

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms

Vom 15. Dezember 2016

Inhalt

1	Rechtsgrundlagen.....	2
2	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Hintergrund.....	2
2.2	Zu § 1 Zielsetzung.....	3
2.3	Zu § 2 Fragestellung.....	3
2.4	Zu § 3 Population.....	3
2.5	Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle).....	4
2.6	Zu § 5 Endpunkte.....	4
2.7	Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum	5
2.8	Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität.....	7
2.9	Verhältnis zwischen G-BA und wissenschaftlicher Institution	7
3	Würdigung der Stellungnahmen	7
4	Bürokratiekostenermittlung.....	8
5	Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Abs. 2 S. 4 VerfO	8
6	Verfahrensablauf.....	9
7	Fazit.....	9

1 Rechtsgrundlagen

Gemäß § 137e Absatz 7 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) können unabhängig von einem Beratungsverfahren nach § 135 oder § 137c SGB V Hersteller eines Medizinprodukts, auf dessen Einsatz die technische Anwendung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode maßgeblich beruht und Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter einer neuen Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beantragen, dass dieser eine Richtlinie zur Erprobung (Erp-RL) der neuen Methode nach § 137e Absatz 1 SGB V beschließt.

Der G-BA regelt in der Richtlinie nach § 137e Absatz 1 Satz 1 SGB V die in die Erprobung einbezogenen Indikationen und die sächlichen, personellen und sonstigen Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung im Rahmen der Erprobung. Er legt zudem Anforderungen an die Durchführung, die wissenschaftliche Begleitung und die Auswertung der Erprobung fest (§ 137e Absatz 2 Satz 1 und 2 SGB V).

2 Eckpunkte der Entscheidung

2.1 Hintergrund

Der G-BA hat am 4. Juni 2015 zwei Anträge auf Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (MRg-FUS-TUF) positiv beschieden. Danach hat die Methode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative, da die bislang vorliegenden Erkenntnisse darauf hindeuten, dass das Verfahren bei grundsätzlicher Wirksamkeit Vorteile im Hinblick auf die Invasivität der Behandlung im Vergleich zur Myomektomie sowie zur Uterusarterienembolisation aufweist. Gleichzeitig hat der G-BA festgestellt, dass auf Basis der mit den Anträgen eingereichten Unterlagen eine Erprobungsstudie konzipiert werden kann, die eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für spätere Richtlinienentscheidungen ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 17. September 2015 beschlossen, das Beratungsverfahren zur Richtlinie auf Erprobung der MRgFUS-TUF einzuleiten. Zuvor hatte sich der G-BA versichert, dass keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien vorlagen, die grundsätzlich geeignet wären, derzeit oder in naher Zukunft einen Nachweis des Nutzens dieser Methode zu liefern.

Uterusmyome sind gutartige Tumore, die von der glatten Muskulatur der Gebärmutter (Uterus), dem Myometrium, ausgehen. Ihr Wachstum wird durch Östrogene beschleunigt und durch Gonadotropin-Releasing-Hormon-(Gn-RH-)Agonisten gehemmt. Sie sind am häufigsten im Gebärmutterkörper (Corpus uteri) lokalisiert. Ein so genannter Uterus myomatosus liegt bei multiplen Myomen vor.

Uterusmyome (der Begriff fibroids wird v.a. im Englischen synonym verwendet, außerdem ist der Begriff Leiomyom gebräuchlich) werden in der ICD-10 als gutartige Tumore unter D25 klassifiziert mit den folgenden Subklassen:

- D25.0: Submuköses Leiomyom des Uterus (nahe des Endometriums)
- D25.1: Intramurales Leiomyom des Uterus (innerhalb der Muskelschicht [Myometrium])
- D25.2: Subseröses Leiomyom des Uterus (nahe der serösen Oberfläche des Uterus, d.h. zur Bauchhöhle hin)
- D25.9: Leiomyom des Uterus, nicht näher bezeichnet.

