



IQWiG-Berichte – Nr. 1277

**Transzervikale
Radiofrequenzablation mit
intrauteriner
Ultraschallführung bei
Uterusmyomen**

Bewertung gemäß § 137h SGB V

Auftrag: H21-14
Version: 1.0
Stand: 24.01.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Transzervikale Radiofrequenzablation mit intrauteriner Ultraschallführung bei Uterusmyomen

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.12.2021

Interne Auftragsnummer

H21-14

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

Medizinisch-fachliche Beratung

- Prof. Dr. med. Dr. h.c. Karl-Werner Schweppe, ehemals Frauenklinik, Ammerland-Klinik, Westerstede

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur §-137h-Bewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der §-137h-Bewertung eingebunden. Für die Inhalte der §-137h-Bewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der §-137h-Bewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Simone Ohlwein
- Lina Rodenhäuser
- Sebastian Grümer
- Charlotte Guddat
- Marco Knelangen
- Julia Kreis
- Stefan Sauerland

Schlagwörter: Leiomyom, Radiofrequenz-Ablation, Sonographie – Interventionelle, Gerätezulassung, Risikoabschätzung, Nutzenbewertung

Keywords: Leiomyoma, Radiofrequency Ablation, Ultrasonography – Interventional, Device Approval, Risk Assessment, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Kurzfassung	vii
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	7
2.2 Informationsbeschaffung	9
2.2.1 Suche in bibliografischen Datenbanken	9
2.2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	9
2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	9
2.2.2 Suche in Studienregistern	10
2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	10
2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	10
2.2.3 Studienselektion	10
2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen.....	10
2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	10
2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung.....	10
2.3 Studien zur angefragten Methode	11
2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	11
2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	12
2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien	16
2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen	16
2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	16
2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen	16
2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	16
2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	17

2.6 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien.....	17
2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen	17
2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung	18
3 Bewertung gemäß § 137h SGB V	19
4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie	20
4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie.....	20
4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie	21
5 Erfolgsaussichten einer Erprobung	26
6 Literatur	27
Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aK	anfragendes Krankenhaus
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics (Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde)
HIFU	hochintensiver fokussierter Ultraschall
HRQL	Health-related Quality of Life (Subskala des UFS-QoL)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRgHIFU	magnetresonanztomografiegesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RFA	Radiofrequenzablation
SGB	Sozialgesetzbuch
SSS	Symptom Severity Score (Subskala des UFS-QoL)
TRFA	transzervikale Radiofrequenzablation
UAE	Uterusarterienembolisation
UFS-QoL	Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire
USgHIFU	ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall
VerfO	Verfahrensordnung

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Methode Transzervikale Radiofrequenzablation mit intrauteriner Ultraschallführung (TRFA) bei Uterusmyomen gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – gesetzliche Krankenversicherung beauftragt. Die Bewertungsunterlagen wurden dem IQWiG am 13.12.2021 übermittelt.

Die TRFA dient laut den Angaben im Übermittlungsformular dazu, symptomatische Uterusmyome zu behandeln, insbesondere im Hinblick auf starke Blutungen und Schmerzen. Dabei werden submuköse, intramurale, subseröse oder transmurale Myome mittels intrauteriner Ultraschallsonde lokalisiert und transzervikal mittels Radiofrequenzenergie ablatiert.

Zur Bewertung der TRFA lagen Ergebnisse aus 5 Fallserien vor. Darüber hinaus wurde auf 1 sich im Planungsstatus befindliche RCT verwiesen.

Aus den übermittelten Daten ließen sich keine Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der TRFA ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf die Schädlichkeit der Methode schließen.

Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h auf Basis der eingereichten Unterlagen für TRFA bei Patientinnen mit Uterusmyomen weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit erkennen.

Um die notwendigen Erkenntnisse zum möglichen Nutzen der TRFA zu gewinnen, sind 2 mittelgroße Erprobungsstudien notwendig. Denn je nach Lage der Myome sind unterschiedliche Vergleichsinterventionen relevant: In einer RCT sollten Frauen mit subserösen, intra- oder transmuralen Myomen entweder eine TRFA oder eine laparoskopische (ggf. auch kombiniert laparoskopisch-hysteroskopische) Myomektomie erhalten. In der 2. Studie sollte die Behandlung submuköser Myome entweder mittels TRFA oder durch hysteroskopische Myomektomie erfolgen.

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 Transzervikale Radiofrequenzablation mit intrauteriner Ultraschallführung (TRFA) bei Uterusmyomen beauftragt. Es handelt sich um eine Bewertung gemäß § 137h Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung zur Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse. Die Bewertung erfolgte auf Basis der Unterlagen, die dem IQWiG am 13.12.2021 übermittelt wurden.

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

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

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

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

Die §-137h-Bewertungen des Instituts stützen sich mindestens auf die gemäß 2. Kapitel § 33 und § 35 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [1] übermittelten Informationen. Diese umfassen die Informationen, die vom anfragenden Krankenhaus (aK) sowie vom Hersteller im Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (im Folgenden: Übermittlungsformular) und dessen 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.

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 die folgenden Kapitel: Angelehnt an die Struktur des Übermittlungsformulars werden in den Abschnitten 2.1 bis 2.6 jeweils zunächst die Angaben

des aK sowie des Herstellers und anderer Krankenhäuser / Hersteller aus dem Ergänzungsverfahren zusammenfassend dargestellt, diese Angaben kommentiert und anschließend die Konsequenzen für die Bewertung dargestellt. Kapitel 3 enthält die Schlussfolgerung zur Bewertung gemäß § 137h. Im Falle einer Erprobungskonzipierung werden in Kapitel 4 die Eckpunkte einer Erprobungsstudie und in Kapitel 5 die Erfolgsaussichten einer Erprobung adressiert.

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

2 Bewertung der übermittelten Unterlagen

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

- Übermittlungsformular [2] 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. Von wem welche Angaben stammen, wird im Folgenden nicht weiter differenziert.

Die vorliegende Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [3] erstellt.

2.1 Fragestellung

2.1.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Fragestellung sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Indikation / Anwendungsgebiet

Im Übermittlungsformular werden als Anwendungsgebiet die ICD-Codes D25.0 (Submuköses Leiomyom des Uterus), D25.1 (Intramurales Leiomyom des Uterus), D25.2 (Subseröses Leiomyom des Uterus) und D25.9 (Leiomyom des Uterus, nicht näher bezeichnet) genannt. Es wird spezifiziert, dass die Methode vorgesehen sei für die Ablation von Myomen des FIGO(Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde)-Typs 1, 2 (submukös), 3, 4 (intramural), 5, 6 (subserös) oder 2–5 (transmural) (Abschnitt II.2.3). Nicht vorgesehen sei die Methode für Myome des Typs 0 (intrakavitäre) oder extrauterine Myome (FIGO 7), wobei das Vorhandensein dieser Myomtypen keine Kontraindikation für die Behandlung darstelle. An anderer Stelle wird auf ein Konsensus-Statement verwiesen, nach dem die Methode „bevorzugt bei FIGO-2-, -3-, -4- und -2-5-Myomen und allen Myomen, die einer operativen Therapie schwer zugänglich sind, einzusetzen“ sei (zit. n. Römer 2021; Abschnitt II.2.1a). Insgesamt sei das Verfahren dafür vorgesehen, ein breites Spektrum von Uterus-Leiomyomen zu erkennen und zu behandeln (Abschnitt II.2.1a). Des Weiteren wird im Übermittlungsformular beschrieben, dass Uterusmyome bei Frauen im gebärfähigen Alter eine hohe Prävalenz aufweisen (Abschnitt II.2.3). Laut Übermittlungsformular ist die Methode unter den folgenden Bedingungen kontraindiziert: „Bestehende Schwangerschaft, aktive Infektionen im Beckenbereich, bekanntes oder vermutetes gynäkologisches Malignom oder eine prämaligne Erkrankung wie atypische Endometriumhyperplasie, Vorhandensein von mindestens einem intratubalen Implantat zur Sterilisation [...] (oder) einer Spirale, sofern diese nicht vor der Ablation entfernt wurde“ (Abschnitt II.2.3).

Das eingereichte CE-Zertifikat bezieht sich auf die Anwendung des Medizinprodukts zur diagnostischen intrauterinen Bildgebung und zur transzervikalen Behandlung symptomatischer

Myome des Uterus, einschließlich solcher, die mit einer starken Menstruationsblutung einhergehen.

In Abschnitt V wird als Einschlusskriterium für die Teilnahme an der vorgeschlagenen Erprobungsstudie unter anderem genannt, dass „die Myom-Behandlung mit laparoskopischer Myomektomie allein ODER in Kombination mit einer hysteroskopischen Myomektomie angebracht ist“ und festgelegt, dass die Patientinnen „bis zu 10 nicht-pedunkulierte Myome mit einer Größe von < 8 cm haben“ (Abschnitt IV).

Intervention

Als Intervention wird im Übermittlungsformular die „transzervikale Radiofrequenzablation [TRFA] mit intrauteriner Ultraschallführung bei Uterusmyomen“ benannt (Titel, Abschnitt I.4.2a, Abschnitt II.2.1), angewandt „ohne Inzisionen oder materielle Uterusdilatation“ (Abschnitt II.2.1).

Hierzu wird laut Übermittlungsformular der wiederverwendbare intrauterine Ultraschall-Schallkopf und das Radiofrequenzablations(RFA)-Gerät zum Einmalgebrauch zu einem Behandlungsgerät kombiniert (Abschnitt II.2.1). Zu diesem Zweck werde das Handstück für die Radiofrequenzablation an eine intrauterine Ultraschallsonde angeschlossen, die sonografische „Echtzeitdaten“ aus dem Inneren des Uterus liefere. Eine Software-Komponente integriere die Ablationsplanung sowie das Anvisieren und die Ablation von Myomen (Abschnitt II.3.1). Laut Übermittlungsformular werden zunächst die Myome mithilfe des Ultraschalls genau lokalisiert und der zu abladierende Bereich sowie der Sicherheitsbereich per Software in einer Überlagerung des Ultraschallbildes definiert. Daraufhin werde eine Einführschleuse vom RFA-Handstück in die Mitte des zu abladierenden Bereichs vorgeschoben und eine Reihe von 7 Nadelelektroden von der Einführhülse aus in das Myom eingeführt. Vier der Elektroden seien mit Thermoelementen ausgestattet, die eine kontinuierliche Messung der Temperatur an den Nadelelektroden spitzen vornehmen; dadurch werde sichergestellt, dass die maximale Temperatur der Elektroden (max. 105° C) erreicht und gehalten wird. Der Abstand der ausgefahrenen Nadeln und die Ablationszeit bestimme automatisch das Ablationsvolumen. Der Ablationsvorgang werde über einen Fußschalter aktiviert. Daraufhin erhöhe der Generator die Energie langsam bis zu einem Maximum von 150 Watt. Nach Erreichen der Höchsttemperatur von 105° C werde diese über die Dauer der berechneten Zeit kontinuierlich geregelt und auf einem konstanten Niveau gehalten. Die Abgabe der Radiofrequenzenergie innerhalb eines zu behandelnden Myoms führe zu einer koagulativen Nekrose; dies führe zu einer Verringerung des Myomvolumens oder einer kompletten Sklerosierung und bewirke eine dauerhafte Linderung bzw. ein Verschwinden der Symptome (Abschnitt II.2.1, Abschnitt II.2.2).

