



DGGG e.V. • Hausvogteiplatz 12 • 10117 Berlin

Präsident
Prof. Dr. Diethelm Wallwiener
Ärztlicher Direktor
Universitäts-Frauenklinik Tübingen

Repräsentanz der DGGG und
Fachgesellschaften
Hausvogteiplatz 12
D – 10117 Berlin
Telefon: +49 (0) 30 514883333
Telefax: +49 (0) 30 51488344
info@dggg.de
www.dggg.de

DGGG-Stellungnahmensekretariat
Frauenklinik
Universitätsklinikum Erlangen
Universitätsstraße 21-23
91054 Erlangen
Telefon: +49 (0) 9131-85-44063
+49 (0) 9131-85-33507
Telefax: +49 (0) 9131-85-33951
E-Mail: fk-dggg-stellungnahmen@uk-
erlangen.de
www.frauenklinik-uk-erlangen.de

11.01.2016

225. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

für die Einschätzung zur Erprobung Magnetresonanztomographie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (MRgFUS-TUF)

Überlegungen des G-BA zu den Eckpunkten einer Richtlinie auf Erprobung	Einschätzung
<p>Zielsetzung</p> <p>Um den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in die Lage zu versetzen, eine abschließende Bewertung des Nutzens der MRgFUS-TUF durchzuführen, sollen im Wege der Erprobung die hierfür nach den §§ 135 Absatz 1, 137c SGB V i.V.m. den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode gewonnen werden. Die hierfür notwendige Studie soll durch eine unabhängige wissenschaftliche Institution nach Maßgabe dieser Richtlinie entworfen, durchgeführt und ausgewertet werden. Die Ausgestaltung des Studiendesigns ist – soweit nicht im Folgenden näher bestimmt – von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution auf der Basis des</p>	<p>Die DGGG hat als wissenschaftliche Gesellschaft großes Interesse an der Erprobung dieser potenziell nutzenbringenden, nicht-invasiven Intervention mit engem Indikationsspektrum. Grundsätzlich soll die Indikation zur Behandlung wegen symptomatischem Uterus myomatosus durch einen Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe gestellt werden. Dies ist in zahlreichen interdisziplinär mit Vertretern der radiologischen Fachgesellschaft verfassten Stellungnahmen zur Uterusarterienembolisation (UAE) festgehalten worden. Das Studiendesign zur Erprobung der MRgFUS-TUF sollte unter Beteiligung von wissenschaftlichen Vertretern der Frauenheilkunde ausgestaltet werden. Die DGGG benennt auf Anfrage solche Exper-</p>