2.2 Zu § 1 Zielsetzung

Die in Satz 1 formulierte Zielsetzung dieser Erp-RL verdeutlicht, dass die entsprechend der Vorgaben dieser Erp-RL zu konzipierende Erprobungsstudie geeignet sein soll, die in § 2 konkretisierte Fragestellung beantworten zu können. Damit wird dem G-BA eine Bewertung des Nutzens dieser Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau erlaubt.

Mit Satz 2 wird vorgeschrieben, dass eine wissenschaftliche Institution mit der Studienplanung, -durchführung und -auswertung beauftragt werden soll, die den Vorgaben dieser Erp-RL entsprechen.

Die unabhängige wissenschaftliche Institution wird mit Satz 3 verpflichtet, aus Gründen der Objektivierbarkeit und Nachvollziehbarkeit sämtliche Festlegungen der Parameter des Studiendesigns nach wissenschaftlichen Kriterien zu treffen; damit wird sichergestellt, dass die Zielsetzung nach § 1 Satz 1 erreicht werden kann. Gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 4 Spiegelstrich 1 Verfahrensordnung (VerfO) sind dabei die Vorschläge des Antragstellers sowie weiterer kostentragender Unternehmer bei der Erstellung des Studienprotokolls zu berücksichtigen.

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist gemäß § 1 Satz 4 bereits bei der Erstellung des Studienprotokolls zu beachten, da sich die späteren Studienkosten unmittelbar oder mittelbar aus den im Studienprotokoll spezifizierten Eckdaten und Parametern (z. B. der benötigten Patientenzahl, der Studiendauer, der Anzahl der Studienzentren, der Studienvisiten und der Qualitätssicherung) ergeben. Darüber hinaus ist gemäß 2. Kapitel § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 3 VerfO neben der fachlichen Eignung sowie der Geeignetheit des Angebots der angebotene Preis der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung ein Kriterium für die Beauftragung der unabhängigen wissenschaftlichen Institution.

2.3 Zu § 2 Fragestellung

Mit der hier definierten Fragestellung wird die am 4. Juni 2015 im Rahmen der Potenzialbescheidung aufgezeigte Erkenntnislücke adressiert. Die Methode der MRgFUS-TUF hat danach das Potenzial für einen patientenrelevanten Nutzen i.S.v. 2. Kapitel § 14 Absatz 3 VerfO, indem sie alternativ zur Myomektomie (laparoskopisch oder offen chirurgisch) eingesetzt wird und somit ein für die Patientinnen weniger belastendes und weniger aufwändiges Behandlungsverfahren darstellen kann.

Mit dieser Vorgabe wird i.S. der Zielsetzung in § 1 die Basis für die Studienplanung gelegt.

2.4 Zu § 3 Population

Zu Absatz (1)

Um die unter § 1 genannte Fragestellung zu adressieren, sollen nur Frauen mit der Indikation zu einer operativen Myomentfernung in die Studie eingeschlossen werden. Da bei asymptomatischen Myomen eine Operation nicht indiziert ist, sollen nur Patientinnen mit symptomatischen Myomen, die eine Indikation zur Operation haben, in die Studie eingeschlossen werden. Bei diesen sind auch die konservativen Behandlungsoptionen, insbesondere medikamentöse Therapien, bereits ausgeschöpft.

Um zu gewährleisten, dass nur Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen in der Studie untersucht werden, ist ein Schwellenwert erforderlich, mit dem jedenfalls nur unwesentlich beeinträchtigte Patientinnen von der Studie ausgeschlossen werden. Hierfür ist nach Auffassung des G-BA ein Punktwert von ≥ 40 im Symptom Severity Score (SSS) des Fragebogens „Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire“ (USF-QoL) als zusätzliches Einschlusskriterium geeignet. Die Symptomschwere liegt auf der 5-stufigen Skala dann im Durchschnitt bei 2,6 (1 = keine Beeinträchtigung, 5 = stark ausgeprägt), womit nur unwesentlich beeinträchtigte Patientinnen ausgeschlossen sind.

