



IQWiG-Berichte – Nr. 1386

**Transzervikale
Radiofrequenzablation mit
intrauteriner
Ultraschallführung bei
Uterusmyomen**

2. Addendum zum Auftrag H21-14

Addendum

Auftrag: H22-05
Version: 1.0
Stand: 01.07.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Transzervikale Radiofrequenzablation mit intrauteriner Ultraschallführung bei Uterusmyomen
– 2. Addendum zum Auftrag H21-14

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

25.05.2022

Interne Auftragsnummer

H22-05

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Simone Ohlwein
- Charlotte Guddat
- Julia Kreis
- Stefan Sauerland
- Yvonne Zens

Schlagwörter

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

Keywords

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	iv
Kurzfassung	v
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Bewertung der Inhalte des Studienprotokolls zur Studie SUPERIOR RCT	3
3.1 Darlegung der vorliegenden Informationen zu der Studie	3
3.2 Kommentar und Konsequenz für eine mögliche Erprobungsstudie	5
3.3 Zusammenfassung	10
4 Fazit	12
5 Literatur	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
FAS	Full Analysis Set (vollständiges Analyseset)
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics (Internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtskunde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SSS	Symptom Severity Score
TRFA	transzervikale Radiofrequenzablation (mit intrauteriner Ultraschallführung)
UFS-QoL	Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 25.05.2022 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in Ergänzung des Auftrags H21-14 beauftragt, ein Studienprotokoll zu einer laufenden Studie zu prüfen.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, das Studienprotokoll zur Studie SUPERIOR RCT im Hinblick auf neue Erkenntnisse für das Beratungsverfahren zur Transzervikalen Radiofrequenzablation mit intrauteriner Ultraschallführung (TRFA) bei Uterusmyomen zu überprüfen. Dabei war zu bewerten, ob die Studie grundsätzlich geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der gegenständlichen Methode zu liefern.

Ergebnisse

Die Studie SUPERIOR RCT vergleicht die TRFA mit der laparoskopischen Myomektomie (ggf. kombiniert mit hysteroskopischer Myomektomie) und bildet damit die für den anvisierten Einsatz der TRFA primär relevante Fragestellung ab. Sofern man den zukünftigen Einsatz der TRFA auch als mögliche Alternative zur (alleinig) hysteroskopischen Myomektomie sieht, wäre jedoch eine zusätzliche Studie zum Vergleich der TRFA mit der hysteroskopischen Myomektomie weiterhin erforderlich.

Die SUPERIOR RCT untersucht allerdings die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten als alleinigen primären Endpunkt, ohne die Fallzahlplanung zusätzlich auf einen Endpunkt zur Therapiewirksamkeit in einer für den Nutzen maßgeblichen Endpunktkategorie (Symptome oder gesundheitsbezogene Lebensqualität) auszurichten. Im Rahmen einer Nutzenbewertung wäre es jedoch wichtig, dass auch eine mindestens vergleichbare Symptom- / Lebensqualitätsverbesserung (im Sinne einer Nichtunterlegenheit) nachgewiesen wird. Zur Auswertung des Endpunkts Symptomschwere wäre die anvisierte Fallzahl von 132 Patientinnen (oder nur 60 Patientinnen nach Interimsanalyse) erwartbar zu klein, um im Rahmen der Studie eine Nichtunterlegenheit für diesen Endpunkt nachzuweisen. Wie bereits in H21-14 skizziert, wird hierfür eine Fallzahl in einer Größenordnung von ca. 250 Patientinnen als notwendig erachtet. Unter der Annahme, dass die Daten aus der SUPERIOR RCT für eine spätere Gesamtbewertung im Sinne einer Metaanalyse herangezogen werden können, ergibt sich die Option, die geplante Erprobungsstudie mit einer entsprechend geringeren Fallzahl durchzuführen.

Fazit

Die SUPERIOR RCT ist wahrscheinlich nicht geeignet, eine Erprobungsstudie zu ersetzen.

Insofern erscheint es weiterhin erforderlich, TRFA und laparoskopische Myomektomie in einer Erprobungsstudie zu vergleichen. Allerdings lässt sich die Fallzahl für die Erprobungsstudie im Vergleich zur initialen Planung reduzieren, da für einen zukünftigen Nutznachweis sehr wahrscheinlich die Ergebnisse der SUPERIOR RCT und der Erprobungsstudie metaanalytisch zusammengefasst werden können.

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in einem Beschluss nach § 137h SGB V festgestellt, dass für die Transzervikale Radiofrequenzablation mit intrauteriner Ultraschallführung (TRFA) bei Uterusmyomen weder der Nutzen noch die Schädlichkeit oder Unwirksamkeit als belegt anzusehen sind, und ein Beratungsverfahren zu einer Erprobungs-Richtlinie eingeleitet (Beschluss vom 18.03.2022 [1]). Darüber hinaus hatte der G-BA das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.03.2022 mit einer systematischen Erfassung und Bewertung der Evidenz zu dieser Methode im Rahmen eines Addendums beauftragt [2].