Überlegungen des G-BA zu den Eckpunkten einer Richtlinie auf Erprobung	Einschätzung
<p>Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse vorzunehmen und zu begründen. Bei der Erstellung des Studienprotokolls sind die Vorschläge der an den Kosten beteiligten Unternehmer zu berücksichtigen; das Wirtschaftlichkeitsprinzip ist zu beachten.</p>	<p>ten. Die Zielsetzung der Richtlinie ist wichtig und wird von der DGGG befürwortet. Die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der MRgFUS-TUF <u>im wissenschaftlich sinnvollen Vergleich zum Goldstandard der Myomektomie</u> sollten gewonnen werden.</p>
<p>Fragestellung Die Erprobung soll der Beantwortung der Frage dienen, ob bei Patientinnen mit symptomatischen und medikamentös nicht ausreichend therapiebaren Uterusmyomen (Population) die MRgFUS-TUF (Intervention) im Vergleich zur Myomektomie (Vergleich) patientenrelevante Vorteile als weniger belastendes Therapieverfahren bei gleichzeitig ebenso guter Symptomlinderung bietet, so dass der Schluss auf einen therapeutischen Nutzen dieser Methode zulässig ist.</p>	<p>Der patientenrelevante Nutzen bei der erfolgreichen Linderung der Symptome (irreguläre Blutungen, unerfüllter Kinderwunsch, Schmerzen, Lebensqualität), müssen im Vordergrund stehen und sind als primäres Studienziel zu formulieren. In der Nutzen-Risiko-Abwägung ist für die Patientinnen der Schweregrad und die Häufigkeit höhergradiger postinterventio-neller Komplikationen von besonderem Interesse. Diese Komplikationen sollten in einem standardisierten Verfahren (z.B. Clavien Dindo, Geburtshilfe Frauenheilkd. 2014 Aug;74(8):752-758) für beide Verfahren erfasst werden. Spätkomplikationen wie venöse Thrombembolien (z. B. VTE im Zusammenhang mit fortbestehendem Myom ohne signifikante Volumenreduktion nach MRgFUS-TUF) sollten über den gesamten Beobachtungszeitraum erfasst werden.</p>
<p>Population (1) In die Erprobungsstudie sollen nur Frauen mit symptomatischen und medikamentös nicht ausreichend therapierbaren Uterusmyomen, die auf dem <i>Symptom Severity Score (SSS)</i> des <i>Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire (UFS-QoL)</i> mindestens einen Punktwert von 40 erzielen, eingeschlossen werden. Die Zahl der therapiebedürftigen Myome darf fünf und das Gesamt-Myom-Volumen 500 mL nicht überschreiten. Die Frauen müssen sowohl für eine Behandlung mit MRgFUS-TUF als auch für eine Myomektomie geeignet sein.</p>	<p>Die Population ist sinnvoll definiert. Die Indikation zur MRgFUS-TUF wird sehr eng gestellt, wegen zahlreicher absoluter und relativer Kontraindikationen der MRgFUS-TUF. Aspekte der präoperativen Unsicherheit hinsichtlich der Dignität des uterinen Tumors sollten Berücksichtigung finden (Positionspapier der DGGG Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015 Feb;75(2):148-164).</p>



Überlegungen des G-BA zu den Eckpunkten einer Richtlinie auf Erprobung	Einschätzung
<p>(2) Die Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. Alter, Komorbiditäten, Vorerkrankungen) sind so festzulegen, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation gemäß Absatz 1 ermöglicht wird.</p>	
<p>Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)</p> <p>(1) Die Studienbehandlung (Intervention) ist die MRgFUS-TUF. Die Behandlung kann auf zwei Therapiesitzungen verteilt werden.</p> <p>(2) Die angemessene Vergleichsintervention ist die offen chirurgische, laparoskopische oder hysteroskopische Myomektomie.</p>	<p>Für die Vergleichsintervention gemäß Absatz 2 kann die Kombination aus 2 Verfahren, evt. auch zweizeitig, erforderlich sein, z. B. die Kombination aus Hysteroresektoskopie und Laparoskopie. Dies sollte für die Vergleichsintervention ebenso möglich sein wie für die Studienintervention.</p>
<p>Endpunkte</p> <p>(1) Primärer Endpunkt ist die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten. Für die Erhebung dieses Endpunkts sind möglichst eindeutige Kriterien festzulegen.</p> <p>(2) Als sekundäre Endpunkte sind jedenfalls die Rate an Patientinnen, die eine a priori als klinisch relevant zu definierende Verringerung im SSS des UFS-QoL erreichen, die Krankenhausverweildauer, Schmerz, unerwünschte Ereignisse, Anzahl an Reinterventionen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Anzahl von Schwangerschaften und Leberdeburten zu erfassen.</p> <p>(3) Die Erhebung weiterer Endpunkte ist jeweils zu begründen.</p>	<p>Da der Nutzen für die Betroffenen in der nachhaltigen Symptomenkontrolle liegt, ist der hier als primärer Endpunkt formulierte als ein sekundärer Endpunkt einzustufen.</p> <p>Primärer Endpunkt soll die Rate an Patientinnen, die nach 12 Monaten eine a priori als klinisch relevant zu definierende Verringerung im SSS des UFS-QoL erreicht haben, sein.</p> <p>Die Krankenhausverweildauer ist durch die Verknüpfung mit den in den DRG-hinterlegten Verweildauern schwer interpretierbar, es sei denn, im Rahmen der Studie erfahren die Leistungserbringer keine wirtschaftlichen Nachteile durch eine Entlassung beispielsweise vor Erreichen der unteren Grenzverweildauer.</p>
<p>Studientyp und Beobachtungszeitraum</p> <p>(1) Bei der Erprobungsstudie muss es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie handeln. Die Studie soll multizentrisch durchgeführt werden.</p> <p>(2) Die Personen, die die Endpunkte erheben, müssen vollständig gegen die Intervention verblindet sein.</p> <p>(3) Bei Studieneinschluss sind insbe-</p>	<p>Das Studiendesign erscheint sinnvoll. Die Verblindung von Personen unter Absatz 2 ist nicht unproblematisch, da die Patientin ihre Behandlungsmethode kennt.</p> <p>Die Nachbeobachtungszeit hinsichtlich des Therapieerfolgs ist besonders wichtig. Da je nach Patientenalter das Rezidivrisi-</p>



Überlegungen des G-BA zu den Eckpunkten einer Richtlinie auf Erprobung	Einschätzung
<p>sondere die Ausgangswerte der Endpunktparameter und die Charakteristika der Patientenpopulation zu erfassen. Weitere Messzeitpunkte sind a priori festzulegen; dabei ist eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit zu gewährleisten, um so eine Aussage über eine hinreichende Langzeitwirkung der Intervention zu ermöglichen.</p>	<p>ko ab 3 Jahren nach der Intervention deutlich steigt, sollten die Kontrollen nach 1, 3 und 5 Jahren erfolgen. (Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Sep;180:35-9)</p>
<p>Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität der Studiendurchführung</p> <p>Es ist sicherzustellen, dass in jedem Studienzentrum die Behandlung gemäß dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung aller erforderlichen anerkannten, nach ethischen und wissenschaftlichen Gesichtspunkten aufgestellten Regeln für die Durchführung von klinischen Studien erfolgt.</p>	<p>Für die Qualität der Studiendurchführung ist die Qualität der durchgeführten Methoden von besonderer Bedeutung. Vorgeesehen sind für die MRgFUS-TUF 7 Krankenhäuser mit der entsprechenden gerätetechnischen Ausstattung ihrer jeweiligen radiologischen Abteilung mit offenbar fallzahlenmäßig großer Expertise. Auf gynäkologisch-operativer Seite sollten entsprechend Kliniken mit wissenschaftlichem Schwerpunkt auf dem Gebiet der Myombehandlung mit hoher Fallzahl und Erfahrung in umfassender gynäkologischer Aufklärung der Patientinnen im Rahmen einer präinterventionellen Sprechstunde als Studienzentren gewonnen werden. Da die MRgFUS-TUF nur an wenigen Krankenhäusern etabliert ist, sollte erwogen werden, Gynäkologische Kliniken an Krankenhäusern ohne Möglichkeit einer MRgFUS-TUF als Studienzentren aufzunehmen.</p>
<p>Anforderungen an die Durchführung, wissenschaftliche Begleitung und Auswertung der Erprobung</p> <p>(1) Die Methoden und Ergebnisse der Erprobungsstudie sind umfassend nach Abschluss der Studie öffentlich zugänglich zu machen. Hierzu sind die Ergebnisse der Erprobung spätestens 3 Monate nach Abnahme des Studienberichtes durch den G-BA von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution zur Veröffentlichung in einer internationalen Fachzeitschrift, deren Beiträge einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess (sog. Peer-Review) unterzogen werden, einzu-</p>	<p>Die DGGG hält diese Anforderungen für sinnvoll.</p>



Überlegungen des G-BA zu den Eckpunkten einer Richtlinie auf Erprobung	Einschätzung
reichen. (2) Nähere Bestimmungen zu Durchführung, wissenschaftlicher Begleitung und Auswertung können im Rahmen der Beauftragung einer unabhängigen wissenschaftlichen Institution entsprechend 2. Kapitel § 25 VerfO vertraglich festgelegt werden.	

Studienkosten und Kostenbeteiligung

Beruhet die technische Anwendung der Methode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts, darf der G-BA einen Beschluss zur Erprobung nur dann fassen, wenn sich die Hersteller dieses Medizinprodukts oder Unternehmen, die in sonstiger Weise als Anbieter der Methode ein wirtschaftliches Interesse an einer Erbringung zulasten der Krankenkassen haben, zuvor gegenüber dem G-BA bereit erklären, die Kosten der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung einschließlich derjenigen zur Erstellung des Studienprotokolls (sog. Studienoverhead; im Folgenden: Overheadkosten) in angemessenem Umfang zu übernehmen (§ 137e Absatz 6 SGB V).