Im Übermittlungsformular ist nicht angegeben, ob die Therapie ambulant oder stationär durchzuführen sei, die Verweildauer liege „im Rahmen der anderen uteruserhaltenden Verfahren (DRG N25Z, 2,7 Tage)“ (Abschnitt II.4.1c). In den eingereichten Studien wurde die TRFA zum Teil ambulant, zum Teil stationär durchgeführt.

Neben der CE-Zertifizierung (vgl. oben) wird im Übermittlungsformular dargestellt, dass die Genehmigung in den USA über ein 510(k)-Clearance-Verfahren der FDA erfolgte – für das ältere Sonata-System 2.1 im Jahr 2020 und für das aktuelle Sonata-System 2.2 im Jahr 2021 (Abschnitt IIIA.1.5).

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Als bisherige Versorgung werden im Übermittlungsformular in Anlehnung an die (abgelaufene) deutsche S3-Leitlinie [4] folgende „etablierte Therapieverfahren“ (Abschnitt II.1.3) genannt: „Hysterektomie; Uteruserhaltende operative Verfahren: [...] hysteroskopische Myomabtragung, abdominale Myomenukleation per laparotomiam, laparoskopische Myomenukleation, Embolisierung der Arteriae uterinae (UAE) [...], fokussierter Ultraschall (focused ultrasound); sowie weitere Alternativen: Die laparoskopische [...] Laserablation, laserinduzierte interstitielle Hyperthermie, Kryotherapie oder Radiofrequenzablation“.

An anderer Stelle bezeichnet das aK mit Verweis auf die o.g. Leitlinie die Myomektomie als „Standardtherapie“, wobei die „laparoskopische Myom-Ablation“ und die „totale Hysterektomie“ „ebenfalls möglich“ seien (Abschnitt II.4.1a). Für „submuköse Myome ([...] ESGE/-FIGO-Typ 0 und 1)“ sei die hysteroskopische Resektion therapeutischer „Goldstandard“ (Abschnitt II.4.1a).

Mit Verweis auf eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin und des Berufsverbands der Frauenärzte [5] charakterisiert das aK „bereits eingeführte Verfahren im Anwendungsgebiet“ hinsichtlich der jeweils geeigneten Patientengruppe, Vorteilen, Nachteilen und OPS-Codes. Gegenstand der Darstellung sind:

- *„Hysterektomie*
- *Myomektomie (offen chirurgisch [abdominal] [...])*
- *Myomektomie (laparoskopisch, ggf. mit Umsteigen laparoskopisch auf offen chirurgisch [...])*
- *Myomektomie (vaginal oder hysteroskopisch (z. B. durch Morcellierung des Myoms) [...])*
- *UAE (uterine artery embolisation)*
- *MRgFUS (magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery) bzw. HIFU („high-intensity focused ultrasound“)*

Es wird darauf hingewiesen, dass „je nach Lage des Myoms und dem Wunsch der Frau nach einer Gebärmuttererhaltung [...] nur eines oder mehrere der oben genannten Verfahren in Betracht gezogen werden“ können (Abschnitt II.4.1a).

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Im Übermittlungsformular wird als wesentliches Ziel der Behandlung die Reduktion der Symptome, insbesondere von Blutungen und Schmerzen, angegeben (Abschnitt II.2.3).

Als Vorteile der TRFA gegenüber bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der TRFA werden im Abschnitt II.5 – spezifisch im Vergleich zur Hysterektomie – der Organerhalt, ein „geringes intra- und postoperatives Risiko“, eine „kürzere Operationszeit und sehr schnelle Rekonvaleszenz“ benannt.

Im Vergleich zu organerhaltenden chirurgischen Methoden sei die TRFA „eine Alternative für Myome, die [...] schwer zugänglich sind oder mit höheren Komplikationsraten verbunden sind“. In diesem Zusammenhang sei die TRFA insbesondere von Vorteil bei Patientinnen mit erhöhten Risiken bei der Laparoskopie (morbide Adipositas oder mehrfache Voroperationen). Darüber hinaus wird – speziell „im Vergleich zur hysteroskopischen Myomresektion [...] ein geringeres Risiko für die Entstehung von Adhäsionen“ beschrieben (Abschnitt II.5). Als weiteren Vorteil nennt das aK in diesem Zusammenhang die „deutliche Reduktion der Blutungsintensität“, und in Verbindung mit der „Verringerung des Myomvolumens“ und der dadurch resultierenden „Verringerung der Schmerzsymptome“ eine „Verbesserung der Lebensqualität“.

Im Vergleich mit „Behandlungsmethoden der interventionellen Radiologie (UAE, HIFU)“ nennt das aK die „niedrigere Komplikationsrate“ als Vorteil. Speziell im Vergleich zur Uterusarterienembolisation (UAE) wird u. a. der Erhalt der Eierstockfunktion hervorgehoben. Im Vergleich zum hochintensiven fokussierten Ultraschall (HIFU) wird die kürzere Operationszeit von 10 bis 46 Minuten betont sowie die Tatsache, dass die Behandlung durch Gynäkologen durchgeführt werden könne und dass die TRFA sich auch für Myome eigne, die mit HIFU schwer zu erreichen seien (bspw. da sie sich an der Hinterwand befinden). Des Weiteren wird als Vorteil die Möglichkeit der Kombination der TRFA mit anderen Verfahren in derselben Sitzung (insbesondere mit der hysteroskopischen Myomresektion) genannt (Abschnitt II.5). Zu beachten sei laut aK, „dass es in den ersten 3 Monaten kurzfristig zu einer Verstärkung der Blutung und auch zu Ausfluss kommen kann“.

Im Vergleich zu allen interventionellen radiologischen und organerhaltenden chirurgischen Verfahren sei die Komplikationsrate der TRFA geringer.

Im Übermittlungsformular ist eine Erprobungsstudie skizziert, die die „Rückkehr zur normalen Aktivität“ als primären Endpunkt vorsieht. Im Rahmen von zusätzlichen Datenanalysen sollen u. a. folgende Endpunkte berücksichtigt werden: „Dauer und Einzelheiten des Eingriffs (z. B. einfache oder kombinierte Myomektomie), Dauer des Aufenthalts [...], Vitalwerte und Schmerzwerte [...] während des Krankenhausaufenthalts“, „Schmerzmedikamente [...] bis zu 30 Tagen“, „intraoperative, 30-Tage- und 1-Jahres-schwerwiegende [...] unerwünschte Ereignisse“, „6- und 12-Monats-Symptomschwere-Score (SSS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQL) unter Verwendung des Fragebogens zum Uterusfibroid-System und

zur Lebensqualität (UFS-QoL)“, „Vorkommen und Ausgang der Schwangerschaft“, sowie „einschlägige chirurgische Reinterventionen“ (Abschnitt IVA.4).

2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Indikation / Anwendungsgebiet

Die Angaben im Übermittlungsformular zum Anwendungsgebiet sind nachvollziehbar.

Den Angaben im Übermittlungsformular folgend stellen symptomatische Uterusmyome des Typs 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 2–5 gemäß der FIGO-Klassifikation bei prämenopausalen Frauen das Anwendungsgebiet der bewertungsgegenständlichen Methode dar. Dies entspricht den Angaben der Gebrauchsanweisung, in welcher zusätzlich darauf hingewiesen wird, dass die TRFA für die Behandlung extramuraler oder gestielter (FIGO-Typ 0 oder 7) Myome nicht geeignet sei [6].

Auch wenn in Abschnitt II.2.1a die Arbeit von Römer 2021 [7] dahin gehend zitiert wird, dass die Methode „bevorzugt bei FIGO-2-, -3-, -4- und -2–5-Myomen und allen Myomen, die einer operativen Therapie schwer zugänglich sind, einzusetzen“ sei, erfolgt im einschlägigen Abschnitt II.2.3 keine explizite Eingrenzung auf solche Myomtypen.

Bei der Beschreibung des Anwendungsgebiets und auch in der Gebrauchsanweisung werden keine Einschränkungen gemacht bezüglich weiterer Faktoren wie Größe und Anzahl der Myome, Symptomstärke, Alter der Frau sowie Kinderwunsch. In der Gebrauchsanweisung findet sich lediglich der Hinweis, dass die Sicherheit und Wirksamkeit der Methode hinsichtlich Fertilität und Fekundität nicht erwiesen sei [8].

Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass das aK diejenigen Patientinnen als Zielgruppe betrachtet, die über medikamentöse Therapien nicht bzw. nicht ausreichend behandelt werden können, auch wenn dies im Übermittlungsformular nicht explizit benannt wird.

Zusammenfassend werden damit für die vorliegende Bewertung prämenopausale Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen der FIGO-Typen 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 2–5 und Indikation für eine interventionelle Myomektomie als Zielpopulation betrachtet.

Intervention

Die Darstellung im Übermittlungsformular ist nachvollziehbar. Bei der TRFA handelt es sich um ein Verfahren, bei dem unter Software-Steuerung mittels intrauteriner Ultraschallbildung ein Myom lokalisiert, die zu behandelnde Stelle definiert, und anschließend durch die transzervikale Abgabe von Radiofrequenz-Energie im Inneren des Myoms eine Koagulationsnekrose induziert wird.