In Ergänzung hierzu hat der G-BA das IQWiG mit Schreiben vom 25.05.2022 mit der Erstellung eines weiteren Addendums beauftragt, da dem G-BA ein Studienprotokoll [3] einer laufenden Studie zur gegenständlichen Methode übermittelt worden war.

Gegenstand der Beauftragung war, das übermittelte Studienprotokoll im Hinblick auf neue Erkenntnisse für das Beratungsverfahren über eine Richtlinie zur Erprobung der Methode

- TRFA mit intrauteriner Ultraschallführung bei Uterusmyomen

zu überprüfen. Dabei sollte insbesondere geprüft werden, ob die laufende Studie geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der gegenständlichen Methode zu liefern.

Im Rahmen der §-137h-Bewertung H21-14 [4] konnten zur Bewertung des Nutzens keine Studien herangezogen werden. Die vorgelegten Fallserien FAST-EU [5-12], SONATA [12-17], OPEN [18,19], SAGE [20,21] und Garza-Leal 2011 [22] wurden aufgrund ihrer Evidenzstufe für die Bewertung gemäß § 137h zur ergänzenden Sichtung auf Schädlichkeit herangezogen.

Neben den abgeschlossenen Studien wurde im Übermittlungsformular [23] eine zum damaligen Zeitpunkt in Planung befindliche Studie genannt – die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) SUPERIOR RCT (Sonata uterine preserving treatment compared to myomectomy for time to recovery randomized controlled trial) – sowie eine Studiensynopse [24] hierzu eingereicht (vergleiche Tabelle 1 sowie Abschnitte 2.3.1 und 2.3.2 in der §-137h-Bewertung H21-14).

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, das Studienprotokoll zur Studie SUPERIOR RCT im Hinblick auf neue Erkenntnisse für das Beratungsverfahren zur TRFA bei Uterusmyomen zu überprüfen. Dabei war zu bewerten, ob die Studie grundsätzlich geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der gegenständlichen Methode zu liefern.

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

3 Bewertung der Inhalte des Studienprotokolls zur Studie SUPERIOR RCT

Dem G-BA wurde zur Studie SUPERIOR RCT das 30-seitige Studienprotokoll [3] ohne Anhänge übermittelt, auf welches sich die folgenden Kapitel primär beziehen. Zuvor waren im Rahmen des §-137h-Bewertungsverfahrens bereits Angaben zu einer möglichen Erprobungsstudie gemacht [23] sowie die Studiensynopse [24] der zu diesem Zeitpunkt in Planung befindlichen Studie eingereicht worden. Mittlerweile ist für die SUPERIOR RCT zudem ein Registereintrag veröffentlicht [25]. Die im Folgenden in Klammern genannten Kapitel- bzw. Abschnittsnummern beziehen sich jeweils auf die entsprechenden Passagen im Studienprotokoll.

3.1 Darlegung der vorliegenden Informationen zu der Studie

Studienziel

Gemäß Studienprotokoll soll im Rahmen der Studie geprüft werden, ob bei der Behandlung von symptomatischen Uterusmyomen die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten, die den primären Endpunkt darstellt, nach einer TRFA kürzer ist als nach einer Myomektomie (Kapitel 5 und Abschnitt 8.1). Zusätzlich soll die Studie Daten zur Beschreibung weiterer Endpunkte zum Vergleich der beiden Behandlungsmethoden erheben (Kapitel 5). Bei der Vergleichsintervention handelt es sich um eine laparoskopische Myomektomie, ggf. in Verbindung mit einer hysteroskopischen Myomektomie (Abschnitt 12.5).

Studientyp

Bei der SUPERIOR RCT handelt es sich gemäß den Angaben im Studienprotokoll um eine monozentrische randomisierte kontrollierte Studie (Kapitel 10). Patientinnen werden im Verhältnis 1:1 auf die 2 Studienarme randomisiert. Angaben zur Verblindung werden im Studienprotokoll nicht gemacht. Laut Studienregistereintrag werden „Prüfarzt/Therapeut“, nicht jedoch „Patient/Proband“ oder „Beurteiler“, verblindet.