Die eingegangenen Einschätzungen von medizinischen Fachgesellschaften und betroffenen Medizinprodukteherstellern geben ein Gesamt-Myom-Volumen von 500 ml als Obergrenze an; als Anzahl der maximal zu behandelnden Myome wird von ihnen fünf genannt. Die Obergrenzen sind von der Wissenschaftlichen Institution im Studienprotokoll festzulegen und zu begründen. Durch die im Studienprotokoll zu definierenden Obergrenzen soll gewährleistet werden, dass ein ausreichender Therapieerfolg mit vertretbarem Risiko sowohl mittels MRgFUS-TUF als auch mittels Myomektomie erzielt werden kann.

Der Einfluss der medikamentösen Vorbehandlung soll bei der Studienplanung berücksichtigt werden, da sowohl die Ergebnisse der MRgFUS-TUF als auch die der Myomektomie von einer Vorbehandlung beeinflusst werden.

Zu Absatz (2)

Zur Sicherung der externen Validität der Studienergebnisse wird in Absatz 2 gefordert, dass die Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Vorerkrankungen) so festzulegen sind, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse in der Studienpopulation auf die Zielpopulation ermöglicht wird.

2.5 Zu § 4 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)

Zu Absatz (1)

Die Studienbehandlung (Intervention) ist bevorzugt die einzeitige MRgFUS-TUF. Es sollte auch möglich sein, bei ungünstiger Myomgesamtgröße, -anzahl oder -lokalisierung oder bei entsprechendem Wunsch der Patientin die Behandlung auf zwei oder mehr Therapiesitzungen zu verteilen; dies ist im Vorfeld der ersten Behandlung anhand konkreter, vorab definierter Kriterien zu planen und entsprechend zu dokumentieren. Reinterventionen sind ebenfalls entsprechend zu dokumentieren.

Zu Absatz (2)

Die offen chirurgische oder die laparoskopische Myomektomie stellen als uteruserhaltende, interventionelle Verfahren zur Myombehandlung die angemessene Vergleichsintervention dar. Die hysteroskopische Myomektomie ist trotz ihres organerhaltenden Ansatzes keine angemessene Vergleichsintervention zur MRgFUS-TUF. Sie ist als Goldstandard für die Therapie von submukösen Uterusmyomen (Klasse 0 und 1 gemäß FIGO-Klassifikation) anzusehen, bei denen wiederum primär keine Therapie mittels MRgFUS-TUF und offener oder laparoskopischer Myomektomie angezeigt ist.

2.6 Zu § 5 Endpunkte

Zu Absatz (1)

Das Ziel der Erprobungsstudie besteht darin, die möglichen Vorteile (aufgrund der geringeren Invasivität), aber auch Nachteile (insbesondere hinsichtlich Symptomschwere und gesundheitsbezogener Lebensqualität) mit hinreichender Genauigkeit charakterisieren zu können, damit eine Gesamtabwägung zu Nutzen und Schaden der MRgFUS-TUF möglich wird. Es soll daher ein primärer und ein ko-primärer Endpunkt erhoben werden.

Als primärer Endpunkt wird die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten zum Nachweis der Überlegenheit der MRgFUS-TUF festgelegt, weil dieser Endpunkt dazu geeignet ist, den Nutzen zu belegen, der sich aus der geringeren Invasivität ergibt. In der Literatur wird berichtet, dass etwa 3 Tage nach MRgFUS-TUF eine Rückkehr zur normalen Aktivität erfolgt. Die Angaben zur Zeit bis zur Rückkehr zur normalen Aktivität nach Myomektomie liegen bei etwa 22 Tagen. Bei der Erhebung des Endpunkts „Rückkehr zu normalen Aktivitäten“ sind sofern vorhanden validierte Erhebungsinstrumente anzuwenden, z. B. die Aktivitätenskala des UFS-QoL.