Das Medizinprodukt zur Erbringung der Methode wurde gemäß eingereichtem Clinical Evaluation Report [8] im Jahr 2014 umbenannt. Dementsprechend finden sich bei den eingereichten Studien 2 unterschiedliche Bezeichnungen für dasselbe Produkt. Darüber hinaus

wurde das Medizinprodukt 2-mal technisch angepasst. Laut Einschätzung der FDA [9,10] ergaben sich hierdurch keine substanziellen Änderungen hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit; die vorgelegte Gebrauchsanweisung bezieht sich auf die aktuelle Version.

Vergleichsintervention / bisherige Versorgung

Aus den Angaben im Übermittlungsformular zur Vergleichsintervention bzw. zur bisherigen Versorgung ergeben sich chirurgisch-interventionelle Verfahren zur Myomresektion bzw. zur Volumenreduzierung des Myoms. 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 und geeignete Vergleichsinterventionen darstellen: Grundsätzlich stehen die Verfahren, die im Übermittlungsformular benannt wurden, für die Behandlung von Myomen in Deutschland zur Verfügung: Myomektomie über alle Zugangswege (hysteroskopisch, laparoskopisch, offen-chirurgisch), die Uterusarterienembolisation (UAE), der magnetresonanztomografiegesteuerte hochintensive fokussierte Ultraschall (MRgHIFU), der ultraschallgesteuerte hochintensive fokussierte Ultraschall (USgHIFU) sowie die laparoskopische RFA.

Dabei macht die Myomektomie über die verschiedenen Zugangswege den ganz überwiegenden Teil der Eingriffe aus (etwa 16 000 pro Jahr, siehe bspw. [11,12]). Im Vergleich dazu spielt die UAE eine untergeordnete Rolle (mit etwa 2000 Eingriffen pro Jahr, siehe bspw. [13]). Der MRgHIFU wird derzeit in einer Erprobungsstudie untersucht, mit der die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens dieser Methode gewonnen werden sollen [14]. Der USgHIFU wird lediglich in einzelnen Kliniken angewendet. Auch die laparoskopisch geführten Verfahren Kryotherapie, laserinduzierte interstitielle Hyperthermie und RFA spielen in Deutschland derzeit keine relevante Rolle in der Versorgung (siehe bspw. [15]).

Gemäß den Empfehlungen in Leitlinien ([16]; vgl. auch S3-Leitlinie [4]) wird für Patientinnen mit submukösen Myomen (FIGO-Typ 0, 1, teilweise 2) die hysteroskopische Myomektomie empfohlen. Die Hysteroskopie wird in der Regel ambulant durchgeführt und ist mit einer schnellen Erholung verbunden [16]. Subseröse, intra- oder transmurale Myome, die nicht für eine Hysteroskopie infrage kommen, werden den Leitlinien zufolge – sofern möglich – laparoskopisch, und ansonsten mittels (Mini-)Laparotomie (offen-chirurgisch) entfernt [16,17]. Die laparoskopische Zugangsweise erfordert je nach Myomtyp eine ambulante oder stationäre Versorgung, bei der offen-chirurgischen Myomektomie ist ein stationärer Krankenhausaufenthalt vorgesehen.

Das Anwendungsgebiet der vorliegenden Informationsübermittlung umfasst ein breites Spektrum an Myomtypen, darunter auch solche, die hysteroskopisch behandelt werden können. Je nach Lage des Myoms bzw. der Myome, ergibt sich für Patientinnen, die hysteroskopisch behandelt werden können, die hysteroskopische Myomektomie als angemessene Vergleichsintervention zur TRFA. Bei Patientinnen, für die wegen der Lage des Myoms bzw. der Myome

eine hysteroskopische Myomektomie allein nicht infrage kommt, stellen damit die laparoskopische oder (mini-)laparotomische Myomektomie, ggf. kombiniert mit hysteroskopischer Myomektomie, die angemessenen Vergleichsinterventionen dar.

Endpunkte / patientenrelevanter Nutzen

Den Ausführungen im Übermittlungsformular folgend können insbesondere die folgenden, teilweise ergänzten Endpunkte als patienten- und damit bewertungsrelevant angesehen werden:

- Symptomschwere, insbesondere Blutungsintensität (Menorrhagie) und Schmerzen im Unterbauch
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse
- postoperative Morbidität, insbesondere die Krankenhausverweildauer und die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten
- Reinterventionen
- Lebendgeburten

Folgende Endpunkte sind nicht als patientenrelevante Endpunkte, sondern als Surrogatendpunkte zu interpretieren: Das Myomvolumen ist als Surrogat für die Symptomschwere zu werten, die kürzere Behandlungszeit sowie die postoperative Schmerzmedikation für die postoperative Morbidität und Adhäsionen für abdominelle Schmerzen und Komplikationen.

2.2 Informationsbeschaffung

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie zur Studienelektion (Abschnitt IIIA.5) 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 Suche in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) gefordert. Diese wurde gemäß den Angaben im Übermittlungsformular durchgeführt.

2.2.1.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die im Übermittlungsformular dargestellten Recherchen sind nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Suche in bibliografischen Datenbanken sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in CENTRAL in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Die Suchstrategie enthält einen Suchblock (Zeilen 43 bis 46) nach Endpunkten, der

mit einer AND-Verknüpfung mit den anderen Suchblöcken verbunden wird. Jedoch weist eine Untersuchung von Frandsen 2020 [18] darauf hin, dass systematisch nicht nach Endpunkten gesucht werden sollte.

2.2.2 Suche in Studienregistern

2.2.2.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Zur Identifizierung von relevanten Studien war mindestens eine Recherche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov sowie ICTRP Search Portal gefordert. Diese wurde gemäß den Angaben im Übermittlungsformular durchgeführt.

2.2.2.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die im Übermittlungsformular dargestellten Suchen sind geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses für die Suche in Studienregistern sicherzustellen.

2.2.3 Studienselektion

2.2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung wurden im Übermittlungsformular in Abschnitt IIIA.5.1 nicht angegeben. Der Prozess der Auswahl der Studien der bibliografischen Recherche wurde in Abschnitt IIIA.5.2 mithilfe eines Flussdiagramms (PRISMA-Statement) dargelegt. Auch die vorgenommene Selektion der Studienregistersuche wurde in Abschnitt IIIA.5.3 dargestellt.

2.2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die vorgenommene Studienselektion ist nicht vollständig nachvollziehbar. Eine Definition eindeutiger Einschlusskriterien fehlt. Es ist unklar, ob aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche und der Suche in Studienregistern die relevanten Studien vollständig selektiert wurden. Darüber hinaus wird im Abschnitt IIIA.5.3 angegeben, dass in jedem der durchsuchten Studienregister 7 Registereinträge als relevant eingeschlossen wurden. Aus Tabelle 2 zum resultierenden Studienpool in Abschnitt IIIA.5.5 gehen jedoch lediglich 4 relevante Registereinträge hervor.

2.2.4 Zusammenfassender Kommentar zur Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

- Die Suche in bibliografischen Datenbanken ist nicht ausreichend sensitiv.
- Die Studienselektion ist nicht vollständig nachvollziehbar.

2.3 Studien zur angefragten Methode

2.3.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zu den als relevant eingestuften Studien in Abschnitt IIIA sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studienpool

Im Übermittlungsformular wird der resultierende Studienpool, der sich aus den vorgenannten Suchschritten ergibt, mit 13 Studien mit dazugehörigen Dokumenten angegeben (Abschnitt IIIA.5.5, Tabelle 2): Bends 2018 [19], Bends 2016 [20], Garza-Leal 2015 [21], Garza-Leal 2014 [22], Pschadka 2019 [23], FAST-EU [24-27], FAST-EU / INTEGRITY [28,29], FAST-EU / VITALITY [30], SONATA [31-35], SONATA FAST-EU [36], OPEN [37,38], SAGE [39,40], Garza-Leal 2011 [41].

Darüber hinaus werden in Tabelle 1 in Abschnitt IIIA.5.4 (Weitere bekannte Studien) 3 Studien (CHOICES, INSPIRE, COMPARE) aufgeführt, die jeweils als „ökonomische, komparative Studie“ beschrieben werden und ausgeschlossen wurden. Zu diesen Studien wurden keine Publikationen übermittelt.

Als Studie, für die noch keine Ergebnisse vorliegen, wird darüber hinaus die Studie SUPERIOR RCT benannt (Abschnitt IIIA.5.6.2, Tabelle 4) [42].

Studiencharakteristika

Im Übermittlungsformular werden in Tabelle 3 des Abschnitts IIIA.5.6.1 (Eckpunkte der Studien der angefragten Methode, zu denen Ergebnisse vorliegen) die Studiencharakteristika der oben genannten 13 Studien dargestellt. Sofern nicht anders angegeben, sind die folgenden Angaben dieser Tabelle entnommen.

Es war in allen Studien keine Vergleichsgruppe vorhanden.

Die Studie **FAST-EU** wird im Übermittlungsformular als prospektive, multizentrische, 1-armige Studie beschrieben. **FAST-EU INTEGRITY** (auch als INTEGRITY benannt) wird als „Sekundäranalyse der klinischen Studie FAST-EU“ beschrieben. **FAST-EU VITALITY** stellt laut Übermittlungsformular „eine retrospektive, einarmige Langzeitstudie“ dar.

Auch die Studie **SONATA** (auch als SONATA PIVOTAL benannt) wird als prospektive, multizentrische, 1-armige Studie beschrieben.

SONATA FAST-EU (variiere Bezeichnungen in Tabelle 2 und Tabelle 3 des Übermittlungsformulars) stellt laut den Angaben eine „Subgruppenanalyse (...) basierend auf zwei prospektiven Studien (Fast-EU und SONATA)“ dar.

Bei der Studie **OPEN** handelt es sich laut Übermittlungsformular um eine europäische, prospektive, multizentrische, 1-armige Interventionsstudie.

Die Studie **SAGE** wird als „prospektives, multizentrisches, beobachtendes Register - mit bis zu 50 Standorten (SAGE Register)“ beschrieben.

Bei der Studie **Garza-Leal 2011** handelt es sich laut den Angaben um eine prospektive, 1-armige Studie an 1 Standort.

Darüber hinaus werden 5 Fallberichte (**Bends 2016, Bends 2018, Garza-Leal 2014, Pschadka 2019, Garza-Leal 2015**) genannt.