Studienpopulation

Gemäß Angaben im Studienprotokoll sollen Patientinnen von 18 bis 50 Jahren eingeschlossen werden, die unter symptomatischen Uterusmyomen verbunden mit einer starken Menstruationsblutung leiden und eine uteruserhaltende Myombehandlung anstreben (Abschnitt 12.1). Darüber hinaus sollen die Patientinnen bis zu 10 nicht gestielte Myome mit einer Größe < 8 cm aufweisen. Weiteres Einschlusskriterium ist die Geeignetheit für eine Myombehandlung mittels TRFA aus Sicht des behandelnden medizinischen Personals bzw. die Geeignetheit für eine Behandlung mittels laparoskopischer Myomektomie – allein oder in Kombination mit einer hysteroskopischen Myomektomie. Als Ausschlusskriterium wird u. a. eine fehlende Eignung für die Studie, z. B. aufgrund von Komorbiditäten oder Schwangerschaft, genannt.

Intervention und Vergleichsintervention

Im Studienprotokoll wird die TRFA als Prüfindervention benannt (Abschnitt 12.5). Das Verfahren wird mittels Behandlungsgerät, das aus einem wiederverwendbaren Ultraschallkopf

und einem Radiofrequenzablations-Gerät zum Einmalgebrauch zusammensetzt ist, durchgeführt. Der Eingriff erfolgt unter Vollnarkose und nach Dilatation der Zervix. Unter Software-Steuerung und mittels intrauteriner Ultraschallbildgebung wird ein Myom lokalisiert, der zu behandelnde Bereich (einschließlich thermischer Sicherheitsgrenze) definiert und anschließend ablatiert. Nach der Ablationsprozedur können je nach Bedarf nichtsteroidale, antientzündliche Medikamente verabreicht werden.

Die der Vergleichsintervention zugeteilten Patientinnen werden gemäß Studienprotokoll mittels laparoskopischer Myomektomie per Standard-Operationstechnik behandelt (Kapitel 10 und Abschnitt 12.5). Unter anderem wird beschrieben, dass 3 bis 4 Einschnitte einer Länge von jeweils ca. 3 bis 10 mm im Bereich des Nabels und Unterbauches nötig sind, um Laparoskop und chirurgische Instrumente via Trokar einzuführen. Je nach Größe der Myome werde ein laparoskopischer Power-Morcellator (mit oder ohne Gewebebeutel) eingesetzt. Bei Vorhandensein zusätzlicher submuköser Myome soll im gleichen Eingriff eine hysteroskopische Myomektomie erfolgen. Bei der hysteroskopischen Myomektomie soll ein Hysteroskop in die Endometriumhöhle eingeführt werden und das Myomgewebe mittels bipolarer elektrochirurgischer Schlinge reseziert werden. Der laparoskopische (ggf. kombiniert mit hysteroskopischem) Eingriff soll unter Vollnarkose erfolgen. Im Anschluss benötigen die Studienteilnehmerinnen Schmerztherapeutika (üblicherweise nicht steroidale Antiphlogistika).

Endpunkte

Die SUPERIOR RCT soll gemäß den Angaben des Studienprotokolls die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten als primären Endpunkt erfassen (Kapitel 5, 8). Als weitere Endpunkte sind u. a. Symptomschwere, gesundheitsbezogene Lebensqualität, chirurgische Reinterventionen, die Dauer des Krankenhausaufenthalts und (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse aufgeführt. Zu den Endpunkten werden die entsprechenden Instrumente zur Erhebung benannt, auf Fragebögen oder Formulare (sogenannte „Case Report Forms [CRF]“) im Anhang verwiesen, sowie Erhebungszeiträume spezifiziert (Kapitel 7, 13). Die Symptomschwere wird mittels Symptom Severity Score (SSS) unter Verwendung des Uterine Fibroid Symptom Quality of Life Questionnaire (UFS-QOL) erhoben.

Die folgenden Visiten sind für die Erhebung von Endpunkten vorgesehen:

- Visite zu Studieneintritt (Baseline), u. a. zur Erfassung der Symptomschwere und gesundheitsbezogenen Lebensqualität,
- Behandlungsvisite, u. a. zur Erfassung der Dauer des Krankenausufenthalts und (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse,
- Post-OP-Visite, u. a. zur Erfassung (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse und zur Erfassung der Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten mittels Fragebogen (im Anschluss an die Entlassung täglich auszufüllen bis zum Zeitpunkt der Post-OP- Visite bzw. bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten),

- 6- und 12 Monats-Visiten, u. a. zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Symptomschwere, (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse und von Lebendgeburten.