Zur Bewertung der Therapiewirksamkeit in den für den Nutzen maßgeblichen Endpunktkategorien (Symptome und Lebensqualität) wird als ko-primärer Endpunkt die Symptomschwere festgelegt. Unter Berücksichtigung des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes soll die

Erhebung dieses Endpunkts mittels des SSS des UFS-QoL erfolgen. Falls die wissenschaftliche Institution ein anderes validiertes Erhebungsinstrument als geeigneter ansieht, kann sie von dieser Vorgabe abweichen. Die Abweichung ist dann wissenschaftlich nachvollziehbar zu begründen.

Idealerweise erfolgt eine hierarchisch geordnete Hypothesentestung. Dabei wird im ersten Schritt die Überlegenheit der MRgFUS-TUF gegenüber der Myomektomie hinsichtlich des primären Endpunktes (Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten) zum Signifikanzniveau von 5% getestet. Sofern sich hierbei eine signifikante Überlegenheit zeigt, wird im zweiten Schritt die Nichtunterlegenheit der MRgFUS-TUF gegenüber der Myomektomie hinsichtlich des ko-primären Endpunktes (Symptomschwere) ebenfalls zum Signifikanzniveau von 5% getestet. Zeigt sich hingegen hinsichtlich des primären Endpunktes keine signifikante Überlegenheit, ist eine konfirmatorische Testung des ko-primären Endpunktes nicht möglich.

Dieses hierarchische Vorgehen ermöglicht es, beide Endpunkte konfirmatorisch zum Signifikanzniveau von 5% zu testen, ohne eine Korrektur für multiples Testen vornehmen zu müssen. Deshalb kommt dieses Vorgehen mit möglichst kleinen Anzahlen von Patientinnen aus, ist somit ressourcenschonend und wirkt sich günstig auf die Dauer der Studiendurchführung aus. Ferner stellt die hierarchische Anordnung sicher, dass der Nachweis der *Nichtunterlegenheit* hinsichtlich der Symptomschwere nicht ohne vorherigen Nachweis der *Überlegenheit* hinsichtlich der Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten erfolgen kann. Dadurch ist sichergestellt, dass die in § 2 formulierte Fragestellung, ob die MRgFUS-TUF im Vergleich zur Myomektomie bei gleichwertiger Symptomlinderung die Belastungen durch die Therapie vermindert, grundsätzlich adäquat beantwortet werden kann.

Zu Absatz (2)

Zur Abschätzung weiterer Effekte im Zusammenhang mit der Intervention fordert der G-BA die Erhebung der aufgeführten sekundären Endpunkte.

Um Verzerrungen durch subjektive Endpunkte aufgrund des offenen Studiendesigns gering zu halten, sollte die Definition der Endpunkte jeweils an festgelegte Kriterien geknüpft werden (z. B. Krankenhausentlassung bei Schmerzfreiheit, Blutungsfreiheit, Mobilität und Nahrungsaufnahme).

Wenngleich mit der Erprobungsstudie nicht der Nutzen der MRgFUS-TUF als fertilitätserhaltendes Therapieverfahren überprüft werden soll, erscheint es dennoch geboten, die Anzahl von Schwangerschaften und Lebendgeburten als sekundäre Endpunkte zu erfassen, um Hinweise zur Fertilität der Patientinnen nach MRgFUS-TUF im Zeitraum der Studie zu erlangen. Die Nachbeobachtungszeit wird nicht auf diese Endpunkte ausgerichtet (vgl. Begründung zu § 6 Absatz 3).

2.7 Zu § 6 Studientyp und Beobachtungszeitraum

Zu Absatz (1)

In Satz 1 ist geregelt, dass die Erprobungsstudie als eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zu konzipieren und durchzuführen ist.

Hierfür ist es entscheidend, dass die gemessenen Effekte sicher auf die jeweilige Intervention zurückzuführen sind und entsprechend ein Unterschied in den Effekten auch tatsächlich den jeweiligen Behandlungen zuzurechnen ist.

Dies ist insbesondere bei einer Erkrankung wie den Uterusmyomen von Bedeutung, da hier der Befund und die Beschwerdesymptomatik nur wenig korrelieren und daher auch unbekannte Faktoren für die Ausprägung der Beschwerdesymptomatik anzunehmen sind.