In Tabelle 4 des Übermittlungsformulars (Eckpunkte der Studien der angefragten Methode, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen; Abschnitt IIIA.5.6.2) wird die geplante **SUPERIOR RCT** beschrieben. Laut Übermittlungsformular ist geplant, dass die Studie in Deutschland durchgeführt wird, 2022 startet und 120 Patientinnen einschließt. Als Vergleichsintervention wird die Myomektomie genannt. Primärer Endpunkt nach 6 bzw. 12 Monaten ist „Rückkehr zu normaler Aktivität“.

2.3.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Studienpool

Tabelle 1 liefert einen zusammenfassenden Überblick über die in Abschnitt IIIA des Übermittlungsformulars genannten Studien und deren Relevanz für die vorliegende Bewertung. Die Angaben zur Evidenzstufe wurden jeweils ergänzt.

Der Darstellung des aK wird insofern nicht gefolgt, als FAST-EU INTEGRITY und FAST-EU VITALITY der Studie FAST-EU zugeordnet werden, da lediglich Teile der Patientinnen aus der FAST-EU Studie betrachtet werden. Weiter wird SONATA FAST-EU den Studien SONATA und FAST-EU zugeordnet, da ausschließlich Patientinnen dieser beiden Studien in die SONATA FAST-EU-Auswertung eingehen.

Bei den 5 eingereichten prospektiven, 1-armigen Studien (FAST-EU, SONATA, OPEN, SAGE, Garza-Leal 2011), zu denen bereits Ergebnisse vorliegen, handelt es sich jeweils um Fallserien zur angefragten Methode. Daten aus Fallserien oder anderen nicht vergleichenden Studien zur vorliegenden Intervention können nur dann einen mindestens vergleichbaren Nutzen der Methode im Vergleich zur Standardbehandlung belegen, wenn i) ein Vergleich mit Daten zur Standardbehandlung vorgelegt wird und ii) dieser Vergleich einen Unterschied zeigt, der so groß ist, dass bei Berücksichtigung von Zufall und Störgrößeneinfluss ein Effekt anzunehmen ist, der einem mindestens vergleichbaren Nutzen entspricht [3,43]. Grundsätzlich sind auch für die Bewertung von Unwirksamkeit oder Schädlichkeit vergleichende Daten erforderlich. Auf Basis von Fallserien kann nur in Einzelfällen die Schädlichkeit als belegt angesehen werden, beispielsweise aufgrund der beobachteten Häufigkeit und Schwere von Komplikationen, die sich eindeutig der Intervention zuordnen lassen. Die Verwendbarkeit von Fallserien ist daher eingeschränkt.

Die in Abschnitt IIIA des Übermittlungsformulars genannten Studien werden im Folgenden kurz dargestellt.

Tabelle 1: Relevanz der eingereichten Studien für die Bewertung

Studie (Evidenzstufe gemäß VerFO [1])	Herangezogen für Bewertung (ja / eingeschränkt / nein)	Kommentar
Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen		
5 nicht vergleichende Studien (Evidenzstufe IV)		
FAST-EU [24-27] FAST-EU INTEGRITY [28,29] FAST-EU VITALITY [30] SONATA FAST-EU ^a [36]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
SONATA [31-35] SONATA FAST-EU ^a [36]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
OPEN [37,38]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
SAGE [39,40]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
Garza-Leal 2011 [41]	eingeschränkt	eingeschränkte Verwendbarkeit, da Evidenzstufe IV; ergänzende Sichtung auf Schädlichkeit
5 Einzelfallberichte (Evidenzstufe V)		
Garza-Leal 2015 [21]	nein	Abstract; keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Bends 2018 [19]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Bends 2016 [20]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Garza-Leal 2014 [22]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Pschadka 2019 [23]	nein	keine Verwendbarkeit, da Evidenzstufe V
Studien, zu denen (noch) keine Ergebnisse vorliegen		
1 RCT (Evidenzstufe Ib)		
SUPERIOR RCT [42]	nein	keine Ergebnisse verfügbar
a. SONATA FAST-EU wird den Studien SONATA und FAST-EU zugeordnet, da ausschließlich Patientinnen dieser beiden Studien in die SONATA FAST-EU-Auswertung eingehen. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VerFO: Verfahrensordnung		

Die vom aK ausgeschlossenen und nicht eingereichten gesundheitsökonomischen Studien wurden dahin gehend geprüft, ob ihre Ergebnisse den Einschätzungen, die auf Basis der vorgelegten Studien getroffen wurden, widersprechen. Dies war nicht der Fall.

Studiencharakteristika

Studien, zu denen Ergebnisse vorliegen

Die Studie **FAST-EU** ist eine prospektive, 1-armige, multizentrische Studie, die in Zentren in 3 Ländern durchgeführt wurde (Mexiko, Niederlande, Vereinigtes Königreich). Von Januar 2011 bis März 2014 [27] wurde die TRFA mit dem VizAblate-System (Namensänderung zu

Sonata-System) bei 50 Frauen angewendet. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit Uterusmyom ab 28 Jahren ohne Wunsch nach Aufrechterhaltung der Fertilität. Die Patientinnen sollten einen regelmäßigen Zyklus aufweisen und mindestens 3 Monate unter starker Menstruationsblutung leiden (Menstrual Pictogram Score ≥ 120 und UFS-QOL SSS ≥ 20). Mit der starken Blutung durften bis zu 5 Myome, mit einem Durchmesser von 1 bis 5 cm, in Zusammenhang stehen. Die Myome sollten vom FIGO-Typ 1, 2, 3, 4 oder 2–5 sein und jeweils mindestens teilweise in der inneren Hälfte des Myometriums liegen. Weiter musste mindestens 1 dieser Myome die Gebärmutterschleimhaut berühren. Neben der Myomvolumenreduktion nach 3 Monaten wurden unter anderem unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptomschwere, Blutverlust während Menstruation, (chirurgische oder nicht chirurgische) Reinterventionen wegen Menorrhagie, Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten, Patientinnenzufriedenheit, Schmerzen während der Anwendung und Krankenhausverweildauer erhoben. Die Patientinnen wurden 12 Monate nachbeobachtet [24-27]. Das Kollektiv der FAST-EU INTEGRITY stellten die 29 der 50 Frauen der FAST-EU-Studie dar, die sich bereitklärten, sich 12 Monate nach der TRFA einer zusätzlichen kontrastmittelunterstützten MRT zu unterziehen. Mittels dieser sollte die Integrität der Gebärmutter erhoben werden [28]. Das Kollektiv der FAST-EU VITALITY sind Patientinnen an einem Studienzentrum der FAST-EU-Studie in Mexiko. Von den 23 dort im Rahmen der FAST-EU-Studie behandelten Patientinnen nahmen 17 teil. Über einen mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 64,4 Monaten wurden die Symptomschwere, gesundheitsbezogene Lebensqualität, chirurgische Reinterventionen, Schwangerschaften sowie deren Ausgang nachträglich erhoben [30].

Die Studie **SONATA** (auch SONATA pivotal) ist eine 1-armige, multizentrische Studie, die in Mexiko und den USA durchgeführt wurde. Zwischen April 2015 und Oktober 2016 wurde die TRFA mit dem Sonata-System bei 147 Frauen zwischen 25 und 50 Jahren ohne Schwangerschaftswunsch durchgeführt. Die Patientinnen sollten einen regulären Zyklus, eine starke Menstruation über mindestens 3 Monate und bis zu 10 Myome vom FIGO-Typ 1, 2, 3, 4 oder 2–5 haben. Die Myome durften im Durchmesser zwischen 1 und 5 cm groß sein. Weiter musste mindestens 1 dieser Myome die Gebärmutterschleimhaut berühren. Neben den primären Endpunkten Blutverlust während Menstruation und Reinterventionen jeweils nach 12 Monaten wurden unter anderem unerwünschte Ereignisse, Myomvolumen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptomschwere, Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten, Patientinnenzufriedenheit, Schmerzen während der Anwendung, Krankenhausverweildauer und Schwangerschaften und deren Ausgang erhoben. Die Patientinnen wurden 36 Monate nachbeobachtet [31-35].

SONATA FAST stellt eine Subgruppenanalyse von Patientinnen aus den Studien SONATA und FAST-EU dar. Betrachtet wurden Patientinnen mit mindestens 1 submukösem Myom (FIGO-Typ 1 oder 2) oder mindestens 1 größeren Myom (mehr als 5 cm Durchmesser). Ausgewertet wurden Ergebnisse zu den Endpunkten Blutverlust während Menstruation, Myomvolumen, Symptomschwere, gesundheitsbezogene Lebensqualität und chirurgische Reinterventionen nach 12 Monaten [36].

OPEN ist eine prospektive, multizentrische, 1-armige Studie. 37 Patientinnen, die in Deutschland, Großbritannien, den Niederlanden und der Schweiz wegen symptomatischer Uterusmyome mit einer TRFA (mit dem Sonata-System) behandelt wurden, nahmen an der Studie teil. Laut Studienregistereintrag [37] wurde die Studie zwischen 2017 und 2018 durchgeführt. Eingeschlossen wurden Frauen ab 18 Jahren mit mindestens 1 submukösen Myom (FIGO-Typ 1 oder 2) oder 1 transmuralen Myom (FIGO-Typ 2–5). Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit bereits bestehenden Adhäsionen in der Gebärmutterhöhe, dem Vorhandensein von Myomen des FIGO-Typs 0 oder endometrialen Polypen. 6 Wochen nach der TRFA wurden die Patientinnen mittels einer Hysteroskopie daraufhin untersucht, ob (intrauterine) Adhäsionen vorlagen. Zudem wurden unerwünschte Ereignisse, Reinterventionen und Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten in den 6 Wochen nach der TRFA erhoben [37,38].

SAGE ist ein 2017 begonnenes, noch laufendes, prospektives Register. An bis zu 50 Studienorten in Europa sollen bis zu 500 erwachsene Patientinnen, die wegen eines symptomatischen Uterusmyoms mit einer TRFA (mit dem Sonata-System) behandelt werden, aufgenommen und 5 Jahre nachbeobachtet werden. Bezüglich Höchstalter der Frau, Wunsch nach Aufrechterhaltung der Fertilität sowie Art und Größe des Myoms wurden keine Einschränkungen gemacht. Es werden u. a. die Endpunkte Symptomschwere, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitsstatus, Zufriedenheit mit der Behandlung, unerwünschte Ereignisse, Schwangerschaften und deren Ausgang, chirurgische Reinterventionen wegen schwerer Menstruationsblutung und Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten erhoben. In der Publikation Christoffel 2021 [39] werden erste Zwischenergebnisse von 160 Patientinnen berichtet [39,40].