Fallzahl- und Studienplanung

Gemäß Studienprotokoll sollen mindestens 120 Patientinnen (mindestens 60 pro Behandlungsgruppe) entsprechend ihrer Randomisierung behandelt werden (Kapitel 9). Auf Basis dieser Fallzahl resultiere eine Power von 93,5 % unter der Annahme, dass Patientinnen nach einer TRFA im Mittel 2 Tage eher zu normalen Aktivitäten zurückkehren können als Patientinnen nach einer Myomektomie und dass die entsprechende Standardabweichung 3 Tage beträgt. Darüber hinaus sei eine Interimsanalyse, nachdem 50 % der vorgesehenen Patientinnen (mindestens 30 pro Behandlungsgruppe) im Hinblick auf den primären Endpunkt untersucht wurden, bei der Planung berücksichtigt worden (Kapitel 9, 21). Angaben zum Zweck der Interimsanalyse liegen nicht vor. Um das globale Testniveau von 5 % einzuhalten, wird für die Zwischenauswertung ein Signifikanzniveau von 0,031 und für die finale Analyse ein Signifikanzniveau von 0,028 angesetzt (Pocock Spending Function). Um eine Drop-out-Quote von 10 % und Abweichungen von der zugewiesenen Behandlung zu berücksichtigen, sollen laut Studienprotokoll mindestens 132 Patientinnen (mindestens 66 pro Behandlungsgruppe) eingeschlossen werden (Kapitel 9, 10).

Die Studie soll am Universitätszentrum Tübingen durchgeführt werden und ist auf eine Gesamtdauer von etwa 30 Monaten ausgelegt, einschließlich 18 Monaten Rekrutierung und 12 Monaten Nachbeobachtung (Kapitel 9). Ausgehend davon, dass laut Studienregistereintrag die erste Patientin Anfang Juni 2022 eingeschlossen wurde, dürfte mit Studienergebnissen ab Anfang 2025 zu rechnen sein, sofern nicht die Studie nach der Zwischenauswertung abgebrochen wird.

Statistische Auswertung

Im Studienprotokoll werden für den primären Endpunkt Angaben zur statistischen Auswertung gemacht.

3.2 Kommentar und Konsequenz für eine mögliche Erprobungsstudie

Studienziel

Im Rahmen der §-137h-Bewertung waren, ausgehend vom angefragten Anwendungsgebiet, das Myome der Typen 1, 2, 3, 4, 5, 6 oder 2–5 der Internationalen Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe (FIGO) umfasste, vom IQWiG 2 Erprobungsstudien vorgeschlagen worden, zur Beantwortung der folgenden Fragestellungen:

- Fragestellung 1: Weist die TRFA bei Patientinnen mit Indikationsstellung zu einer laparoskopischen Myomektomie – allein oder in Verbindung mit einer hysteroskopischen

Myomektomie – einen patientenrelevanten Nutzen gegenüber der bisherigen Versorgung auf?¹

- Fragestellung 2: Weist die TRFA bei Patientinnen mit Indikationsstellung zu einer hysteroskopischen Myomektomie einen patientenrelevanten Nutzen gegenüber der bisherigen Versorgung auf?

Die SUPERIOR RCT untersucht den Vergleich TRFA versus laparoskopische Myomektomie (ggf. in Verbindung mit einer hysteroskopischen Myomektomie). Dabei ist zu beachten, dass eine Übertragung der Ergebnisse der SUPERIOR RCT auf den Vergleich TRFA versus alleiniger hysteroskopischer Myomektomie nicht möglich ist und somit die Studie keine Aussagen erlauben wird zur TRFA als möglicher Behandlungsalternative zur hysteroskopischen Myomektomie.

Grundsätzlich ist der Vergleich TRFA versus laparoskopische Myomektomie für die Versorgung der relevantere, da davon auszugehen ist, dass in der Praxis primär diese durch eine TRFA ersetzt werden soll, denn hier ergibt sich durch die TRFA der Vorteil, Inzisionen zu vermeiden. Sofern der G-BA den Ersatz der hysteroskopischen Myomektomie durch die TRFA als nicht relevant für die Bewertung der Methode erachtet, ist die vorgeschlagene Erprobungsstudie zu diesem Vergleich (TRFA versus hysteroskopische Myomektomie; Fragestellung 2) obsolet.

In Übereinstimmung mit der vom IQWiG vorgeschlagenen Erprobungsstudie wird in der SUPERIOR-Studie die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten als primärer Endpunkt gewählt, um die Überlegenheit der TRFA gegenüber der laparoskopischen Myomektomie nachzuweisen. Ein relevanter Unterschied besteht allerdings darin, dass in der vom IQWiG skizzierten Erprobungsstudie zum Vergleich der TRFA gegenüber der laparoskopischen Myomektomie vorgeschlagen wurde, auch die Therapiewirksamkeit in den für den Nutzen maßgeblichen Endpunktkategorien (Symptome bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität) als koprimären Endpunkt zu bewerten. Denn im Rahmen einer Nutzenbewertung wäre es wichtig, dass auch eine mindestens vergleichbare Symptom- / Lebensqualitätsverbesserung (im Sinne einer Nichtunterlegenheit) nachgewiesen wird.

