 Darlegung des Antragstellers

Der AS legt in Abschnitt IV.1.2 und Abschnitt IV.1.3 die angewendeten Ein- und Ausschlusskriterien der Studienselektion für die bibliografische Recherche bzw. die Suche in

Studienregistern dar. Als alleinige Einschlusskriterien nennt er die Indikation „Menorrhagie“ und die Intervention „Radiofrequenzablation“ (S. 22). Die genannten Ausschlusskriterien umfassen „Experimentelle und Tierexperimentelle Studien“, „Sekundäranalysen von Studienergebnissen“, „Zwischenergebnisse[n] von Studien“ sowie „Studienberichte ohne Patienten-relevante Endpunkte“ und „ohne eindeutigen Bezug der Behandlungsmethode zu (...) Endpunkten“ (S. 22). Aus dem Flussdiagramm zur Studienselektion (S. 23) gehen außerdem die Ausschlusskriterien „Anwendung der Endometriumablation ohne Angabe einer spezifischen Behandlungsmethode“ und „Anwendung der Radiofrequenzablation, aber Ergebnisdarstellung ohne eindeutigen Bezug zur Behandlungsmethode“ hervor.

2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Der AS hält die Einschlusskriterien vergleichsweise allgemein, während die Skizzierung der Fragestellung durch den AS deutlich spezifischer ist (vergleiche Abschnitt 2.1). Beispielsweise führt der AS kein Selektionskriterium auf, das sich auf die Vergleichsinterventionen bezieht. Die Angaben zu den Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Intervention lassen sich so interpretieren, dass Studien ausgeschlossen wurden, wenn unklar blieb, ob es sich um eine Radiofrequenzablation handelte, jedoch Studien mit jeglichen Verfahren zur Radiofrequenzablation eingeschlossen wurden. Es besteht daher bezüglich der Studienselektion (im Unterschied zur Suche in bibliografischen Datenbanken, vgl. Abschnitt 2.2.1.2) kein Anlass, die Vollständigkeit des Studienpools zu bezweifeln. Darüber hinaus könnte dies erklären, warum der AS in der Studienliste auch solche Studien aufführt, die

- als Prüfintervention andere Radiofrequenzablationsverfahren als die antragsgegenständliche Methode untersuchen und
- mit anderen Interventionen vergleichen, die nicht der Vergleichsintervention des Antrags entsprechen und z. T. nicht-ablative Therapien umfassen (siehe Abschnitte 2.1.2 und 2.3).

2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung ist aufgrund der oben beschriebenen Mängel bei der bibliografischen Recherche nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen bzw. diese haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des AS unvollständig ist.

2.3 Studienliste

2.3.1 Darlegung des Antragstellers

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

Studienpool

Die Studienliste des AS umfasst 63 abgeschlossene, 2 laufende, 5 geplante und 2 abgebrochene Studien (Abschnitt IV.1.4, S. 29ff).

Der AS gibt an, dass sich zur Beschreibung des zu erwartenden Nutzens die „Darstellung vor allem auf die Kernstudien mit hoher Qualität (randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studien)“ konzentriere (Abschnitt II.2, S. 8). Dabei hebt er die Studien Corson 2000 [5] und Cooper 2002 [15] heraus, die gemäß Darstellung des AS im Cochrane-Review Lethaby 2013 [16] zum Vergleich der Hochfrequenzablation mit einer S / R betrachtet werden. Die Studie Cooper 2002 stellt nach Angabe des AS die Studie zur Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA) dar (Abschnitt III.2a, S. 15).

Studiencharakteristika und Evidenzstufe / Ergebnissicherheit

Abgeschlossene Studien

Laut AS handelt es sich bei den abgeschlossenen Studien um 12 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) der Evidenzstufe Ib. Die übrigen Studien beschreibt der AS mit verschiedenen Studienbezeichnungen und ordnet sie den Evidenzstufen IIb (2 Studien), III (5 Studien), und IV (43 Studien) zu; für 1 Studie in tschechischer Sprache nimmt der AS keine Klassifizierung vor.

Angaben zur Ergebnissicherheit finden sich nur in Bezug auf die beiden RCTs Cooper 2002 und Corson 2000, die laut AS „hinsichtlich der Population und des Studiendesigns (...) hoch“ sei (Abschnitt IV.1.7, S. 845). Zu weiteren Studien äußert sich der AS dahingehend, dass „die Mehrheit der Studien minderer Qualität“ sei (Abschnitt IV.1.7, S. 845).

Laufende Studien

Die beiden laufenden Studien ordnet der AS als Fallserien der Evidenzstufe IV ein (Abschnitt IV.1.4, S. 211ff.).

Geplante Studien

Die 5 geplanten Studien sind laut AS 2 Fallserien der Evidenzstufe IV und 3 RCTs der Evidenzstufe Ib.

RCTs

Bei der Studie **NCT01965587** handelt es sich dem AS zufolge um eine „Randomisierte, kontrollierte, einfach verblindete (Teilnehmer) Studie“ an Frauen mit Menorrhagie, die „geeignet“ sind für eine Behandlung mit der antragsgegenständlichen Methode (Abschnitt IV.1.4, S. 223). In der Studie wird laut AS die antragsgegenständliche Methode allein mit einer Kombinationsbehandlung aus antragsgegenständlicher Methode und „IUS“ verglichen. Den Status der Studie gibt der AS als „unbekannt“ an, das letzte Update des Registereintrags sei im Jahr 2013 erfolgt.

Die Studie **NL7714** beschreibt der AS als „Randomisierte, aktiv kontrollierte Studie“ der antragsgegenständlichen Methode „mit Anwendung von Hyaluronsäure“ bzw. an anderer Stelle „mit NCH-Gel“ im Vergleich zur Anwendung „ohne NCH-Gel“ (Abschnitt IV.1.4, S. 227). In die Studie sollen laut AS prämenopausale „Frauen mit Symptomen von schweren menstrualen

Blutungen“ eingeschlossen werden. Als geplante Endpunkte nennt der AS „intauterine[n] Adhäsionen“, „Dysmenorrhoe / Bauchschmerzen“, „PBAC-Score“, „Menstruationsblutungsmuster“ und Patientenzufriedenheit. Als Rekrutierungsstatus gibt der AS „ausstehend“ an. Das Datum der Registrierung der Studie lag laut AS im Jahr 2019.

Bei der Studie **NTR5634** handelt es sich laut AS um eine „Randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie“ an prämenopausalen Frauen, bei denen eine „endometriale Ablation in Lokalanästhesie“ mithilfe der antragsgegenständlichen Intervention geplant ist (Abschnitt IV.1.4, S. 228). Die Ablation soll in beiden Gruppen „nach der Platzierung eines umfangreichen parazervikalen Blocks“ erfolgen. In der Interventionsgruppe soll gemäß AS zusätzlich „Intramyometrial injiziertes Lokalanästhetikum (Ropivacain 2 mg/ml)“ verabreicht werden, in der Kontrollgruppe stattdessen „Injektionen mit Natriumchlorid 0,9 %“. Als primären Endpunkt nennt der AS die Schmerzintensität „1 Minute nach der aktiven Ablation“, als sekundäre Endpunkte Schmerz in weiteren Operationalisierungen und zu mehreren Zeitpunkten bis 24 Stunden postoperativ, „Schmerzmitteleinsatz“ und „Zufriedenheit“. Als Rekrutierungsstatus gibt der AS „ausstehend“ an. Das Datum der Registrierung der Studie lag laut AS im Jahr 2015.

Abgebrochene Studien

Die 2 abgebrochenen Studien sind laut AS RCTs der Evidenzstufe Ib.

Die Studie **NCT02087228** ist dem AS zufolge eine „Randomisierte, interventionelle, unverblindete, klinische Studie“ an Frauen mit Menorrhagie (Abschnitt IV.1.4, S. 229). Als Studienintervention gibt der AS „Genesys Hydro-Therm Ablator Hochfrequenz-Energieablationsgerät (Radiofrequenz-Energie Ablationsgerät)“ an. Der AS gibt an, dass „Sponsor und Principle Investigator (...) sich gemeinsam auf den Abbruch der Studie geeinigt“ haben. Das „Abschlussdatum“ der Studie lag gemäß AS im Jahr 2015.

Die Studie **ISRCTN43442156** bezeichnet der AS als „Doppelblinde randomisierte, aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie“ an Frauen, „die für die Endometriumablation in Frage kommen“ (Abschnitt IV.1.4, S. 231). Als Studieninterventionen nennt der AS „HTA, Thermachoice“ und das antragsgegenständliche Medizinprodukt. Die Patientinnen sollten laut AS „entweder eine blinde oder visuelle Endometriumablation“ erhalten. Als „Begründung des Abbruchs (wenn die Studie beendet wurde)“ gibt der AS „Fehlende Finanzierung/Sponsoring“ an. Der „Endtermin der Studie“ lag laut AS im Jahr 2017.