Garza-Leal 2011 ist eine prospektive, 1-armige Studie, in der bei 19 Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen eine TRFA (mit dem VizAblate-System) vor einer Hysterektomie durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden Frauen ab einem Alter von 25 Jahren, die sich aufgrund von Menorrhagie oder anderer uteriner Symptomatik für eine Hysterektomie entschieden hatten, mit 1 bis 5 Myomen, die im Durchmesser zwischen 1 und 5 cm groß waren. Bei einigen Patientinnen wurde die Hysterektomie direkt nach der TRFA durchgeführt (akut), bei anderen 16 bis 17 Tage später (subakut). Erhoben wurden unerwünschte Ereignisse und der prozentuale Anteil des Myoms, welcher abladiert wurde. Bei den Patientinnen mit subakut abladierten Myomen wurden zusätzlich Behandlungsdauer, Schmerz während der Behandlung und Erholung erhoben [41].

Die Ergebnissicherheit ist bei diesen 1-armigen Studien (Fallserien) jeweils als minimal einzustufen.

Der Einschätzung des aK zu den Studien **Bends 2018** [19], **Bends 2016** [20], **Garza-Leal 2014** [22], **Garza-Leal 2015** [21], **Pschadka 2019** [23] wird insofern gefolgt, als sie Einzelfallberichte darstellen.

Studien, zu denen (noch) keine Ergebnisse vorliegen

Die geplante **SUPERIOR RCT** wird in Kapitel 4 im Zusammenhang mit der vorgeschlagenen Erprobungsstudie kommentiert.

2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien

2.4.1 Darstellung in den übermittelten Unterlagen

Zu den unter Abschnitt IIIA.5.5 in Tabelle 2 gelisteten Studien führt das aK im Übermittlungsformular in Abschnitt IIIA.5.6.4 Ergebnisse zu u. a. folgenden Endpunkten (teilweise zusammenfassend dargestellt unter Zwischenüberschriften) an (Tabellen 5 und 6): chirurgische Reinterventionen, Schwangerschaft, unerwünschte Ereignisse, Myomvolumen, Symptomschwere, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Patientinnenzufriedenheit, Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Tätigkeiten, Schmerzen, Gesundheitszustand, Integrität der Gebärmutterwand, Adhäsionen und Menstruationsblutungsintensität.

Die Ergebnisse zu den zuvor genannten Endpunkten entstammen ausschließlich Fallserien.

2.4.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Wie in Abschnitt 2.1.2 dargelegt, stellen nicht alle der oben genannten Endpunkte, zu denen im Übermittlungsformular Ergebnisse berichtet werden, patientenrelevante Endpunkte dar.

Aus den übermittelten Daten ließen sich keine Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit TRFA bei Uterusmyomen ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf die Schädlichkeit der Methode schließen.

2.5 Andere aussagekräftige Unterlagen

2.5.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Die Angaben im Übermittlungsformular zu anderen aussagekräftigen Unterlagen für die Bewertung, jenseits der systematisch ermittelten Literatur, in Abschnitt IIIA.5.7, sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Insgesamt werden 3 Referenzen [7,44,45] aufgeführt. Für jedes dieser Dokumente wurden im Übermittlungsformular die „Kernaussagen“ extrahiert.

Laut Übermittlungsformular sehe das NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) in einer „Interventional Procedure Guidance“ keinen Anlass zu größeren Sicherheitsbedenken, die Evidenz sei jedoch von begrenzter Qualität. Daher solle dieses Verfahren nur mit „besonderen Vorkehrungen für die klinische Leitung, die Einwilligung und Prüfung sowie die Forschung genutzt werden“ [44]. In einem „MedTech Innovation Briefing“ beschreibe das NICE, dass der vorgesehene Platz in der Therapie der Ersatz für invasive Operationen sei [45].

Bei Römer 2021 handele es sich um einen Expertenkonsensus [7]. Dieser stelle Folgendes dar:
1. Diese Methode sei indiziert bei Patientinnen mit einem symptomatischen Uterus myomatosus, vor allem solchen Patientinnen mit Blutungsstörungen. Bevorzugt sei sie bei Myomen der FIGO-Typen 2, 3, 4 und 2–5 und allen Myomen, die einer operativen Therapie

schwer zugänglich sind, einzusetzen. 2. Studien zur TRFA mit einer Dauer von bis zu 2 Jahren würden eine hohe Effektivität mit über 90 % Symptomverbesserung sowie einem signifikanten Anstieg der Lebensqualität zeigen; außerdem sei die Operations- und die Rekonvaleszenzzeit im Vergleich zu allen anderen Verfahren deutlich verkürzt. 3. Die Patientin solle darauf hingewiesen werden, dass es unmittelbar postoperativ zu einer verstärkten Blutung und Ausfluss kommen könne. Der Therapieerfolg lasse sich frühestens nach 3 Monaten beurteilen und solle sich auf die Verbesserung der klinischen Symptomatik richten, nicht auf die Reduktion des Myomvolumens. 4. Die Komplikationsrate sei extrem niedrig. Die Methode habe damit wesentliche Vorteile gegenüber den operativen Methoden. Ausnahmen seien Myome der FIGO-Typen 0, 1, 6 und 7, die einer hysteroskopischen oder laparoskopischen Operation gut zugänglich seien. 5. Die Methode habe eine niedrigere Reinterventionsrate im Vergleich zu organerhaltenden Operationsmethoden und radiologisch-interventionellen Therapien. 6. Nach einer TRFA solle mit einer Schwangerschaft 3 Monate gewartet werden. Erfolgreiche Schwangerschaften (auch mit Spontanentbindungen) seien bekannt; eine abschließende Bewertung sei diesbezüglich aber aktuell noch nicht möglich. 7. Die Methode sei für den vaginalsonografisch und endoskopisch ausgebildeten Gynäkologen schnell erlernbar. 8. Eine weitere zukünftige therapeutische Option sei die Therapie der fokalen Adenomyosis mittels TRFA. 9. Die TRFA stelle eine komplikationsarme und effiziente Methode für Patientinnen mit symptomatischen myomassozierten Blutungsstörungen und Schmerzen dar und solle daher vermehrt angeboten werden.

2.5.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Die im Übermittlungsformular aufgeführten anderen aussagekräftigen Unterlagen liefern keine zusätzlichen relevanten Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens, der Schädlichkeit oder Unwirksamkeit der angefragten Methode über die im Studienpool enthaltenen Studien hinaus.

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

2.6.1 Darlegung in den übermittelten Unterlagen

Im Abschnitt IIIA.5.8 des Übermittlungsformulars werden unter der Überschrift „Evidenz“ die in IIIA.5.6.4 dargestellten Ergebnisse zu den einzelnen Studien dargestellt. Zusammenfassend wird eine Verringerung der Menstruationsblutungsintensität und eine geringe Inzidenz von chirurgischen Reinterventionen aufgrund von Hypermenorrhoe nach 12 bis 60 Monaten, eine gute Verträglichkeit, eine kurze Zeit bis zur Aufnahme alltäglicher Aktivitäten, eine Verbesserung myombedingter Symptome sowie der Lebensqualität bei 5 Jahren Nachbeobachtungsdauer konstatiert. Des Weiteren wird eine hohe Patientinnenzufriedenheit und Bereitschaft zur Weiterempfehlung genannt.

Hinsichtlich der „Sicherheit“ der Methode wird im Übermittlungsformular darauf hingewiesen, dass in den Studien keine produktbezogenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aufgetreten seien. Mit Verweis auf die SONATA-Studie werden 2 (in Abschnitt IIIA.5.6.4, Tabelle 6, als verfahrensbedingt und schwerwiegend bezeichnet) unerwünschte Ereignisse

beschrieben: Eine Patientin erlitt 15 Tage nach dem Verfahren eine tiefe Venenthrombose, eine weitere Patientin musste wegen vaginalen Ausflusses mit leicht erhöhter Temperatur und Krämpfen hospitalisiert und antibiotisch behandelt werden. Des Weiteren werden „Einzelfälle“ von spontaner Ausstoßung von Myomen genannt, wobei teilweise wehenartige Unterbauchbeschwerden auftraten.

2.6.2 Kommentar und Konsequenz für die Bewertung

Zur Bewertung der TRFA lagen insgesamt 5 Fallserien mit Ergebnissen vor. Die Ergebnissicherheit ist jeweils als minimal einzustufen (Evidenzstufe IV gemäß Verfahrensordnung des G-BA [1]). Zu einer weiteren geplanten Studie (SUPERIOR RCT) wurde eine Projektskizze eingereicht. Hierzu liegt bisher noch kein Studienregistereintrag vor.

Wie bereits in Abschnitt 2.3.2 ausgeführt, können Daten aus Fallserien oder anderen nicht vergleichenden Studien zur vorliegenden Intervention nur dann einen mindestens vergleichbaren Nutzen der Methode im Vergleich zur Standardbehandlung belegen, wenn i) ein Vergleich mit Daten zur Standardbehandlung vorgelegt wird und ii) dieser Vergleich einen Unterschied zeigt, der so groß ist, dass bei Berücksichtigung von Zufall und Störgrößeneinfluss ein Effekt anzunehmen ist, der einem mindestens vergleichbaren Nutzen entspricht [3,43]. Grundsätzlich sind auch für die Bewertung von Unwirksamkeit oder Schädlichkeit vergleichende Daten erforderlich. Auf Basis von Fallserien kann nur in Einzelfällen die Schädlichkeit als belegt angesehen werden, beispielsweise aufgrund der beobachteten Häufigkeit und Schwere von Komplikationen, die sich eindeutig der Intervention zuordnen lassen.

Aus den übermittelten Daten ließen sich daher keine Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der TRFA ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf die Schädlichkeit der TRFA schließen.

Damit können in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h SGB V die eingereichten Fallserien weder den Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit der Methode erkennen lassen.

3 Bewertung gemäß § 137h SGB V

Die vorliegenden Bewertungsunterlagen beziehen sich auf eine Bewertung gemäß § 137h SGB V für die transzervikale Radiofrequenzablation mit intrauteriner Ultraschallführung (TRFA) bei Patientinnen mit Uterusmyomen.