Vor diesem Hintergrund war vom IQWiG vorgeschlagen worden, im Rahmen einer Erprobungsstudie als weitere Studienhypothese eine Nichtunterlegenheitsfragestellung zu untersuchen: Die TRFA sollte hinsichtlich der Verbesserung der Symptomschwere (z. B. erhoben mittels SSS [26] des UFS-QoL) der laparoskopischen Myomektomie nicht unterlegen sein. In den Eckpunkten der vom IQWiG skizzierten Erprobungsstudie war eine hierarchische Anordnung der Bewertung vorgeschlagen worden: Sofern in einem 1. Schritt die Überlegenheit bezüglich der Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten gezeigt werden könnte, gälte es

¹ Zur sprachlichen Vereinfachung werden im Folgenden unter der Bezeichnung laparoskopische Myomektomie sowohl die alleinige laparoskopische wie auch die kombinierte Behandlung mit einer hysteroskopischen Myomektomie verstanden.

in einem 2. Schritt, mindestens die Nichtunterlegenheit der TRFA gegenüber der laparoskopischen Myomektomie bezüglich der Symptomschwere nachzuweisen. Durch diese hierarchische Anordnung wäre sichergestellt, dass der Nichtunterlegenheitsnachweis (anhand Symptomschwere) nicht ohne vorherige, erfolgreiche Prüfung der Überlegenheit (anhand Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten) erfolgen kann.

Da im Rahmen der SUPERIOR RCT der Endpunkt Symptomschwere erhoben wird, ist es zwar grundsätzlich möglich, dass die Studie auch Aussagen zur Symptomschwere unter der TRFA im Vergleich zur laparoskopischen Myomektomie erlauben wird. Allerdings begrenzt die geplante Fallzahl voraussichtlich die Aussagekraft der Studie zu diesem Endpunkt (vgl. Ausführungen unten unter „Fallzahl- und Studienplanung“).

Studientyp

Im Studienprotokoll werden keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz gemacht. Spezifizierungen hierzu wären allerdings für eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studienergebnisse im Rahmen einer Nutzenbewertung wichtig.

Wie oben beschrieben, enthält das Studienprotokoll ebenfalls keine Angaben zu den geplanten Maßnahmen zur Verblindung. In dem Übermittlungsformular gemäß §137h [23] war zu der Studie dargestellt worden, dass eine Verblindung weder auf Patientinnen-Ebene noch bei den behandelnden Personen erfolgen könne, mit dem Zusatz: „Ggf. ist eine verblindete Auswertung der gesammelten Ergebnisse möglich“ [S. 109].

Die Verblindung der Operateurinnen und Operateure ist aus nachvollziehbaren Gründen nicht möglich. Einer Verblindung der Patientinnen stehen die unterschiedlichen Zugangswege bei den beiden Behandlungsmethoden und die mit dem laparoskopischen Zugang verbundenen Inzisionen entgegen. Es ist anhand der vorliegenden Unterlagen unklar, was mit dem Eintrag im Studienregister [25] gemeint ist, dass der „Prüfarzt/Therapeut“ verblindet sei, obwohl doch die Laparoskopiewunden auch postinterventionell eine Verblindung sehr erschweren. Denkbar wäre, dass eine verblindete Erfassung von Endpunkten geplant ist. Dies erscheint jedoch mehrheitlich nicht möglich, da die zentralen Endpunkte von der Patientin selbst berichtet werden. Die Angaben im Übermittlungsformular deuten hingegen darauf hin, dass eine Verblindung bei der Auswertung der Daten erfolgen könnte. Insgesamt bedürfen auch die Angaben zur Verblindung einer Konkretisierung.

Studienpopulation

Im Studienprotokoll ist – im Unterschied zu Publikationen zu anderen Studien in diesem Feld, z. B. FAST-EU, SONATA – nicht genau angegeben, welche Uterusmyom-Typen im Rahmen der Studie behandelt werden sollen, im Speziellen hinsichtlich ihrer Lage, z. B. gemäß FIGO-Klassifikation oder übergeordneter Kategorien (submukös, intramural, subserös oder transmural). Es ist allerdings davon auszugehen, dass im Rahmen einer Publikation oder eines Abschlussberichts zu der Studie konkretisiert wird, welche Myome im Rahmen der Studie behandelt wurden.

Intervention und Vergleichsintervention

Die Beschreibung der Intervention im Studienprotokoll entspricht den Angaben in der Gebrauchsanweisung. Die Wahl der Vergleichsintervention ist oben im Abschnitt „Studienziel“ kommentiert.

Es bleibt im Hinblick auf die Intervention auf Basis der vorliegenden Unterlagen unklar, warum im Rahmen der TRFA-Behandlung grundsätzlich eine Vollnarkose angewendet wird. In 2 früheren Studien (FAST-EU, SONATA) lag der Anteil an Patientinnen mit Vollnarkose unter der TRFA-Behandlung bei 32 % [5] bzw. 50 % [27]. Laut Gebrauchsanweisung ist eine Vollnarkose nicht regelhaft vorgesehen [27].

Endpunkte

In Ergänzung zu den Ausführungen zu Endpunkten im Abschnitt zum Studienziel sind in Hinblick auf geplante Endpunkterhebung folgende Punkte ergänzend zu beachten:

Der primäre Endpunkt Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten (Return to Normal Activities) wird offenbar mittels des Fragebogens „Treatment Recovery Questionnaire“ erhoben. Anscheinend werden mit diesem Fragebogen auch weitere Endpunkte erfasst (Zeit bis zur Rückkehr zur Arbeit, zur Wiederaufnahme des normalen Stuhlgangs, zur Wiederaufnahme der normalen Harnfunktion sowie zur Wiederaufnahme einer normalen Ernährung). Dieser Fragebogen soll zum Zeitpunkt der Entlassung an die Patientinnen ausgeteilt und während der Erholungsphase täglich ausgefüllt werden bis zur vollständigen Genesung, spätestens jedoch bis zum Post-OP-Erhebungszeitpunkt. Da zu diesem Fragebogen keine weiteren Informationen vorliegen, bleibt unklar, ob er den Anforderungen an ein validiertes Messinstrument entspricht.

Der Endpunkt Krankenhausverweildauer wird laut Studienprotokoll in der Weise erhoben, dass die Dauer erfasst wird von Beginn der Behandlung bis zu dem Zeitpunkt, an dem die Patientin nach Einschätzung des Arztes bzw. der Ärztin entlassen werden *könnte*. Begründet wird dies damit, dass die tatsächliche Entlassung von administrativen / versicherungstechnischen Erfordernissen beeinflusst werde (Kapitel 7). Allerdings ist für Patientinnen die tatsächliche Krankenhausverweildauer relevant und sollte deswegen auch ausgewertet werden.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse lässt sich dem Studienprotokoll entnehmen, dass offenbar nur geräte- bzw. verfahrensbezogene (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse erhoben und ausgewertet werden sollen (Abschnitt 15.2.). Adäquat hingegen wäre es, alle (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse auszuwerten, unabhängig von der vermuteten Genese.

Problematisch ist, dass sich der vorgesehene Zeitpunkt für die Post-OP-Erhebung zwischen den Studienarmen unterscheidet: Nach einer TRFA ist dieser 30 Tage (± 7 Tage) nach dem Eingriff vorgesehen, nach einer laparoskopischen Myomektomie 45 Tage (± 7 Tage) nach dem Eingriff (Kapitel 13). Im Rahmen der Post-OP-Erhebung werden u. a. auch Daten zu Reinterventionen und unerwünschten Ereignissen erhoben. Um eine systematische Verzerrung durch die

unterschiedlich lange Nachbeobachtung zu vermeiden, werden für beide Studienarme einheitliche Post-OP-Erhebungszeitpunkte empfohlen.

Fallzahl- und Studienplanung

Die Fallzahlplanung der Studie ist ausgerichtet auf den primären Endpunkt Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten. Die im Studienprotokoll angegebene Fallzahl erscheint nicht ausreichend, um mit hinreichender Power die Nichtunterlegenheit hinsichtlich der Symptomschwere nach 12 Monaten nachzuweisen. Hierfür wäre eine deutlich höhere Fallzahl (in einer Größenordnung von etwa 250 Patientinnen²) erforderlich, als für die SUPERIOR-Studie geplant ist (mindestens 132 Patientinnen).

Bei der gemäß Studienprotokoll anvisierten Fallzahl von 132 Patientinnen hätte die SUPERIOR RCT bei ansonsten gleichbleibenden Annahmen zur erwarteten Symptomverbesserung sowie zum Signifikanzniveau und zur Nichtunterlegenheitsgrenze lediglich eine Power von 66 %, um eine Nichtunterlegenheit bezüglich der Symptomschwere nachzuweisen.

Wie oben beschrieben, ist laut Studienprotokoll zudem eine Interimsanalyse geplant, nachdem für mindestens 60 Patientinnen der primäre Endpunkt (also Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten) erhoben wurde. Es wird aus dem Studienprotokoll nicht klar, ob aufgrund der Interimsanalyse ggf. die Studie vorzeitig beendet werden soll. Zwar ist davon auszugehen, dass auch in diesem Fall für die bis dahin eingeschlossenen Patientinnen die Erhebung der 6- und 12-Monats-Daten zu den sekundären Endpunkten erfolgen würde. Die Power wäre dann jedoch noch deutlich geringer.

In der Konsequenz scheint es deshalb weiterhin erforderlich, eine Erprobungsstudie durchzuführen. Diese sollte – im Unterschied zur SUPERIOR RCT – multizentrisch angelegt sein, um die Rekrutierung zu fördern.

Allerdings lässt sich die Fallzahl für die Erprobungsstudie im Vergleich zur initialen Planung reduzieren, da für einen zukünftigen Nutznachweis sehr wahrscheinlich die Ergebnisse der SUPERIOR RCT und der Erprobungsstudie metaanalytisch zusammengefasst werden können: Unter der Annahme, dass die Daten aus der SUPERIOR RCT für eine spätere Gesamtbewertung im Sinne einer Metaanalyse herangezogen werden können, ergibt sich die Option, die Fallzahl der geplanten Erprobungsstudie von etwa 250 Patientinnen um 60 Patientinnen (im Falle eines vorzeitigen Studienabbruchs) oder 130 Patientinnen zu reduzieren.

² Diese Schätzung basierte auf folgenden Faktoren: Entsprechend klinischer Evidenz [26] wird eine Verbesserung von ≥ 25 Punkten im SSS nach 12 Monaten als relevant erachtet. Eine Symptomverbesserung wird bei ca. 60 % der Patientinnen mit einer laparoskopischen Myomektomie und bei ca. 65 % der Patientinnen mit einer TRFA erwartet. Als Nichtunterlegenheitsgrenze werden 15 Prozentpunkte vorgeschlagen. Für das einseitig formulierte Testproblem wurden übliche statistische Annahmen mit einem Signifikanzniveau von 2,5 % und einer Power von 90 % getroffen.

Statistische Auswertung

Im Studienprotokoll werden Ausführungen zur geplanten statistischen Analyse lediglich für den primären Endpunkt vorgenommen, obwohl scheinbar auch statistische Testungen für weitere Endpunkte vorgesehen sind (Kapitel 21). Adäquat wäre eine Vorab-Festlegung der geplanten Auswertungen auch für die sekundären Endpunkte.

Laut Studienprotokoll sollen für die Auswertungen die „Full Analysis Set (FAS)-Population“ bzw. die „Safety-Population“ herangezogen werden; letztere bei Auswertung der unerwünschten Ereignisse. Das vollständige Analyseset, d. h. die FAS-Population, umfasst hier lediglich die Patientinnen, die gemäß Randomisierung behandelt worden sind. Die Safety-Population umfasst alle Patientinnen, die eine Behandlung erhalten haben, jedoch erfolgt die Auswertung gemäß der tatsächlich erhaltenen und nicht der zugewiesenen Behandlung. Je nachdem, wie groß der Anteil von Patientinnen sein wird, die nicht gemäß Randomisierung behandelt werden, kann durch die Betrachtung dieser Populationen das Intention to treat (ITT)-Prinzip in zu großem Maße verletzt werden.

Generell ist zu empfehlen, die Patientinnen gemäß ihrer Randomisierung auszuwerten, unabhängig davon, ob bzw. wie sie im Anschluss behandelt wurden. Auswertungen, die auf den oben beschriebenen Populationen (FAS und Safety-Population) basieren, können als Sensitivitätsanalysen dienen.

In diesem Zusammenhang ist auch kritisch anzumerken, dass gemäß Studienprotokoll (Abschnitt 12.4) eine Patientin erst dann als eingeschlossen gilt, wenn ihre Einverständniserklärung vorliegt, alle Ein- und Ausschlusskriterien geprüft wurden und ein Versuch unternommen wurde, ein anvisiertes Myom zu behandeln. Im Hinblick auf letzteres Kriterium – dem Versuch, ein Myom zu behandeln – besteht ebenfalls die Gefahr, dass mit Anwendung dieses Kriteriums das ITT-Prinzip verletzt wird. Daher sollte im Rahmen der Studienplanung und -durchführung beachtet werden, dass die Studienteilnehmerinnen als in die Studie eingeschlossen gelten, sobald sie einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden.

Darüber hinaus fehlen Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten. Fehlen zu viele Werte in einer Auswertung, kann dies zu einem hohen Verzerrungspotenzial des Ergebnisses führen oder sogar dazu, dass eine Auswertung nicht mehr verwendbar ist. Hier wären beispielsweise Sensitivitätsanalysen unter Verwendung geeigneter Ersetzungsstrategien denkbar, um dem entgegenzuwirken.

3.3 Zusammenfassung

Die Studie SUPERIOR RCT vergleicht die TRFA mit der laparoskopischen Myomektomie (ggf. kombiniert mit hysteroskopischer Myomektomie) und bildet damit die für den anvisierten Einsatz der TRFA primär relevante Fragestellung ab. Sofern man den zukünftigen Einsatz der TRFA auch als mögliche Alternative zur (alleinig) hysteroskopischen Myomektomie sieht, wäre jedoch eine zusätzliche Studie zum Vergleich der TRFA mit der hysteroskopischen Myomektomie weiterhin erforderlich.

Die SUPERIOR RCT untersucht allerdings die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten als alleinigen primären Endpunkt, ohne die Fallzahlplanung zusätzlich auf einen Endpunkt zur Therapiewirksamkeit in einer für den Nutzen maßgeblichen Endpunktkategorie (Symptome oder gesundheitsbezogene Lebensqualität) auszurichten. Im Rahmen einer Nutzenbewertung wäre es jedoch wichtig, dass auch eine mindestens vergleichbare Symptom- / Lebensqualitätsverbesserung (im Sinne einer Nichtunterlegenheit) nachgewiesen wird. Zur Auswertung des Endpunkts Symptomschwere wäre die anvisierte Fallzahl von 132 Patientinnen (oder nur 60 Patientinnen nach Interimsanalyse) erwartbar zu klein, um im Rahmen der Studie eine Nichtunterlegenheit für diesen Endpunkt nachzuweisen. Wie bereits in H21-14 skizziert, wird hierfür eine Fallzahl in einer Größenordnung von ca. 250 Patientinnen als notwendig erachtet. Unter der Annahme, dass die Daten aus der SUPERIOR RCT für eine spätere Gesamtbewertung im Sinne einer Metaanalyse herangezogen werden können, ergibt sich die Option, die geplante Erprobungsstudie mit einer entsprechend geringeren Fallzahl durchzuführen.

4 Fazit

Die SUPERIOR RCT ist wahrscheinlich nicht geeignet, eine Erprobungsstudie zu ersetzen.

Insofern erscheint es weiterhin erforderlich, TRFA und laparoskopische Myomektomie in einer Erprobungsstudie zu vergleichen. Allerdings lässt sich die Fallzahl für die Erprobungsstudie im Vergleich zur initialen Planung reduzieren, da für einen zukünftigen Nutznachweis sehr wahrscheinlich die Ergebnisse der SUPERIOR RCT und der Erprobungsstudie metaanalytisch zusammengefasst werden können.

5 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über das Bewertungsergebnis nach §137h Absatz 1 Satz 4 SGB V: Transzervikale Radiofrequenzablation mit intrauteriner Ultraschallführung bei Uterusmyomen [online]. 2022 [Zugriff: 30.05.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5355/2022-03-18_137h_BVh-21-004_TRFA-Uterusmyome.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Transzervikale Radiofrequenzablation mit intrauteriner Ultraschallführung bei Uterusmyomen; Addendum zum Auftrag H21-14 [online]. 2022 [Zugriff: 15.06.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/h22-03_transzervikale-radiofrequenzablation-bei-uterusmyomen_addendum-zum-auftrag-h21-14_v1-0.pdf.
3. Brucker S. Sonata Uterine Preserving TrEatment CompaRed to Myomectomy for Time to Recovery Randomized Controlled Trial (SUPERIOR RCT) [unveröffentlicht]. 2022.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Transzervikale Radiofrequenzablation mit intrauteriner Ultraschallführung bei Uterusmyomen; Bewertung gemäß § 137h SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 15.06.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/h21-14_transzervikale-radiofrequenzablation-bei-uterusmyomen_bewertung-137h-sgb-v_v1-0.pdf.
5. 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>.
6. Gynesonics. Fibroid Ablation Study (FAST-EU) [online]. 2015 [Zugriff: 08.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01226290>.
7. Bongers M, Brölmann H, Gupta J et al. Transcervical, intrauterine ultrasound-guided radiofrequency ablation of uterine fibroids with the VizAblate 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>.
8. 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>.
9. 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>.

10. 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>.
11. 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>.
12. 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>.
13. Gynesonics. Sonography Guided Transcervical Ablation of Uterine Fibroids (SONATA) [online]. 2020 [Zugriff: 02.06.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02228174>.
14. 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>.
15. 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>.
16. 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>.
17. 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>.
18. 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>.
19. 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>.
20. 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>.
21. Gynesonics. Transcervical Radiofrequency Ablation of Uterine Fibroids Global Registry (SAGE) [online]. 2021 [Zugriff: 02.06.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03118037>.

22. 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>.
23. 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) [online]. 2021 [Zugriff: 02.06.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/123-1367-171/Informationsuebermittlung_TRFA-Uterusmyome_BVh-21-004.pdf.
24. 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.
25. Forschungsinstitut für Frauengesundheit. Sonata - Uterus-erhaltende Behandlung im Vergleich zur Myomektomie für die Zeit bis zur Genesung - Randomisierte, kontrollierte Studie [online]. 2022 [Zugriff: 22.06.2022]. URL: https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=trial.HTML&TRIAL_ID=DRKS00028847.
26. 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>.
27. Gynesonics. Sonata System 2.2 für die transzervikale Myomablation; Gebrauchsanweisung mit Technik-Anhang. 2021.