

IQWiG-Berichte – Nr. 481

**Sonografiegesteuerte
hochfokussierte
Ultraschalltherapie beim
Leiomyom des Uterus**

Bewertung gemäß § 137h SGB V

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

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie beim Leiomyom des Uterus

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

19.12.2016

Interne Auftragsnummer:

H16-02B

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

An der Bewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Sebastian Grümer
- Elke Hausner
- Julia Kreis
- Stefan Sauerland
- Christoph Schürmann

Schlagwörter: Hochintensiv fokussierte Ultraschallablation, Leiomyom, Potenzialbewertung, Nutzenbewertung

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	v
Kurzfassung	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Bewertung der übermittelten Unterlagen	3
2.1 Fragestellung	3
2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	3
2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	5
2.2 Informationsbeschaffung	6
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken	6
2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	6
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	6
2.2.2 Suche in Studienregistern	7
2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	7
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für Bewertung	7
2.2.3 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	7
2.3 Studien zur angefragten Methode und Ergebnisse	7
2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	7
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	8
2.4 Andere aussagekräftige Unterlagen	14
2.4.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	14
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	14
2.5 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien	14
2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	14
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	14
2.6 Weitere übergreifende Kommentare	15
3 Bewertung gemäß § 137h SGB V	17
4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie	18

4.1	In den Unterlagen enthaltener Vorschlag für eine Erprobungsstudie	18
4.2	Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie	18
4.3	In den Unterlagen enthaltener Vorschlag für eine flankierende Beobachtungsstudie	20
4.4	Kommentar und Konsequenz für eine flankierenden Beobachtungsstudie	20
5	Erfolgsaussichten einer Erprobung	22
6	Literatur	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aK	anfragendes Krankenhaus
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIFU	High-intensity focused Ultrasound (hochintensiver fokussierter Ultraschall)
ICD	International statistical Classification of Diseases and related health problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRT	Magnetresonanztomografie
MRgHIFU	magnetresonanztomografiegesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall
Non-RCT	Non-randomized controlled Trial (nicht randomisierte kontrollierte Studie)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
USgHIFU	ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall
SGB	Sozialgesetzbuch
SSS	Symptom Severity Score
UAE	Uterusarterienembolisation
VerfO	Verfahrensordnung

Kurzfassung

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

Die vom anfragenden Krankenhaus (aK) als ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall bezeichnete Methode (USgHIFU) dient laut aK dazu, bei Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen das Tumorgewebe zu zerstören.

Zur Bewertung des USgHIFU bei Uterusmyomen lagen aus 1 randomisierten kontrollierten Studie (RCT) zum Vergleich des USgHIFU gegenüber einer offen-chirurgischen Myomektomie Ergebnisse vor zu den Endpunkten Krankenhausverweildauer, Zeit bis Rückkehr zu normalen Aktivitäten und unerwünschte Ereignisse. Zum Vergleich des USgHIFU gegenüber einer laparoskopischen Myomektomie lagen Ergebnisse aus 1 nicht randomisierten kontrollierten Studie (Non-RCT) vor zu den Endpunkten Symptomschwere, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Krankenhausverweildauer, Zeit bis Rückkehr zu normalen Aktivitäten und unerwünschte Ereignisse.

Die Gesamtschau der Studien deutet auf positive Effekte des USgHIFU bezüglich der Endpunkte Krankenhausverweildauer und Zeit bis Rückkehr zu normalen Aktivitäten hin, ohne dass eine relevante Unterlegenheit hinsichtlich lebensqualität- und symptombezogener Endpunkte erkennbar wäre.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Bewertungsunterlagen für den USgHIFU bei Patientinnen mit Uterusmyomen ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative im Vergleich zur offen-chirurgischen wie auch laparoskopischen Myomektomie ableiten. Das Potenzial ergibt sich aus den vorhandenen Erkenntnissen zu den Endpunkten Krankenhausverweildauer und Zeit bis Rückkehr zu normalen Aktivitäten.

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich.

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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

Das anfragende Krankenhaus (aK) verwendet in den übermittelten Unterlagen die Bezeichnung „ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall“ (USgHIFU). Für die Bewertung wird diese Bezeichnung übernommen.

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

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

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

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die Bewertung gliedert sich in 6 Kapitel. Angelehnt an die Struktur des Übermittlungsformulars werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.6 jeweils zunächst die Angaben des aK sowie gegebenenfalls des Herstellers und anderer Krankenhäuser / Hersteller aus dem

Ergänzungsverfahren zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Bewertung dargestellt. In Abschnitt 2.6 werden übergreifende Kommentare zu den Bewertungsunterlagen dargelegt. Kapitel 3 enthält die Schlussfolgerung zur Bewertung gemäß § 137h. Im Falle des Vorliegens eines Potenzials werden in Kapitel 4 die Eckpunkte einer Erprobungsstudie und in Kapitel 5 im Falle einer Erprobungskonzipierung die Erfolgsaussichten einer Erprobung adressiert.

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

2 Bewertung der übermittelten Unterlagen

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

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

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

2.1 Fragestellung

2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben zur Fragestellung sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Indikation / Anwendungsgebiet

Das aK benennt als Indikation beziehungsweise Anwendungsgebiet des USgHIFU Patientinnen mit „Leiomyom des Uterus“ (ICD-10-Code: D25) (Abschnitt II.2.3, S. 17). Uterusmyome finden sich laut aK bei 35 bis 50 % aller Frauen und sind die „häufigsten weiblichen Unterleibstumore“ (Abschnitt II.1.1, S. 11). Das aK beschreibt, dass diese nicht selten asymptomatisch bleiben. Bei symptomatischen Patientinnen, so beschreibt das aK in Abschnitt II.1.1 (S. 11 f.), sind die folgenden Beschwerden am häufigsten: Störungen der Monatsblutung (verlängerte oder verstärkte Blutungen), Schmerzen (wie Rückenschmerzen), Druckgefühle im Rücken oder Unterleib, Harndrang oder Obstipation sowie unerfüllter Kinderwunsch. Mittels einer Ultraschalluntersuchung bzw. Kernspintomografie können die Anzahl, Größe und Lage der Myome bestimmt werden (Abschnitt II.1.3, S. 14).

In Abschnitt III.A.3 (S. 32) gibt das aK an, dass für eine USgHIFU-Behandlung eine „richtige Auswahl der Patienten basierend auf klinischen und bildgebenden diagnostischen Untersuchungen“ wichtig ist. In der Gebrauchsanleitung sind darüber hinaus gehende Angaben zu Kontraindikationen aufgelistet [4]. Diese umfassen beispielsweise Myome, die größer als 10 cm und gut durchblutet sind, Myome, die das Rektum in Bauchlage zusammendrücken, Schwangerschaft sowie Verdacht auf Uterussarkom.