Zur Bewertung der TRFA lagen Ergebnisse aus 5 Fallserien vor. Darüber hinaus wurde auf 1 sich im Planungsstatus befindliche RCT verwiesen.

Aus den übermittelten Daten ließen sich keine Erkenntnisse zum Nutzen, zur Unwirksamkeit und zur Schädlichkeit der TRFA ableiten, da keine vergleichenden Daten vorlagen. Die ergänzende Sichtung der Ergebnisse der Fallserien ließ ebenfalls nicht auf die Schädlichkeit der Methode schließen.

Insgesamt lässt sich in der vorliegenden Bewertung gemäß § 137h auf Basis der eingereichten Unterlagen für TRFA bei Patientinnen mit Uterusmyomen weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder die Unwirksamkeit erkennen.

4 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

4.1 Im Übermittlungsformular enthaltener Vorschlag für eine mögliche Erprobungsstudie

Im Übermittlungsformular finden sich in den dafür vorgesehen Abschnitten Angaben zu einer möglichen Erprobungsstudie. Des Weiteren wurde vom aK eine Studiensynopse der geplanten Studie SUPERIOR RCT (Sonata uterine preserving treatment compared to myomectomy for time to recovery randomized controlled trial) eingereicht [42]. Aufgrund hoher inhaltlicher Überschneidungen ist anzunehmen, dass die Angaben im Übermittlungsformular zur Erprobungsstudie der Studie SUPERIOR RCT entsprechen. Die Studie befindet sich gemäß Angaben im Übermittlungsformular „noch im Entwurfsstadium“, und es gibt noch keinen Eintrag in Studienregistern; der geplante Start der Studie ist 2022 (Abschnitt IIIA.5.6.2).

Die im Übermittlungsformular und der Studiensynopse enthaltenen Angaben zu der Studie sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studienziel

Im Übermittlungsformular (Abschnitt IVA.1) und der Studiensynopse wird als Studienziel die Untersuchung der Frage genannt, ob die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten nach einer TRFA kürzer ist als nach einer Myomektomie. Gemäß Angaben in der Studiensynopse soll die Studie zusätzlich ermöglichen, Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich weiterer Endpunkte aufzuzeigen.

Zielpopulation

Ausweislich der Angaben im Übermittlungsformular (Abschnitt IVA.2) und der Studiensynopse sollen Patientinnen im Alter von 18 bis 50 Jahren mit symptomatischen Uterusmyomen, einschließlich starker Menstruationsblutungen, eingeschlossen werden. Die Patientinnen streben eine gebärmuttererhaltende Myombehandlung an und haben bis zu 10 nicht gestielte Myome mit einer Größe < 8 cm. Von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten wird eine Behandlung der Myome mittels TRFA bzw. einer laparoskopischen allein oder in Kombination mit einer hysteroskopischen Myomektomie als angebracht erachtet. Im Abschnitt IVA.2 des Übermittlungsformulars und in der Studiensynopse werden weitere Ein- und Ausschlusskriterien definiert.

Intervention und Vergleichsintervention

Im Übermittlungsformular (Abschnitt IVA.3) ist die Anwendung der TRFA als Prüfindervention und die Myomektomie als Komparator benannt. In der Studiensynopse wird spezifiziert, dass es sich hier um eine laparoskopische Myomektomie handelt, die allein oder in Kombination mit einer Hysteroskopie durchgeführt wird.

Studientyp und Endpunkte

Gemäß den Angaben im Übermittlungsformular (Abschnitt IVA.5) und der Studiensynopse ist die vorgeschlagene Studie als RCT konzipiert. Eine Verblindung der behandelnden Personen und der Patientinnen könne nicht erfolgen, eine verblindete Auswertung sei aber gegebenenfalls möglich.

Im Rahmen der Studie soll gemäß den Angaben im Übermittlungsformular und der Studiensynopse als primärer Endpunkt die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten erfasst werden. Als sekundäre Endpunkte sind u. a. Symptomschwere, gesundheitsbezogene Lebensqualität, chirurgischen Reinterventionen, die Dauer des Aufenthalts und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgeführt (Abschnitt IVA.4).

Erhebungen erfolgen u. a. in den Monaten 6 und 12 nach der Intervention.

Fallzahl- und Studienplanung

Gemäß Abschnitt IVA.7 im Übermittlungsformular und der Studiensynopse sollen 120 Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden. Diese Fallzahl basiert auf der Annahme, dass Patientinnen nach einer TRFA im Mittel 2 Tage eher zu normalen Aktivitäten zurückkehren können als Patientinnen nach einer Myomektomie, bei einem Signifikanzniveau von 5 % und einer Power von 95 %. In der Studiensynopse findet sich die zusätzliche Angabe einer geplanten Interimsanalyse, sobald von 60 Patientinnen Daten zum primären Endpunkt vorliegen.

Gemäß der Studiensynopse ist die vorgeschlagene Studie als monozentrische Studie am Studienstandort Tübingen konzipiert. Laut Übermittlungsformular wird die Studiendauer auf 2,5 Jahre geschätzt (hiervon 1,5 Jahre Rekrutierung und 1 Jahr Nachbeobachtung; Abschnitt IVA.7). Angaben zum Zeitaufwand für Studienvorbereitung und -analyse sowie zu den Gesamtkosten werden in den eingereichten Unterlagen nicht gemacht.

4.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Bewertung: Die im Übermittlungsformular vorgeschlagene Erprobungsstudie ist nur teilweise geeignet, den Nutzen der angefragten Methode bewerten zu können.

Im Folgenden wird die im Übermittlungsformular vorgeschlagene Studie in ihren Eckpunkten kommentiert, gefolgt von einer zusammenfassenden Darstellung der Konsequenzen.

Studienziel

Die Angaben zum Studienziel bedürfen einer Konkretisierung und Ergänzung. Zwar ist grundsätzlich nachvollziehbar, dass – wie im Übermittlungsformular dargelegt – der patientenrelevante Nutzen der TRFA gegenüber der Myomektomie gezeigt werden soll. Jedoch finden primär entsprechend der Lage der Myome nur bestimmte Varianten der Myomektomie Anwendung: Bei subserösen, intra- oder transmuralen Myomen wird in der Regel eine

laparoskopische Myomektomie angewandt, bei submukösen Myomen eine hysteroskopische Myomektomie [4,16]. Da sich zudem beide Varianten hinsichtlich ihrer Invasivität und Rekonvaleszenz unterscheiden [46,47], ergeben sich 2 Fragestellungen, für die sich jeweils eine Erprobungsstudie konzipieren lässt.

- 1) Weist die TRFA bei Patientinnen mit Indikationsstellung zu einer laparoskopischen Myomektomie – allein oder in Verbindung mit einer Hysteroskopie – einen patientenrelevanten Nutzen gegenüber dieser bisherigen Versorgung auf?
- 2) Weist die TRFA bei Patientinnen mit Indikationsstellung zu einer hysteroskopischen Myomektomie einen patientenrelevanten Nutzen gegenüber dieser bisherigen Versorgung auf?

Zielpopulation

In Anlehnung an die Erläuterungen in Abschnitt 2.1.2 zum Anwendungsgebiet der TRFA und an die Angaben im Abschnitt IVA.2 des Übermittlungsformulars werden als Zielpopulation prämenopausale Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen des FIGO-Typs 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 2–5 gesehen, bei denen aufgrund der Größe, Anzahl bzw. Lage der Myome eine Indikation für eine laparoskopische oder hysteroskopische Myomektomie (ggf. in Kombination) besteht.

Mit Blick auf die angeführten Fragestellungen bilden Patientinnen mit subserösen, intra- oder transmuralen Myomen die Zielpopulation für Fragestellung 1 (TRFA versus laparoskopische Myomektomie), Patientinnen mit submukösen Myomen die Zielpopulation für Fragestellung 2 (TRFA versus hysteroskopische Myomektomie). Patientinnen mit subserösen, intra- oder transmuralen sowie gleichzeitig vorkommenden submukösen Myomen haben eine Indikation für eine kombinierte laparoskopische und hysteroskopische Myomektomie und sind der Zielpopulation der Fragestellung 1 zuzuordnen. Zur sprachlichen Vereinfachung werden im Folgenden unter der Bezeichnung laparoskopische Myomektomie sowohl die alleinige laparoskopische wie auch die kombinierte Behandlung mit einer Hysteroskopie verstanden.

Den Angaben im Übermittlungsformular folgend sollten Patientinnen mit einer großen Anzahl von Myomen bzw. mit besonders großen Myomen ausgeschlossen werden. Solche Patientinnen werden in der Regelversorgung nicht minimalinvasiv, sondern eher mit einer offen-chirurgischen Myomektomie behandelt. Könnte die Erprobung zeigen, dass die TRFA einen patientenrelevanten Nutzen gegenüber der laparoskopischen bzw. hysteroskopischen Myomektomie aufweist, ließe sich hierüber auch mit ausreichender Sicherheit ein höherer Nutzen der TRFA gegenüber der offen-chirurgischen Myomektomie ableiten.

Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien (bspw. hinsichtlich Komorbiditäten und Vorerkrankungen) sind im Rahmen der konkreten Studienplanung festzulegen, und es ist darauf zu achten, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das im Übermittlungsformular im Abschnitt II.2.3 dargelegte Anwendungsgebiet ermöglicht wird.

Intervention und Vergleichsintervention

Die grundsätzlichen Angaben im Übermittlungsformular und der Studiensynopse zur Intervention können auf die beiden Fragestellungen übertragen werden: In beiden Fragestellungen werden die Patientinnen der jeweiligen Interventionsgruppe mittels TRFA behandelt. Es sollte darauf geachtet werden, dass Anwenderinnen und Anwender der TRFA bereits Erfahrung mit der Methode haben.

Die Angaben zur Vergleichsintervention bedürfen jedoch einer Differenzierung entsprechend der genannten Fragestellungen. Für Fragestellung 1 sollte die Erprobung der TRFA im Vergleich zu einer laparoskopischen Myomektomie erfolgen, bei Fragestellung 2 im Vergleich zu einer hysteroskopischen Myomektomie.

Die Hinzunahme einer offen-chirurgischen Myomektomie als Komparator für Fragestellung 1 könnte zwar erwogen werden, da sie grundsätzlich eine angemessene Vergleichsintervention für Patientinnen mit den vorgeschlagenen Myomtypen darstellt und mit einer vergleichbaren Senkung der Symptomschwere wie die anderen Myomektomie-Varianten einhergeht ([47]; siehe auch siehe Abschnitt 2.1.2). Sie ist aber als offene Operation deutlich invasiver und hinsichtlich Endpunkten wie Krankenhausverweildauer den anderen Myomektomie-Varianten unterlegen [46].