2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Studienpool

Abgeschlossene Studien

Die Darstellung des AS zum Studienpool erscheint nachvollziehbar, einschließlich der Fokussierung auf RCTs des primär relevanten Vergleichs, die impedanzgesteuerte HF-Ablation mittels Netzelektrode gegenüber der S / R. Neben den vom AS herausgehobenen RCTs Cooper

2002 und Corson 2000 fällt auch die RCT Ghazizadeh 2014 [17] darunter. Zur Studie Cooper 2002 liegen neben der Publikation auch Informationen in der Gebrauchsanweisung des antragsgegenständlichen Medizinprodukts vor [18]. Zur RCT Feng 2014 [7-9], die sich – soweit erkennbar – ebenfalls auf diesen primär relevanten Vergleich bezieht, liegt keine Vollpublikation vor, deswegen wird sie im Folgenden nicht herangezogen und nicht detailliert dargestellt.

6 weitere RCTs beziehen sich auf den Vergleich der antragsgegenständlichen Intervention mit

- Heißwasserballon-Ablation (4 Studien: Abbott 2003 [19], Bongers 2004 [20-23], Clark 2011 [24,25] und Penninx 2016 [26])
- Hydrothermablation (1 Studie: Penninx 2010 [27])
- Mikrowellenablation (1 Studie: Athanatos 2015 [28]);

diese Studien werden dahingehend betrachtet, ob sie die Aussagen zum Potenzial auf Basis der 3 primär herangezogenen RCTs infrage stellen oder stützen. Dabei werden die Vergleiche gegenüber Hydrothermablation und Mikrowellenablation als nachrangig betrachtet, da sie möglicherweise einen geringeren Stellenwert in der deutschen Versorgungspraxis haben (siehe Abschnitt 2.1.2).

Die 2 übrigen der insgesamt 12 RCTs beziehen sich auf den Vergleich der antragsgegenständlichen Intervention

- mit einer medikamentösen Therapie (1 Studie: Famuyide 2017 [29]); diese Studie entspricht nicht der Fragestellung des Antrags
- mit der LNG-IUS (1 Studie: Beelen 2018 [30]); diese Studie entspricht nicht der Fragestellung des Antrags und es liegt keine Vollpublikation vor.

Diese beiden Studien werden daher im Folgenden nicht herangezogen und nicht dargestellt.

Die 51 Studien niedrigerer Evidenzstufe (einschließlich der Studie mit Publikation auf Tschechisch, bei der aus dem englischsprachigem Abstract hervorgeht, dass es sich um eine Fallserie handelt) konnten keine Erkenntnisse zum Potenzial über die der vorliegenden RCTs hinaus liefern. Diese Studien werden ebenfalls nicht weiter herangezogen und nicht dargestellt.

Laufende, geplante und abgebrochene Studien

Der vom AS vorgenommenen Einordnung der laufenden, geplanten und abgebrochenen Studien hinsichtlich Studientyp und Evidenzstufe wird gefolgt.

Für diese Studien wurden jeweils keine (Zwischen-)Ergebnisse vorgelegt.

Die vom AS in diesem Zusammenhang aufgeführten Fallserien (2 laufende und 2 geplante) sind vor dem Hintergrund des Evidenzkörpers der bereits vorliegenden Ergebnisse aus

abgeschlossenen Studien für die vorliegende Potenzialbewertung nicht weiter relevant und werden daher nicht adressiert.

In den 3 als geplante Studien aufgeführten RCTs wird jeweils in beiden Gruppen die antragsgegenständliche Intervention durchgeführt. Diese sind daher für die vorliegende Fragestellung nach dem Potenzial der Methode gegenüber der S / R nicht relevant, wenngleich sie zusätzliche Erkenntnisse zu Vor- und Nachteilen bestimmter Behandlungsmodalitäten liefern könnten.

Die abgebrochene RCT **NCT02087228** bezieht sich auf den Vergleich einer nicht näher beschriebenen Radiofrequenzablation gegenüber der Hydrothermablation. Es ist unklar, ob die Studienintervention der antragsgegenständlichen HF-Ablation entsprach.

Die Angaben im Studienregistereintrag zur 2. abgebrochenen RCT **ISRCTN43442156** lassen sich so interpretieren, dass eine Hydrothermablation unter Sichtkontrolle verglichen werden sollte mit einer Ablation ohne Sichtkontrolle, und zwar entweder eine Heißwasserballon-Ablation oder eine HF-Ablation mit dem Produkt des Antragstellers. Da im Studienarm ohne Sichtkontrolle neben der impedanzgesteuerten HF-Ablation alternativ eine andere Behandlungsmöglichkeit angewendet werden sollte, ist unklar, inwieweit die Studie die Fragestellung des Antrags abdeckt.

Studiencharakteristika und Evidenzstufe / Ergebnissicherheit

Abgeschlossene Studien

Vergleich impedanzgesteuerte HF-Ablation versus S / R

Die Zuordnung des AS der 3 RCTs Cooper 2002, Corson 2000 und Ghazizadeh 2014 zur Evidenzstufe Ib gemäß VerFO des G-BA [1] ist korrekt. Die Ergebnissicherheit wird jeweils als maximal mäßig eingestuft, bereits wegen der unklaren Verdeckung der Gruppenzuteilung in allen 3 Studien.

Die Studie **Cooper 2002** verglich eine impedanzgesteuerte HF-Ablation, durchgeführt mit dem Medizinprodukt des AS, mit einer S / R. Die Studie wurde an 9 Zentren in den USA, Kanada und Mexiko durchgeführt. Eingeschlossen wurden prämenopausale Frauen mit Menorrhagie zwischen 25 und 50 Jahren ohne (weiteren) Kinderwunsch (N = 265). Die Patientinnen mussten zuvor eine erfolglose, nicht näher beschriebene medikamentöse Therapie erhalten haben und einen PBAC-Score von mindestens 150 Punkten in 3 aufeinanderfolgenden Monaten aufweisen. Es konnten auch solche Frauen eingeschlossen werden, die nur für einen Monat den entsprechenden PBAC-Score erreichten, wenn sie entweder eine Kontraindikation für eine medikamentöse Therapie aufwiesen oder eine solche ablehnten. Neben verschiedenen systemischen und gynäkologischen Erkrankungen gehörten zu den Ausschlusskriterien eine abnormale oder obstruierte Gebärmutterhöhle einschließlich submuköser Myome oder Polypen > 2 cm Größe sowie Uterus-Maße von < 6 cm oder > 10 cm.

Die Probandinnen wurden im Verhältnis 2:1 entweder einer impedanzgesteuerten HF-Ablation (N = 175) oder einer S / R (N = 90) randomisiert zugeordnet. Ein Perforationsdetektortest wurde in dieser Studie nicht angewendet. Es bleibt anhand der Angaben unklar, ob die Funktion abgeschaltet wurde oder bei den eingesetzten Geräten noch nicht zur Verfügung stand. Der Perforationsdetektortest wird im Antrag als Sicherheitsfunktion beschrieben und findet vor der eigentlichen Ablation statt. Ein Fehlen dieser Funktion könnte im Sinne einer Verzerrung der Ergebnisse sowohl eine niedrigere als auch eine höhere Rate an Komplikationen (z. B. Verletzungen durch die Erzeugung des Überdrucks) bewirken. In beiden Behandlungsarmen erfolgte keine Vorbehandlung des Endometriums, und die jeweilige Ablation erfolgte zeitlich unabhängig vom Zyklus. Die Wahl der Anästhesie und des postoperativen Schmerzmanagements waren den behandelnden Ärztinnen und Ärzten sowie den Patientinnen überlassen. Ein postinterventioneller Krankenhausaufenthalt wurde nicht beschrieben, weil die Behandlungen vermutlich primär ambulant erfolgten.

Primärer Endpunkt war ein PBAC-Score ≤ 75 Punkten nach 12 Monaten. Aus den Angaben in der Publikation und der in diesem Zusammenhang zitierten Publikation [31] geht hervor, dass es sich um eine Nichtunterlegenheitsfragestellung handelte. Dabei wurde eine Nichtunterlegenheitsgrenze von minus 20 Prozentpunkten festgelegt (d. h. das entsprechende Konfidenzintervall musste oberhalb von minus 20 Prozentpunkten liegen), bezogen auf die Differenz der Anteile der Patientinnen mit Ereignis (Intervention minus Kontrolle).

Neben weiteren Operationalisierungen zur Blutungsstärke per PBAC (einschließlich Amenorrhö) wurden unter anderem Dysmenorrhö, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptome eines PMS, intraoperative und postoperative UEs bzw. Komplikationen sowie prozedurbezogene Endpunkte wie Anästhesieart, Dauer der Prozedur und des Aufenthalts im Aufwachraum berichtet (siehe auch Abschnitt 2.4). Endpunkterhebungen wurden berichtet für mehrere Zeitpunkte bis zu 36 Monate nach dem Eingriff, wobei nicht zu allen Zeitpunkten Ergebnisse aller Endpunkte vorlagen.