Im Falle der hier zu planenden Studie trifft es zu, dass die technische Anwendung der gegenständlichen Behandlungsmethode maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht.

Der Kostenanteil ist als angemessen anzusehen, wenn die beteiligten Unternehmen jeweils den Anteil der Overheadkosten tragen, welcher auf die Untersuchung der Methode unter Verwendung der von ihnen hergestellten oder angebotenen Medizinprodukte entfällt. Zu diesem Anteil zählen bei Vergleichsstudien auch die (bei mehreren zu vergleichenden Methoden: anteiligen) Overheadkosten bezüglich der Untersuchung der Vergleichsintervention. Beteiligen sich mehrere Unternehmen an der Finanzierung einer Methode, deren technische Anwendung auf dem Einsatz desselben Medizinprodukts beruht, so werden die Overheadkosten nach gleichen Anteilen auf diese Beteiligten verteilt.

Die nach dieser Aufteilung grundsätzlich zu tragenden Kosten können, soweit sie nicht die Kosten zur Erstellung des Studienprotokolls betreffen, auf Antrag ermäßigt werden. Eine solche Ermäßigung ist vorgesehen zum einen für kleine und mittelständische Unternehmen und zum anderen für die Erprobung von Methoden, deren Anwendung auf seltene Erkrankungen beschränkt ist. Die Kostenanteile der übrigen beteiligten Unternehmen bleiben von einer danach verminderten Kostentragung unberührt.



Erste Schätzung der Overheadkosten der Erprobungsstudie	Wie lautet Ihre Einschätzung?																				
<p>Für klinische Studien mittlerer Größe (100 bis 500 Teilnehmer) und hohen Aufwands lässt sich nach Angaben der Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS-Netzwerk) der studienspezifische Mehraufwand in Höhe von etwa 5000 € je Teilnehmer schätzen. Bei großen Studien (> 500 Teilnehmer) liegt er geschätzt bei etwa 3000 € je Teilnehmer.</p> <p>Nach Einschätzung des G-BA bedingt die hier zu planende Studie einen hohen Aufwand je Probandin.</p> <p>Es kann grob angenommen werden, dass etwa 30 % bis 40 % der Patientinnen 12 Monate nach MRgFUS-TUF eine Verbesserung von etwa ≥ 25 Punkten im SSS erreichen, während dies im Vergleichsarm möglicherweise in 60 % bis 70 % der Fall ist. Unter den üblichen Annahmen (Signifikanzniveau 5 %, Power 90 %) ergibt sich, dass zwischen 80 und 676 Patientinnen benötigt werden, um bei den in der nachstehenden Tabelle dargestellten Erfolgsraten nachweisen zu können, dass der Unterschied in den Erfolgsraten kleiner als 50 Prozentpunkte beträgt.</p> <p>Die große Spanne an möglichen Fallzahlen ergibt sich maßgeblich wegen der großen benötigten Fallzahl für Szenario 2a. Dort wird eine Unterlegenheit der Interventionsgruppe gegenüber der Vergleichsgruppe von 40 Prozentpunkten (70 %–30 %) angenommen. Diese Unterlegenheit ist sehr nahe an der Nichtunterlegenheitsschwelle von 50 Prozentpunkten angelegt. Daher ist eine große Fallzahl (und damit hohe Präzision) notwendig, um die Nichtunterlegenheit nachzuweisen.</p> <p>Tabelle: Fallzahlplanung für eine Nichtunterlegenheitsschwelle von 50 Prozentpunkten zu einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ und einer Power von $1-\beta = 90\%$</p> <table border="1" data-bbox="188 1487 979 1812"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Szenario 1a</th> <th>Szenario 1b</th> <th>Szenario 2a</th> <th>Szenario 2b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erfolgsrate in Interventionsgruppe</td> <td>30 %</td> <td>40 %</td> <td>30 %</td> <td>40 %</td> </tr> <tr> <td>Erfolgsrate in Vergleichsgruppe</td> <td>60 %</td> <td>60 %</td> <td>70 %</td> <td>70 %</td> </tr> <tr> <td>Erforderliche Fallzahl n (nach Farrington 1990)</td> <td>174</td> <td>80</td> <td>676</td> <td>174</td> </tr> </tbody> </table> <p>Auf der Basis dieser Annahmen werden die Overheadkosten auf etwa 0,4 Millionen € (Szenario 1b), 0,9 Millionen € (Szenarien 1a und 2b) beziehungsweise 2,0 Millionen € (Szenario 2a) geschätzt.</p>	Parameter	Szenario 1a	Szenario 1b	Szenario 2a	Szenario 2b	Erfolgsrate in Interventionsgruppe	30 %	40 %	30 %	40 %	Erfolgsrate in Vergleichsgruppe	60 %	60 %	70 %	70 %	Erforderliche Fallzahl n (nach Farrington 1990)	174	80	676	174	<p>Die DGGG teilt diese Einschätzung hinsichtlich der Kosten. Als Studienzentren sollten in erster Linie universitäre Non-profit-Einrichtungen mit entsprechender, vorgehaltener Infrastruktur für klinischen Studie avisiert werden.</p> <p>Hinsichtlich der benötigten Studienteilnehmerinnen ist das Szenario 2a realistisch. Aufgrund der hohen Therapieerfolgsrate und der hohen Zufriedenheit der Patientinnen mit dem Standardverfahren der Myomektomie – auch bei peri- und postmenopausalen Patientinnen (Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012 Jun;162(2):192-6) ist von einer Erfolgsrate von mindestens 70% auszugehen. Da die Wahrscheinlichkeit für eine Erfolgsrate von 30% in der Interventionsgruppe hoch ist, sollte von dem Szenario 2a ausgegangen werden.</p>
Parameter	Szenario 1a	Szenario 1b	Szenario 2a	Szenario 2b																	
Erfolgsrate in Interventionsgruppe	30 %	40 %	30 %	40 %																	
Erfolgsrate in Vergleichsgruppe	60 %	60 %	70 %	70 %																	
Erforderliche Fallzahl n (nach Farrington 1990)	174	80	676	174																	



Literaturverzeichnis

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	Radosa MP, Meyberg-Solomayer G, Radosa J, Vorwergk J, Oettler K, Mothes A, Baum S, Juhasz-Boess I, Petri E, Solomayer EF, Runnebaum IB
	TI:	Standardised Registration of Surgical Complications in Laparoscopic-Gynaecological Therapeutic Procedures Using the Clavien-Dindo Classification.
	SO:	Geburtshilfe Frauenheilkd. 2014 Aug;74(8):752-758.
	AU:	Beckmann MW, Juhasz-Böss I, Denschlag D, Gaß P, Dimpfl T, Harter P, Mallmann P, Renner SP, Rimbach S, Runnebaum I, Untch M, Brucker SY, Wallwiener D.
	TI:	Surgical Methods for the Treatment of Uterine Fibroids - Risk of Uterine Sarcoma and Problems of Morcellation: Position Paper of the DGGG.
	SO:	Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015 Feb;75(2):148-164.
	AU:	Radosa MP, Owsianowski Z, Mothes A, Weisheit A, Vorwergk J, Asskaryar FA, Camara O, Bernardi TS, Runnebaum IB.
	TI:	Long-term risk of fibroid recurrence after laparoscopic myomectomy.
	SO:	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Sep;180:35-9.
	AU:	Radosa MP, Winzer H, Mothes AR, Camara O, Diebolder H, Weisheit A, Runnebaum IB.
	TI:	Laparoscopic myomectomy in peri- and post-menopausal women is safe, efficacious and associated with long-term patient satisfaction.
	SO:	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012 Jun;162(2):192-6.
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	



	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Die Stellungnahme wurde von

Herrn Prof. Dr. Ingo Runnebaum, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
Universitätsklinikum Jena

erstellt.

Herzliche kollegiale Grüße

Prof. Dr. Diethelm Wallwiener
Präsident der DGGG e.V.

Prof. Dr. Matthias W. Beckmann
Leitlinienbeauftragter DGGG