Weitere Verfahren wie die UAE, der USgHIFU / MRgHIFU oder die laparoskopische RFA könnten theoretisch ebenfalls als angemessene Vergleichsinterventionen angesehen werden. Allerdings sind diese Verfahren nicht für das gesamte Anwendungsgebiet der TRFA indiziert und werden zudem in Deutschland deutlich seltener als die Varianten der Myomektomie eingesetzt (siehe bspw. [11,48]).

Studientyp

Das gewählte Studiendesign einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) ist nachvollziehbar und sinnvoll. Bezüglich Fragestellung 1 (TRFA versus laparoskopische Myomektomie) ist die Verblindung des behandelnden medizinischen Fachpersonals und der Patientinnen aufgrund des unterschiedlichen Charakters der Intervention (Zugangsweg transzervikal vs. laparoskopisch) nicht möglich. Auch eine verblindete Endpunkterfassung erscheint nicht möglich, weil die zentralen Endpunkte von der Patientin selbst erfasst werden. Bezüglich Fragestellung 2 (TRFA versus hysteroskopische Myomektomie) ist dagegen eine Verblindung der Patientinnen möglich und anzustreben.

Endpunkte und Studienplanung

Die Angaben im Übermittlungsformular zur Studienplanung und den Endpunkten bedürfen einer Ergänzung.

- Fragestellung 1: Die Überlegenheit der TRFA gegenüber der laparoskopischen Myomektomie soll hinsichtlich des im Übermittlungsformular vorgeschlagenen primären Endpunkts Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten nachgewiesen werden. Zur

Bewertung der Therapiewirksamkeit sollte aber als koprimärer Endpunkt die Symptomschwere nach 12 Monaten (bspw. mittels des Symptom Severity Scores (SSS) [49]) erfasst werden. 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 der TRFA gegenüber der laparoskopischen Myomektomie bezüglich der Symptomschwere 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.

- Fragestellung 2: Aus den eingereichten Unterlagen bleibt unklar, in welchem Endpunkt und in welchem Ausmaß ein möglicher patientenrelevanter Vorteil der TRFA gegenüber einer hysteroskopischen Myomektomie erwartbar ist. Insbesondere ist unklar, ob angesichts des jeweils transzervikalen Zugangs ein relevanter Vorteil der TRFA in Bezug auf die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten erwartet werden kann. Vor diesem Hintergrund ist fraglich, ob das für Fragestellung 1 skizzierte Vorgehen einer Überlegenheitstestung hinsichtlich Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten und einer Nichtunterlegenheitstestung hinsichtlich Symptomschwere ein sinnvolles Vorgehen für die Erprobungsstudie zur Fragestellung 2 ist. Grundsätzlich würden beide Endpunkte auch für den hier betrachteten Vergleich relevante primäre Endpunkte für die Patientinnen darstellen.

Als zusätzliche, sekundäre Endpunkte sollten in beiden Fragestellungen u. a. berücksichtigt werden:

- 1) Morbidität, insbesondere
 - chirurgische Reinterventionen wegen myombedingter Beschwerden
- 2) gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels eines krankheitsspezifischen, validierten Instruments zu erfassen)
- 3) Krankenhausverweildauer
- 4) Lebendgeburten
- 5) unerwünschte Ereignisse

Um die Auswirkungen der Behandlung auf Lebendgeburten abschätzen zu können, erscheint zudem eine längere Nachbeobachtung von mindestens 2 Jahren nach der Behandlung sinnvoll.

Fallzahlabeschätzung

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

- Fragestellung 1: Für die Überprüfung der Nichtunterlegenheit der TRFA gegenüber einer laparoskopischen Myomektomie hinsichtlich Symptomschwere wird in Anlehnung an

Ergebnisse klinischer Studien (bspw. [49]) sowie an die derzeit laufende Studie MARGI-T [14,50] eine Verbesserung von ≥ 25 Punkten im SSS nach 12 Monaten als relevant erachtet. Es wird eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 15 Prozentpunkten vorgeschlagen. Für das einseitig formulierte Testproblem ergibt sich dann unter Annahme einer wie oben definierten relevanten Symptomverbesserung bei ca. 60 % der Patientinnen mit einer laparoskopischen Myomektomie (vgl. bspw. [47]) und bei ca. 65 % der Patientinnen mit einer TRFA (vgl. bspw. [24]) unter den üblichen statistischen Annahmen (Signifikanzniveau 2,5 %, Power 90 %) als grobe Approximation eine Fallzahl von 250 Patientinnen. Diese Fallzahl reicht ebenfalls aus, um den möglichen Vorteil der TRFA im Hinblick auf die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten zeigen zu können.

- Fragestellung 2: Auf Basis einer RCT in der Größenordnung von Fragestellung 1 (wie auch von bereits abgeschlossenen RCTs zu Myombehandlungen [z. B. [51]]) – also etwa 250 Patientinnen – könnte beispielsweise im Rahmen einer Überlegenheitstestung ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich einer wie oben definierten Verbesserung der Symptome gezeigt werden, wenn die wahre Differenz bei etwa 20 Prozentpunkten läge (z. B. bei Annahme einer Erfolgsrate von 60 % unter hysteroskopischer Myomektomie und 80 % unter TRFA, unter den konventionellen statistischen Annahmen mit einem Signifikanzniveau von 5 % und einer Power von 90 %).

Die genaue Fallzahlplanung für die Erprobungsstudien (inklusive der Festlegung des primären Endpunkts für Fragestellung 2) muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen. Auch können Subgruppenanalysen bspw. nach Myomgröße oder FIGO-Typ erwogen werden.

Entgegen den Angaben im Übermittlungsformular sollten die Erprobungsstudien multizentrisch durchgeführt werden. Ergebnisse zu den primären Endpunkten sollten für die Studien nach 4 Jahren erwartet werden. Die Studien sind unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice (GCP) durchzuführen.

Für Studien mittlerer Größe (hier jeweils ca. 250 Teilnehmerinnen für die Fragestellungen) und mittlerem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5500 € je Teilnehmerin veranschlagen. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von jeweils ca. 1,4 Millionen € für die Fragestellungen berechnen. Bei der Kostenschätzung sind mögliche Synergien zwischen beiden Erprobungsstudien nicht berücksichtigt.

Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.

5 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Die Erfolgsaussichten der Erprobung werden von den folgenden Rahmenbedingungen beeinflusst:

Die grundsätzliche Machbarkeit von RCTs zum Anwendungsgebiet wird durch bereits abgeschlossene randomisierte Studien zur Myombehandlung gezeigt (bspw. [51]). Allerdings wird der Erfolg der Erprobung vor allem durch die Anzahl geeigneter Patientinnen für die beiden Fragestellungen und die Anzahl der teilnehmenden Studienzentren bestimmt.

Angaben der Diagnosis-Related-Groups-Statistik zufolge erfolgte 2019 in mehr als 50 000 Fällen eine stationäre Aufnahme wegen einer Myomdiagnose [52]. Auch die entsprechenden Daten zur laparoskopischen und hysteroskopischen Myomektomie (ca. 9000 bzw. ca. 4000) lassen erwarten, dass in Deutschland eine genügend große Zahl von Patientinnen für beide Fragestellungen rekrutiert werden kann [53,54].

Für den Erfolg der Erprobung erscheint es unumgänglich, dass neben dem vorgeschlagenen Standort Tübingen noch weitere Studienzentren zur Teilnahme an der Erprobung gewonnen werden. Den eingereichten Unterlagen zufolge wird die TRFA in Deutschland zurzeit an insgesamt 18 Zentren angeboten [7]. Mindestens diese Anzahl von Studienzentren sollte angestrebt werden, um die Rekrutierung von Patientinnen für beide Fragestellungen in einer angemessenen Zeit zu gewährleisten.

Die aktuell an deutschen Studienzentren laufende Studie MARGI-T [14,50] dürfte den Erfolg der Erprobung der TRFA nicht beeinträchtigen. Zwar rekrutiert MARGI-T zurzeit Patientinnen, die auch den Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Erprobungsstudien entsprechen. Bei MARGI-T soll aber die letzte Patientin im März 2022 in die Studie aufgenommen werden, eine Überschneidung der Rekrutierung der Patientinnenkollektive von MARGI-T und der Erprobung der TRFA erscheint somit ausgeschlossen.

6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Evangelisches Klinikum Köln Weyertal. 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); Bezeichnung der Methode: Transzervikale Radiofrequenzablation mit intrauteriner Ultraschallführung bei Uterusmyomen (TRFA) [unveröffentlicht]. 2021.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
4. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen; AWMF-Registernummer: 015/070; Version 1.1. Berlin: DGGG; 2015.
5. Rabe T, Ahrendt HJ, Albring C et al. Intermittierende Gabe von Ulipristalacetat zur konservativen Myomtherapie und Blutungskontrolle bei Hypermenorrhoe durch Uterus myomatosus; Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF e.V.) und des Berufsverbands der Frauenärzte (BVF) e.V. J Reproduktionsmed Endokrinol 2015; 12(2): 65-73.
6. Gynesonics. Sonata System 2.2 für die transzervikale Myomablation; Gebrauchsanweisung mit Technik-Anhang. 2021.
7. Römer T, Bends R, Christoffel L et al. Behandlung von symptomatischen Myomen mit der transzervikalen ultraschallgesteuerten Radiofrequenzablation; Indikationen, Durchführung, Ergebnisse und Komplikationen – Expertenkonsensus 2020. Frauenarzt Sonderdruck 2021; 62(3): 1-11.
8. Gynesonics. Clinical Evaluation Report for Sonata Sonography-Guided Transcervical Fibroid Ablation System; DMR 02768 [unveröffentlicht]. 2019.
9. Food and Drug Administration. 510k approval Sonata 2.1 [online]. 2020 [Zugriff: 06.01.2022]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf19/K193516.pdf.
10. Food and Drug Administration. 510k approval Sonata 2.2 [online]. 2021 [Zugriff: 06.01.2022]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf21/K211535.pdf.
11. Reimbursement Institute. 5-681.8 - Entfernung eines oder mehrerer Myome ohne ausgedehnte Naht des Myometriums [online]. 2022 [Zugriff: 06.01.2022]. URL: <https://app.reimbursement.info/ops/5-681.8>.