Bei dem Verzicht auf eine Randomisierung bestünde die Gefahr, dass Frauen, die eine weniger invasive Methode wählen (MRgFUS-TUF), sich von Frauen, die eine Myomektomie wählen, auch in solchen Eigenschaften unterscheiden, die den Therapieeffekt systematisch beeinflussen.

Für den Erfolg der Studie, vor allem im Hinblick auf die Rekrutierung der benötigten Studienteilnehmerinnen, ist daher eine ausgewogene und umfassende Aufklärung der Patientinnen vorzusehen.

Es gibt Hinweise darauf, dass sich Patientinnen, die ein Zentrum aufsuchen, in dem MRgFUS-TUF angeboten wird, bereits eine Entscheidung zugunsten dieser Methode getroffen haben, und insofern zu einer Randomisierung nicht mehr bereit sind. Es ist zwar nicht ausgeschlossen, dass eine vollumfängliche Aufklärung zu MRgFUS-TUF und zur Myomektomie dennoch eine Bereitschaft zur Randomisierung bei diesen Frauen herstellt, jedoch ist anzunehmen, dass eine Rekrutierung zur Randomisierung deutlich besser bei bezüglich der Therapieoptionen unvoreingenommenen Frauen gelingt. Dies sollte bei der Planung der Randomisierung berücksichtigt werden.

Da eine unzureichende Rekrutierung der Patientinnen für eine randomisierte Studie nicht auszuschließen ist, soll bereits im Studienkonzept ein geeigneter Zeitpunkt festgelegt werden, zu dem nach Anlaufen der Studie eine Bewertung des Rekrutierungsverlaufes erfolgen soll und der G-BA über etwaige Konsequenzen für die weitere Studiendurchführung entscheidet.

Es wird darüber hinaus auch festgelegt, dass die Studie multizentrisch durchgeführt werden soll. Die Aussagekraft multizentrischer Studien ist im Allgemeinen höher als bei unizentrischen Studien. Das liegt nicht nur daran, dass dadurch höhere Gesamtstichprobenumfänge erreicht werden, sondern auch daran, dass eine Beeinflussung des Ergebnisses durch lokale Besonderheiten vermieden wird. Mit der durch die verschiedenen Zentren erreichbaren Streubreite der Merkmale der Patientinnen und der Behandelnden kann eine mögliche verdeckte faktische Homogenisierung der eingeschlossenen Patientinnen vermieden werden.

Hierbei soll auch die Möglichkeit genutzt werden, dass zwei Leistungserbringer in geeigneter geografischer Nähe zueinander sich zu einem Studienzentrum zusammenschließen, um so im Rahmen der Studie die erforderlichen zwei Therapiemethoden gemeinsam anbieten zu können.

Zu Absatz (2)

Die Personen, die die Endpunkte erheben, müssen vollständig gegen die Intervention verblindet sein, um mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses, die aufgrund der Kenntnis der Gruppenzuordnung entstehen können, zu vermeiden.

Zu Absatz (3)

In Absatz 3 ist festgelegt, dass eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit zu gewährleisten ist, um eine Aussage über eine hinreichende Langzeitwirkung der Intervention zu ermöglichen.

Die Nachbeobachtungszeit ist durch die Wissenschaftliche Institution festzulegen und soll insbesondere auf die Symptomschwere und die notwendigen Reinterventionen ausgerichtet sein. Die in der Potenzialbewertung berücksichtigten Studien zur Beurteilung der Langzeitwirkung der im Rahmen dieser Erprobung untersuchten Interventionen haben üblicherweise eine Nachbeobachtungszeit von einem Jahr oder länger.

Da in Studien gezeigt wurde, dass solche Reinterventionen in relevantem Ausmaß bis zu einem Jahr nach der Primärintervention und darüber hinaus erforderlich werden, ist dies entsprechend zu berücksichtigen.