Die Studie **Corson 2000** untersuchte eine impedanzgesteuerte HF-Ablation mit dem Medizinprodukt „Vesta“ im Vergleich zu S / R. Die Studie wurde im Zeitraum zwischen 1995 und 1997 an 8 Zentren durchgeführt. Eingeschlossen wurden Frauen mit selbstberichteter Menorrhagie zwischen 30 und 49 Jahren und abgeschlossener Familienplanung. Weitere Einschlusskriterien waren ein PBAC-Score von ≥ 150 Punkten, zuvor eine mindestens 3 Monate dauernde medikamentöse Therapie ohne Erfolg und Intoleranz bzw. Ablehnung einer Therapie mit Progestin oder oralen Kontrazeptiva. Zu den Ausschlusskriterien gehörten systemische oder bestimmte gynäkologische Erkrankungen, Uterus-Maße von $> 9,75$ cm und verschiedene Abnormitäten des Uterus, submuköse Myome und große Polypen (> 2 cm). Eine bestimmte Uterus-Mindestgröße wurde nicht beschrieben.

Die Probandinnen wurden zunächst im Verhältnis 2:1, später im Verhältnis 1:1 randomisiert auf eine impedanzgesteuerte HF-Ablation (N = 150) bzw. eine S / R (N = 126), wobei 132 bzw. 123 Patientinnen die zugeteilte Behandlung protokollgemäß erhielten.

Die Beschreibung der impedanzgesteuerten HF-Ablation in der Publikation entspricht den Angaben in Abschnitt 2.1. Die Anwendungsdauer war auf 4 Minuten kontinuierlicher Behandlung festgelegt. In der Kontrollgruppe wurde eine S / R durchgeführt. Beide Gruppen wurden mit niedrigdosierten oralen Kontrazeptiva für 14 Tage vorbehandelt, um eine Menstruationsblutung zu induzieren, und der Eingriff wurde jeweils 4 bis 7 Tage nach Ende der Vorbehandlung vorgenommen. Die Wahl der Anästhesie war den behandelnden Ärztinnen und Ärzten gemeinsam mit den Patientinnen überlassen.

Als Behandlungserfolg wurde eine Blutungsstärke von < 75 Punkten im PBAC-Score gewertet. Weitere berichtete Endpunkte umfassten Amenorrhö, Anämie, Reinterventionen („need for additional therapy“ einschließlich Hysterektomien), Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Aktivität, Schmerzen und intra- und postoperative UEs bzw. Komplikationen sowie prozedurbezogene Endpunkte wie Art der Anästhesie und Dauer des Aufenthaltes im Aufwachraum. Endpunkterhebungen wurden berichtet für mehrere Zeitpunkte bis zu 36 Monate nach dem Eingriff, wobei nicht zu allen Zeitpunkten Ergebnisse aller Endpunkte vorlagen.

Die 3-armige Studie **Ghazizadeh 2014** verglich eine impedanzgesteuerte HF-Ablation mithilfe des Produkts des AS gegenüber einer LNG-IUS bzw. einer S / R. Für die vorliegende Potenzialbewertung wurde dabei allein der Vergleich gegenüber S / R betrachtet. Die Studie wurde im Zeitraum 2009 bis 2010 vermutlich im Iran durchgeführt. Die Studienpopulation bildeten Frauen im Alter von 35 bis 45 Jahren mit Menorrhagie, die zuvor bereits für 6 Monate ohne Erfolg eine Hormontherapie erhalten hatten und für die eine Hysterektomie infrage kam. Ausgeschlossen wurden Frauen ohne Kinder oder mit nur 1 Kind sowie solche mit bestimmten systemischen oder gynäkologische Erkrankungen, mit Uterusmaßen von > 11 cm, mit Abnormitäten des Uterus, mit submukösen Myomen > 2 cm oder intramuralen Myomen, die in die Endometriumschicht reichten. Eine erforderliche Uterus-Mindestgröße wurde nicht beschrieben.

Es wird ein konsekutiver Einschluss von 110 Frauen und eine zufällige Einteilung in 3 Gruppen beschrieben. 30 Frauen wurden der Gruppe der impedanzgesteuerten HF-Ablation, 32 der S / R-Gruppe und 48 der – hier nicht betrachteten – LNG-IUS-Gruppe zugeteilt. Alle Probandinnen wurden für 6 bis 12 Monate nachbeobachtet. Die Beschreibungen der Endpunkte sind zum Teil widersprüchlich und unklar. Außerdem ist nicht immer deutlich, welche Angaben sich auf die Charakteristika der Patientinnen zu Studienbeginn und welche sich auf Ergebnisse beziehen. Die Angaben werden so interpretiert, dass die folgenden Endpunkte umfasst waren: Amenorrhö, Anzahl der Menorrhagie-Tage, Beeinträchtigung der normalen Aktivität durch die Menorrhagie, Anzahl der Tage, an denen Binden verwendet wurden, Patientenzufriedenheit sowie Komplikationen. Allerdings waren aufgrund unklarer und z. T. widersprüchlicher Angaben nicht alle Operationalisierungen bzw. Ergebnisse interpretierbar. Zwischen den Behandlungsgruppen HF-Ablation und S / R werden z. T. deutliche Unterschiede in den Charakteristika zu Studienbeginn beschrieben, z. B. hinsichtlich bestimmter Vorerkrankungen

(Nierenerkrankungen: 0 vs. 5 [15,6 %] Patientinnen; Hypertonie: 2 [6,7 %] vs. 6 [18,8 %] Patientinnen).

Vergleich impedanzgesteuerte HF-Ablation versus Heißwasserballon-Ablation

Ergänzend berücksichtigt wurden 4 weitere RCTs, nämlich **Abbott 2003** [19], **Bongers 2004** [20-23], **Clark 2011** [24,25] und **Penninx 2016** [26], die die impedanzgesteuerte HF-Ablation mit Netzelektrode mit der Heißwasserballon-Ablation vergleichen. Die Zuordnung des AS zur Evidenzstufe Ib gemäß VerFO des G-BA [1] ist korrekt. Die Ergebnissicherheit wird gemäß kursorischer Prüfung für 3 Studien (Abbott 2003, Bongers 2004 und Clark 2011) als mindestens mäßig, für 1 Studie (Penninx 2016) als maximal mäßig eingestuft, da bei dieser die Erzeugung der Randomisierungssequenz unklar war.

Alle 4 Studien verwendeten das Medizinprodukt des AS. Die Studien Abbott 2003 und Clark 2011 wurden in Großbritannien, die Studien Bongers 2004 und Penninx 2016 (als einzige multizentrische Studie) in den Niederlanden durchgeführt. Eingeschlossen wurden Frauen, die unter einer Menorrhagie mit einem PBAC-Score ≥ 150 Punkten (Bongers 2004, Penninx 2016) oder > 150 Punkten (Abbott 2003) litten, bzw. Frauen, bei denen das Ausmaß der Menstruationsblutung ihre Lebensqualität beeinträchtigte (Clark 2011). Infrage kamen generell nur prämenopausale Frauen ohne (weiteren) Kinderwunsch. Außerdem mussten bestimmte anatomische bzw. strukturelle Kriterien des Uterus erfüllt sein, wie zum Beispiel eine bestimmte Minimal- und / oder Maximalgröße des Uterus. Als Ausschlusskriterien werden für die 4 Studien jeweils verschiedene pathologische (intrauterine) Befunde aufgelistet, wie zum Beispiel das Vorliegen einer endometrialen Hyperplasie (Abbott 2003, Clark 2004) oder Vorliegen eines histologisch nicht gutartigen Endometriums (Penninx 2016).

Über alle Studien hinweg wurden für den Vergleich der impedanzgesteuerten HF-Ablation vs. Heißwasserballon-Ablation 368 Probandinnen randomisiert, wobei 215 Probandinnen der antragsgegenständlichen Methode zugeordnet wurden und 153 der Heißwasserballon-Ablation. In 2 der Studien (Abbott 2003, Bongers 2004) wurden hierbei die Probandinnen jeweils im Verhältnis 2:1 randomisiert, in den anderen beiden Studien (Clark 2011, Penninx 2016) im Verhältnis 1:1. Die Zahl der in den einzelnen Studien jeweils randomisierten Patientinnen lag zwischen 57 und 126.

Primärer Endpunkt war bei allen 4 Studien die Amenorrhö, ausgewertet über die Anteile an Patientinnen mit entsprechendem Ergebnis. Zum Endpunkt Blutungsstärke wurden Daten zu weiteren Operationalisierungen berichtet. Alle Studien berichteten Ergebnisse zu Reinterventionen, zur Dysmenorrhö, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zu (schweren) Komplikationen und zur Operationsdauer. Darüber hinaus wurden weitere Ergebnisse berichtet, u. a. zur PMS-Symptomatik (Abbott 2003, Clark 2011), zu Schmerzen (Abbott 2003, Clark 2011, Penninx 2016) und zur Rückkehr zu normaler Aktivität (Clark 2011).

Vergleich impedanzgesteuerte HF-Ablation versus weitere Ablationsmethoden

Je 1 RCT lag vor zum Vergleich der HF-Ablation mithilfe des Medizinprodukts des AS gegenüber der Mikrowellenablation (Athanasios 2015, N = 66) und gegenüber der Hydrothermablation (Penninx 2010, N = 160). Die beiden Studien berichteten Ergebnisse unter anderem zur Blutungsstärke (einschließlich Amenorrhö), zu Komplikationen und zu Reinterventionen. Da der Stellenwert der hier betrachteten Vergleichsinterventionen im deutschen Versorgungskontext anhand der in den Antragsunterlagen verfügbaren Informationen offen bleibt (vergleiche Abschnitt 2.1), werden diese Studien nicht detaillierter adressiert.

2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien

2.4.1 Darlegung des Antragstellers

Im Antrag wurden sehr umfangreich Ergebnisse berichtet. Wie in Abschnitt 2.3.2 dargestellt, werden zur Bewertung des Potenzials primär die 3 RCTs Cooper 2002, Corson 2000 und Ghazizadeh 2014 herangezogen, weil sie den vorrangig relevanten Vergleich auf der höchsten verfügbaren Evidenzstufe abbilden. Im Folgenden wird deshalb nur auf die vom AS dargestellten Ergebnisse dieser 3 Studien eingegangen.

Aus diesen primär herangezogenen 3 RCTs berichtet der AS Ergebnisse insbesondere zu folgenden Endpunkten bzw. Operationalisierungen (Abschnitt IV.1.5, S. 233ff):

Blutungsstärke

Der AS stellt aus diesen 3 RCTs (Cooper 2002, Corson 2000, Ghazizadeh 2014) zahlreiche Ergebnisse verschiedener Operationalisierungen zur Blutungsstärke für mehrere Zeitpunkte dar, überwiegend auf Basis des PBAC-Scores. Dabei definierte in den beiden Studien Cooper 2002 und Corson 2000 ein PBAC-Score von ≤ 75 Punkten nach 12 Monaten gemäß AS den „Erfolg“ der Behandlung. Die weiteren Endpunkte bzw. Operationalisierungen umfassen: „Amenorrhö“, „Spotting“, „Hypomenorrhö“, „Eumenorrhö“, „Menorrhagie“, „Menorrhagietage“, „Intervallblutungen“, „90%ige oder stärkere Reduzierung der Blutungen“, „Verringerung der Blutungen auf ein normales Niveau (PBLAC < 100)“, „PBLAC-Wert“ als Mittelwert, PBAC-Score ≤ 10 und ≤ 30 sowie „Dauer der Nutzung (Tage)“ von Binden.

In der zusammenfassenden Bewertung beispielsweise der Ergebnisse zum PBAC-Score von ≤ 75 Punkten nach 12 Monaten aus den beiden Studien Corson 2000 und Cooper 2002 attestiert der AS einen „Leichte[n] Vorteil (...) gegenüber Schlingenresektion und Rollerball“.

Hämatokrit

Zum „Hämatokrit $< 36 \%$ “ stellt der AS Ergebnisse aus 1 dieser 3 herangezogenen RCTs dar (Corson 2000). Auf eine Bewertung der Ergebnisse verzichtet der AS.

Hysterektomien

Der AS berichtet Ergebnisse aus den 2 herangezogenen RCTs Cooper 2002 und Corson 2000 zum Endpunkt Hysterektomien. In der zusammenfassenden Bewertung besteht laut AS „Kein Unterschied zwischen NovaSure und Rollerball / Resektion, wenn für Roller / Resektion nur die Raten der Hysterektomie aufgrund der Menorrhagie berücksichtigt werden.“

Aus der Studie Corson 2000 berichtet der AS darüber hinaus die jeweiligen Hysterektomieraten separat nach spezifischer Indikation („Menorrhagie“, „Beckenschmerzen“, „aufgrund eines uterinen Prolapses“).

Behandlungsversagen

Zum „Behandlungsversagen (definiert als Notwendigkeit zusätzlicher Behandlungsmaßnahmen) nach 12 Monaten“ berichtet der AS Ergebnisse aus 1 dieser 3 herangezogenen RCTs (Corson 2000). Der AS sieht in den Ergebnissen einen „Vorteil von NovaSure gegenüber Resektion / Rollerball“.

PMS-Symptomatik

Der AS berichtet Ergebnisse zum Endpunkt „Symptome des PMS“ nach 12 Monaten aus der Studie Cooper 2002. Auf eine Bewertung der Ergebnisse verzichtet der AS.

Schmerz

Ergebnisse zur „Reduktion des kumulativen Schmerzindex innerhalb von 12 Monaten“ berichtet der AS aus der RCT Corson 2000.

Lebensqualität

Zur Lebensqualität gibt der AS Ergebnisse aus 1 dieser 3 herangezogenen RCTs (Cooper 2002) an. Er berichtet dazu Ergebnisse zu 8 Einzelfragen des „Menstrual Impact Fragebogen nach 12 Monaten“, z. B. „Fehlt dir das Vertrauen in dich selbst wegen der Menstruation?“. Auf eine Bewertung der Ergebnisse verzichtet der AS.

Rückkehr zu normaler Aktivität

Aus 2 der 3 primär herangezogenen RCTs (Corson 2000, Ghazizadeh 2014) berichtet der AS Ergebnisse mit Bezug zur Rückkehr zu normaler Aktivität. Der AS bewertet die Ergebnisse der Studie Corson 2000 als „Vorteil von Rollerball/Resektion gegenüber NovaSure“.

Unerwünschte Ereignisse

Der AS berichtet Ergebnisse zu intraoperativen Komplikationen aus 2 dieser 3 betrachteten Studien (Cooper 2002 und Corson 2000). Darüber hinaus listet der AS jeweils Ergebnisse zu den einzelnen intraoperativen Komplikationen „Uterusperforation“, „Ballonverschiebung in den Kaiserschnitt Divertikel“, „Muskelfaszikulation“, „Flüssigkeitsüberlastung“, „Zervixverletzung“ und „Bradykardie nach Geräteeinführung“ aus jeweils mindestens einer der beiden Studien.

Ergebnisse zu „Postoperative[n] Unerwünschte[n] Ereignisse[n] / Komplikationen gesamt“ berichtet der AS aus allen 3 der hier betrachteten RCTs. In der zusammenfassenden Bewertung aller 21 eingereichten Studien mit Ergebnissen zu (postoperativen) UEs sieht der AS „Ähnliche Ergebnisse“ für die verglichenen Interventionen.

Darüber hinaus berichtet der AS jeweils Ereignisse zu den folgenden spezifischen postoperativen UEs aus jeweils mindestens einer der 2 Studien Cooper 2002 und Corson 2000: „Bauch- und Beckenschmerz“, „Hämatometra“, „Nachwirkungen der Anästhesie und des Operationsvorganges: Krämpfe, Benommenheit, Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen“, „Fieber“, UE mit Bezug zu „Harnwege[n] und Nieren“ (darunter „Harnwegsinfektion“, „Stressinkontinenz / Harninkontinenz“ und „Harnwegs- oder Vaginalinfektion“), „Myometritis und / oder Endometritis“, „Beckenerkrankungen“ (darunter „Entzündliche Erkrankungen des Beckens“, „Beckenabszess“) und „Blutungen“.

Dem Antrag wurde außerdem eine Liste aller nach § 3 MPSV (Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung) meldepflichtigen Vorkommnisse im Zusammenhang mit dem Medizinprodukt des AS beigelegt. Aus dieser geht hervor, dass im Zeitraum 2016 bis April 2019 insgesamt 508 solcher Ereignisse auftraten, darunter am häufigsten Uterusperforationen (n = 249) und Infektionen (n = 81) [32]. Der AS bezieht diese Anzahl Ereignisse auf 1,7 Mio. durchgeführten Prozeduren desselben Zeitraums und errechnet daraus eine Rate von 0,03 % (Abschnitt III.3, S. 17).

Prozedurbezogene Endpunkte

Ergebnisse, die sich prozedurbezogenen Endpunkten zuordnen lassen, berichtet der AS aus 2 dieser herangezogenen RCTs (Corson 2000 und Cooper 2002).

Aus der Studie Cooper 2002 berichtet der AS Ergebnisse zur „Zeit vom Einsetzen des Gerätes bis zum Entfernen des Gerätes“. Ergebnisse zur „Zeit im Aufwachraum“ in Minuten extrahiert der AS aus beiden Studien (Cooper 2002 und Corson 2000). In der zusammenfassenden Bewertung der beiden Studien sieht der AS in Bezug auf diesen Endpunkt einen „Vorteil von NovaSure gegenüber Rollerball / Resektion“.

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Der AS hat die Ergebnisse weitgehend korrekt und im Wesentlichen vollständig extrahiert. Angaben zu Effekten und Signifikanzen lagen in den Publikationen häufig nicht vor oder waren teilweise nicht verwertbar. Der AS hat an diesen Stellen im Antrag zumeist den Eintrag „keine Angabe“ vorgenommen. Statistische Tests wurden daher im Rahmen der vorliegenden Bewertung ggf. nachträglich selbst durchgeführt.

Vergleich impedanzgesteuerte HF-Ablation versus S / R

Blutungsstärke

Aus der Vielzahl der Operationalisierungen für mehrere Erhebungszeitpunkte im Zusammenhang mit der Blutungsstärke zeigten sich im Vergleich der antragsgegenständlichen Methode mit der S / R nur punktuell statistisch signifikante Unterschiede. So erreichten in der Studie Cooper 2002 nach 6 Monaten statistisch signifikant anteilig mehr Patientinnen der Interventionsgruppe einen PBAC-Score ≤ 75 Punkte (in den Studien Corson 2000 und Cooper 2002 als Behandlungserfolg definiert) (88 % vs 78 %, $p = 0,038$). Nach 12 Monaten waren die Anteile jeweils nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen: In der Studie Corson 2000 erreichten 86,9 % der Interventionsgruppe bzw. 83,0 % der Vergleichsgruppe nach 12 Monaten diesen Endpunkt ($p = 0,531$), in der Studie Cooper 2002 88,3 % bzw. 81,7 % ($p = 0,168$). In der Studie Cooper 2002 sollte zum Zeitpunkt 12 Monate diesbezüglich eine Nichtunterlegenheit gezeigt werden (siehe Abschnitt 2.3.2). Gemäß eigenen Berechnungen auf Basis der Angaben in der Publikation war dies auch gelungen, dies findet allerdings in der Publikation keine Erwähnung.