Intervention

Das aK beschreibt die Methode des USgHIFU als „Kombination von Bildgebung per Ultraschall und der HIFU Therapie“ (Abschnitt II.3.1, S. 17). Während der Behandlung erfolgt eine Bildgebung durch den diagnostischen Ultraschall, wobei diagnostischer und therapeutischer Ultraschall mittels desselben Schallkopfes erfolgen. Das aK beschreibt, dass auf diese Weise Organe, die atmungsbedingt in Bewegung sind oder retroperitoneal oder in

der Nähe von peristaltischen Organen liegen, „sicherer und in real-time“ behandelt werden können (Abschnitt II.4.1.b, S. 20).

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

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Laut aK hängt die Wahl der Behandlung u. a. von der Schwere der Symptomatik, dem zukünftigen Kinderwunsch, den persönlichen Vorlieben der Patientin wie auch der Lage der Myome ab (Abschnitt II.4.2, S. 20 f.). Als erste Therapieoption bei symptomatischen Myomen beschreibt das aK eine medikamentöse Therapie, unter anderem mit Gonadotropin Releasing Hormone Analoga (GnRH-Analoga) (Abschnitt II.4.2, S. 20 f.). Gemäß aK kommen bei nicht medikamentös behandelbaren Myomen die Hysterektomie, Myomektomie, Uterusarterienembolisation (UAE) und magnetresonanztomografiegesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall (MRgHIFU) infrage (Abschnitt II.1.3 [S. 14] und II.4.2 [S. 20 f.]).

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Laut aK handelt es sich bei dem USgHIFU um ein Verfahren, welches im Rahmen von Uterusmyomen „die chirurgische Option ersetzen [kann], mit dem Vorteil der Nichtinvasivität“ (Abschnitt II.4.1.a, S. 19). Das aK beschreibt, dass nach einer USgHIFU-Behandlung die „Symptome deutlich milder“ waren. Außerdem berichtet es über unerwartete Schwangerschaften nach USgHIFU (Abschnitt II.4.3, S. 27).

Das aK benennt als Vorteile des USgHIFU im Vergleich zu einem MRgHIFU eine höhere Volumenminderung der Myome (Abschnitt II.4.3, S. 25), eine kürzere Behandlungszeit (durch leistungsstarke Schallköpfe) sowie eine niedrigere Komplikationsrate dadurch, dass mit dem diagnostischen Ultraschall „fast eine Echtzeitbildgebung“ möglich ist (Abschnitt II.4.2.b, S. 24). Darüber hinaus verweist das aK allgemein auf eine Kürzung der klinischen Verweildauer (Abschnitt II.4.1.c, S. 20).

Im Vergleich zu einer Myomektomie, beschreibt das aK, ist eine frühere Rückkehr zu Alltagsaktivitäten möglich (Abschnitt II.4.3, S. 25).

Das aK weist darauf hin, dass es in seltenen Fällen zu Hautverbrennungen kommen kann, die meistens 1. oder 2. Grades sind und in der Regel keine bzw. konservative Therapie benötigen; Hautverbrennungen sind äußerst selten (Abschnitt III.A.4, S. 32). Das aK führt

aus, dass sich eine Verletzung benachbarter Organe „durch eine adäquate Planung und Beobachtung der Therapie wesentlich vermeiden“ lässt (Abschnitt III.A.3, S. 33). Der Hersteller gibt an, dass es „keine Vorkommnisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gibt“ (Abschnitt III.B.3, S. 4).

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Indikation / Anwendungsgebiet

Aus den Darstellungen des aK lässt sich erkennen, dass es das Anwendungsgebiet des USgHIFU bei Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen sieht, die mit einer rein medikamentösen Therapie nicht oder nicht ausreichend behandelt werden können. Detaillierte Angaben aber zur Zielpopulation hinsichtlich Indikation (z. B. Alter) beziehungsweise Kontraindikation (wie z. B. Größe, Anzahl und Lage der Myome) werden vom aK nicht gemacht. Wie in Abschnitt 2.1.1 beschrieben werden vom Hersteller in der Gebrauchsanweisung detailliertere Angaben zu Kontraindikationen aufgeführt [4]. Allerdings bleibt auf Basis der übermittelten Unterlagen unklar, wie die vom aK in Abschnitt II.1.2 (S. 13) angeführte Anzahl stationärer Fälle mit Hauptdiagnose Uterusmyom von mehr als 95 000 in Beziehung steht zu den Patientinnen, für die ein USgHIFU infrage kommt.

Intervention

Die Angaben des aK zur Intervention sind nachvollziehbar.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Der Sichtweise des aK, dass der USgHIFU dazu dient andere chirurgisch-interventionelle Methoden zu ersetzen, wird weitgehend gefolgt. Es ist nachvollziehbar, dass das aK die medikamentöse Therapie nicht als Vergleichsintervention betrachtet, da diese als Dauertherapie bei kleineren Myomen Mittel der Wahl ist sowie bei größeren Myomen als Vorbehandlung einer chirurgisch-interventionellen Therapie eingesetzt wird [5]. Die Hysterektomie als nicht-uteruserhaltende Behandlung wird hier nicht als angemessene Vergleichsintervention betrachtet, da verschiedene uteruserhaltende Verfahren für die Behandlung von Uterusmyomen zur Verfügung stehen. Diese Verfahren (Myomektomie, UAE und MRgHIFU) werden im Rahmen der vorliegenden Bewertung als angemessene Vergleichsinterventionen für USgHIFU betrachtet. Die unterschiedlichen Varianten einer Myomektomie (offen-chirurgisch und laparoskopisch) werden getrennt betrachtet.

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Den Angaben des aK folgend sind folgende Endpunkte als bewertungsrelevant zu betrachten:

- Symptomschwere
- Krankenhausverweildauer
- Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten
- unerwünschte Ereignisse
- Lebendgeburten

Darüber hinaus werden im Rahmen der Bewertung die weiteren patientenrelevanten Endpunkte betrachtet:

- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Reinterventionen

Die vom aK darüber hinaus erwähnten Myomvolumenreduktion sowie kürzere Behandlungszeit sind nicht als patientenrelevante Endpunkte, sondern als Surrogate für Symptomschwere bzw. für unerwünschte Ereignisse zu interpretieren. Sofern auf Basis der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten eine Bewertung der Methode möglich ist, werden die Surrogatendpunkte nicht weiter berücksichtigt.

2.2 Informationsbeschaffung

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

2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken

2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

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

2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

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

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Das aK führt im Übermittlungsformular 3 Suchen in MEDLINE auf, die jeweils aus einer Suchzeile bestehen. Es fehlt eine ausreichende Variation von Suchbegriffen. So werden durch die dokumentierten Suchen des aK in den übermittelten Unterlagen beigefügte Publikation nicht gefunden, die für die Bewertung potenziell relevant sind (beispielsweise [6,7]). Zudem listet das aK in Abschnitt IV, Tabelle 4 (S. 51) Referenzen auf, die laut aK nicht im Rahmen der Literatursuche identifiziert wurden, jedoch in MEDLINE enthalten sind. Auch dies ist ein Hinweis darauf, dass die Sensitivität der Recherche stark eingeschränkt ist.

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

2.2.2 Suche in Studienregistern

2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Recherche im Studienregister WHO International Clinical Trials Registry Platform gefordert. Diese hat das aK nicht dokumentiert. Ungeachtet dessen hat das aK in Abschnitt IV, Tabelle 3 (S. 47) eine als „in Studienregisterrecherchen ermittelte“ laufende deutsche Studie eingetragen [8].

2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für Bewertung

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

2.2.3 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung

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

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

2.3 Studien zur angefragten Methode und Ergebnisse

2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

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

Studienpool

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

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

Studiencharakteristika und bisherige Ergebnisse der Studien

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

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

2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Studienpool

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

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

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

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

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

Insgesamt wurden 21 Referenzen mit explizitem Bezug zur angefragten Indikation und Intervention identifiziert. 16 Referenzen beschreiben die Ergebnisse von Studien, 5 Referenzen sind narrative Übersichtsarbeiten. 8 der 16 Referenzen beschreiben die Ergebnisse vergleichender Studien, jedoch nur 3 Referenzen mit einer angemessenen Vergleichsintervention. Primär wurden diese Studien für die Bewertung des Potenzials und Nutzens der angefragten Methode herangezogen und im Folgenden ausgewertet. Sofern auf dieser Basis eine hinreichende Bewertung der Methode USgHIFU möglich war, wurden die Studien niedrigerer Evidenzstufe zur Bewertung der Methode nicht herangezogen.

Studiencharakteristika und bisherige Ergebnisse der Studien

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

Die Publikationen **Wang 2013a** [6] und **Wang 2013b** [7] zur Studie **Wang 2013** berichten Ergebnisse einer RCT zum Vergleich der Methoden USgHIFU und einer offen-chirurgischen Myomektomie bei 120 Patientinnen (Wang 2013b), die zwischen September 2010 und September 2011 am Studienzentrum (First Affiliated Hospital der Universität Chongqing, China) behandelt wurden. Eingeschlossen in die Studie wurden prämenopausale Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen, die keine Absicht hatten, in der Zukunft Kinder zu gebären. Um für die Behandlung mittels USgHIFU oder Myomektomie infrage zu kommen, mussten die Frauen allgemeinen Kriterien genügen (beispielsweise kein Verdacht auf bösartige Erkrankungen oder keine Schwangerschaft) sowie weiteren myomspezifischen Kriterien (keine gestielten oder submukösen Myome). Patientenrelevante Endpunkte mit Ergebnissen in den Publikationen sind die Rate an unerwünschten Ereignissen, die Krankenhausverweildauer und die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten. Die ebenfalls in der Studie gemessenen Parameter der Immunfunktion wie auch der Sexualität werden in der Studie zur Bewertung der Invasivität der eingesetzten Verfahren erfasst. Somit werden diese Endpunkte als Surrogatendpunkte für die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten verstanden und nicht weiter berücksichtigt.

In den Publikationen wird beschrieben, dass die Randomisierungssequenz computergeneriert wurde, es gibt aber keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung oder zu Maßnahmen zur Verblindung der Endpunkterhebung. Die Publikationen machen unterschiedliche Angaben zur Anzahl der eingeschlossenen und randomisierten Patientinnen. Wang 2013a beschreibt, dass 110 Patientinnen eingeschlossen und randomisiert wurden, gemäß Wang 2013b wurden 120 Patientinnen eingeschlossen und randomisiert. Auch ist eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht auszuschließen, da die Studie vor Erreichen der laut Studienregistereintrag [10] geplanten Fallzahl von 220 Patientinnen abgebrochen und ausgewertet wurde, ohne dass hierfür Gründe genannt werden und ein ergebnisgesteuerter Studienabbruch ausgeschlossen wird. Als RCT ist die Studie Wang 2013 der Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA zuzuordnen [1]. Vor dem Hintergrund der nicht sicher verdeckten Gruppenzuteilung, der unverblindeten Endpunkterhebung, der unterschiedlichen

Angaben zu den eingeschlossenen und randomisierten Patientinnen sowie der möglicherweise ergebnisgesteuerten Berichterstattung wird die Ergebnissicherheit der Studie als mäßig eingeschätzt.

Die Publikation **Wang 2014** [11] berichtet die Ergebnisse einer Non-RCT zum Vergleich der Methoden USgHIFU und laparoskopischer Myomektomie bei 130 Patientinnen (USgHIFU: 89 Patientinnen; Myomektomie: 41 Patientinnen), die zwischen Januar 2010 und Dezember 2011 in einem Krankenhaus in Chongqing, China, behandelt wurden. Eingeschlossen in die Studie wurden Patientinnen ab 18 Jahren mit höchstens 3 symptomatischen Uterusmyomen, deren größtes Myom im Durchmesser kleiner als 10 cm war. Ausschlusskriterien waren u. a. bösartige gynäkologische Erkrankungen, eine Schwangerschaft sowie unsymptomatische, gestielte, submuköse oder Typ-3 Myome nach Funaki [12]. Die Zuordnung der Patientinnen zu den beiden Behandlungsgruppen erfolgte – nach ausführlicher Beratung durch Gynäkologen – nach Präferenz der Patientinnen. Primärer Endpunkt der Studie war gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem SF-36. Daneben wurden als weitere Endpunkte u. a. Symptomschwere, unerwünschte Ereignisse, Krankenhausverweildauer und Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten erfasst. Datenerhebungen wurden für die Zeitpunkte 1 und 12 Monate nach der Behandlung berichtet.

Als prospektive, nicht randomisierte kontrollierte Studie ist die Studie Wang 2014 der Evidenzstufe II gemäß Verfahrensordnung des G-BA [1] zuzuordnen. Die Ergebnissicherheit dieser Studie weist nach Maßgabe des Studiendesigns eine geringe Ergebnissicherheit auf.

Die weiteren vergleichenden Studien **Orsi 2015** [13], **Isern 2015** [14], **Jiang 2014** [15] und **Peng 2012** [16] vergleichen jeweils die Anwendung eines USgHIFU ohne Kontrastmittel mit der Anwendung eines USgHIFU mit Kontrastmittel. Die Studie **Peng 2015** [17] vergleicht im Rahmen einer USgHIFU-Behandlung eine Diagnostik und Evaluation des Behandlungsergebnisses mittels Ultraschall gegen eine Diagnostik und Evaluation des Behandlungsergebnisses mittels Magnetresonanztomografie (MRT). Diese Studien können daher aufgrund des gewählten Vergleichs keine direkten Erkenntnisse zu der Frage liefern, inwiefern durch die Anwendung des USgHIFU ein Nutzen zu erwarten ist im Vergleich zu einer angemessenen Vergleichsintervention. Aus diesem Grund werden die jeweiligen Arme dieser Studien im Rahmen der vorliegenden Bewertung der Methode USgHIFU nach § 137h als Fallserien mit minimaler Ergebnissicherheit (Evidenzstufe IV) behandelt und für die Bewertung der Methode nicht herangezogen.

In **8 Publikationen** [18-25] werden Ergebnisse von Fallserien berichtet. Es handelt sich hierbei um Studien der Evidenzstufe IV, sodass dass Aussagen auf deren Basis eine minimale Ergebnissicherheit aufweisen. Da diese Studien keine direkten Erkenntnisse zu der Frage liefern können, inwiefern durch die Anwendung des USgHIFU ein Nutzen zu erwarten ist im Vergleich zu einer angemessenen Vergleichsintervention, werden sie zur Bewertung der Methode nicht herangezogen.

Für ein Potenzial bzw. Nutzen im Sinne des § 137h SGB V der Behandlungsmethode USgHIFU bei der Behandlung von Uterusmyomen ist eine notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung, dass sie hinsichtlich lebensqualität- bzw. symptombezogener Endpunkte nicht relevant unterlegen ist im Vergleich zu bereits in der Versorgung eingeführten Verfahren. Erst wenn dies gezeigt ist, kann aufgrund von patientenrelevanten Vorteilen beispielsweise durch eine geringere Invasivität das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative abgeleitet werden beziehungsweise der Nutzen als hinreichend belegt angesehen werden. Für ein Potenzial bzw. Nutzen im Sinne des § 137h SGB V bedarf es somit entweder patientenrelevanter Vorteile hinsichtlich Invasivität (bei Nichtunterlegenheit hinsichtlich lebensqualität- bzw. symptombezogener Endpunkte) oder patientenrelevanter Vorteile hinsichtlich lebensqualität- bzw. symptombezogener Endpunkte.

Für die vorliegende Bewertung der Methode USgHIFU bei Uterusmyomen folgt daraus folgendes:

- Zur Bewertung des Vergleichs USgHIFU versus offen-chirurgischer Myomektomie werden primär die Ergebnisse der RCT Wang 2013 herangezogen. Die Ergebnisse der Studie zu den patientenrelevanten Endpunkten unerwünschte Ereignisse, Krankenhausverweildauer und Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten (jeweils mit mäßiger Ergebnissicherheit) sind aber alleinig nicht geeignet, das Potenzial oder den Nutzen des USgHIFU gegenüber einer offen-chirurgischen Myomektomie aufzuzeigen. Daher werden ergänzend Ergebnisse zu lebensqualität- und symptombezogenen Endpunkten der Non-RCT Wang 2014 zum Vergleich des USgHIFU versus laparoskopischer Myomektomie herangezogen. Solcherart Ergebnisse werden als zwischen den Varianten der Myomektomie übertragbar erachtet, da zum Zeitpunkt 1 Monat nach Behandlung kein Unterschied mehr bezüglich dieser Endpunkte zu erwarten ist. Da die ergänzenden Ergebnisse des Non-RCT eine geringe Ergebnissicherheit aufweisen, sind sie nur geeignet ein mögliches Potenzial (und nicht einen möglichen Nutzen) des USgHIFU gegenüber einer offen-chirurgischen Myomektomie aufzuzeigen.
- Zur Bewertung des Vergleichs USgHIFU versus laparoskopischer Myomektomie werden die Ergebnisse der Non-RCT Wang 2014 zu den patientenrelevanten Endpunkten gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptomschwere, unerwünschte Ereignisse, Krankenhausverweildauer und Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten herangezogen. Die Ergebnisse des Non-RCT sind geeignet, ein mögliches Potenzial des USgHIFU gegenüber einer laparoskopischen Myomektomie aufzuzeigen.

Endpunkt Symptomschwere

Aus der Studie Wang 2014 lassen sich Ergebnisse zum Vergleich USgHIFU und laparoskopischer Myomektomie hinsichtlich der Änderungen der Symptomschwere entnehmen, erhoben mittels einer 11-Punkte-Skala von -5 („markedly worse“) bis +5 („markedly better“). Sowohl 1 Monat (Skalenmittelwert USgHIFU: 3,3; Skalenmittelwert Myomektomie: 3,1) wie auch 12 Monate (Skalenmittelwert USgHIFU: 4,0; Skalenmittelwert

Myomektomie: 4,3) nach der Behandlung zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Daten aus der vergleichenden Studie Wang 2014 vor, erhoben mittels des Short-Form General Health Survey (SF-36). Zum Auswertungszeitpunkt 1 Monat zeigt die Studie hinsichtlich 6 der 8 Subskalen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen USgHIFU und laparoskopischer Myomektomie. Hinsichtlich der Subskala psychisches Wohlbefinden zeigt sich ein statistisch signifikant niedrigerer Wert des Studienarms USgHIFU im Vergleich zum Studienarm Myomektomie (Skalenmittelwert USgHIFU: 66,4; Skalenmittelwert Myomektomie: 77,4; $p < 0,002$), selbiges gilt für die Subskala Emotionale Rollenfunktion (Skalenmittelwert USgHIFU: 52,4; Skalenmittelwert Myomektomie: 70,3; $p < 0,05$). Zum Auswertungszeitpunkt 12 Monate werden hinsichtlich aller Subskalen des SF-36 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen festgestellt.

Endpunkt Reinterventionen

Zum Endpunkt Reinterventionen liegen keine Daten aus den vergleichenden Studien Wang 2013 und Wang 2014 vor.

Endpunkt Krankenhausverweildauer

Ergebnisse zum Endpunkt Krankenhausverweildauer werden in der RCT Wang 2013 zum Vergleich USgHIFU versus offen-chirurgische Myomektomie berichtet. Es bleibt unklar, ob die Studienangaben eine mittlere oder mediane Krankenhausverweildauer sowie deren Minimum und Maximum darstellen. Die angegebene Krankenhausverweildauer beträgt 1 Tag (vermutlich Minimum/Maximum: 1 Tag / 2 Tage) für Patientinnen des USgHIFU- und 4 Tage (vermutlich Minimum/Maximum: 4 Tage / 6 Tage) für Patientinnen des Myomektomie-Studienarms. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Der Endpunkt Krankenhausverweildauer wird auch in der Non-RCT Wang 2014 zum Vergleich USgHIFU versus laparoskopische Myomektomie erfasst. Dort wird eine mittlere Krankenhausverweildauer von 2,9 Tagen (SD: 1,5) für Patientinnen des USgHIFU- und von 6,2 Tagen (SD: 2,7) für Patientinnen des Myomektomie-Studienarms dargestellt. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Endpunkt Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten

Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis Rückkehr zu normalen Aktivitäten werden in der RCT Wang 2013 zum Vergleich USgHIFU versus offen-chirurgischer Myomektomie berichtet. Die oben beschriebenen Unsicherheiten zu den berichteten Ergebnissen gelten auch hier. Beide Publikationen zur Studie Wang 2013 zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des USgHIFU. Jedoch sind auch an dieser Stelle

unterschiedliche Ergebnisdarstellungen mit jeweils einer unterschiedlichen Anzahl ausgewerteter Patientinnen zwischen den Studienpublikationen kritisch zu berücksichtigen: Wang 2013a berichtet eine mittlere Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten von 7 Tagen (Minimum/Maximum: 2 Tage / 60 Tage) im Studienarm USgHIFU sowie von 15 Tagen (Minimum/Maximum: 7 Tage / 60 Tage) im Studienarm Myomektomie ($p < 0,001$), bei Wang 2013b beträgt die maximale Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten im USgHIFU-Arm 90 Tage.

Der Endpunkt Zeit bis Rückkehr zu normalen Aktivitäten wird auch in der Non-RCT Wang 2014 zum Vergleich USgHIFU versus laparoskopische Myomektomie berichtet: Dort wird eine mittlere Zeit von 4,5 Tagen (SD: 1,5) für Patientinnen des USgHIFU- und von 10,9 Tagen (SD: 3,8) für Patientinnen des Myomektomie-Studienarms dargestellt. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Aus der Studie Wang 2013 lassen sich Ergebnisse zum Vergleich USgHIFU und offenchirurgischer Myomektomie zu unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen entnehmen. Dort besteht kein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl der Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auftrat. Es zeigten sich bei 88 % der USgHIFU-Patientinnen sowie bei 79 % der Myomektomie-Patientinnen unerwünschte Ereignisse ($p = 0,263$; Angaben aus Wang 2013a; die Angaben bei Wang 2013b lauten: 82 % vs. 93 %; $p = 0,095$). Dabei unterschied sich das Profil der unerwünschten Ereignisse zwischen den Studienarmen: USgHIFU-Patientinnen berichteten statistisch signifikant häufiger über Schmerz (in Wang 2013a) und Hautverbrennungen, Myomektomie-Patientinnen statistisch signifikant häufiger über vaginale Blutungen, Blasenirritationen/Harnverhalt, Erbrechen und postoperative, anästhesiebezogene Komplikationen (letzteres nur in Wang 2013a). Ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte sich hinsichtlich der Anzahl der Patientinnen mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen: In keinem Behandlungsarm wurden schwerwiegende Ereignisse beobachtet.

Zum Vergleich USgHIFU und laparoskopische Myomektomie lassen sich Ergebnisse aus der Studie Wang 2014 entnehmen. An dieser Stelle gilt es aber zu berücksichtigen, dass die dort aufgeführten „adverse events“ und „significant clinical complication“ nur in Teilen den unerwünschten bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bei Wang 2013 entsprechen. Bezüglich klinischer Komplikationen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied in der Anzahl der Patienten mit Komplikationen. Es zeigten sich bei 19,1 % der USgHIFU-Patientinnen sowie bei 26,8 % der Myomektomiepatientinnen Komplikationen. Auch bei dieser Studie unterschied sich das Profil der Komplikationen zwischen den Studienarmen: USgHIFU-Patientinnen berichteten statistisch signifikant häufiger über Hautverbrennungen, Myomektomie-Patientinnen häufiger über anästhesiebezogene Komplikationen. Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen werden bei Wang 2014 nicht summarisch, sondern lediglich einzeln angegeben. Myomektomie-Patientinnen berichteten

statistisch signifikant häufiger über unerwünschte Ereignisse bezüglich des Verdauungsapparats (USgHIFU: 21,3 %; Myomektomie: 48,8 %) sowie des Nervensystems (USgHIFU: 4,5 %; Myomektomie: 14,6 %).

Endpunkt Lebendgeburten

Zum Endpunkt Lebendgeburten nach einem USgHIFU werden in den vergleichenden Studien Wang 2013 und Wang 2014 keine Ergebnisse dargestellt.

2.4 Andere aussagekräftige Unterlagen

2.4.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

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

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Es ergeben sich keine Kommentare.

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

2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

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

2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Zur Bewertung der Methode USgHIFU im Vergleich zu einer offen-chirurgischen Myomektomie lagen Ergebnisse aus 1 RCT (Wang 2013) vor. Bei der RCT handelt sich um eine Studie der Evidenzstufe Ib mit mäßiger Ergebnissicherheit. Die Ergebnisse dieser Studie zu den patientenrelevanten Endpunkten Krankenhausverweildauer, Zeit bis Rückkehr zu normalen Aktivitäten und unerwünschte Ereignisse sind alleinig nicht geeignet, ein mögliches Potenzial oder einen möglichen Nutzen (im Sinne des § 137h SGB V) des USgHIFU gegenüber einer offen-chirurgischen Myomektomie aufzuzeigen, da keine Ergebnisse zu lebensqualität- und symptombezogenen Endpunkten berichtet werden. Unter der Annahme, dass Ergebnisse zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen der offen-chirurgischen und laparoskopischen Variante der Myomektomie übertragbar sind, wurden daher ergänzend die Ergebnisse zu lebensqualität- und symptombezogenen Endpunkten der Non-RCT Wang 2014 herangezogen. Da die ergänzenden Ergebnisse der Non-RCT eine geringe Ergebnissicherheit aufweisen, sind sie nur geeignet ein mögliches Potenzial (und nicht einen möglichen Nutzen) des USgHIFU gegenüber einer offen-chirurgischen Myomektomie aufzuzeigen.

Zur Bewertung der Methode USgHIFU im Vergleich zu einer laparoskopischen Myomektomie lagen Ergebnisse aus 1 Non-RCT (Wang 2014) vor. Hierbei handelt es sich um eine Studie der Evidenzstufe II mit geringer Ergebnissicherheit.

Bewertung der Studie Wang 2013

Die Studie Wang 2013 zeigt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen USgHIFU und offen-chirurgischer Myomektomie zugunsten der Methode USgHIFU hinsichtlich der Endpunkte Krankenhausverweildauer ($p < 0,001$) und Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten ($p < 0,001$). Schwerwiegende Komplikationen traten nicht auf. Die vorhandenen Daten zu unerwünschten Ereignissen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

Bewertung der Studie Wang 2014

Die Studie Wang 2014 zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen USgHIFU und laparoskopischer Myomektomie hinsichtlich des Endpunkts Symptomschwere. Bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich zwar zum früheren Auswertungszeitpunkt in 2 Subskalen ein statistisch signifikanter Unterschied, in der Gesamtschau der Daten aber sind die Ergebnisse nicht als Nachweis eines Unterschieds zwischen den Studienarmen zu bewerten. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen zugunsten der Methode USgHIFU zeigt die Studie hinsichtlich der Endpunkte Krankenhausverweildauer ($p < 0,001$) und Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten ($p < 0,001$). Die weiteren Daten zu Endpunkten stehen nicht im Widerspruch zu den Ergebnissen bei Wang 2013 zum Vergleich USgHIFU versus offen-chirurgische Myomektomie.

Insgesamt lässt sich auf Basis der eingereichten Unterlagen ein Potenzial der Methode USgHIFU bei Uterusmyomen ableiten. Die Unterlagen deuten auf Vorteile des USgHIFU gegenüber den Vergleichsinterventionen offen-chirurgische und laparoskopische Myomektomie hinsichtlich der Endpunkte Krankenhausverweildauer und Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten hin. Bezüglich unerwünschter Ereignisse und klinischer Komplikationen zeigen sich zwar einzelne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen, in der Gesamtschau aber ist keine bedeutsamer Vor- oder Nachteil des USgHIFU gegenüber einer Myomektomie erkennbar.

2.6 Weitere übergreifende Kommentare

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

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

3 Bewertung gemäß § 137h SGB V

Die vorliegenden Bewertungsunterlagen beziehen sich auf eine Bewertung nach § 137h SGB V für die Methode sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie bei Patientinnen mit Uterusmyomen.

Zur Bewertung des USgHIFU bei Uterusmyomen lagen aus 1 randomisierten kontrollierten Studie (RCT) zum Vergleich des USgHIFU gegenüber einer offen-chirurgischen Myomektomie Ergebnisse vor zu den Endpunkten Krankenhausverweildauer, Zeit bis Rückkehr zu normalen Aktivitäten und unerwünschte Ereignisse. Zum Vergleich des USgHIFU gegenüber einer laparoskopischen Myomektomie lagen Ergebnisse aus 1 nicht randomisierten kontrollierten Studie (Non-RCT) vor zu den Endpunkten Symptomschwere, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Krankenhausverweildauer, Zeit bis Rückkehr zu normalen Aktivitäten und unerwünschte Ereignisse.

Die Gesamtschau der Studien deutet auf positive Effekte des USgHIFU bezüglich der Endpunkte Krankenhausverweildauer und Zeit bis Rückkehr zu normalen Aktivitäten hin, ohne dass eine relevante Unterlegenheit hinsichtlich lebensqualität- und symptombezogener Endpunkte erkennbar wäre.

Damit lässt sich auf Basis der eingereichten Bewertungsunterlagen für den USgHIFU bei Patientinnen mit Uterusmyomen ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative im Vergleich zur offen-chirurgischen wie auch laparoskopischen Myomektomie ableiten. Das Potenzial ergibt sich aus den vorhandenen Erkenntnissen zu den Endpunkten Krankenhausverweildauer und Zeit bis Rückkehr zu normalen Aktivitäten.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

4.1 In den Unterlagen enthaltener Vorschlag für eine Erprobungsstudie

Die vorliegenden Unterlagen enthalten keine Angaben zu einer Erprobungsstudie.

4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Da sich für die beantragte Methode ein Potenzial ergibt, werden im Folgenden Eckpunkte einer möglichen Erprobungsstudie konkretisiert.

Gemäß 2. Kapitel § 37 Abs. 6 der Verfahrensordnung des G-BA [1] dient die Erprobung dem Zweck, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen.

Studientyp

Durchzuführen ist eine randomisierte kontrollierte Studie. Eine Studie dieses Design erreicht das ausreichend sichere Erkenntnisniveau, das als Ziel der Erprobung anzustreben ist [6].

Zielpopulation

Für die Studie kommen prämenopausale Patientinnen mit symptomatischen Uterus myomatosis (ICD-10-Code: D25) infrage, welche medikamentös nicht ausreichend therapierbar sind und eine uteruserhaltende Therapie wünschen. Auszuschließen sind Frauen mit Myomen, die sehr groß (> 10 cm Durchmesser) oder sehr zahlreich ($n > 3$) sind, subserös gestielt vorliegen, aufgrund submuköser Lage eher hysteroskopisch zu behandeln sind, in der MRT-Bildgebung eine sehr hohe Dichte aufweisen (Typ 3 nach Funaki et al. [12]) oder malignomverdächtig sind.

Intervention

Prüfintervention ist der USgHIFU.

Angemessene Vergleichsinterventionen

Angemessene Vergleichsinterventionen sind die laparoskopische und offen-chirurgische Myomektomie. Aufgrund der Eingrenzung der Fragestellung auf subseröse und intramurale Myome kommen hysteroskopische Verfahren nicht als Vergleichsintervention infrage. Vor dem Hintergrund der Ausführungen des aK zur Nichtinvasivität der Methode USgHIFU ist als primäre Vergleichsintervention die laparoskopische Myomektomie zu bevorzugen, da sie hinsichtlich Rekonvaleszenz der offen-chirurgischen Variante überlegen ist [26]. Zudem ist sie das in Deutschland häufiger verwendete Verfahren [27]. Die UAE und der MRgHIFU könnten theoretisch ebenfalls als angemessene Vergleichsinterventionen angesehen werden. Als alleinige Vergleichsinterventionen in einer Erprobungsstudie eignen sie sich jedoch nicht, da beide Verfahren in Deutschland sehr viel seltener als die laparoskopische Myomektomie eingesetzt werden. Auch die Idee, laparoskopische Myomektomie, UAE und MRgHIFU als 3 gleichberechtigte, frei wählbare Vergleichsinterventionen festzulegen, führt nicht weiter,

weil dies die Variabilität der Daten im Vergleichsarm der Studie erhöhen und die Interpretierbarkeit der Ergebnisse vermindern würde.

Studienhypothese, Endpunkte, Fallzahlabeschätzung

Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlabeschätzung sind nicht als verbindliche Kalkulation, sondern als näherungsweise Schätzung der benötigten Fallzahlen zu verstehen.

Das Ziel der Erprobungsstudie besteht darin, auf Basis des festgestellten Potenzials einen patientenrelevanten Nutzen der neuen Intervention nachzuweisen. Hierfür sollen die möglichen Vorteile aber auch Nachteile des USgHIFU mit hinreichender Genauigkeit bestimmt werden, damit eine Gesamtabwägung zu Nutzen und Schaden der Methode möglich wird. Vor dem Hintergrund der in der vorliegenden Bewertung dargestellten Ergebnisse ist die Erprobungsstudie so zu konzipieren, dass eine genaue Charakterisierung der möglichen Überlegenheit des USgHIFU (beispielsweise bezüglich Endpunkten wie Krankenhausverweildauer) wie auch derer Nichtunterlegenheit (beispielsweise bezüglich Endpunkten wie Symptomschwere oder gesundheitsbezogene Lebensqualität) möglich wird.

Im Folgenden wird die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten zum Nachweis der Überlegenheit des USgHIFU verwendet. Zur Bewertung der Wirksamkeit der Methode eignet sich der Endpunkt Symptomschwere, erhoben mittels des etablierten Instruments Symptom Severity Score (SSS) des Uterine Fibroid Symptom and Health-related Quality of Life Fragebogens (UFS-QoL, [28]). Sofern in einem ersten Schritt die Überlegenheit bezüglich der Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten gezeigt werden kann, gilt es in einem zweiten Schritt, mindestens die Nichtunterlegenheit des USgHIFU gegenüber der Vergleichsintervention bezüglich der SSS nachzuweisen. Durch diese hierarchische Anordnung ist sichergestellt, dass der Nichtunterlegenheitsnachweis (anhand Symptomschwere) nicht ohne vorherige, erfolgreiche Prüfung der Überlegenheit (anhand Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten) erfolgen kann.

Aus den Daten einer Validierungsstudie zur UFS-QoL von Coyne et al. [28] lässt sich entnehmen, dass eine patientenrelevante Verbesserung im Sinne einer Minimal important Difference (MID) bei mindestens 25 Punkten liegen sollte. Daher wird der Endpunkt Symptomschwere als Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung von ≥ 25 Punkten im SSS operationalisiert. In der angeführten Validierungsstudie [28] wird berichtet, dass ca. 70 % der Patientinnen mit einer Myomektomie 12 Monate nach der Behandlung einen wie oben definierten Therapieerfolg erreichen. Zur Frage der Operationalisierung der Nichtunterlegenheit des USgHIFU kann nicht auf eine empirisch belegte Schwelle (beispielsweise aus Präferenzmessungen) zurückgegriffen werden. Daher wird für die Fallzahlplanung der Erprobungsstudie angenommen, dass nach einer USgHIFU-Behandlung die Rate an Patientinnen mit einem Therapieerfolg (Verbesserung von ≥ 25 Punkten im SSS) höchstens um 15 Prozentpunkte geringer sein darf. Jedoch ist die so gewählte Nichtunterlegenheitsschwelle von 15 Prozentpunkten eine gegriffene Größe, für die es bislang keinen empirischen Hintergrund (beispielsweise aus Präferenzmessungen) gibt. Somit wäre

eine Nichtunterlegenheit des USgHIFU noch bei einem Anteil von mindestens 55 % an Patientinnen mit einem Therapieerfolg gegeben. Für das einseitig formulierte Testproblem ergibt sich unter den üblichen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau 2,5 %, Power 90 %), dass circa 200 Patientinnen pro Studienarm benötigt werden, um nachweisen zu können, dass die Erfolgsrate der Interventionsgruppe höchstens 15 Prozentpunkte geringer als die der Kontrollgruppe ist.

Vor dem Hintergrund der vorgeschlagenen Nichtunterlegenheitsschwelle von 15 Prozentpunkten ist die erforderliche Fallzahl zur Nichtunterlegenheitsfragestellung bezüglich Symptomschwere größer als die erforderliche Fallzahl zum Nachweis der Überlegenheit anhand des Endpunkts Zeit zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten. Daher gehen die folgenden Überlegungen von der geschätzten Fallzahl von insgesamt circa 400 Patientinnen aus.

Studiendurchführung und -dauer

Die Studie ist multizentrisch durchzuführen. Inklusive Studienvorbereitung, Rekrutierung, Nachbeobachtung von 12 Monaten und Auswertung ist eine Studiendauer von 2 bis 3 Jahren anzustreben. Die vorgelegten Unterlagen enthalten jedoch keine Informationen dazu, wie viele Patienten in den anfragenden Krankenhäusern selbst derzeit jährlich behandelt werden oder zukünftig im Rahmen einer Studie behandelt werden können. Die Studie ist GCP(Good Clinical Practice)-konform durchzuführen.

Eine Erprobungsstudie ist daher grundsätzlich möglich.

Studienkosten

Die Studie führt zu einem Aufwand je Probandin, der als mittel bis hoch einzuschätzen ist. Auf Basis der skizzierten Eckpunkte lassen sich die zu erwartenden Kosten der Erprobungsstudie nur näherungsweise schätzen.

Für klinische Studien mittlerer Größe (100 bis 500 Teilnehmer) und mittleren bis hohen Aufwands lässt sich ein studienspezifischer Aufwand von etwa 4000 bis 5000 €je Teilnehmer veranschlagen. Bei Zugrundelegung dieser Annahmen sowie bei Annahme einer erforderlichen Fallzahl von circa 400 Patientinnen ergibt sich eine Schätzung des Gesamtaufwands der Studie von etwa 1,6 Millionen €bis 2 Millionen €

4.3 In den Unterlagen enthaltener Vorschlag für eine flankierende Beobachtungsstudie

Die vorliegenden Unterlagen enthalten keine Angaben zu einer flankierenden Beobachtungsstudie.

4.4 Kommentar und Konsequenz für eine flankierenden Beobachtungsstudie

Gemäß 2. Kapitel § 37 Abs. 7 der Verfahrensordnung des G-BA [1] ist neben der Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll, im Rahmen derselben Erprobung eine Beobachtungsstudie vorzusehen, die flankierende Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit liefert. Damit wird – wenn

sich bereits genügend Krankenhäuser an der Studie zum Nutznachweis im engeren Sinne beteiligen und insoweit weitere Krankenhäuser insbesondere aus methodischen Gründen nicht an dieser Studie teilnehmen können – anderen Krankenhäusern ermöglicht, ihrer Verpflichtung zur Teilnahme an der Erprobung nachzukommen.

Im Folgenden werden Eckpunkte einer möglichen flankierenden Beobachtungsstudie konkretisiert.

Einzuschließen in die Beobachtungsstudie sind Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen. Die Einschlusskriterien der Beobachtungsstudie entsprechen denen der Erprobungsstudie. Ausschlusskriterien sind lediglich die Teilnahme an der Erprobungsstudie sowie die Verweigerung der Teilnahme durch den Patienten selbst. Es ist darauf zu achten, dass die teilnehmenden Krankenhäuser alle Patientinnen mit der entsprechenden Indikation erfassen, um ein möglichst umfassendes Bild zur Wirksamkeit und Sicherheit der Methode generieren zu können. Patienten, die nicht an der Beobachtungsstudie teilnehmen, sind mit dem Grund der Nichtteilnahme zu erfassen.

Als wesentliche Störvariablen (Confounder) sind insbesondere Alter, Symptomschwere, Komorbiditäten, Myomtyp, -anzahl und -größe zu erfassen. Als patientenrelevante Endpunkte der Beobachtungsstudie sind die in der Bewertung aufgeführten Endpunkte (siehe Abschnitt 2.1.2) zu erheben.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Die Erfolgsaussichten einer Erprobung werden durch die folgenden Rahmenbedingungen beeinflusst:

Die grundsätzliche Machbarkeit einer randomisierten Studie zur untersuchten Fragestellung wird durch die Studie Wang 2013 gezeigt. Bei einer jährlichen Zahl von etwa 25 000 laparoskopischen Myomektomien in Deutschland [27] ist erwartbar, dass eine genügend große Zahl von Patientinnen für eine Erprobungsstudie in der geplanten Zeit zu rekrutieren ist.

Den Ausführungen des aK im Übermittlungsformular kann entnommen werden, dass zwar mindestens 2 Kliniken in Deutschland die Methode USgHIFU durchführen können. Diese geringe Anzahl wird aber als kritisch für den Erfolg der Erprobungsstudie gesehen, da eine Nichtteilnahme oder Abbruch der Studienteilnahme einer der beiden bekannten USgHIFU-Standorte den Studienerfolg gefährden würde. Ferner wird es für den Erfolg der Erprobungsstudie auch wichtig sein, dass mögliche Studienteilnehmerinnen die beiden Therapieoptionen in der Gesamtschau möglicher Vor- und Nachteile persönlich als hinreichend ähnlich empfinden, um einer Randomisierung zuzustimmen. Somit ist insbesondere in den Kliniken, die den USgHIFU bereits einsetzen und positiv einschätzen, auf eine ausgewogene Darstellung möglicher Vor- und Nachteile beider Therapieoptionen zu achten.

Für den Erfolg der Erprobung ist des Weiteren zu berücksichtigen, dass der G-BA im Dezember 2016 eine Richtlinie zur Erprobung der Methode MRgHIFU beschlossen hat [30], an welcher Patientinnen teilnehmen sollen, die auch den Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Erprobungsstudie entsprechen. Die Überschneidung der Patientenkollektive beider Studien erscheint aber unkritisch, da kein Krankenhaus beide Methoden (USgHIFU und MRgHIFU) anbietet und es erkennbar genügend Patientinnen zur Erprobung beider Methoden gibt.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Universitätsklinikum Frankfurt am Main. Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Behandlung von erkranktem Gewebe und Neubildungen mittels ultraschallgesteuertem Hoch-intensivem fokussiertem Ultraschall (high-intensity focused ultrasound, HIFU) [online]. 15.11.2016 [Zugriff: 17.01.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/123-1367-63/Informationsuebermittlung_Uni-Frankfurt-Main_BVh-16-002.pdf.
3. Chongqing Haifu Medical Technology. Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die Bewertung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse gemäß § 137h SGB V; Abschnitt III B: weitere medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers [unveröffentlicht].
4. Haifu. Model J-C: focused ultrasound tumor therapeutic system; operator manual [unveröffentlicht]. 2014.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management [online]. 08.2016 [Zugriff: 27.12.2016]. (NICE Clinical Guidelines; Band 44). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg44/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-975447024325>.
6. Wang X, Qin J, Wang L, Chen J, Chen W, Tang L. Effect of high-intensity focused ultrasound on sexual function in the treatment of uterine fibroids: comparison to conventional myomectomy. Arch Gynecol Obstet 2013; 288(4): 851-858.
7. Wang X, Qin J, Chen J, Wang L, Chen W, Tang L. The effect of high-intensity focused ultrasound treatment on immune function in patients with uterine fibroids. Int J Hyperthermia 2013; 29(3): 225-233.
8. Universitätsklinik Bonn. Einsatz des hoch-fokussierten Ultraschalls (HIFU) zur lokal ablativen Therapie solider Tumoren [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 27.12.2016]. URL: https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00007855.
9. Jiang F, He M, Liu YJ, Wang ZB, Zhang L, Bai J. High intensity focused ultrasound ablation of goat liver in vivo: pathologic changes of portal vein and the "heat-sink" effect. Ultrasonics 2013; 53(1): 77-83.
10. Chongqing Medical University. High intensity focused ultrasound ablation virus myomectomy to treat uterine fibroids: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.11.2010 [Zugriff: 27.12.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01239641>.

11. Wang F, Tang L, Wang L, Wang X, Chen J, Liu X et al. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound vs laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21(2): 279-284.
12. 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.e1-184.e6.
13. Orsi F, Monfardini L, Bonomo G, Krokidis M, Della Vigna P, Disalvatore D. Ultrasound guided high intensity focused ultrasound (USgHIFU) ablation for uterine fibroids: do we need the microbubbles? *Int J Hyperthermia* 2015; 31(3): 233-239.
14. Isern J, Pessarrodona A, Rodriguez J, Vallejo E, Gimenez N, Cassado J et al. Using microbubble sonographic contrast agent to enhance the effect of high intensity focused ultrasound for the treatment of uterine fibroids. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 688-693.
15. Jiang N, Xie B, Zhang X, He M, Li K, Bai J et al. Enhancing ablation effects of a microbubble-enhancing contrast agent ("SonoVue") in the treatment of uterine fibroids with high-intensity focused ultrasound: a randomized controlled trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37(5): 1321-1328.
16. Peng S, Xiong Y, Li K, He M, Deng Y, Chen L et al. Clinical utility of a microbubble-enhancing contrast ("SonoVue") in treatment of uterine fibroids with high intensity focused ultrasound: a retrospective study. *Eur J Radiol* 2012; 81(12): 3832-3838.
17. Peng S, Hu L, Chen W, Chen J, Yang C, Wang X et al. Intraprocedure contrast enhanced ultrasound: the value in assessing the effect of ultrasound-guided high intensity focused ultrasound ablation for uterine fibroids. *Ultrasonics* 2015; 58: 123-128.
18. Wang W, Wang Y, Wang T, Wang J, Wang L, Tang J. Safety and efficacy of US-guided high-intensity focused ultrasound for treatment of submucosal fibroids. *Eur Radiol* 2012; 22(11): 2553-2558.
19. Qin J, Chen JY, Zhao WP, Hu L, Chen WZ, Wang ZB. Outcome of unintended pregnancy after ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 117(3): 273-277.
20. Cheung VY, Lam TP, Jenkins CR, Cheung GK, Chan SS, Choi WK. Ovarian reserve after ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound for uterine fibroids: preliminary experience. *J Obstet Gynaecol Can* 2016; 38(4): 357-361.
21. Lee JS, Hong GY, Park BJ, Kim TE. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroid & adenomyosis: a single center experience from the Republic of Korea. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 682-687.
22. Pessarrodona A, Isern J, Rodriguez J, Cassado J, Vallejo E, Peng S. US-guided high intensity focused ultrasound (US-GFUS) therapy for uterine fibroids: initial experience and safety issues at Barcelona [Manuskript]. 2009.

23. Zhao WP, Chen JY, Zhang L, Li Q, Qin J, Peng S et al. Feasibility of ultrasound-guided high intensity focused ultrasound ablating uterine fibroids with hyperintense on T2-weighted MR imaging. *Eur J Radiol* 2013; 82(1): e43-e49.
24. Chen J, Chen W, Zhang L, Li K, Peng S, He M et al. Safety of ultrasound-guided ultrasound ablation for uterine fibroids and adenomyosis: a review of 9988 cases. *Ultrason Sonochem* 2015; 27: 671-676.
25. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, Zhu H et al. Extracorporeal focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience. *Ultrasound Med Biol* 2004; 30(2): 245-260.
26. Bhave Chittawar P, Franik S, Pouwer AW, Farquhar C. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (10): CD004638.
27. Beckmann MW, Juhasz-Böss I, Denschlag D, Gaß P, Dimpfl T, Harter P et al. Exstirpierende Verfahren zur Behandlung von Uterusmyomen: Uterussarkomrisiko und Problematik der Morcellation; Positionspapier der DGGG. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015; 75(2): 148-164.
28. 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.
29. Farrington CP, Manning G. Test statistics and sample size formulae for comparative binomial trials with null hypothesis of non-zero risk difference or non-unity relative risk. *Stat Med* 1990; 9(12): 1447-1454.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms [online]. 15.12.2016 [Zugriff: 29.12.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2810/2016-12-15_Erp-RL_MRgFUS-TUF.pdf.