In Froeling 2013¹ mit einer im Median 13-monatigen Nachbeobachtungszeit beträgt die Reinterventionsrate 30%, betrachtet man aber Froeling 2013² mit einer im Median 61-monatigen

¹ Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Kamp J, Maurer MH et al. Midterm results after uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine fibroids. Cardiovasc Intervent Radiol 2013; 36(6): 1508-1513.

² Froeling V, Meckelburg K, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Kamp J, Maurer MH et al. Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: long-term results. Eur J Radiol 2013; 82(12): 2265-2269.

Nachbeobachtungszeit, so liegt die Reinterventionensrate bei 66%. In der Fallserie von Funaki 2009 dagegen beträgt die Reinterventionensrate nach 24 Monaten 25%.

2.8 Zu § 7 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität

Zu Absatz (1)

Die International Committee on Harmonisation (ICH)-GCP-Prinzipien sollen, soweit auf Nicht-Arzneimittelstudien übertragbar, auch in den Erprobungsstudien des G-BA angewendet werden.

Die Gute Klinische Praxis (GCP, Good Clinical Practice) ist ein internationaler ethischer und wissenschaftlicher Standard für Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Studien am Menschen. Die Einhaltung dieses Standards schafft öffentliches Vertrauen, dass die Rechte, die Sicherheit und das Wohl der Prüfungsteilnehmer gemäß der Deklaration von Helsinki geschützt werden und die bei der klinischen Studie erhobenen Daten glaubhaft sind.

Zu Absatz (2)

In Bezug auf die Begründung der Studie, deren Konzeption und Ergebnisse ist Transparenz herzustellen: Die Methoden und Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend öffentlich zugänglich zu machen.

Die Registrierung der Studien soll in einschlägigen Registern klinischer Studien erfolgen. Die Veröffentlichung des Studienprotokolls ist vorzusehen. Die Erstellung eines vollständigen Studienberichts (entsprechend der ICH-E3 Guideline³) ist notwendig. Eine Vollpublikation der (zentralen) Ergebnisse in einer referenzierten Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sog. Peer-Review) unterzogen werden, ist vorzusehen.

Zu Absatz (3)

Nähere Bestimmungen bzw. vertragliche Vereinbarungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Ausschreibung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution vor der Beauftragung entsprechend 2. Kapitel § 25 Verfo festgelegt werden. Weiterreichende Konkretisierungen der danach vorliegenden Vorgaben für die Erprobung, die keine Rechte Dritter betreffen, sind der unabhängigen wissenschaftlichen Institution bei deren Erstellung des Studienkonzepts und des darauf beruhenden Studienprotokolls vorbehalten; sie bedürfen der Begründung anhand wissenschaftlicher Maßstäbe.

2.9 Verhältnis zwischen G-BA und wissenschaftlicher Institution

Der G-BA wird die Einhaltung der in der Richtlinie definierten Parameter des Studiendesigns und die Begründungen für die jeweilige Ausgestaltung im Rahmen seiner Beschlussfassung zum Studienprotokoll und während der Durchführung der Studie überprüfen.

3 Würdigung der Stellungnahmen

Der G-BA hat die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ausgewertet. Das Stellungnahmeverfahren ist in der Zusammenfassenden Dokumentation unter Abschnitt B dokumentiert.

Im Beschlussentwurf wurde in § 6 Absatz 3 Satz 2 die Vorgabe einer mindestens einjährigen Nachbeobachtungszeit zugunsten der flexibleren Formulierung „dabei ist eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit zu gewährleisten, um so eine Aussage über eine hinreichende Langzeitwirkung der Intervention, insbesondere hinsichtlich der Symptomschwere und der notwendigen Reinterventionen zu ermöglichen.“ verlassen.