Einen PBAC-Score von ≤ 10 Punkten nach 12 Monaten erreichten in der Studie Cooper 2002 statistisch signifikant anteilig mehr Patientinnen der Interventionsgruppe (66 % vs. 51 %, $p = 0,025$).

Eine Amenorrhö nach 12 Monaten erreichten in der Studie Corson 2000 31,1 % bzw. 34,8 % der Patientinnen ($p = 0,598$), in der Studie Cooper 2002 waren es 40,9 % bzw. 35,4 % der Patientinnen ($p = 0,421$). In der Studie Ghazizadeh 2014 wiesen nach der Behandlung 44,8 % bzw. 43,3 % keine Blutungen mehr auf ($p = 0,975$), der genaue Zeitpunkt der Erhebung ist dabei unklar.

Die übrigen Ergebnisse zur Blutungsstärke der 3 RCTs wiesen numerische Unterschiede überwiegend in dieselbe Richtung auf, d. h. zugunsten der impedanzgesteuerten HF-Ablation.

Zwei weitere Operationalisierungen, die der Blutungsstärke zugeordnet werden können und zu denen Ergebnisse aus den primär herangezogenen Studien im Antrag dargestellt wurden, sind zum einen ein Hämatokrit von < 36 %, was auf eine Anämie hinweisen kann [3], und zum anderen die „Dauer der Nutzung“ (von Binden). Im Kontext dieser Bewertung wurden diese Ergebnisse nicht betrachtet, weil zur Darstellung der Blutungsstärke bereits andere, aussagekräftigere Daten vorlagen. Der Hämatokrit-Wert wird im Rahmen dieser Potenzialbewertung als Surrogat für die Blutungsstärke betrachtet. Bei der „Dauer der Nutzung“ (von Binden) ist fraglich, ob dies die Blutungsstärke ausreichend genau erfassen kann.

Schmerzen bzw. Dysmenorrhö

Der vom AS extrahierte Endpunkt „cumulative pain index“ aus der Studie Corson 2000 wird in der zugehörigen Publikation nicht näher erläutert. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Darüber hinaus wurden in der Studie Cooper 2002 Daten zu Dysmenorrhö

berichtet, die der AS nicht dargestellt hat. In der Studie wiesen nach 12 Monaten statistisch signifikant weniger Frauen der Interventionsgruppe eine Dysmenorrhö auf (21 % vs. 34 %, $p = 0,02$).

Unerwünschte Ereignisse

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich UEs lagen nur in der Studie Cooper 2002 vor, und zwar zugunsten der impedanzgesteuerten HF-Ablation hinsichtlich der intraoperativen UEs gesamt ($p = 0,003$) sowie der darin enthaltenen spezifischen UEs Zervixverletzungen und Uterusperforationen (jeweils $p = 0,016$). In der Interventionsgruppe trat als einziges intraoperatives UE lediglich eine Bradykardie auf, also ein nicht per se patientenrelevantes Ereignis, während in der Vergleichsgruppe bei 6 Patientinnen patientenrelevante UEs auftraten.

Bezogen auf alle UEs (intra- und postoperativ) wurden in der Publikation der Studie Cooper 2002 für den Interventionsarm 23 Ereignisse bei 175 Patientinnen und für den Kontrollarm 23 Ereignisse bei 90 Patientinnen berichtet, also ein numerischer Unterschied zugunsten der antragsgegenständlichen Methode.

Die übrigen Ergebnisse zu UEs aller 3 RCTs wiesen numerische Unterschiede überwiegend in dieselbe Richtung auf, das heißt, zugunsten der antragsgegenständlichen Methode.

Zur Studie Cooper 2002 liegen auch in der Gebrauchsanweisung UE-Daten vor. Im Unterschied zur Publikation sind darin ereignis- und patientenbasierte Angaben voneinander getrennt dargestellt. Außerdem werden die Ereignisse getrennt nach 4 verschiedenen Zeiträumen berichtet (intraoperativ, postoperativ < 24 Stunden, postoperativ > 24 Stunden bis 2 Wochen, postoperativ > 2 Wochen bis 1 Jahr). Allerdings ist nicht erkennbar, wie viele Patientinnen ggf. in mehr als einem Zeitfenster UEs erlitten. In der Gesamtschau beider Quellen bleibt im Detail unklar, inwiefern die Angaben übereinstimmen. Außerdem ist fraglich, ob eine Berechnung des Gruppenunterschieds bezüglich der Gesamtrate an Patientinnen mit UEs möglich ist. Für die Potenzialbewertung bleibt dies jedoch ohne Konsequenz.

Bei der Interpretation der UE-Ergebnisse der Studie Cooper 2002 ist außerdem zu beachten, dass bei der impedanzgesteuerten HF-Ablation der Perforationsdetektortest nicht durchgeführt wurde und dadurch die UE-Rate in diesem Behandlungsarm höher oder niedriger ausgefallen sein könnte als dies mit Perforationsdetektortest der Fall gewesen wäre (vergleiche Abschnitt 2.3.2). Für die vorliegende Potenzialbewertung bleibt dies jedoch ohne Konsequenz. Inwiefern die Ergebnissicherheit der UE-Daten der Studie Cooper 2002 daher ggf. niedriger als „mäßig“ einzuschätzen ist, kann im Rahmen dieser Potenzialbewertung offen bleiben.

Bei der berichteten Rate meldepflichtiger Ereignisse wurde nicht beschrieben, wie die Zahl der Prozeduren ermittelt wurde. Sie könnte beispielsweise der Anzahl verkaufter Einmalkomponenten des Medizinprodukts in Deutschland entsprechen und damit nicht der Anzahl tatsächlich behandelter Patientinnen. Diese Rate an Vorkommnissen lässt sich daher

nicht als Rate von UEs interpretieren. Nichtsdestotrotz lässt sich daraus ableiten, welche Komplikationen am häufigsten gemeldet wurden.

Die vorliegenden UE-Daten sind ausreichend aussagekräftig für die Bewertung des Potenzials, sodass die Ergebnisse zu den prozedurbezogenen Endpunkten hierfür nicht betrachtet werden müssen (wenngleich sie die Ergebnisse der UE-Daten stützen würden). Die folgenden Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt.

Prozedurbezogene Endpunkte

Die durchschnittliche Behandlungsdauer wird in der Studie Cooper 2002 für die Interventionsgruppe angegeben mit 4,2 Minuten (Standardabweichung [SD] 3,5), für die Vergleichsgruppe mit 24,2 Minuten (SD 11,4), der Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Die Verweildauer im Aufwachraum war in der Studie Cooper 2002 in der Interventionsgruppe statistisch signifikant kürzer. Die mediane Verweildauer betrug 85 bzw. 135 Minuten ($p < 0,001$). In der Studie Corson 2000 war der Unterschied in der Verweildauer nicht statistisch signifikant ($p = 0,103$), wies jedoch numerisch in dieselbe Richtung.

Neben den vom AS extrahierten prozedurbezogenen Endpunkten finden sich in den Publikationen der Studien Corson 2000 und Cooper 2002 außerdem Angaben zur Art der Anästhesie. In beiden Studien erfolgte die Prozedur in der Interventionsgruppe deutlich seltener mithilfe einer Epidural- oder Allgemeinanästhesie als in der Vergleichsgruppe (Corson 2000: 16,7 % vs. 79,7 %, $p < 0,001$; Cooper 2002: 27 % vs. 82 %, $p < 0,001$).

Weitere Endpunkte

Die vorgelegten Ergebnisse zu den übrigen extrahierten patientenrelevanten Endpunkten (Hysterektomien, „Behandlungsversagen“, PMS-Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Rückkehr zu normaler Aktivität) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der impedanzgesteuerten HF-Ablation und der S / R.

Vergleich impedanzgesteuerte HF-Ablation versus Heißwasserballon-Ablation

Die 4 für diesen Vergleich herangezogenen Studien lieferten ebenfalls Ergebnisse zu Blutungsstärke (einschließlich Amenorrhö), Reinterventionen, PMS-Symptomatik, Dysmenorrhö, gesundheitsbezogener Lebensqualität, UEs und Rückkehr zu normaler Aktivität, wobei jeweils nicht alle Endpunkte in jeder der 4 Studien berichtet wurden.

Im Folgenden werden ausgewählte Ergebnisse dieser 4 Studien adressiert.

Primärer Endpunkt aller 4 Studien war die Amenorrhö. Bei Betrachtung der Anteile von Patientinnen mit Amenorrhö zum Zeitpunkt 12 Monate nach Ablation wurde in allen 4 Studien jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der HF-Ablation berichtet.

Ergebnisse weiterer Operationalisierungen zur Blutungsstärke bzw. weiterer Zeitpunkte weisen im Wesentlichen in dieselbe Richtung.

Soweit in den Studien Ergebnisse zu den Endpunkten PMS-Symptomatik und Dysmenorrhö vorlagen, wiesen diese jeweils numerische Unterschiede fast ausschließlich zugunsten der Antragsmethode auf, von denen in den Studien aber nur ein Teil statistisch signifikant war.

Hinsichtlich Reinterventionen (einschließlich Hysterektomien), gesundheitsbezogener Lebensqualität, UEs und Rückkehr zu normaler Aktivität zeigten sich in den Studien in unterschiedlichen Operationalisierungen und zu verschiedenen Zeitpunkten überwiegend keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Vergleich impedanzgesteuerte HF-Ablation versus weitere Ablationsmethoden

Je 1 Studie lag vor zu 2 weiteren Vergleichsinterventionen (Mikrowellenablation und Hydrothermablation). Die Ergebnisse dieser beiden Studien unter anderem zur Blutungsstärke (einschließlich Amenorrhö), zu Reinterventionen (einschließlich Hysterektomien) und zu UEs deuten nicht auf einen Nachteil der antragsgegenständlichen Methode hin.

2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Einschätzung des Potenzials

2.5.1 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 Abschnitt IV.1.6 auf insgesamt 5 Leitlinien [12,33-36], zu denen er jeweils einige Hauptaussagen zusammenfassend darstellt.

2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Die vom AS aus den angeführten Quellen zitierten Aussagen finden sich in den Dokumenten wieder.

Die in der NICE-Leitlinie [36] ausgesprochenen Empfehlungen basieren auf Untersuchungen dazu, welche Behandlung (operativ oder medikamentös) der schweren Menstruationsblutung bei Frauen mit vermuteten oder diagnostizierten Myomen, bei Frauen mit vermuteten oder diagnostizierten Adenomyosen und bei Frauen ohne identifizierte pathologischen Befunde klinisch und ökonomisch am effektivsten ist. Hierfür wurden im Rahmen einer systematischen Übersicht RCTs identifiziert und deren Ergebnisse zusammengefasst; in einigen Situationen wurde hierbei neben Metaanalysen von Ergebnissen aus direkten Vergleichen auch eine Netzwerkmetaanalyse (NMA) durchgeführt. Die antragsgegenständliche Methode wurde dabei gemeinsam mit anderen Ablationsmethoden der sogenannten 2. Generation (z. B. Heißwasserballon-Ablation, Hydrothermablation u. a.) betrachtet. In 3 Situationen erfolgte jedoch aufgrund beobachteter Heterogenität eine separate Auswertung der operativen

Methoden, bei der zudem die Ablationsmethoden der 2. Generation getrennt betrachtet wurden, sodass hier Ergebnisse separat für die antragsgegenständliche Methode vorliegen.

Dies war u. a. der Fall bei Patientinnen ohne identifizierbare Myome bezogen auf den Blutverlust. Hier wurde basierend auf der NMA berechnet, dass die antragsgegenständliche Methode im Vergleich zu den anderen betrachteten Ablationsverfahren und im Vergleich zur LNG-IUS die höchste Wahrscheinlichkeit aufweist, das beste der hier verglichenen Verfahren zu sein. Jedoch wurde gleichzeitig darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse der NMA mit Vorsicht zu interpretieren seien, da möglicherweise Inkonsistenzen zwischen der direkten und der indirekten Evidenz vorlägen.

Weder aus der S3-Leitlinie „Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen“ [12], noch aus den „Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause“ des Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) [33] und der darin empfohlenen Reihenfolge von Therapieverfahren, noch aus der „Dutch clinical heavy menstrual bleeding. Samenvatting richtlijn ‘Hevig menstrueel bloedverlies’“ [34], noch aus der „Clinical Practice Guideline No. 292“ der Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) [35], die jeweils Therapieempfehlungen aufführen, ergaben sich zusätzliche Informationen, die Auswirkungen auf die Einschätzung des Potenzials gehabt hätten.

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

2.6.1 Darlegung des Antragstellers

Laut AS ergab die Recherche zur antragsgegenständlichen Methode eine „Vielzahl an Studien“, die sich als heterogen „hinsichtlich der Endpunkte, Vergleichsinterventionen und auch Qualität“ erwiesen. Studien im ambulanten Sektor in Deutschland gebe es darunter nicht. Nach Einschätzung des AS haben die 2 RCTs (Cooper 2002 und Corson 2000) bereits „den Nutzen der Methode im stationären Bereich ermittelt“. Dies lasse auf ein Potenzial „im ambulanten Bereich schließen“. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus dem stationären auf den ambulanten Bereich sieht der AS dadurch „unterstützt“, dass „nach den bisherigen stationären Erfahrungen aus Deutschland“ die Patientinnen zumeist noch am Behandlungstag die Klinik verlassen können (Abschnitt IV.1.7, S. 845).

Der AS sieht auf Basis der vorgelegten Studien eine Gleichwertigkeit der impedanzgesteuerten HF-Ablation mit der „Schlingenresektion mit Rollerball“ hinsichtlich der Blutungsstärke („Amenorrhörate“ und „Blutungsreduktion [PBAC < 75]“). Aus seiner Sicht „vergleichbar“ sei auch „die Notwendigkeit (...) einen weiteren Eingriff wie die Hysterektomie“ durchzuführen, „mit leichten jedoch nicht signifikanten Vorteilen für die Elektrodenablation“. Eine Gleichwertigkeit attestiert der AS auch bezüglich der „Patientenzufriedenheit“. Ein Vorteil des

Verfahrens sieht der AS hinsichtlich der intraoperativen Komplikationsrate, die „signifikant geringer“ sei (Abschnitt IV.1.7, S. 845).

Die Ergebnissicherheit der beiden Studien Cooper 2002 und Corson 2000 sei „hinsichtlich der Population und des Studiendesigns (Ib Randomisierte klinische Studien) hoch“. Weitere Studien „minderer Qualität (u. a. kleine Patientenpopulation)“ zeigten laut AS „keine Ergebnisse, die den Vorteilen der Hochfrequenzablation mittels Goldnetz widersprechen“ (Abschnitt IV.1.7, S. 845).

Für Ärztinnen und Ärzte sei das Verfahren darüber hinaus „deutlich leichter erlernbar und besser ambulant durchzuführen“. Das Verfahren gewähre „eine höhere Sicherheit und Standardisierung“ und hänge „weniger von der Fertigkeit des Chirurgen“ ab (Abschnitt IV.1.7, S. 845). Meldepflichtige Vorkommnisse kommen nach Hochrechnung des AS bei 0,03 % der Prozeduren vor (Abschnitt III.3, S. 17).

Zusammenfassend zeigten die Studien laut AS, dass das antragsgegenständliche Verfahren „weniger aufwändig“ für die Behandelnden und „weniger invasiv für die Patientin“ sei. Es gebe „weniger oder gleich viele Nebenwirkungen“ und eine „bessere Patientenzufriedenheit und Erfolgsrate“ (Abschnitt IV.1.7, S. 846).

2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Potenzialbewertung

Zur Bewertung wurden insgesamt 63 abgeschlossene Studien vorgelegt, davon 12 RCTs, von denen sich 10 RCTs auf Vergleiche mit anderen Ablationsverfahren bezogen, davon 9 RCTs mit Vollpublikation.

Zum im Antrag skizzierten primär interessierenden Vergleich der impedanzgesteuerten HF-Ablation mit der Schlingenresektion und anschließender Rollerballablation (S / R) wurden 3 RCTs (Corson 2000, Cooper 2002, Ghazizadeh 2014) herangezogen (siehe dazu unter a). Weitere 4 RCTs (Abbott 2003, Bongers 2004, Clark 2011, Penninx 2016) bezogen sich auf den Vergleich mit der Heißwasserballon-Ablation, die jedenfalls im Rahmen der stationären Versorgung zum Standard gezählt werden kann. Je 1 weitere RCT verglich die impedanzgesteuerte HF-Ablation mit der Hydrothermablation (Penninx 2010) bzw. Mikrowellenablation (Athanasos 2015), wobei deren Stellenwert im deutschen Versorgungskontext anhand der Antragsunterlagen offen geblieben ist. Diese 6 RCTs zu Vergleichen mit anderen Ablationsverfahren als S / R wurden lediglich dahingehend betrachtet, ob sie die Aussagen zum Potenzial auf Basis der 3 primär herangezogenen RCTs infrage stellen bzw. stützen (siehe dazu unter b).

Für 1 RCT (Feng 2014), die sich – soweit erkennbar – ebenfalls auf den primär betrachteten Vergleich der impedanzgesteuerten HF-Ablation mit S / R bezog, lagen lediglich Abstracts vor. In 2 weiteren RCTs entspricht die Vergleichsintervention nicht der Fragestellung des Antrags (Famuyide 2017 und Beelen 2018); für die Studie Beelen 2018 lag ebenfalls nur ein

Abstract vor. Die übrigen 51 Studien wiesen eine niedrigere Evidenzstufe auf (siehe dazu unter c).

a) Bewertung der primär herangezogenen RCTs zum Vergleich gegenüber Schlingenresektion / Rollerballablation

Die 3 für diesen Vergleich herangezogenen RCTs (Corson 2000, Cooper 2002 und Ghazizadeh 2014) wiesen jeweils eine maximal mäßige Ergebnissicherheit auf.

In der RCT Cooper 2002, in der zur impedanzgesteuerten HF-Ablation das Medizinprodukt des AS verwendet wurde, zeigten sich bezüglich der Blutungsstärke (gemessen per PBAC-Score) in verschiedenen Operationalisierungen und zu unterschiedlichen Zeitpunkten überwiegend keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen; in Bezug auf den primären Endpunkt wurde anhand der dort gewählten Nichtunterlegenheitsgrenze eine Nichtunterlegenheit gezeigt. Hinsichtlich Hysterektomien, Symptomen eines PMS und gesundheitsbezogener Lebensqualität zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Hinsichtlich Dysmenorrhö und hinsichtlich intraoperativer UEs (darunter Zervixverletzungen und Uterusperforationen) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der antragsgegenständlichen Methode im Vergleich zur S / R. Die übrigen Ergebnisse zu UEs insgesamt sowie zu einzelnen UEs weisen in dieselbe Richtung.

Die RCT Corson 2000 verwendete das Medizinprodukt „Vesta“ zur impedanzgesteuerten HF-Ablation. In dieser Studie traten keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zur S / R in patientenrelevanten Endpunkten auf (Blutungsstärke, Reinterventionen einschließlich Hysterektomien, Schmerzen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, intra- und postoperative UEs sowie Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Aktivität).

Die RCT Ghazizadeh 2014, in der zur impedanzgesteuerten HF-Ablation das Medizinprodukt des AS verwendet wurde, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Blutungsstärke, Komplikationen bzw. UEs und Beeinträchtigung der normalen Aktivität durch die Menorrhagie). Die Ergebnisse zu UEs zeigten dabei einen numerischen Unterschied zugunsten der antragsgegenständlichen Methode.

b) Bewertung der RCTs zum Vergleich gegenüber weiteren Ablationsverfahren

3 von 4 für den Vergleich gegenüber Heißwasserballon-Ablation herangezogene RCTs (Abbott 2003, Bongers 2004 und Clark 2011), wiesen gemäß kursorischer Prüfung jeweils eine mindestens mäßige Ergebnissicherheit auf, die übrige RCT (Penninx 2016) eine maximal mäßige Ergebnissicherheit.

Insgesamt deuten die 4 Studien auf einen Vorteil der Antragsmethode in Hinsicht auf die Reduktion der Blutungsstärke (insbesondere basierend auf Ergebnissen zur Amenorrhö) hin. Zusätzlich lagen zu PMS-Symptomatik und Dysmenorrhö numerische Unterschiede fast ausschließlich zugunsten der Antragsmethode vor, von denen in den Studien aber nur ein Teil statistisch signifikant war. Hinsichtlich Reinterventionen (einschließlich Hysterektomien),

gesundheitsbezogener Lebensqualität, UEs und Rückkehr zu normaler Aktivität zeigte sich gemäß kursorischer Prüfung jeweils kein eindeutiger Vor- oder Nachteil der Antragsmethode gegenüber der Heißwasserballon-Ablation.

Die Ergebnisse der 4 RCTs zum Vergleich gegenüber der Heißwasserballon-Ablation stützen somit die Einschätzung zum Potenzial der antragsgegenständlichen Methode.

Die Ergebnisse der weiteren 2 RCTs, die die impedanzgesteuerte HF-Ablation mit der Mikrowellenablation bzw. der Hydrothermablation vergleichen, sprechen nicht gegen ein Potenzial der antragsgegenständlichen Methode.

c) Weitere vom AS genannte Studien

Die weiteren eingereichten Studien sind nicht geeignet, Aussagen zum Potenzial über die unter a) genannten Studien hinaus zu treffen, da sie entweder eine geringere Ergebnissicherheit aufweisen (51 Studien) oder die Studien hinsichtlich der Vergleichsintervention (Famuyide 2017 und Beelen 2018) nicht der Fragestellung des Antrags entsprechen oder für die Studien lediglich ein Abstract vorliegt (Beelen 2018 und Feng 2014).

Zusammenfassung

In der Gesamtschau der 3 primär herangezogenen RCTs ist die impedanzgesteuerte HF-Ablation aufgrund der bisher vorliegenden Erkenntnisse mit der Erwartung verbunden, dass sie eine mindestens vergleichbare Wirksamkeit aufweist wie die S / R, insbesondere bezüglich der Reduktion der Blutungsstärke, und dass sie darüber hinaus Vorteile hinsichtlich einer geringeren Häufigkeit von Dysmenorrhö und von UEs mit sich bringt.

Bislang liegen damit insgesamt 7 RCTs mit Vollpublikation zu angemessenen Vergleichsinterventionen vor (3 RCTs zum Vergleich mit S / R und 4 zum Vergleich mit Heißwasserballon-Ablation), sowie 2 weitere RCTs zu Vergleichsinterventionen, deren Stellenwert im deutschen Versorgungskontext im Rahmen der vorliegenden Bewertung offen geblieben ist, die aber möglicherweise ebenfalls als angemessen betrachtet werden können. Die bislang vorliegenden Studienergebnisse lassen den Schluss zu, dass eine Nutzenbewertung der impedanzgesteuerten HF-Ablation bei Menorrhagie sinnvoll möglich wäre. Eine abschließende Aussage zum Nutzen ist im Rahmen einer Potenzialbewertung nicht möglich.

3 Potenzialbewertung

Der vorliegende Antrag bezieht sich auf eine Potenzialbewertung nach § 137e SGB V für die impedanzgesteuerte Hochfrequenzablation des Endometriums mittels Netzelektrode bei Patientinnen mit Menorrhagie.

Herangezogen wurden primär 3 RCTs zum Vergleich der antragsgegenständlichen Methode mit der Schlingenresektion in Kombination mit Rollerballablation (S / R). Aus diesen RCTs lagen Ergebnisse vor zu den patientenrelevanten Endpunkten Blutungsstärke, Reinterventionen einschließlich Hysterektomien, Symptome eines prämenstruellen Syndroms, Schmerzen bzw. Dysmenorrhö, gesundheitsbezogene Lebensqualität, (intra- und postoperative) unerwünschte Ereignisse und Rückkehr zu normaler Aktivität.

In der Gesamtschau deuten die 3 Studien auf positive Effekte der Methode bezüglich einer geringeren Häufigkeit von Dysmenorrhö und von unerwünschten Ereignissen hin, während die Ergebnisse zu den übrigen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zur Blutungsstärke, mindestens eine Gleichwertigkeit mit S / R erwarten lassen.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Antragsunterlagen für die impedanzgesteuerte Hochfrequenzablation bei Patientinnen mit Menorrhagie ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative ableiten, das insbesondere auf den vorhandenen Erkenntnissen zu Dysmenorrhö und zu unerwünschten Ereignissen beruht.

Ergebnisse aus weiteren 6 RCTs zu Vergleichen der antragsgegenständlichen Methode mit anderen Ablationsverfahren stützen diese Einschätzung zum Potenzial.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

4.1 Darlegung des Antragstellers

Die Vorschläge des AS zu einer möglichen Erprobungsstudie sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Aus den Angaben des AS in Abschnitt IV.1.7 geht hervor, dass er die Evidenzlücke darin sieht, dass es bisher keine Studien gebe, „die die Versorgungsrealität der Hochfrequenzablation mittels Goldnetzelektrode im ambulanten Sektor Deutschlands beschreiben“. Der AS schlägt als Erprobungsstudie eine „Prospektive, randomisierte, aktiv kontrollierte klinische Nicht-Unterlegenheitsstudie mit Verblindung der Patientinnen / Studienteilnehmerinnen und von Personen, die subjektive Endpunkte erheben“ vor (Abschnitt V.1, S. 861). Das Ziel der Studie sieht der AS darin, eine Nichtunterlegenheit der impedanzgesteuerten HF-Ablation mit Netzelektrode gegenüber der „aktuell in Deutschland erstattungsfähigen Standardbehandlungsmethode Schlinge / Rollerball“ in der „Wirksamkeit“ zu zeigen und gleichzeitig zu zeigen, dass die antragsgegenständliche Methode eine „nebenwirkungsärmere“ und „geringer belastende“ Behandlungsalternative ist (Abschnitt V.1, S. 862). Als primären Endpunkt schlägt der AS die Amenorrhö-Rate nach 12 Monaten (S. 866) und darauf basierend eine Fallzahl von 510 Probandinnen (je 255 pro Studienarm) vor (S. 870). Die vorgesehenen sekundären Zielgrößen entsprechen im Wesentlichen dessen, was in Abschnitt 2.1.2 aufgeführt ist.

4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Die vorgeschlagene Erprobungsstudie entspricht der Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA [1]. Weil bereits von 3 Studien der Evidenzstufe Ib Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Vergleich mit S / R publiziert wurden, die Studie Feng 2014 [7-9], für die keine Vollpublikation eingereicht wurde, möglicherweise weitere Daten liefern könnte und darüber hinaus Studien der Evidenzstufe Ib zu mindestens einer anderen angemessenen Vergleichsintervention (4 RCTs des Vergleichs zur Heißwasserballon-Ablation [19,20,24,26]) vorliegen, ist eine Erprobungsstudie nach derzeitiger Erkenntnislage nicht sinnvoll oder erforderlich. Zwar beziehen sich die bisher vorliegenden RCTs nicht auf den deutschen Versorgungskontext. Es sind jedoch keine Gründe bekannt, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse sprechen.

Die bislang vorliegenden Studienergebnisse lassen den Schluss zu, dass eine Nutzenbewertung der impedanzgesteuerten HF-Ablation bei schwerer Menstruationsblutung auch ohne eine weitere Erprobungsstudie sinnvoll möglich wäre.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Potenzialbewertung:

- Die vom AS vorgeschlagene Erprobungsstudie ist nicht notwendig, um den Nutzen der beantragten Methode bewerten zu können, insbesondere dann, wenn neben der S / R weitere angemessene Vergleichsinterventionen in die Betrachtung einbezogen werden.

- Weil die vorliegenden Angaben zum aktuellen Erkenntnisstand der Methode nicht nur ein Potenzial erkennen lassen, sondern sogar eine Nutzenbewertung sinnvoll erscheinen lassen, werden die Angaben zu den Eckpunkten einer Erprobungsstudie nicht kommentiert.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Wie in Abschnitt 4.2 erläutert ist vor dem Hintergrund der vorhandenen RCT-Ergebnisse bereits eine Nutzenbewertung sinnvoll möglich. Daher ist auf die Kommentierung der Eckpunkte verzichtet worden. Die Bewertung der Erfolgsaussichten einer Erprobung entfällt daher.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Hologic. NovaSure Impedance Controlled Endometrial Ablation System: declaration of conformity. 2017.
3. Pschyrembel Online [online]. 2020 [Zugriff: 10.08.2020]. URL: <https://www.pschyrembel.de/>.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. London: NICE; 2018. (NICE Guidelines; Band 88). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549>.
5. Corson SL, Brill AI, Brooks PG, Cooper JM, Indman PD, Liu JH et al. One-year results of the vesta system for endometrial ablation. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2000; 7(4): 489-497.
6. Dequesne JH, Gallinat A, Garza-Leal JG, Sutton CJ, Van der Pas HF, Wamsteker K et al. Thermoregulated radiofrequency endometrial ablation. Int J Fertil Womens Med 1997; 42(5): 311-318.
7. Feng L, Zhang Z, Yang Q, Chen Q. Preliminary results of a randomized controlled trial of the Cardea™ GEA System versus transcervical resection of the endometrium (TCRE) combined with roller-ball ablation for the treatment of abnormal uterine bleeding. J Minim Invasive Gynecol 2014; 21(6): S139.
8. Feng L, Shi H, Yang Q, Chen Q, Xu H. Intermediate results of a multi-center randomized controlled trial of the Cardeatm Global Endometrial Ablation System versus TCRE combined with roller-ball for the treatment of AUB. Gynecol Surg 2015; 12: 368-369.
9. Feng L, Zhang Z, Yang Q, Chen Q, Liang Z, Xue F et al. Final results of a randomized controlled trial of the Cardea GEA System versus transcervical resection of the endometrium (TCRE) combined with roller-ball ablation for the treatment of abnormal uterine bleeding. J Minim Invasive Gynecol 2017; 24(7): S1.
10. Yin G, Li J, Zhu T, Chen M. Curative effects of two new endometrial ablation procedures using radiofrequency thermocoagulation for the treatment of severe abnormal uterine bleeding. Cell Biochem Biophys 2013; 66(3): 529-535.
11. Huser M, Papikova Z, Dziakova M, Hudecek R, Ventruba P. Radiofrequency endometrial ablation: new possibility of heavy menstrual bleeding conservative treatment. Ceska Gynekol 2018; 83(6): 418-423.
12. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen: Version 1.2. Berlin: DGGG; 2015.

13. Scordalakes C, DelRosario R, Shimer A, Stankiewicz R. Efficacy and patient satisfaction after NovaSure and Minerva endometrial ablation for treating abnormal uterine bleeding: a retrospective comparative study. *Int J Womens Health* 2018; 10: 137-145.
14. Sladek RM, Tieman J, Currow DC. Searchers be aware: limiting PubMed searches to 'humans' loses more than you think. *Intern Med J* 2010; 40(1): 88-89.
15. Cooper J, Gimpelson R, Laberge P, Galen D, Garza-Leal JG, Scott J et al. A randomized, multicenter trial of safety and efficacy of the NovaSure system in the treatment of menorrhagia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; 9(4): 418-428.
16. Lethaby A, Penninx J, Hickey M, Garry R, Marjoribanks J. Endometrial resection and ablation techniques for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (8): CD001501.
17. Ghazizadeh S, Panahi Z, Ghanbari Z, Menshadi AT, Farahmandian T, Javadian P. Comparative efficacy of NovaSure, the levonorgestrel-releasing intrauterine system, and hysteroscopic endometrial resection in the treatment of menorrhagia: a randomized clinical trial. *J Gynecol Surg* 2014; 30(4): 215-218.
18. Hologic. NovaSure: Gebrauchsanweisung und Betriebshandbuch für den Controller. 2015.
19. Abbott J, Hawe J, Hunter D, Garry R. A double-blind randomized trial comparing the Cavaterm and the NovaSure endometrial ablation systems for the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Fertil Steril* 2003; 80(1): 203-208.
20. Bongers MY, Bourdrez P, Mol BWJ, Heintz APM, Brolmann HAM. Randomised controlled trial of bipolar radio-frequency endometrial ablation and balloon endometrial ablation. *BJOG* 2004; 111(10): 1095-1102.
21. Bongers MY, Bourdrez P, Heintz APM, Brolmann HAM, Mol BWJ. Bipolar radio frequency endometrial ablation compared with balloon endometrial ablation in dysfunctional uterine bleeding: impact on patients' health-related quality of life. *Fertil Steril* 2005; 83(3): 724-734.
22. Herman MC, Penninx JPM, Mol BW, Bongers MY. Ten-year follow-up of a randomised controlled trial comparing bipolar endometrial ablation with balloon ablation for heavy menstrual bleeding. *BJOG* 2013; 120(8): 966-970.
23. Kleijn JH, Engels R, Bourdrez P, Mol BWJ, Bongers MY. Five-year follow up of a randomised controlled trial comparing NovaSure and ThermoChoice endometrial ablation. *BJOG* 2008; 115(2): 193-198.
24. Clark TJ, Samuel N, Malick S, Middleton LJ, Daniels J, Gupta JK. Bipolar radiofrequency compared with thermal balloon endometrial ablation in the office: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011; 117(1): 109-118.

25. Smith PP, Malick S, Clark TJ. Bipolar radiofrequency compared with thermal balloon ablation in the office: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014; 124(2 Pt 1): 219-225.
26. Penninx JPM, Herman MC, Kruitwagen RFP, Ter Haar AJF, Mol BW, Bongers MY. Bipolar versus balloon endometrial ablation in the office: a randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 196: 52-56.
27. Penninx JPM, Mol BW, Engels R, Van Rumste MME, Kleijn C, Koks CA et al. Bipolar radiofrequency endometrial ablation compared with hydrothermablation for dysfunctional uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010; 116(4): 819-826.
28. Athanatos D, Pados G, Venetis CA, Stamatopoulos P, Rousso D, Tsolakidis D et al. Novasure impedance control system versus microwave endometrial ablation for the treatment of dysfunctional uterine bleeding: a double-blind, randomized controlled trial. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015; 42(3): 347-351.
29. Famuyide AO, Laughlin-Tommaso SK, Shazly SA, Hall Long K, Breitkopf DM, Weaver AL et al. Medical therapy versus radiofrequency endometrial ablation in the initial treatment of heavy menstrual bleeding (iTOM Trial): a clinical and economic analysis. *PLoS One* 2017; 12(11): e0188176.
30. Beelen P, Van den Brink MJ, Geomini PM, Dekker JH, Herman MC, Duijnhoven R et al. RCT comparing the LNG-IUS versus endometrial ablation in women with heavy menstrual bleeding (MIRA). *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2018; 143(Suppl. 3): 318-319.
31. Blackwelder WC. "Proving the null hypothesis" in clinical trials. *Control Clin Trials* 1982; 3(4): 345-353.
32. Hologic. Gesamtstatistik der meldepflichtigen Vorkommnisse NovaSure-Prozeduren weltweit 2016-2019. 11.04.2019.
33. Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N, Cravello L, Golfier F, Gondry J et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 152(2): 133-137.
34. Vree FE, van der Kooij S, Coppus SF, Janssen CA, Reekers JA, Hehenkamp W. Summary of the practice guideline 'Heavy menstrual bleeding' [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2013; 157(48): A6789.
35. Singh S, Best C, Dunn S, Leyland N, Wolfman WL. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35(5): 473-475.
36. National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding (update); B: evidence reviews for management of heavy menstrual bleeding. London: NICE; 2018. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/evidence/b-management-pdf-4782293102>.