12. Reimbursement Institute. 5-681.9 - Entfernung eines oder mehrerer Myome mit ausgedehnter Naht des Myometriums [online]. 2022 [Zugriff: 06.01.2022]. URL: <https://app.reimbursement.info/ops/5-681.9>.
13. Reimbursement Institute. 8-836.k9 - Andere Gefäße abdominal und pelvin [online]. 2016 [Zugriff: 06.01.2022]. URL: <https://app.reimbursement.info/ops/8-836.k9>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. MARGI-T - Magnetresonanztomographie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie beim Uterusmyom [online]. [Zugriff: 16.12.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/studien/margi-t-studie/>.
15. Reimbursement Institute. 5-681.67 - Radiofrequenzablation, ohne intrauterine Ultraschallführung [online]. 2022 [Zugriff: 06.01.2022]. URL: <https://app.reimbursement.info/ops/5-681.67>.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins–Gynecology. Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas: ACOG Practice Bulletin, Number 228. *Obstet Gynecol* 2021; 137(6): e100-e115. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000004401>.
17. De la Cruz MSD, Buchanan EM. Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2017; 95(2): 100-107.
18. Frandsen TF, Bruun Nielsen MF, Lindhardt CL et al. Using the full PICO model as a search tool for systematic reviews resulted in lower recall for some PICO elements. *J Clin Epidemiol* 2020; 127: 69-75. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.07.005>.
19. Bends R, Toub DB, Romer T. Normal spontaneous vaginal delivery after transcervical radiofrequency ablation of uterine fibroids: a case report. *Int J Womens Health* 2018; 10: 367-369. <https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S165959>.
20. Bends R, Brössner A, Felberbaum R et al. Myoma in statu nascendi nach transzervikaler Hochfrequenzablation eines transmuralen Leiomyoms des Uterus. *Gynäkologische Endokrinologie* 2016; 14(4): 291-294. <https://dx.doi.org/10.1007/s10304-016-0084-0>.
21. Garza-Leal JG. Longitudinal Course of Fibroid Volume Reduction and Symptom Relief After Transcervical Radiofrequency Ablation. *J Minim Invasive Gynecol* 2015; 22(6S): S99. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2015.08.267>.
22. Garza-Leal JG, León IH, Toub D. Pregnancy after transcervical radiofrequency ablation guided by intrauterine sonography: case report. *Gynecol Surg* 2014; (11): 145-149. <https://dx.doi.org/10.1007/s10397-013-0830-4>.
23. Pschadka G, Engelhardt M, Niehoff C et al. Term Delivery in an Infertile Patient after Transcervical Radiofrequency Fibroid Ablation and Assisted Reproductive Technology. *J Gynecol Surg* 2019; 35(4): 253-255. <https://dx.doi.org/10.1089/gyn.2019.0001>.

24. Brölmann H, Bongers M, Garza-Leal JG et al. The FAST-EU trial: 12-month clinical outcomes of women after intrauterine sonography-guided transcervical radiofrequency ablation of uterine fibroids. *Gynecol Surg* 2016; 13: 27-35. <https://dx.doi.org/10.1007/s10397-015-0915-3>.
25. Gynesonics. Fibroid Ablation Study (FAST-EU) [online]. 2015 [Zugriff: 08.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01226290>.
26. Bongers M, Brolmann H, Gupta J et al. Transcervical, intrauterine ultrasound-guided radiofrequency ablation of uterine fibroids with the VizAblate(R) System: three- and six-month endpoint results from the FAST-EU study. *Gynecol Surg* 2015; 12(1): 61-70. <https://dx.doi.org/10.1007/s10397-014-0873-1>.
27. Huirne J, Brooks E. Improvement in health utility after transcervical radiofrequency ablation of uterine fibroids with the sonata system: Health utility after radiofrequency ablation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 224: 175-180. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.03.053>.
28. Bongers M, Gupta J, Garza-Leal JG et al. The INTEGRITY Trial: Preservation of Uterine-Wall Integrity 12 Months After Transcervical Fibroid Ablation with the Sonata System. *J Gynecol Surg* 2019; 35(5): 299-303. <https://dx.doi.org/10.1089/gyn.2019.0033>.
29. Bongers M, Veersema S, Brolmann H et al. Correlation of Reductions in Perfused Fibroid Volume With Subsequent Reductions in Total Fibroid Volume After Transcervical Radiofrequency Ablation. *J Minim Invasive Gynecol* 2015; 22(6S): S42-S43. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2015.08.117>.
30. Garza-Leal JG. Long-Term Clinical Outcomes of Transcervical Radiofrequency Ablation of Uterine Fibroids: The VITALITY Study. *J Gynecol Surg* 2019; 35(1): 19-23. <https://dx.doi.org/10.1089/gyn.2018.0051>.
31. Gynesonics. Sonography Guided Transcervical Ablation of Uterine Fibroids (SONATA) [online]. 2020 [Zugriff: 08.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02228174>.
32. Chudnoff S, Guido R, Roy K et al. Ultrasound-Guided Transcervical Ablation of Uterine Leiomyomas. *Obstet Gynecol* 2019; 133(1): 13-22. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003032>.
33. Hudgens J, Johns DA, Lukes AS et al. 12-month outcomes of the US patient cohort in the SONATA pivotal IDE trial of transcervical ablation of uterine fibroids. *Int J Womens Health* 2019; 11: 387-394. <https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S201912>.
34. Lukes A, Green MA. Three-Year Results of the SONATA Pivotal Trial of Transcervical Fibroid Ablation for Symptomatic Uterine Myomata. *J Gynecol Surg* 2020; 36(5): 228-233. <https://dx.doi.org/10.1089/gyn.2020.0021>.
35. Miller CE, Osman KM. Transcervical Radiofrequency Ablation of Symptomatic Uterine Fibroids: 2-Year Results of the SONATA Pivotal Trial. *J Gynecol Surg* 2019; 35(6): 345-349. <https://dx.doi.org/10.1089/gyn.2019.0012>.

36. Shifrin G, Engelhardt M, Gee P et al. Transcervical fibroid ablation with the Sonata system for treatment of submucous and large uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet* 2021; 155(1): 79-85. <https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13638>.
37. Gynesonics. Evaluation of Uterine Patency Following Sonography-guided Transcervical Ablation of Fibroids (OPEN) [online]. 2019 [Zugriff: 08.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02844920>.
38. Bongers M, Quinn SD, Mueller MD et al. Evaluation of uterine patency following transcervical uterine fibroid ablation with the Sonata system (the OPEN clinical trial). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 242: 122-125. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.09.013>.
39. Christoffel L, Romer T, Schiermeier S. Transcervical Radiofrequency Ablation of Uterine Fibroids Global Registry (SAGE): Study Protocol and Preliminary Results. *Med Devices (Auckl)* 2021; 14: 77-84. <https://dx.doi.org/10.2147/MDER.S301166>.
40. Gynesonics. Transcervical Radiofrequency Ablation of Uterine Fibroids Global Registry (SAGE) [online]. 2021 [Zugriff: 08.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03118037>.
41. Garza-Leal JG, Toub D, León IH et al. Transcervical, intrauterine ultrasound-guided radiofrequency ablation of uterine fibroids with the VizAblate System: safety, tolerability, and ablation results in a closed abdomen setting. *Gynecol Surg* 2011; 8: 327-334. <https://dx.doi.org/10.1007/s10397-010-0655-3>.
42. Gynesonics. Sonata Uterine Preserving TrEatment CompaRed to Myomectomy for Time tO Recovery Randomized Controlled Trial (SUPERIOR RCT); SUPERIOR RCT Clinical Trial Synopsis CL XXXXX [unveröffentlicht]. 2021.
43. Glasziou PP, Chalmers I, Rawlins M et al. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ* 2007; 334(7589): 349-351.
44. National Institute for Health and Care Excellence. Interventional procedure overview of transcervical ultrasound-guided radiofrequency ablation for symptomatic uterine fibroids [online]. 2021 [Zugriff: 13.12.2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg689/evidence/overview-final-pdf-9072025885>.
45. National Institute for Health and Care Excellence. Sonata system for diagnostic imaging and treatment of symptomatic uterine fibroids [online]. 2021 [Zugriff: 14.12.2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/mib255/resources/sonata-system-for-diagnostic-imaging-and-treatment-of-symptomatic-uterine-fibroids-pdf-2285965695092677>.
46. Bhave Chittawar P, Franik S, Poucher AW et al. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (10): Cd004638. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004638.pub3>.

47. Laughlin-Tommaso SK, Lu D, Thomas L et al. Short-term quality of life after myomectomy for uterine fibroids from the COMPARE-UF Fibroid Registry. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222(4): 345.e1-345.e22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.052>.
48. Reimbursement Institute. 5-681.62 - Thermokoagulation [online]. 2022 [Zugriff: 06.01.2022]. URL: <https://app.reimbursement.info/ops/5-681.62>.
49. Coyne KS, Margolis MK, Bradley LD et al. Further validation of the uterine fibroid symptom and quality-of-life questionnaire. *Value Health* 2012; 15(1): 135-142. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2011.07.007>.
50. Krankenhaus Nordwest. Phase III Study of MR-Guided Focused Ultrasound Surgery for the Treatment of Uterine Fibroids Compared to Myomectomy [online]. 2020 [Zugriff: 15.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03948789>.
51. Manyonda I, Belli AM, Lumsden MA et al. Uterine-Artery Embolization or Myomectomy for Uterine Fibroids. *N Engl J Med* 2020; 383(5): 440-451. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1914735>.
52. Reimbursement Institute. D25 - Leiomyom des Uterus [online]. 2022 [Zugriff: 06.01.2022]. URL: <https://app.reimbursement.info/icds/D25>.
53. Reimbursement Institute. 5-681.92 - Endoskopisch (laparoskopisch) [online]. 2022 [Zugriff: 06.01.2022]. URL: <https://app.reimbursement.info/ops/5-681.92>.
54. Reimbursement Institute. 5-681.83 - Hysteroskopisch [online]. 2022 [Zugriff: 06.01.2022]. URL: <https://app.reimbursement.info/ops/5-681.83>.

Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Diese Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020e erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schweppe, Karl-Werner	ja	nein	ja	ja	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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