³ ICH (International Committee on Harmonisation) Harmonised Tripartite Guideline. Structure and Content of Clinical Study Report. E3

Im Beschlussentwurf wurde § 6 Absatz 1 Satz 1 wie folgt geändert:

~~„Bei der Erprobungsstudie muss es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie handeln.~~
Die Erprobungsstudie ist als randomisierte, kontrollierte Studie zu konzipieren und durchzuführen. Im Studienkonzept sind wirksame Maßnahmen für eine erfolgreiche Rekrutierung zu benennen. Darüber hinaus ist im Studienkonzept ein geeigneter Zeitpunkt nach Anlaufen der Studie festzulegen, an dem der Rekrutierungsverlauf eine Bewertung erfährt.“

4 Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

5 Schätzung der Studienkosten entsprechend 2. Kapitel § 22 Absatz 2 S. 4 VerFO

Die Fallzahlplanung beruht auf dem ko-primären Endpunkt Symptomschwere, da die hierfür erforderliche Fallzahl sicher größer ist als diejenige zum Nachweis der Überlegenheit anhand des Endpunkts Rückkehr zu normalen Aktivitäten. Für die Schätzung der erforderlichen Fallzahl wurde neben den üblichen Annahmen (Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$; Power von $1-\beta = 90\%$) eine Nichtunterlegenheitsschwelle von 50 Prozentpunkten in der auf dem SSS basierenden Erfolgsrate (Verbesserung von etwa ≥ 25 Punkten im SSS) festgelegt. Annahmen zum erwarteten Effekt beruhten auf den Studien Froeling 2013⁴ und Harding 2008⁵ mit einer Erfolgsrate von 30-40% der MRgFUS-TUF sowie auf der Studie Coyne 2012⁶ mit einer Erfolgsrate von 60-70% für den Vergleichsarm. Die Variation der Effektgrößen führt in verschiedenen Szenarien zu Fallzahlen von rund 80 (angenommene Erfolgsraten: 40% und 60%) oder 180 (30% und 60% bzw. 40% und 70%) Patientinnen.

Gemäß Informationen der Koordinierungszentren für Klinische Studien sind für mittelgroße (100 bis 500 Teilnehmer) und große (> 500 Teilnehmer) Studien bei hohem studienspezifischen Mehraufwand ungefähre Kosten von 3000 bis 5000 € je Teilnehmer einzuplanen. Hierbei sind die direkten Kosten der Studienintervention nicht mit einberechnet. Auf Basis dieser Annahmen lassen sich für die verschiedenen Szenarien Studienkosten von etwa 0,4 Millionen € oder 0,9 Millionen € schätzen.

⁴ Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Kamp J, Maurer MH et al. Midterm results after uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine fibroids. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36(6): 1508-1513.

Froeling V, Meckelburg K, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Kamp J, Maurer MH et al. Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: long-term results. *Eur J Radiol* 2013; 82(12): 2265-2269.

⁵ Harding G, Coyne KS, Thompson CL, Spies JB. The responsiveness of the uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire (UFS-QOL). *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6: 99.

⁶ 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.

6 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
17.09.2015	Plenum	Einleitung des Beratungsverfahrens zur Erprobungs-Richtlinie gemäß § 137e SGB V
12.11.2015	UA MB	Beschluss zur Ankündigung des Beratungsverfahrens im Bundesanzeiger und Freigabe des Fragenkatalogs zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Beratungsverfahrens (gemäß 2. Kapitel § 6 VerfO)
18.11.2015		Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger
25.02.2016	UA MB	Beratung der Ergebnisse der AG (Erprobungs-Richtlinie, Tragende Gründe) Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vor abschließender Entscheidung des G-BA (gemäß 1. Kapitel § 10 VerfO)
12.05.2016	UA MB	Anhörung
25.08.2016	UA MB	<ul style="list-style-type: none">• Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen• Beschluss der Beschlussempfehlung an das Plenum (Erprobungs-Richtlinie, Tragende Gründe, ZD)
24.10.2016/ 02.11.2016		Erneuerung der Finanzierungszusage aufgrund Schätzung der Studienkosten
15.12.2016	Plenum	Beschluss der Erprobungs-Richtlinie
TT.MM.JJJJ		Nichtbeanstandung i.R.d Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V des Bundesministeriums für Gesundheit
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

7 Fazit

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die Richtlinie zur Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms.

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken